**Иммунология, которой нас обучают вирусы**

Zinkernagel R.M. Immunology taught by viruses

Выживание вирусов зависит от выживания чувствительных к ним хозяев. Иммунная система позвоночных и вирусы выработали, следовательно, взаимно комплементарные грани. Взаимоотношения между вирусом и хозяином, находящимися в равновесии друг с другом, показывают, что понятия иммунологической специфичности и памяти, лучше всего определять в биологических терминах и, что зрелая иммунная система не различает между «своим» и «чужеродным». Скорее В-клетки распознают «шаблон» антигена, в то время, как Т-клеточные ответы зависят от локализации, путей распространения и скорости накопления антигена внутри лимфатических органов.

Исторически иммунология развивалась из исследований по патогенезу и предотвращению инфекционных заболеваний (1). Необходимость в очищенных антигенах, которые до недавнего времени не были доступны непосредственно из инфекционных агентов, приводила к использованию в иммунологии модельных антигенов. Ответы на модельные антигены: белки, гаптены и синтетические олигопептиды, являлись инструментами при выявлении многих основополагающих правил (законов) в развитии иммунного ответа (2, 3); однако, обобщения на основе таких результатов, могут оказаться не совсем верными, поскольку такие ответы не являются важными для выживания хозяев. Понятия специфичности, памяти и толерантности, ключевые параметры иммунного ответа, теперь могут быть пересмотрены вновь, уже для инфекционных агентов, благодаря громадному методическому прогрессу в биохимии, молекулярной биологии, эмбриологии и физиологии животных. Эти параметры обобщаются здесь для того, чтобы прийти к общей концепции иммунобиологии, которая отражает коэволюционное равновесие, достигнутое между иммунной системой и вирусами с целью обеспечения выживания обоих, и вируса, и хозяина (4-10). Представлены три основных сценария: (1) иммунитет доминирует над цитопатическими вирусами, (2) нецитопатические вирусы доминируют над иммунной системой, (3) оба сценария тонко сбалансированы во время острой или хронической инфекции (5, 11-15, рис. 1). На природу взаимодействия влияют параметры вируса, такие как цитопатогенность, скорость накопления, тропизм к клеткам и тканям, чувствительность к другим механизмам устойчивости (например, к интерферонам) и наличие хозяев. А также переменные самой иммунной системы, включающие специфичность, скорость развития и продолжительность гуморального и клеточного иммунного ответа (1, 4-10) вместе с неспецифическими эффекторными механизмами, такими как комплемент, гормоноподобные факторы (интерлейкины) и фагоциты.

Специфический гуморальный иммунитет опосредуется антителами, которые продуцируются плазматическими клетками и поступают в кровь. Плазматические клетки, в свою очередь, происходят из В клеток (предшественников) (1, 9,12-16). Такие антитела распознают конформационные детерминанты в белках, углеводах, многомерных (particulate) антигенах (таких как вирусы и бактерии), на слизистых оболочках и в крови. Однако, за исключением мест повреждений, антитела не могут проникать в плотные культуры. Клеточный иммунитет опосредуется Т клетками, дифференцирующимися в тимусе и несущими Т клеточные рецепторы, специфичные к небольшим пептидам, которые представлены молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) (17, 18). Пептиды, выделяющиеся из внутренних белков, компонентов самой клетки или инфицированной вирусом клетки, представляются, как правило, комплексами МНС 1 класса. Они распознаются CD8+ Т клетками, способными разрушать клетки с помощью цитотоксического эффекта или высвобождением цитокинов (возможны оба механизма, действующие одновременно). Пептиды, выделяющиеся из белков, подвергнутых фагоцитозу, и которые находятся в организме хозяина или происходят из инфекционного агента, расщепляются и представляются молекулами МНС 2 класса. Такие пептиды распознаются высвобождающими цитокин CD4+ Т хелперными клетками, которые обычно не являются литическими. Благодаря распознаванию, зависящему от молекул МНС, Т клетки наблюдают за изменениями в состоянии клеток организма. Такие их характеристики, вместе со способностью к постоянной рециркуляции, а после их активации к переселению в периферические органы, делает Т клетки хорошо подготовленными для наблюдения за целостностью клеток в твердых тканях. Специфическое распознавание антигена антителами и Т клетками обычно инициирует мощные неспецифические эффекторные механизмы, которые контролируют и устраняют инфекционные агенты с помощью активации комплемента, привлечения клеток, отвечающих за воспалительные процессы, фагоцитоза, разрушения клеток или вмешательства в функциональную деятельность клетки (1).

