***Лекция* 9**

**Иммунный ответ, его виды (клеточный и гуморальный) и механизмы. Кооперация иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе. Реакции иммунного ответа. Продукция антител, иммуноглобулины и их классы. Иммунный фагоцитоз, реакции гиперчувствительности, иммунологическая память, иммунологическая толерантность, антитело-зависимая и незавсимая цитотоксичность. Особенности иммунного ответа в зависимости от патогена.**

Иммунный ответ различается на **врождённый и приобретённый** (или адаптивный). **Специфический** или адаптивный иммунный ответ различается **на 2 вида:**

* **Клеточный иммунный ответ** — это иммунный ответ, осуществляемый посредством специфических клеток иммунной системы — Т-киллеров (цитотоксические Т-лимфоциты). Он отвечает в основном на внутриклеточные экзоантигены и эндоантигены.
* **Гуморальный иммунный ответ** — это иммунный ответ организма, осуществляемый посредством антител против патогенов, в основном находящихся в жидкости крови и лимфы, а также в бесклеточной плазме или в сыворотке крови. Специфические антитела, также называемые иммуноглобулинами, — это белковые молекулы, которые продуцируются и высвобождаются плазматическими клетками и действуют в кровяном и лимфатическом потоках.

**Межклеточная кооперация иммунокомпетентных клеток**

* Необходимым условием функционирования иммунной системы является **межклеточная кооперация**, т.е. постоянное взаимодействие всех типов иммунокомпетентных клеток.
* В любой форме иммунный ответ (гуморальный, клеточный, формирование иммунологической памяти или иммунологической толерантности) является результатом взаимодействия разных типов клеток: **макрофагов, Т- и В-лимфоцитов.** Отсюда вытекает представление о **трехклеточной системе кооперации в иммунном ответе.**
* Полноценный *гуморальный ответ* (синтез специфических антител) развивается при участии трех типов клеток: **антигенпредставляющих макрофагов, Т-хелперов и В-лимфоцитов.**
* В развитии **клеточной реакции иммунного воспаления** участвуют не менее трех типов клеток: **макрофаги, Т-хелперы и Т-эффекторы** реакции ГЗТ.

**Взаимодействие клеток иммунной системы**

* **Для связи** между собой клетки используют **растворимые факторы, действующие дистантно, а также прямой контакт.**
* Основу межклеточной кооперации составляет **рецептор-лигандное взаимодействие.**
* Одним из универсальных способов коммуникации клеток иммунной системы между собой и другими клетками организма является синтез растворимых факторов, в частности **цитокинов.**

**Активация иммунной системы**

* В ответ на появление антигенов в организме происходит **активация иммунной системы** и развивается продуктивная иммунная реакция, требующая для своей индукции продолжительного времени – **около 4 суток.**
* **Критическим событием** является невозможность элиминации антигена факторами неспецифической резистентности в течение этого времени.
* **Пусковым механизмом** приобретенного иммунитета является распознавание **«свой-чужой»,** которое осуществляется **Т-лимфоцитом** при помощи TCR
* В случае чужеродности происходит **экспансия клона**, т.е. тиражируется клон специфичных к антигену лимфоцитов-эффекторов, а также накапливаются клетки Т и В-клетки иммунологической памяти

**Этапы активации иммунной системы**

**Активация CD4 Т-лимфоцита (Т-хелпера)**

* Т-хелпер – это центральная клетка в индукции иммунного ответа
* АПК процессирует антиген и встраивает его в молекулу **MHC II** класса.
* Т-хелпер соединяется с АПК, его рецепторы **TCR, CD3 и CD4** взаимодействуют с комплексом **антиген-MHC II класса**.
* При этом необходимы ко-стимулирующие воздействия: соединение рецепторов **CD28 и CD40 Т-хелпера** с рецепторами **CD80/86 и CD40 АПК**.
* При установлении чужеродности Т-хелпер активируется, синтезирует ИЛ-2, затем размножается и дифференцируется в Т1- или Т2-хелпер.

**Активация CD8 Т-лимфоцита:**

* Начинается с **контакта** его с клеткой-мишенью с помощью **молекул адгезии**.
* Рецептор Т-киллера **ТCR** совместно с **CD3** и при поддержке **CD8** взаимодействует с комплексом **MHC I класса.**
* При обнаружении отклонений Т-киллер активируется, синтезирует **ИЛ-2** и особые токсические вещества (**перфорин, гранзим, гранулизин**), вызывая гибель клетки-мишени.

ИЛ-2 стимулирует накопление клона клеток памяти.

**Активация В-лимфоцита:**

Начинается после связывания рецептора **BCR с эпитопом** антигена (1-ый сигнал).

* Далее активированный **Т2-хелпер** с помощью интерлейкинов (**ИЛ-4, -5,-6**) и ко-стимулирующих воздействий (**через CD40)** стимулирует В-лимфоцит (2-ой и 3-ий сигналы).
* В лимфоидных фолликулах накапливается клон антителопродуцентов, а далее появляется плазматическая клетка.

