

ИММУНОЛОГИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ОТВЕТА

д.м.н. Курбатова Екатерина Алексеевна

— зав. лабораторией терапевтических вакцин

ГУ НИИ вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова РАМН

- *Большинство вакцин, используемых в настоящее время были созданы эмпирически, без учета тех механизмов, с помощью которых они активируют иммунную систему.*

***Выявление макреров, коррелирующих с
вакцининдуцированной защитой
необходимо для:***

- создания эффективных и безопасных вакцин;
- поиска новых подходов к разработке вакцин;
- повышения эффективности уже существующих вакцин

Вакцины должны создавать длительную защиту

- *Длительную защиту при использовании вакцин* достигают с помощью *АГ-специфических эффекторов* иммунитета и/или *индукции иммунологической памяти*, которая особенно эффективна для быстрой активации иммунной системы в случае встречи с патогеном.

Вакцин-индуцированные эффекторы иммунитета

Вакцины	Тип вакцин	Сывороточный IgG	Секреторный IgG	Секреторный IgA	Т клетки
Дифтерийный анатоксин	анатоксин	++	(+)		
Столбнячный анатоксин	анатоксин	++			
Гепатит А	убитая	++			
Гепатит В (HbsAg)	рекомбинантная белковая	++			
Ніb полисахаридная	полисахаридная	++			
Ніb-конъюгированная	полисахарид-белок	++	++		
Пневмококковая полисахаридная	полисахарид	++	(+)		
Пневмококковая конъюгированная	полисахарид-белок	++	++		
Менингококковая полисахаридная	полисахаридная	++	(+)		
Менингококковая конъюгированная	полисахарид-белок	++	++		
Брюшнотифозная полисахаридная	полисахаридная	+	(+)		
Грипп	убитая, субъединичная	++	(+)		
Грипп (интраназальная)	живая аттенуированная	++	+	+	+(CD8+)
Корь	живая аттенуированная	++			+(CD8+)
Паротит	живая аттенуированная	++			
Папилломавирусная	вирусоподобные частицы	++	++		
Коклюшная цельноклеточная	убитая	++			
Коклюшная бесклеточная	белковая	++			
Полиомиелитная Сэбина	живая аттенуированная	++	++	++	
Полиомиелитная Солка	убитая	++	+		
Ротавирусная	живая аттенуированная			++	
Краснуха	живая аттенуированная	++			
Туберкулез (БЦЖ)	живые микобактерии				++ (CD4+)
Желтая лихорадка	живая аттенуированная	++			
Бешенство	убитая	++			

Эффекторные механизмы действия вакцин

№ №	Эффектор	Функция	Механизм
1	Антитела	Предотвращают или снижают тяжесть течения инфекции, вызванной вне- или внутриклеточными патогенами	1) Специфическое связывание с активными центрами токсинов; 2) Нейтрализация вирусов и предотвращение их проникновения в клетку, путем блокирования адгезии вируса; 3) Повышение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов (опсонофагоцитоз) 4) Активация комплемента
2	CD8+Т клетки	Контролируют, но не предотвращают внутриклеточную инфекцию	1) Прямой киллинг инфицированных клеток (перфорины, гранзимы); 2) Непрямой киллинг инфицированных клеток с помощью продукции антимикробных цитокинов
3	CD4+Т клетки	Контролируют, но не предотвращают инфекцию, вызванную вне- и внутриклеточными патогенами	1) Th1: Продукция IFN-g, TNFa/b, IL-2, IL-3 и поддержание активации и дифференцировки В-клеток CD8+Т клеток, макрофагов; 2) Th2: Продукция IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-10 и поддержание В клеточной активации и дифференцировки
4	Treg	Регуляция иммунного ответа; -CD4CD25+ (подавляют синтез IFN-g и IL-2; -Tr1 – IL-10, TGF-b	Поддержание иммунологической толерантности

Большинство вакцин запускают В и Т-клеточный ответ, так как CD4+ Т-клетки необходимы для индукции антителообразования.

Не следует противопоставлять гуморальный иммунитет (продукция антител) и клеточный иммунитет, так они неразрывно связаны между собой.

ОТ АКТИВАЦИИ ВРОЖДЕННОГО К ФОРМИРОВАНИЮ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

- 1) Наличие сигнала «опасности», создаваемого вакцинным антигеном и/или адьювантом;
- 2) Сигнал «опасности» создается патогенассоциированными молекулярными структурами (PAMPs), содержащимися в антигенах вакцины – эволюционно консервативных структурах патогенов, которых нет у человека. PAMPs являются лигандами для патоген-распознающих рецепторов клеток врожденного иммунитета, среди которых Толл-подобные (TLRs) рецепторы играют важнейшую роль и экспрессированы на дендритных клетках, моноцитах, нейтрофилах и др.
- 3) PAMPs привлекают ДК, моноциты и нейтрофилы, циркулирующие в организме, создавая воспалительное микроокружение, в котором моноциты дифференцируются в **МФ**, незрелые ДК активируются и на них экспрессируются поверхностные рецепторы, они приобретают способность мигрировать по лимфатическим сосудам к лимфоузлам, где происходит активация Т и В лимфоцитов.