Важные эффекторные механизмы для восстановления после первичной инфекции, устойчивости против повторной инфекции или защиты физиологически иммуно-дефицитного потомства, обобщены в Таблице 1. Распространение цитопатических вирусов наиболее эффективно останавливается с помощью растворимых диффундирующих антивирусных интерлейкинов (19), препятствующих репликации вируса. Это сообщает окружающим клеткам способность противостать как репликации вируса, так и прямому повреждению клеток, который приносит вирус. Распространение нецитопатических вирусов останавливается с помощью CD8+ цитотоксических Т клеток (CTLs), которые разрушают инфицированные клетки хозяина до того, как вирус успевает произвести потомство (вторичные вирусные частицы). Такой механизм также высвобождает вирусные антигены, которые индуцируют Т хелперный и антительный ответы. Из-за того, что протективный цитотоксический Т клеточный ответ вызывает повреждения в инфицированных клетках хозяина, равновесие между скоростью распространения вируса и кинетикой Т клеточного ответа будет предопределять либо иммунную защиту, то есть выведение вируса из организма, или иммунопатологию. Нейтрализующие антитела очень эффективны при предотвращении повторной инфекции и против гематогенного (через кровь) распространения вируса (16).

**Специфичность**

Специфичность к антигену определяется силой взаимодействия между антителами и трехмерной структурой белка или углевода (11-15, 20, 21), а также между Т клеточными рецепторами и комплексами пептида с молекулами МНС (22). Хотя эти параметры возможно измерить in vitro, часто неясно, как можно их связать с защитой против инфекционных агентов или токсинов in vivo. Следовательно, специфичность лучше всего определяется по действию, то есть по способности антител или Т клеток распознавать различные структуры – пептиды или важные антигены инфекционных агентов, например, различные серотипы вируса, не обладающие способностью вызывать перекрестное взаимодействие антител – имеющие значение для выживания хозяина. Определение термина специфичность зависит от метода ее измерения. Нейтрализующая активность in vitro против вируса обычно хорошо соотносится с протективной способностью in vivo и зависит от аффинности (авидности) антител в пределах от 108 до 1010 л/моль (11-15, 20). Напротив, методы, в которых исследуют связывание антител с антигеном, могут обнаруживать аффинности более низкого значения (вплоть до 106 л/моль), а соответствующие корреляции менее значимы. Протективную специфичность Т клеток на основе анализа in vitro определить еще труднее, поскольку аффинность при таком взаимодействии не может быть измерена простым и доступным способом (17, 22). Тем не менее, исследования предполагают, что функциональные характеристики Т клеток in vivo измеряются значительно точнее по сравнению со многими методами in vitro, такими как включение Н3-тимидина в качестве меры Т клеточной пролиферации, или высвобождение интерлейкинов в супернатанты культуры клеток (23). Таким образом, можно говорить о том, что иммунобиологическую специфичность лучше всего оценивать непосредственно in vivo. Для антител – по присутствию или отсутствию перекрестной защиты (11-15), для перекрестно реагирующих или специфических хелперных CD4+ Т клеток – по способности к переключению ответа антител с IgM на IgG или по активации макрофагов (1) и для CD8+ (CTLs) цитотокических Т лимфоцитов – по уменьшению титров вируса и защите от иммунопатологического повреждения клеток твердых тканей и органов хозяина (24, 25). Однако, точная природа протективного ответа или ключевого параметра такого ответа часто неизвестна. Например, там, где происходит цитолиз Т клетками, выделяется интерлейкин и вырабатываются антитела, какой механизм является самым важным? При выработке антител, что является самым существенным, аффинность антитела (связывание одного антитела с одним антигенным сайтом), авидность антитела (объединенная связующая сила взаимно переплетенных сайтов антигена и антител) или концентрация антител в сыворотке, культуре? Какова роль соматических мутаций в молекуле антитела и их влияние на иммунную защиту?