**Функциональная активность клеток иммунной системы**

* **Регуляторные (индукторные) клетки** – управляют функцией иммунной системы путем выработки цитокинов и лигандов, определяют интенсивность и продолжительность иммунного ответа –***Т-хелперы***
* **Эффекторные клетки** – непосредственно исполняют иммунную защиту – ***В-лимфоциты , Т-киллеры, естественные киллеры***
* **Антигенпредставляющие клетки (АПК)** – захватывают, прецессируют и представляют антиген Т-хелперам в составе комплекса с МНС II класса – ***дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги***

**Основные формы иммунного реагирования**

* Антителообразование
* Иммунный фагоцитоз
* Опосредованный клетками киллинг (антителозависимая и антителонезависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность)
* Реакции гиперчувствительности
* Формирование иммунологической памяти
* Формирование иммунологической толерантности

**Антителообразование – как форма иммунного реагирования**

* **Антитела** – это **γ-глобулины,** вырабатываемые в ответ на введение антигена, способные специфически связываться с антигеном и участвовать во многих иммунологических реакциях.
* **Антитела —** важнейший компонент **гуморального специфического иммунитета.** Синтезируются **В-лимфоцитами** и их потомками – **плазматическими клетками.**
* Составляют **15-25%** белков сыворотки крови, что составляет **10-20 г/л.**
* **Каждое антитело распознаёт** уникальный элемент патогена, отсутствующий в самом организме, **— антиген,** а в пределах данного антигена — определённый его участок, **эпитоп.**
* Связываясь с антигенами на поверхности патогенов, антитела могут либо непосредственно **нейтрализовать** их, либо **привлекать другие компоненты иммунной системы**, такие как система комплемента и фагоциты, чтобы уничтожить чужеродные клетки или вирусные частицы.

**Молекулярное строение антител**

* **Обработка молекулы Ig меркаптоэтанолом и ферментами (папаин и пепсин) при­водит к ее распаду и гидролизу на определенные фраг­менты.**
* Если молекулу Ig обработать **2-меркаптоэтанолом**, то она распадется на **2 пары полипептидных цепей**:

1. **две тяжелых** (550-660 аминокислотных остатков, молекулярный вес 50 кДа)
2. **две легких** (220 аминокислотных остатков, молекулярный вес — 20—25 кДа). Обозначают их как Н- (от англ. *heavy —*тя­желый) и L- (от англ. *light*— легкий) цепи.

* Тяжелые и легкие цепи связаны между собой **попарно дисульфидными связями (-S-S).**
* +Между тяжелыми цепями также есть дисульфидная связь. Это так называемый **«шар­нирный» участок**.
* **Папаин** разрывает молекулу вы­ше шарнирного участка и ведет к образо­ванию **трех фрагментов.**
* Два из них способны специфически связываться с антигеном.
* Они состоят из **цельной легкой цепи и участка тяжелой**, и в их структуру входят антигенсвязывающие участки.
* Эти фрагменты получили название **Fab** (от англ. «фрагмент, связывающийся с ан­тигеном»).
* **Третий фрагмент**, способный обра­зовывать кристаллы, получил название **Fc** (от англ. «фрагмент кристаллизующийся»).
* Он от­ветствен за связывание с рецепторами на мембране клеток макроорганизма) и некоторыми микробными суперантигенами.
* **Пепсин** расщепляет молекулу Ig ниже шарнирного участка и ведет к образованию **2 фрагментов**: **двух сочлененных Fab и Fc.**
* **Вторичная структура** полипептидных цепей молекулы Ig обладает **доменным строением, т.е.** отдельные участки цепи **свернуты в глобулы (домены**), которые со­единены линейными фрагментами. Домены стабилизированы внутренней дисульфидной связью.
* Таких доменов в **составе тяжелой цепи Ig бывает 4—5, а в легкой — 2.**
* Каждый домен состоит примерно из 110 аминокислот­ных остатков.
* Выделяют **С-домены** (от англ. constant — постоянный), с постоянной структурой полипептидной цепи, и **V-домены** (от англ. variable— измен­чивый), с переменной структурой.
* В составе **легкой цепи есть по одному V- и С-домену, а в тяжелой — один V- и 3—4 С-домена**.
* Не весь вариабельный домен изменчив по своему аминокислотному составу, а лишь его незначительная часть — **гипервариабельная область,** на долю которой приходится около 25 а.к.

**Антигенсвязывающий центр молекулы Ig, или паратоп.**

* Вариабельные домены легкой и тяжелой цепи совместно образуют участок, который специфически связывается с антигеном. Это **антигенсвязывающий центр молекулы Ig. или паратоп.**
* **Гипервариабельные области** тяжелой и лег­кой цепи определяют индивидуальные осо­бенности строения антигенсвязывающего центра для каждого клона Ig и многообразие их специфичностей.