Зародышевые антитела и аффинное созревание. Цитопатические вирусы не должны быть слишком успешны в уничтожении своих хозяев, иначе они подвергают опасности свое собственное выживание. Благодаря такой совместной эволюции остается открытым вопрос, развивались ли гены зародышевых антител таким образом, чтобы охватить имеющиеся в наличии специфичности, или цитопатические инфекционные агенты благодаря их большому количеству и мутациям адаптировались к огромному иммунологическому разнообразию. Одним механизмом, посредством которого ответ антител хозяина адаптируется к инфекционным агентам, может быть аффинное созревание антител. Данный процесс имеет место при отборе соматических точечных мутаций, в большинстве случаев происходящих в области связывания специфических рецепторов IgG В клеток. Показано, что такой процесс ведет к общему увеличению аффинности/авидности IgG к гаптенам с течением времени (3-10).

В аффинном созревании нейтрализующих антител к цитопатическим вирусам, возможно, нет необходимости (поскольку хозяин слишком быстро бы умер; требуется 4-6 дней для аффинного созревания антител) или аффинное созревание должно происходить очень рано (15, 20, 21). В противоположность этому, медленное аффинное созревание антител к нецитопатическим вирусам может привести к более широкому его распространению (внутри организма хозяина) и более продолжительной передаче вируса (во внешнюю среду). Предполагается, что аффинное созревание является более экономичным механизмом, обеспечивающим установление иммунологической памяти. Аффинное созревание также позволяет иммунному ответу «поймать» мутантный вирус, который появляется во время инфекции, однако, обе эти идеи еще нуждаются в подтверждении (26).

Некоторыми прекрасными примерами иммунологической специфичности являются серологически различающиеся мутанты вируса, возникшие под давлением развивающегося или уже установившегося иммунного ответа. Такие мутанты либо ускользают от нейтрализации антителами, или от распознавания цитотоксическими Т клетками. Вирусы гриппа представляют собой наиболее изученные примеры того, как вирусы, модулируя вирусный антиген и как различные виды хозяев, разнообразя нейтрализующие антитела, совместно эволюционировали (12,13, 27).

**Иммунологическое распознавание: Т клетки**

Иммунная система реагирует против чужеродных антигенов, а не против своих. Поскольку аутоиммунные заболевания встречаются относительно редко у молодых людей (до тридцати летнего возраста), считали (Burnet, Fenner, Medawar, Lederberg), что иммунная система отличает свое от чужеродного. Считается общепринятым, что решение о принадлежности антигена к своему или чужеродному принимается в тимусе во время Т клеточной дифференциации. Такая центральная толерантность является очень эффективной и предполагает, что созревающие тимоциты особенно чувствительны к уничтожению, если реагируют с собственными антигенами, экспрессированными в тимусе. Данный механизм вступает в действие во время, когда Т клетки становятся иммунокомпетентными, в возрасте плода 7-10 недель у человека и при рождении у мышей (1, 30). Однако, несмотря на то, что не все собственные антигены представлены в тимусе, зрелые Т клетки в реакцию, тем не менее, не вступают. Кроме того, существуют некоторые места, которые не являются

легко доступными для Т клеток. В таких иммунологически привилегированных сайтах собственные, а также чужеродные антигены не распознаются и иммунная реакция не развивается. Для объяснения данных фактов были постулированы механизмы «периферической толерантности», такие как анергия, запрещение, подавление, удаление (31-35). Периферическая Т клеточная толерантность теперь обычно обсуждается в соответствии с теорией двухсигнальной модели индукции (активации) лимфоцитов (9, 10, 34, 35). В данной модели антиген (сигнал 1) без дополнительного лимфокина или другой формы сигнала 2 выключает Т клетки. Антиген вместе с помогающим сигналом 2, оптимально обеспечиваемом профессиональными антиген представляющими клетками (АРС), такими как дендритные клетки, индуцирует Т клетки.

Альтернативная модель распознавания представлена здесь (Табл. 2). Предполагается, что иммунная система не различает между своим и чужеродным, но реагирует против любого антигена в соответствии со следующими шестью принципами. (1) Антиген, который всегда присутствует в тимусе или лимфоидных культурах, уничтожает (специфичные к нему) Т клетки. (2) индукция эффекторных клеток происходит только в организованных лимфоидных органах. Следовательно, (3) антиген должен быть привнесен в лимфоидные органы через кровь или с помощью подвижных антиген представляющих клеток (АРС). (4) Антиген должен войти в соприкосновение с иммунной системой локально (то есть антиген достигает лимфоидных органов из зоны локализованной периферической инфекции и индуцирует иммунный ответ до своего дальнейшего распространения, во избежание чрезмерной индукции иммунного ответа). (5) Правила для индукции Т и В клеточного ответа не являются одинаковыми. В клетки распознают «шаблон» антигена. (6) Антиген является положительным регулятором иммунной системы. Если антиген находится под контролем или выводится из организма, иммунный ответ исчезает. Если антиген персистирует на высоком уровне, результатом является иммунопатология, а персистенция на низком уровне помогает поддерживать протективную иммунологическую память.

**Правила индукции зрелых Т клеток.**

Цитопатические и, следовательно, опасные инфекционные агенты, такие как вирусы оспы или полиомиелита, обычно являются эффективными индукторами Т и В клеточных ответов. Такие агенты либо инфицируют мигрирующие антиген представляющие клетки (АРС) на периферии и непосредственно в лимфоидных органах, или высвобождают, проявляя цитопатический эффект, антигены, которые поглощаются подвижными АРС (дендритными клетками) с последующей индукцией Т клеток или прямой индукцией В клеток. Напротив, выработка иммунного ответа на растворимые чужеродные антигены, а также на некоторые собственные антигены, не представленные в тимусе, обычно достигается трудно. Намного легче вызвать иммунный ответ, когда мономерный антиген приведен в состояние «подобного инфекционному агенту» при его смешивании с вызывающими воспалительные реакции гранулома-образующими бактериями, либо при агрегировании или абсорбции на гидроокисе алюминия с целью усиления захвата антигена антиген представляющими клетками (1, 8 , 36).

**Индифферентность Т клеток.**

Антигены, не представленные на мигрирующих профессиональных АРС и остающиеся вне лимфоидных органов, Т клетками во внимание не принимаются. Например, цитопатический вирус бешенства в нейронных аксонах (редкая, но обычно летальная инфекция) или нецитопатический вирус папилломы в кератиноцитах (распространенная, но обычно безвредная инфекция) обычно первоначально не принимаются во внимание (игнорируются) Т клетками. Эти вирусы индуцируют иммунный ответ только после того, как соответствующие антигены высвобождаются из разрушенных клеток и захватываются мобильными профессиональными АРС (37). Вероятно, что то же самое является истинным для многих собственных антигенов, которые не экспрессируются и не подбираются в достаточном количестве мобильными профессиональными АРС (38). Следовательно, такие антигены обычно не достигают лимфоидных тканей, не принимаются во внимание (игнорируются) (Табл. 2) и не вызывают никакие аутоиммунные реакции. Данный вывод нашел подтверждение в модельных опытах на трансгенных мышах, у которых вирусный антиген был экспрессирован в панкреатических ?-islet клетках. У таких мышей не вырабатывался диабет и казалось, что они толерантны. Однако после инфицирования некоторых антиген представляющих клеток соответствующим вирусом (в процессе инфицирования организма вирусом), происходила быстрая индукция цитотоксических Т лимфоцитов (CTLs). CTL разрушали ß-islet клетки, что приводило в течение 10 дней к заболеванию диабетом. Не существует, следовательно, явной концептуальной необходимости в особом состоянии, называемом «неспособность к ответу» для Т клеток, имеющих такие специфичности (31-35).