**Классы иммуноглобулинов**

* **Классы** иммуноглобулинов отличаются **строением тяжелых цепей.**
* **Тяжелых цепей известно 5 типов**: **α, γ, μ, ε и δ** (альфа, гамма, мю, эпсилон и де­льта), которым соответствуют пять изотипов (классов) антител — **IgA, IgG, IgD, IgE и IgM.** Тяжелые цепи иммуноглобулинов обозначаются буквами греческого алфавита соответственно латинской аббревиатуре класса: IgG – γ-цепи, IgM -μ-цепи, IgA - α-цепи, IgE – έ-цепи, IgD - δ- цепи.
* **Легкие цепи бывают 2 типов**: **κ и λ**(каппа и лямбда).
* Антитела каждого изотипа отличаются от других функциями и особенностями структуры.
* В порядке снижения процентного содержания в сыворотке крови: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE
* В порядке времени начала синтеза: IgM, IgG, IgA.

**Неполные, или блокирующие антитела.** Неполные АТ содержат один активный центр и поэтому одновалентны. Второй антигенсвязывающий центр у них экранирован различными структурами либо обладает низкой авидностью. Неполные антитела функционально дефектны, так как не способны агрегировать антигены. В связи с этим их еще называют *непреципитирующими* или *блокирующими* *антителами*. Выявить неполные антитела можно при помощи реакции Кумбса – путем использования «вторых», антииммуноглобулиновых антител.

**Динамика образования антител.**

* ***Первичный иммунный ответ***развивается после первичного попадания антигена. Через 4-5 дн. (иногда 7-10 дн.) в сыворотке крови обнаруживаются IgM, а затем – IgG, формируются Т-лимфоциты памяти.
* ***Вторичный иммунный ответ*** развивается при повторном введении антигена. Благодаря ранее образовавшимся лимфоцитам памяти практически отсутствует латентный период антителообразования. При вторичном иммунном ответе за счет лимфоцитов памяти значительно возрастает скорость образования, количество и сродство к антигену (аффиность).

**Фагоцитоз- (от греч. *phаgоs*- пожираю, *cytоs*-клетка)** процесс поглощения и обезвреживания, в основном нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами, попавших в организм микроорганизмов, чужеродных частиц, измененных по антигенным свойствам клеток организма.

**Этапы фагоцитоза.**

Процесс фагоцитоза состоит из трех этапов- миграция, поглощение, гибель (киллинг) .

* Процесс начинается с приближения-миграции фагоцита к объекту поглощения.
* Хемоаттрактанты – продукты деятельности микроорганизмов, вещества образуемые в результате повреждения тканей и разрушения клеток. Под их воздействием происходит *хемотаксис* (от греч. *chymеiа*-искусство сплавливания металлов, *tахis*-расположение, построение).

**Опсонизация.** Опсонизация объекта подвергнутого фагоцитозу, т.е. соединение его с иммуноглобулинами и комплементом имеет большое значение в процессе фагоцитоза. Объект подвергающийся опсонизации с легкостью адгезируется либо адсорбируется на поверхности фагоцита, так как на мембранах фагоцитов имеются рецепторы для опсонинов. Процесс фагоцитоза может протекать и без опсонизации объекта, в этом случае эффективность его низкая.

**Механизм фагоцитоза.** Объекты адгезированные на мембране фагоцита окружаются псевдоподиями, заглатываются. И в результате в их протоплазме фагоцита образуются *фагосомы* (вакуоли). В следующей стадии внутри фагоцита происходит слияние фагосомы с лизосомами – образуется *фаголизосома*, в которой происходит обработка объекта ферментами, дезинтеграция и переваривание. Полное переваривание поглощенных фагоцитами микрорганизмов носит название *завершенного фагоцитоза*.

Обработка*, процессинг,* некоторых микроорганизмов внутри фагоцита может происходить и без процесса опсонизации. В некоторых случаях в активированных фагоцитах объекты не подвергаются процессингу . Это явление наблюдается при гранулематозных инфекциях (н-р, туберкулезе, бруцелезе) и носит название *незавершенного фагоцитоза*.

**Киллинг микроорганизмов в фагоцитах.** Киллинг микроорганизмов в фагоцитах протекает по нескольким механизмам. Их можно подразделить на два вида - кислородзависимый и кислороднезависимый. Кислородзависимый механизм начинается сразу после формирования фагосомы, гибель микробов происходит за счет кислородных радикалов. Поглощение объектов фагоцитами сопровождается «респираторным взрывом»- выработкой свободных кислородных радикалов (супероксидного радикала и пероксида водорода).

* ***Кислородзависимый механизм ( свободные кислородные радикалы-*** О2- , 1О2, ОH-,ОCl-, НО- и др., также H2О2)
* ***Кислороднезависимый механизм*** *-*  ферменты лизосом фагоцитов после формирования фаголизосом оказывают литическое действие (лактоферрин, лизоцим, дефенсины, катионные белки, эластаза, коллагеназа и др.).