**Истощающая (чрезмерная) индукция Т клеток.**

Существует вторая, диаметрально противоположная, ситуация, при которой зрелые Т клетки не способны реагировать (Табл.2) (39). Во время течения некоторых генерализованных инфекций, вызываемых нецитопатическими вирусами, например вирусом лимфоцитарного хореоменингита (LCMV) у мышей и вирусом гепатита В или С у человека, все антиген специфические Т клетки могут быть уничтожены. При нормальном течении инфекции индуцируются и становятся эффекторными только от 10% до 30% потенциально реагирующих Т клеток. Большинство из них умирает в течение 2-4 дней, после того, как антиген выводится из организма. Однако избыток антигена на многочисленных АРС в лимфоидных органах, и широкое распространение вируса по периферии (что может произойти при всепоглощающей инфекции нецитопатическим вирусом) может индуцировать все антиген специфические способные к ответу Т клетки. Такие зрелые эффекторные Т клетки вымирают в течение нескольких дней, что приводит к уничтожению данной специфичности из популяции (repertoire).

Примером является инфицирование мышей изолятом вируса LCMV, который способен к быстрому распространению (размножению). Данный изолят вируса с помощью чрезмерной индукции протективного CD8+ Т клеточного ответа и при распространении в тимус может легко установить персистентную вирусную инфекцию (39). Данное явление происходит в случае, когда изолят вводят внутривенно, что способствует его быстрому распространению, а не через местное подкожное введение (Табл. 1). Это может послужить другим примером успешной эволюции вируса и хозяина. В то время, как цитопатические вирусы должны индуцировать ранний эффективный Т клеточный ответ для предотвращения чрезмерной патологии, вызываемой таким вирусом, нецитопатические вирусы с помощью чрезмерной индукции антивирусного протективного CD8+ Т клеточного ответа могут уйти от летального иммунопатологического разрушения инфицированных клеток. Механизмы истощения (чрезмерной индукции), а также вопрос будет ли механизм истощения Т клеток на периферии одинаковым или отличаться от процессов негативной селекции в тимусе, еще предстоит оценить.

В экспериментальных условиях CD4+ хелперные Т клетки могут быть чрезмерно индуцированы при введении низкой или высокой дозы растворимого белкового антигена (1, 40). Однако до сих пор не было показано, что такой процесс происходит естественным образом при всепоглощающей инфекции нецитопатическими вирусами. Разница в индукции CD4+ и CD8+ Т клеток может отражать тот факт, что Т хелперные клетки не участвуют непосредственно в процессе лизиса измененных клеток хозяина и весьма необходимы для развития протективного ответа антител к большинству цитопатических вирусов. Следовательно, их чрезмерная индукция должна быть сведена к минимуму. Такое состояние достигается тем, что антигены, связанные с молекулами МНС 2 класса, в основном располагаются (их нахождение ограничено) в лимфоидных органах, где присутствуют достаточные уровни необходимых интерлейкинов. Напротив, CD8+ Т клетки могут встретить антиген в нелимфоидных органах и умереть от недостатка интерлейкина. Из-за отсутствия CD8+ Т клеток и поскольку Т хелперные и В клеточные ответы сами по себе часто недостаточны для выведения (из организма) цитопатических вирусов, может иметь место хронический иммунный ответ Т хелперных и В клеток. Такой процесс может вызвать избыточное накопление интерлейкинов, а также комплексов антиген-антитело, и привести к хроническому, воспалительному иммунопатологическому заболеванию (41).

**Переосмысление процесса распознавания антигена зрелыми Т клетками.**

Огромное разнообразие во взаимоотношениях хозяин-вирус указывает на то, что не существует различий в физико-химических характеристиках антигенов, которые делают их собственными или чужеродными, инфекционными или неинфекционными, опасными или безвредными. Такие характеристики, являющиеся результатом совместной эволюции, определяются биологией антигена, относится ли он к собственным или чужеродным антигенам. Следовательно, для зрелых Т клеток, локализация антигена, способ его переноса и скорость распространения определяют индукцию, сохранение (поддержание) или прекращение иммунного ответа. В соответствии с коэволюционной необходимостью, цитопатические вирусы эффективно индуцируют протективный иммунный ответ для того, чтобы избежать исчезновения (чувствительных к вирусу) хозяев, как самостоятельных видов. Для нецитопатических вирусов контроль над вирусом имеет только косвенное значение. Гораздо важнее контролировать иммунопатологический иммунный ответ, который является пагубным для хозяина.

Данная концепция расширяет и изменяет «принципы распознавания свой – чужеродный», выдвинутые Burnet и Lederberg (30) и недавние гипотезы, основанные на теории двух сигналов (Bretscher, Cohn и Langmann; Lafferty; Schwartz; Janeway; Matzinger) (9, 10, 34, 35). В соответствии с этими теориями следующие правила влияют на способность Т клеток к ответу. Т и В клетки должны иметь возможность находиться в толерантном состоянии (состоянии анергии, неспособности к иммунному ответу). Индуцируемые иммунные клетки становятся неспособными к ответу (анергия) или вымирают в случае, если они получают антигенный сигнал (сигнал 1) без дополнительной стимуляции (сигнал 2). Сигнал 2 могут вырабатывать только профессиональные АРС. Используя такие правила, было постулировано, что иммунная система распознает инфекционно опасный чужеродный от инфекционно безвредного собственного антигена. Но на самом деле, не только токсические или цитопатические антигены, но и безвредные в норме антигены (такие как нецитопатические вирусы) могут быть опасными, поскольку они индуцируют опасную иммунопатологию. Следовательно, антигены различаются не в отношении того, являются ли они собственными или чужеродными, инфекционными или неинфекционными, опасными или безвредными. Скорее (правильнее), локализация антигена (в лимфоидной культуре или вне ее), перенос мигрирующими клетками (скорость распространения и концентрация) определяет, будут ли зрелые иммунные клетки индуцировать иммунную реакцию, и сколько она будет длиться.

**Иммунологическое распознавание: В клетки**

Нейтрализующие ответы антител против вирусов предотвращают повторную инфекцию наиболее важными, вызывающими острое заболевание, цитопатическими вирусами человека, такими как вирусы полиомиелита, кори, свинки. Однако антитела могут иметь чрезвычайно важное значение и при некоторых первичных инфекциях. В некоторых инфекционных моделях отсутствие В клеток или CD4+ Т хелперных клеток (или и тех и других одновременно) приводит к замедленному выведению вируса и смерти (хозяина). Например, инфекция вирусом везикулярного стоматита VSV, близкородственного вирусу бешенства человека. Многие вирусы, среди которых и вирус VSV, несут на поверхности своих гликопротеинов оболочки часто повторяющиеся (чередующиеся) нейтрализующие детерминанты в плотной двумерной кристалло-подобной форме. Такие детерминанты способны вызывать ранний (на 3-4 день) и полностью независимый от Т клеток IgM ответ, который к 6 дню переключается на протективный IgG ответ только в присутствии Т клеточной помощи (11-16, 42, 43). Поскольку вирус VSV не является поликлональным активатором В клеток, данные результаты предполагают, что перекрестное связывание рецепторов В клеток представляется важным для индукции IgM ответов (42, 43). В отсутствие Т клеточной помощи или сигнала 2, такая эффективная прямая и ранняя индукция и расширение (распространение) популяции В клеток не сохраняется. Однако, чрезвычайно большая популяция В клеток теперь становится мишенью для Т клеточной помощи, следовательно, обеспечивая ранний, продолжительный и (высоко) протективный IgG ответ. Некоторые другие серологически различающиеся вирусы несут на гликопротеинах вирусной оболочки нейтрализующие детерминанты, располагающиеся на расстоянии 5-10 нанометров друг от друга. Такое расстояние, как было показано для бактериальных антигенов и антигенов, несущих часто повторяющиеся молекулы гаптенов, является оптимальным для индукции зрелых В клеток. (44,45). В случае вируса VSV, только сами частицы вируса, несущие плотный двумерный шаблон антигена, являются строго Т независимыми антигенами (то есть они прямо индуцируют В клетки). Развитие ответа на другие формы вирусного гликопротеина оболочки (VSV-G), такие как очищенный рекомбинантный белок VSV-G (мономер антигена) и рекомбинантный вирус оспы, (который включает VSV-G в виде подвижного, связанного с клеткой антигена, прикрепленного к полужидкой мембране), зависит от различных форм Т клеточной помощи при постепенном ее уменьшении (40-45). Данные выводы указывают на то, что плотные, близко расположенные, организованные антигены являются отличительным признаком инфекционных агентов, которые включают в себя вирусы, бактерии, паразиты. То есть организация антигена является отличительным признаком вредных чужеродных антигенов. Таким образом, зрелые В клетки могут распознавать вредные и безопасные антигены по шаблону, по его организации (42-44). Следует отметить, что плотно упакованные собственные антигены спрятаны и обычно не доступны для В клеток. Следовательно, прямая индукция IgM антител на собственные антигены проявляется лишь в редких случаях, а обнаружение антител против ДНК и коллагена не противоречат предложенной концепции. Выработка антител против мономерных и олигомерных собственных антигенов находится под контролем, несмотря на наличие специфических к ним В клеток. Отсутствует необходимая Т клеточная помощь, как результат отмирания (уничтожения) в тимусе Т клеток нужной специфичности.