**Реакции гиперчувствительности.**

* В ряде случаев введение антигена в организм может индуцировать аномальную гиперергическую реакцию, которая носит черты патологического процесса и получила название аллергия (от греч. *alios* – иной и *ergon*– действие).
* На первичный контакт с антигеном организм отвечает образованием антител и лимфоцитов (***сенсибилизация***). При повторном контакте антиген вступает в реакцию с антителами и сенсибилизированными лимфоцитами. Эти реакции направлены на устранение антигена, но при определенных условиях могут привести к патологические последствиям.

Различают четыре основных типа аллергии:

* Первые три типа относятся к гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), четвертый – к гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ): ведущую роль в запуске ГНТ играют антитела (IgE, G и М), а ГЗТ – осуществляется при участии сенсибилизированных Т-лимфоцитов (лимфоидно-макрофагальная реакция)

**Классификация аллергических реакций (по Джеллу и Кумбсу)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тип реакции** | **Фактор патогенеза** | **Механизм**  **патогенеза** | **Клинический**  **пример** |
| **Анафилактический**  **(ГНТ)** | **IgE, IgG4** | Образование рецепторного комплекса тучных клеток и базофилов. Взаимодействие эпитопа аллергена с рецепторным комплексом. Активация тучных клеток и базофилов, высвобождение медиаторов и др. БАВ | Анафилаксия. Анафилактический шок, поллинозы, крапивница |
| **Цитотоксический**  **(ГНТ)** | **IgM, IgG** | Выработка цитотоксических антител, активация цитолиза | Лекарственная волчанка, аутоиммунная гемолитическая болезнь, тромбоцитопения |
| **Иммунокомплексный**  **(ГНТ)** | **IgM, IgG** | Образование избытка иммунных комплексов. Отложение ИК на базальных мембранах, эндотелии и соединительнотканной строме. Активация АТКЦТ. Запуск иммунного воспаления. | Сывороточная болезнь. Системные заболевания соединительной ткани. Феномен Артюса, «легкое фермера» |
| **Клеточно-опосредованный (ГЗТ)** | **Т-лимфоциты** | Сенсибилизация Т-лимфоцитов. Активация макрофага. Запуск иммунного воспаления | Кожно-аллергическая проба, контактная аллергия, белковая аллергия |

**I тип реакций гиперчувствительности – анафилактический.**

* Сенсибилизация (сенсибилизирующая доза)– образование в организме специфического IgE (IgG4) на аллерген (иммунологическая стадия)
* Адсорбция IgE (IgG4) на поверхности тучных клеток и базофилов
* Повторное введение антигена (разрешающая доза) в организм и связывание его с Ig на поверхности клеток
* Дегрануляция базофилов и тучных клеток – залповый выброс биологически активных соединений (гистамин, гепарин и др.)

**Клинические проявления I типа гиперчувствительности.**

* К клиническим проявлениям ГНТ I типа относятся атопия, приступы бронхиальной астмы, сенная ли­хорадка, крапивница, реакции на укусы ос и пчел, аллергический ринит и конъюнктивит
* Самая тяжелая форма проявления ГНТ Ι – *анафилаксия,* может проявляться в виде мес­тной (на коже и слизистых) или системной (анафилактический шок) реакции.

**Десенсибилизация.** Установлено что введение низких доз аллергенов способно ослабить состояние гиперчувствительности, либо устранить ее. Это объясняется тем, что небольшое количество комплекса антиген –IgE не способно провоцировать выработку большого количества медиаторов, необходимых для развития аллергической реакции. Состояние противоположное сенсибилизации называется десенсибилизация. С ее помощью можно препятствовать развитию системной анафилаксии. Данный метод, предложенный Безредко, применяется для предотвращения развития аллергических реакций, которые могут развиться при введении некоторых лекарственных препаратов, в особенности иммунных сывороток.

**II тип реакций гиперчувствительности – цитотоксический.**

* Цитотоксические реакции опосредова­ны антителами к поверхностным антигенам клетки или к вторично связанным с кле­точной поверхностью антигенам. Решающую роль в этом случае играют цитотоксические антитела, способ­ные активировать комплемент IgG, IgM.
* Антитело (IgG) связывается с антигеном через Fab-фрагмент и через Fc-фрагмент с комплементом. Это приводит к образованию мембраноатакующего комплекса, повреждающего клеточную мембрану.
* При перели­вании несовместимой крови эти антитела (изогемагглютинины) вызывают цитотоксическую им­мунную реакцию, которая приводит к гемолитической анемии

**III тип реакций гиперчувствительности – иммунокомплексный.**

* Аллергические реакции III типа опосредо­ваны иммунными комплексами, которые откладываются в тканях вызывая воспалительные процессы
* Обычно иммунные комплексы выводятся из организма через ретикулоэндотелиальную систему, но иногда они остаются в организме и вызывают повреждения в тканях.
* При персистирующих бактериальных и вирусных инфекциях иммунные комплексы могут откладываться в почечных клубочках, вызывая повреждение почек (гломерулонефрит).
* При аутоиммунных заболеваниях «собственные» антигены (аутоантигены) могут индуцировать синтез аутоантител.
* В результате эти антитела связываются с соответствующими антигенами, или происходит отложение иммунных комплексов в органах, н-р, в суставах (артриты), почках (нефриты), эндотелии сосудов (васкулиты), приводящих к повреждениям
* Повреждения обусловлены тромбоцитами, нейтрофилами, комплементом. Привлекаются провоспалительные цитокины, включая ФНО и хемокины.
* Как особый случай васкули­та, обусловленного иммунными комплексами, можно рассматривать ***сывороточную болезнь,*** которая развивается через 8-10 дней после однократного введения чужеродной сыворотки и сопровождается повышением температуры, увеличением селезенки и лимфатических узлов, лейкоцитозом и снижением активности комплемента.