**Иммунологическая память**

Вместе со специфичностью, иммунологическая память, вероятно, является наиболее часто изучаемым параметром с клинической точки зрения. Однако природа иммунологической памяти еще не до конца осознана. После инфицирования или вакцинации хозяина иммунная система «праймируется». Такая специфическая иммунологическая память приводит к улучшенной работе иммунной системы, то есть усиленной защите против повторной инфекции (1, 16). Иммунологическую память обычно оценивают по увеличенным титрам антител или увеличенной частотности (частоты встречаемости) специфических Т клеток, что измеряется in vitro (1, 47). Нет никаких сомнений в том, что иммунологическая память, опосредуемая увеличенными титрами антител, необходима и достаточна для обеспечения защиты против инфекции цитопатическими вирусами. Таким образом, одной из функций иммунологической памяти на уровне отдельного хозяина и популяции в целом является, вероятно, приспособление популяции к вирусу прямо или косвенным образом через регулирование эпидемий вируса с помощью популяционного иммунитета (5-8, 12-14, 27). Однако важной первичной функцией увеличенных уровней антител памяти является передача (адаптивных, усвояемых, способных к передаче) антител памяти от матери потомству, что обеспечивает защиту от летальной в противном случае инфекции молодого иммунонекомпетентного потомства во время созревания иммунной системы.

Важность иммунологической памяти, опосредуемой антителами, и невозможность передачи Т клеточной памяти лучше всего объясняется эволюционной необходимостью, поскольку Т клетки распознают антиген только в комплексе с молекулами МНС (42). Из-за того, что молекулы МНС изменяются (мутируют) с целью приспособления к новым инфекционным агентам, иммунологическое разнообразие (резервуар) Т клеточных рецепторов должно оставаться адаптируемым. Резервуар Т клеточных рецепторов генетически не связан с молекулами МНС (кодируются разными генами). Вследствие этого, во время созревания Т клеток необходим процесс «обучения» Т клеточных рецепторов, что включает в себя положительную и отрицательную селекцию в тимусе (1). Такой процесс оставляет утробный плод и потомство во временном иммунодефицитном состоянии. Полиморфизм молекул МНС также вызывает гистонесовместимость и иммунологическое отторжение гистонесовместимых клеток и органов. Следовательно, в противоположность антителам памяти, иммунологическая Т клеточная память не может передаваться от матери потомству.

Передача пассивной защиты против вируса полиомиелита с помощью материнских антител при их проникновении через плаценту человека хорошо изучена (48). Телята появляются на свет без антител, поскольку двойная хореоэпителиальная оболочка плаценты не пропускает антитела, следовательно, фетальная сыворотка телят используется в научных исследованиях. Новорожденные телята получают всю необходимую защиту против инфекций через концентраты антител в молозиве в течение первых 24 часов после рождения. Кроме того, антитела передаются в яйца птиц и рептилий (48). Поскольку инфекционные агенты не должны быть слишком успешными в уничтожении своих хозяев, совместная их эволюция (вируса и хозяина), по-видимому, отобрала такие цитопатические агенты, вызывающие эпидемии, которые могут находиться под эффективным контролем антителами, накопленными в организме матери в течение, по крайней мере, 13 лет жизни человека и 8 недель жизни самки мыши. Для обеспечения этой цели увеличенные уровни нейтрализующих антител памяти необходимо поддерживать с помощью антигенов, которые либо повторно приходят извне, перекрестно реагируют с прежним антигеном, или хранятся в виде стабильных комплексов, например, в комплексе с молекулами IgG на фолликулярных дендритных клетках (49). Кроме того, женские гормоны усиливают ответ антител – а также чувствительность к аутоиммунным заболеваниям – по сравнению с мужскими гормонами (49).