**IV тип - реакции гиперчувствительности замедленного типа.**

Гиперчувствительность замедленного типа обусловлена Т-хелперами (CD4) и цитотоксическими Т-лимфоцитами. ГЗТ представляет собой лимфоидно-макрофагальную реакцию, которая развивается в результате иммунной активации макрофагов под влиянием лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену.

* Сенсибилизация – стимуляция Т-лимфоцитов на аллерген;
* Распознавание аллергена сенсибилизированными Т-лимфоцитами при его повторном введении;
* Активация макрофагов лимфоцитами (выделение IL2 и др.).;
* Запуск иммунного воспаления, образование в месте введения аллергена инфильтрата или гранулемы, состоящей из лимфоцитов и макрофагов;
* Разрушение и элиминация антигена лимфоцитами и макрофагами.
* Клинический пример – кожно-аллергическая проба, контактная аллергия, белковая аллергия замедленного типа.

**Иммунологическая намять**

При повторной встрече с антигеном организм формирует более активную и быструю иммунную реакцию – вторичный иммунный ответ. Этот феномен получил название иммунологической памяти.

Иммунологическая память имеет высокую специфичность к конкретному антигену, распространяется как на гуморальное, так и клеточное звено иммунитета и обусловлена В- и 1-лимфоцитами. Она образуется практически всегда и сохраняется годами и даже десятилетиями. Благодаря ней наш организм надежно защищен от повторных антигенных интервенций.

На сегодняшний день рассматривают два наиболее вероятных механизма формирова­ния иммунологической памяти. Один из них предполагает длительное сохранение анти­гена в организме. Этому имеется множество примеров: инкапсулированный возбудитель туберкулеза, персистируюшие вирусы кори, полиомиелита, ветряной оспы и некоторые другие патогены длительное время, иногда всю жизнь, сохраняются в организме, поддерживая в напряжении иммунную систему. Вероятно также наличие долгоживущих де­ндритных АПК, способных длительно сохра­нять и презентировать антиген.

Другой механизм предусматривает, что в процессе развития в организме продуктивного иммунного ответа часть aнтигенореактивных Т- или В-лимфоцитов дифференцируется в малые по­коящиеся клетки, или клетки иммунологической памяти. Эти клетки отличаются высокой спе­цифичностью к конкретной антигенной детерминанте и большой продолжительностью жизни (до 10 лети более). Они активно рециркулируют в организме, распределяясь в тканях и органах, но постоянно возвращаются в места своего происхождения за счет хоминговых рецепторов. Эго обеспечивает постоянную готовность иммунной системы реагировать на повторный контакт с антигеном по вторичному типу.

Феномен иммунологической памяти широко используется в практике вакцинации людей для создания напряженного иммунитета и поддержания его длительное время на защитном уровне. Осуществляют это 2-3-кратными прививками при первичной вакцинации и периодическими повторными введениями вакцинного препарата – ревакцинациями (см. гл. 14).

Однако феномен иммунологической памяти имеет и отрицательные стороны. Например, повторная попытка трансплантировать уже однажды отторгнутую ткань вызывает быст­рую и бурную реакцию – криз отторжения.

**Иммунологическая толерантность**

Иммунологическая толерантность – явление, противоположное иммунному ответу и иммунологической памяти. Проявляется она отсутствием специфического продуктивного иммунного ответа организма на антиген в связи с неспособностью его распознавания.

В отличие от иммуносупрессии иммунологическая толерантность предполагает изначальную ареактивность иммунокомпетентных клеток к определенному антигену.

Открытию иммунологической толерантности предшествовали работы Р. Оуэна (1945), который обследовал разнояйцовы хтелят-близнецов. Ученый установил, что такие животные в эмбриональном периоде обмениваются через плаценту кровяными ростками и после рождения обладают одновременно двумя типами эритроцитов – своими и чужими. Наличие чужеродных эритроцитов не вызывало иммунную реакцию и не приводило к внутрисосудистому гемолизу. Явление было названо зритроцитарной мозаикой. Однако Оуэн не смог дать ему объяснение.

Собственно феномен иммунологической толерантности был открыт в 1953 г. независимо чешским ученым М. Гашеком и группой английских исследователей во главе с П. Медаваром. Гашек в опытах на куриных эмбрионах, а Медавар – на новорожденных мышатах показали, что организм становится нечувствительным к антигену при его введении в эмбриональном или раннем постнатальном периоде.

Иммунологическую толерантность вызывают антигены, которые получили название толерогены. Ими могут быть практически все вещества, однако наибольшей толерогенностью обладают полисахариды.

Иммунологическая толерантность бывает врожденной и приобретенной. Примером врожденной толерантности является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные антигены. Приобретенную толерантность можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет (иммунодепрессанты). или же путем введения антигена в эмбриональном периоде или в первые дни после рождения индивидуума. Приобретенная толерантность может быть активной и пассивной. Активная толерантность создается пу­тем введения в организм толерогена, который формирует специфическую толерантность. Пассивную толерантность можно вызвать ве­ществами, тормозящими биосинтетическую или пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток (антилимфоцитарная сыворотка, цитостатики и пр.).

Иммунологическая толерантность отличается специфичностью – она направлена к строго определенным антигенам. По степени распространенности различают поливалентную и расщепленную толерантность. Поливалентная толерантность возникает одновременно на все антигенные детерминанты, входящие в состав конкретного антигена. Для расщепленной, или моновалентной, толерантности характерна избирательная невосприимчивость каких-то отдельных антигенных детерминант.

Степень проявления иммунологической толе­рантности существенно зависит от ряда свойств макроорганизма и толерогена. Так, на проявление толерантности влияет возраст и состояние иммунореактивности организма. Иммунологическую толерантность легче индуцировать в эмбриональном периоде развития и в первые дни после рождения, лучше всего она проявляется у животных со сниженной иммунореактивностью и с определенным генотипом.

Из особенностей антигена, которые определяют успешность индукции иммунологической толерантности, нужно отметить степень его чужеродности для организма и природу, лозу препарата и продолжительность воздействия антигена на организм. Наибольшей толерогенностью обладают наименее чужеродные по отношению к организму антигены, имеющие малую молекулярную массу и высокую гомогенность. Лете всего формируется толерантность на тимуснезависимые антигены, например, бактериальные полисахариды.

Важное значение в индукции иммунологической толерантности имеют доза антигена и продолжительность его воздействия. Различают высокодозовую и низкодозовую толерантность. Высокодозовую толерантность вызывают введением больших количеств высококонцентрированного ангигена. При этом наблюдается прямая зависимость между долой вещества и производимым им эффектом. Нижодоювая толерантность, наоборот, вызывается очень малым количеством высокогомогенного молекулярного антигена. Соотношение «доза-эффект» в этом случае имеет обратную зависимосгь

В эксперименте толерантность возникает через несколько дней, а иногда часов после введения толерогена и, как правило, проявляется в течение всего времени, пока он циркулирует в организме. Эффект ослабевает или прекращается с удалением из организма толерогена. Обычно иммунологическая толерантность наблюдается непродолжительный срок – всего несколько дней. Для ее пролонгирования необходимы повторные иньекции препарата.

Механизмы толерантности многообразны и до конца не расшифрованы. Известно, что ее основу составляют нормальные процессы регуляции иммунной системы. Выделяют три наиболее вероятные причины развития иммунологической толерантности:

Элиминация из организма антигенспецифических клонов лимфоцитов.

Блокада биологической активности иммунокомпегентных клеток.

Быстрая нейтрализация антигена антителами.

Элиминации, или делеции подвергаются. как правило, клоны аутореактивных Т- и В-лимфоцитов на ранних стадиях их онтогенеза. Активация антигенспецифического рецептора (TCR или BCR) незрелого лимфоцита индуцирует в нем апоптоз. Этот феномен, обеспечивающий в организме ареактивность к аутоантигенам, получил название центральной толерантности.

Основная роль в блокаде биологической активности иммунокомпетентых клеток принадлежит иммуноцитокинам. Воздействуя на соответствующие рецепторы, они способны вызвать ряд «негативных» эффектов. Например, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов активно тормозит р-ТФР. Дифферениировку Т-хелпера в Т1 можно заблокировать при помощи ИЛ-4, -13, а в Т2-хелпер – у-ИФН. Биологическая активность макрофагов ингибируется продуктами Т2-хелперов (ИЛ-4, -10, -13, Р-ТФРидр.).

Биосинтез в В-лимфоците и его превращение в плазмоцит подавляется IgG. Быстрая инактивация молекул антигена антителами предотвращает их связывание с рецепторами иммунокомпетентных клеток – элиминируется специфический активирующий фактор.

Возможен адаптивный перенос иммунологической толерантности интактному животному путем введения ему иммунокомпетентных клеток, взятых от донора. Толерантность можно также искусственно отменить. Для этого необходимо активировать иммунную систему адъювантами, интерлейкинами или переключить направленность ее реакции иммунизацией модифицированными антигенами. Другой путь – удалить из организма толероген, сделав инъекцию специфических антител или проведя иммуносорбцию.