В противоположность сохраняющимся длительное время и в более высокой концентрации уровням антител памяти, обеспечивающим защиту, цитотоксические Т лимфоциты (CTLs) быстро индуцируются и исчезают. Частотность (частота встречаемости) CD8+ Т клеток (к определенному антигену) находится на низком уровне у обычного нормального хозяина, порядка 1 клетки на 106 лимфоцитов.

Во время острой инфекции частотность увеличивается до 1 клетки на 102 лимфоцитов для вирусов, реплицирующихся быстро и распространяющихся широко, и до 1 клетки на 103 – 104 лимфоцитов для вирусов, реплицирующихся медленнее. Как только вирус выводится из организма, частотность обычно уменьшается до 1 клетки на 104 – 105 лимфоцитов (47, 50). Такое уменьшение демонстрирует сильное влияние антигена на регулирование иммунного ответа и подтверждает вывод, что после активации эффекторные Т клетки отмирают в течение 2-3 дней. В связи с этим, в настоящее время изучают вопрос является ли цитотоксическая Т клеточная память важной и какую роль играет антиген в ее поддержании – через персистенцию вируса, через повторную инфекцию, через депо на молекулах МНС 1 класса, через перекрестно реагирующие антигены или каким-либо другим путем (47, 51). Тот факт, что материнские антитела успешно защищают потомство предполагает, что активированная цитотоксическая Т клеточная память играет отличающуюся роль у иммунокомпетентных хозяев.

Она контролирует персистирующие нецитопатические вирусы, которые безвредны для молодых иммунонекомпетентных хозяев, а также ограничивает приносящую вред, опосредуемую Т клетками, иммунопатологию.

Характеристики иммунологической памяти, представленные здесь, указывают, что антиген направляет иммунный ответ и является его наиболее важным (положительным) регулятором. В соответствии с этим, не существует, вероятно, концептуальной необходимости в специфической отрицательной регуляции иммунного ответа. Важная иллюстрация этой простой концепции состоит в том, что если антиген не выводится и если структура лимфоидного органа образуется на постоянной основе в поврежденных периферических органах, развивается иммунопатологическое заболевание, чрезмерная пролиферация лимфоидных клеток или иммунитет к собственным антигенам. Как только антиген выводится или его количество значительно уменьшается, активированные эффекторные Т и В клетки исчезают, поскольку они имеют короткое время жизни.

Хотя Т клетки, рециркулирующие в крови, могут существовать продолжительное время, что можно измерить по их частотности, они направляются в плотные культуры только в случае их активации антигеном. Подобным же образом, В клетки могут рециркулировать в крови иммунного хозяина. Однако только В клетки, которые повторно стимулированы антигеном на фолликулярных дендритных клетках, активируются и становятся продуцирующими антитела плазматическими клетками, содействующими сохранению увеличенного уровня антител памяти. Таким образом, оказывается, что иммунологическая память является зависимой от наличия антигена (47, 49, 51) и становится трудным отличить иммунологическую память от происходящего на низком уровне иммунного ответа.

**Заключение**

Формы взаимной зависимости между вирусами и иммунным ответом, в том виде, как они изложены в этой работе, являются, конечно же, неполными и их обобщение все еще представляется трудным.

Тем не менее, даже несколько хорошо изученных примеров иллюстрируют эволюционное равновесие. Анализ иммунного ответа против вирусов помог расширить концепции, (основанные на важных исследованиях по иммунологии) которые были проведены на модельных антигенах in vitro, и выявить существенные биологические параметры иммунитета in vivo. Это обеспечивает нас действующим пониманием термина специфичность, концепцией иммунологической памяти, и набором правил по индукции Т клеток, которыми замещается идея иммунологического распознавания по системе «свой – чужеродный». Разнообразные формы равновесия между различными вирусами и иммунной системой могут действительно научить нас многому.

Автор: Zinkernagel R.M.

Переводчик: Луговской А.А.

**Список литературы**

Science (1996), 271 (5246), 173-178