Феномен иммунологической толерантнос­ти имеет большое практическое значение. Он используется для решения многих важных проблем медицины, таких как пересадка ор­ганов и тканей, подавление аутоиммунных реакций, лечение аллергий и других патоло­гических состояний, связанных с агрессив­ным поведением иммунной системы

**Антитело-зависимая и незавсимая цитотоксичность.**

В антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности принимают участие ЕК с фенотипом CDl6+CD56. На своей поверхности они несут низкоаффинный FcR к молекуле IgG. связанной антигеном в иммунный комплекс. Этот фенотип ЕК постоянно циркулирует в кровотоке и других биологических жидкостях в поиске клеток, инфицированных различными паразитами (вирусами, бактериями, простейшими) и «помеченных» *I*g. При контакте с зараженной клеткой естественный киллер индуцирует разрушение клеток-мишеней осмотическим лизисом (перфорин) или индукцией в них апоптоза (гранзимы, гранулизин).

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность юзинофилов име­ет узкую противогельмиитную ориентацию. Она реализуется благодаря наличию на их мембране низкоаффинных FcR к IgA или IgE, связанных в иммунные комплексы. При распознавании паразитов, уже «отмеченных» IgA или IgE, эозинофилы выделяют путем дегрануляции аитигельминтные токсические факторы (ферменты и белковые токсины) и синтезируют нитокины. стимулируюшие клеточное звено иммунитета, а также липилные медиаторы воспаления.

Антителонезависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность осуществляется без непосредственного участия молекулы lg. Ее индукторами являются клетки лимфоидного ряда, несущие иммунорецепторы «прямого» распознавания. К этой группе клеток отно­сятся Т-хелперы, Т-киллеры и CD16 CD56- естественные киллеры.

Выделяют прямой и непрямой (опосредованный) эффекторные механизмы антителонезависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Прямой механизм цитотоксичности предполагает совмещение индукторной и эффекторной функции одной и той же клеткой без посредников. Основной клеткой, использующей этот тип механизма, является Т-киллер (оф-тип). Эта клетка при помощи TCR распознает антиген в составе МНС 1 класса на мембране клеток собственного организма и определяет аллогенность клетки-мишени. Контакт зрелого активированною Т-киллера с чужеродной клеткой-мишенью запускает их цитотоксические механизмы: осмотический лизис (перфорин) и индукцию апоптоза (гранзимы, гранулизин).

Кмллинг клетки-мишени осуществляется в несколько этапов:

Установление плотного контакта. Т-киллер прикрепляется к поверхности клетки-мишени. Между клетками образуется тесный контакт, или интерфейс, с узким синаптическим пространством.

Активация Т-киллера. Эффекторная клетка при помощи своего TCR анализирует комплекс МНС I класса. При установлении чужеродности этого комплекса Т-киллер активируется и начинает синтезировать токсические субстанции, которые накапливаются в гранулах. Происходит полярное перераспределение внутриклеточных органелл киллера. Гранулы, содержащие токсические субстанции, и аппарат Гольджи перемешаются в сторону TCR. связанного с клеткой-мишенью. Это необходимо для обеспечения строго направленного действия.

Экзоцитоз токсических субстанций. Содержимое гранул выделяется в узкое си­наптическое пространство между клетками путем экзоцитоза.

Токсическое воздействие. В результате воздействия перфорина в мембране клетки- мишени образуются поры, способные вызвать осмотический лизис. Через поры внутрь клетки проникают гранзимы и гранулизин и запускают апоптоз.

**Особенности иммунитета при бактериальных инфекциях**

Иммунная реакция макроорганизма в ответ на бактериальную инфекцию в значительной степени определяется факторами патогеннос­ти микроба и. в первую очередь, его способ­ностью к токсинообразованию. Различают антибактериальный (против структурно-фун­кциональных компонентов бактериальной клетки) и антитоксический (против белковых токсинов) иммунитет.

Основными факторами антибактериальной защиты в подавляющем большинстве случа­ев являются антитела и фагоциты. Антитела эффективно инактивируют биологически ак­тивные молекулы бактериальной клетки (ток­сины, ферменты агрессии и др.), маркируют их, запускают механизм антителозависимого бактериолиза и участвуют в иммунном фаго­цитозе. Фагоциты осуществляют фагоцитоз, в том числе иммунный, внеклеточный килпииг патогена при помощи ион-радикалов и анти­телозависимый бактериолиз.

Ряд бактерий, относящихся к факультатив­ным внутриклеточным паразитам, отличает­ся повышенной устойчивостью к действию комплемента, лизоцима и фагоцитов (неза­вершенный фагоцитоз). К их числу отно­сятся микобактерии, бруцеллы, сальмонел­лы и некоторые другие. В отношении этих микробов антитела и фагоциты недостаточно эффективны, а сам инфекционный процесс имеет склонность к хроническому течению. В такой ситуаиии макроорганизм вынужден переключать нагрузку на клеточное звено им­мунитета, что ведет каллертизаиии организма по типу ГЗТ.

Кроме перечисленных, на внедрившиеся бактерии воздействует весь арсенал факторов неспецифической резистентности. Среди них важная роль в борьбе с грамположительными микробами принадлежит лизоциму и белкам острой фазы (С-реактивному и маннозосвязывающему протеинам).

Напряженность специфического антибактериального иммунитета оценивают в сероло­гических тестах по титру или динамике титра специфических антител, а также состоянию клеточной иммунореактивности (например, по результатам кожно-аллергической пробы).

**Особенности противовирусного иммунитета**

Иммунная зашита макроорганизма при вирусных инфекциях имеет особенности, обусловленные двумя формами существования вируса: внеклеточной и внутриклеточной.

Основными факторами, обеспечивающими противовирусный иммунитет, являются специфические антитела, Т-киллеры, естественные киллеры, интерферон и сывороточные ингибиторы вирусных частиц.

Специфические противовирусные антитела способны взаимодействовать только с внеклеточным вирусом, внутриклеточные структуры прижизненно для них недоступны. Антитела нейтрализуют вирусную частицу, препятствуя ее адсорбции на клетке-мишени, инфицированию и генерализации процесса, а также связывают вирусные белки и нуклеиновые кислоты, которые попадают в межклеточную среду и секреты после разрушения зараженных вирусами клеток. Образовавшиеся иммунные комплексы элиминируются путем иммунного фагоцитоза. Специфическое связывание антител с вирусными белками, экспрессированными на ЦПМ инфициро­ванных клеток, индуцирует цитотоксическую активность естественных киллеров.

Клетки, инфицированные вирусом и приступившие к его репликации, экспрессируют вирусные белки на цитоплазматической мембране в составе молекул антигенов гистосовместимости – МНС I класса. Это является сигналом для активации Т-киллеров, которые распознают зараженные вирусом клетки и уничтожают их.

Мощным противовирусным действием обладает интерферон. Он не действует непосредственно на внутриклеточный вирус, а связывается с рецептором на мембране клетки и индуцирует ферментные системы, подавляющие в ней все биосинтетические процессы.

Сывороточные ингибиторы неспецифически связываются с вирусной частицей и ней­трализуют ее, препятствуя тем самым адсорбции вируса на клетках-мишенях.

Напряженность противовирусного имму­нитета оценивают преимущественно в се­рологических тестах – по нарастанию титра специфических антител в парных сыворот­ках в процессе болезни. Иногда определяют концентрацию интерферона в сыворотке крови.

**Особенности противогрибкового иммунитета**

Антигены грибов имеют относительно низкую иммуногенность: они практически не индуцируют антителообразование (титры специфических антител остаются низкими), но стимулируют клеточное звено иммунитета. Между тем, основными действующими факторами противогрибкового иммунитета являются активированные макрофаги, которые осуществляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность грибов.

При микозах наблюдается аллергизация макроорганизма Кожные и глубокие микозы сопровождаются, как правило, ГЗТ. Грибковые поражения слизистых дыхательных и мочеполовых путей вызывают аллергизацию по типу ГНТ (реакция I типа). Напряженность противогрибкового иммунитета оценивается по результатам кожно-аллергических проб с грибковыми аллергенами.

**Особенности иммунитета при протозойных инвазиях**

Противопаразитарный иммунитет изучен слабо. Известно, что паразитарная инвазия сопровождается формированием в макроор­ганизме гуморального и клеточного иммунитета. В крови определяются специфичес­кие антитела классов М и G, которые чаще всего не обладают протективным действием. Однако они активируют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность с участием макрофагов, а в случае внутриклеточного паразитирования – естественных киллеров и у8Т-лимфоцитов. Паразитарные инвазии сопровождаются аллергизацией макроорганизма – отмечается усиление ГЗТ на протозойные антигены.

Характер нротивопаразитарного иммуните­та определяется структурно-функциональны­ми особенностями паразита и его жизненного цикла при инвазии макроорганизма. Многие паразиты обладают высокой антигенной изменчивостью, что позволяет им избегать действия факторов иммунитета. Например, каждой стадии развития малярийного плаз­модия соответствуют свои специфические ан­тигены.

Напряженность противопаразитарното иммунитета оценивается в серологических тестах по титру специфических антител и в кожно-аллергических пробах с протозойным антигеном.

**Особенности противоглистного иммунитета**

Ведущую роль в осуществлении иммунной защиты макроорганизма от глистной инвазии играют эозинофилы, которые осуществляют антител оза вис и му ю кл егочно-опосрелова н - ную цитотоксичность. Эти клетки «распозна­ют» паразитов, «отмеченных» специфически­ми IgE или IgA. Активированный эозинофип. дегранулируясь, выделяет ряд токсических субстанций (ферменты, белковые токсины), губительно действующих на гельминты.

Антигены гельминта, связываясь также с рецепторными комплексами тучных клеток слизистой оболочки, вызываю! их дегрануляцию. Экскрегированные биологически ак­тивные соединения вызывают интенсивную перистальтику, удаляющую паразита или его останки из просвета кишки.

Эозинофилы и тучные клетки синтезируют цитокины и липидные медиаторы, потен­цирующие воспалительную реакцию в месте внедрения гельминта. Глисгная инвазия со­провождается аллергизацией, в основном, по типу ГЗТ.