Действие разных типов вакцин по способности активировать врожденный иммунитет

- **1) Живые вакцины**

- - Иммунизация живыми вакцинами моделирует естественный инфекционный процесс. Из места введения вирус быстро **распространяется через сосудистое русло по организму и активирует ДК во множестве мест, откуда они направляются к дренирующим лимфоузлам и запускают фокусы Т и В клеточной активации.**
- - **Место введения вакцины не имеет существенного значения**, так микроорганизмы размножаются как в месте введения, так и регионарных лимфоузлах.

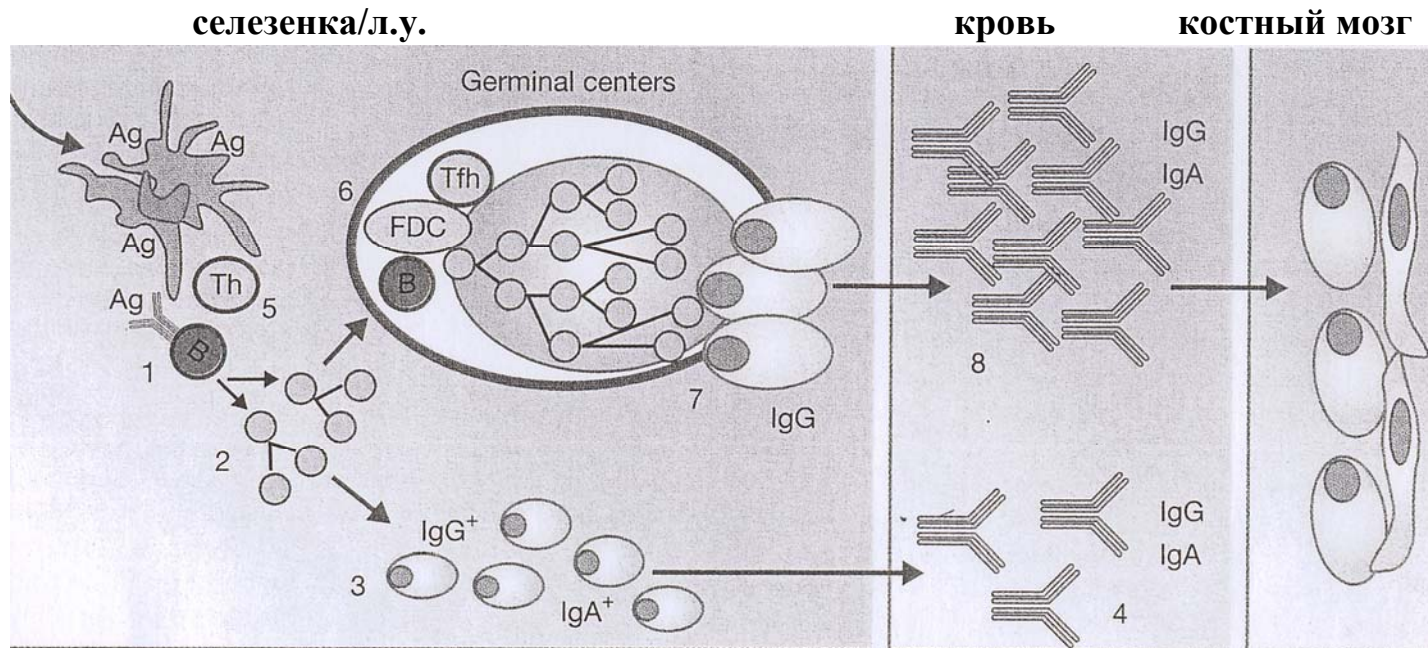
- **2) Убитые вакцины** (белковые, полисахаридные, конъюгированные с полисахаридом, инактивированные микроорганизмы)

- - Содержат РAMPs, активизирующие врожденный иммунитет.
- - **Не способны к микробной репликации и активируют врожденный иммунитет преимущественно в месте введения**
- - **Место введения – является существенно важным для иммунизации.**
- - Большинство вакцин требует наличия в своем составе присутствия адьюванта.

ФАЗЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

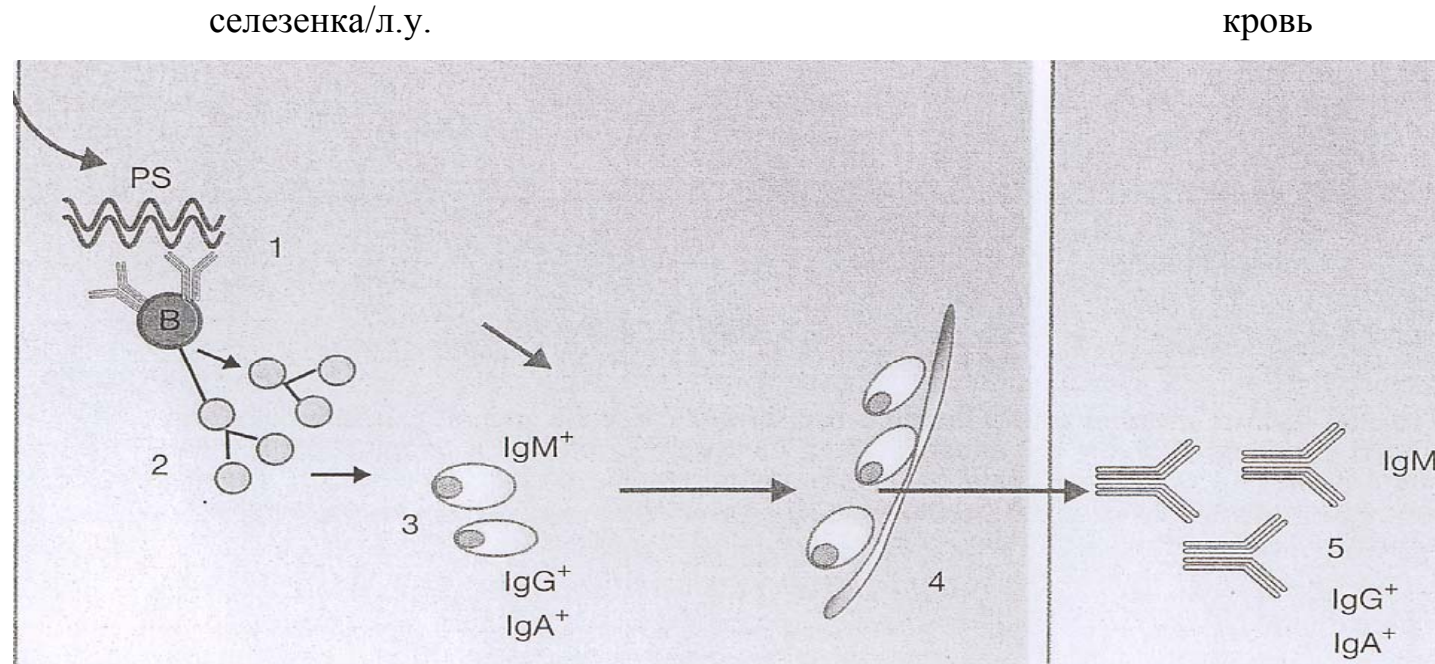
- 1) Первичный (белоксодержащие против полисахаридных);
- 2) Вторичный (белоксодержащие против полисахаридных);
- 3) Иммунологическая память (белоксодержащие)

Первичный иммунный ответ на белоксодержащие вакцины (живые, убитые, конъюгированные вакцины) экстрафолликулярных и герминативных центров фолликулов селезенки и лимфоузлов



•Наивные В клетки, генерированные в костном мозге связываются со специфическим Ig рецептором белкового АГ. В клетка активируется, экспрессирует хемокиновые рецепторы, что способствует миграции В клеток в Т клеточную зону селезенки/л.у. (1), интенсивно активируются и пролиферируют. В экстрафолликулярной зоне (2) В клетки быстро дифференцируются в PCs (3) и продуцируют низкоаффинные АТ (IgM/-IgG/IgA изотипов), которые появляются в низком уровне в сыворотке крови **в течение нескольких дней** после иммунизации (4) АГ-специфические Т-хелперы (5), активированные несущими АГ DC способствуют миграции некоторых В клеток к FDCs, инициируя реакцию GCs. В GCs В клетки получают дополнительные сигналы от Tfh, **переключаясь** с IgM на синтез IgG,IgA,IgE , проходят стадию **созревания аффинности** (7) и дифференцируются в PCs,секретирующие большое количество АГ-специфических АТ (8). После завершения реакции GCs несколько PCs выходят из л.у./селезенки и мигрируют в ниши выживания (преимущественно в костный мозг).

Первичный иммунный ответ на полисахаридные вакцины в экстрафолликулярных зонах селезенки и лимфоузлов
(пневмококковая, менингококковая, Hib, брюшнотифозная)



• В клетки достигают маргинальной зоны селезенки/л.у. и в отсутствие АГ-специфических Т-хелперов используют свои специфические Ig рецепторы (1) для связывания с повторяющимися структурами PS, используя несколько Ig рецепторов. В экстрафолликулярных фокусах маргинальной зоны селезенки/л.у. В клетки активируются и пролиферируют (2) и в течение недели дифференцируются в PCs подвергаясь некоторой степени изотипического переключения (3) без прохождения созревания аффинности в GCs. Эти PCs мигрируют к красной пульпе селезенке (4), где они живут несколько недель/месяцев, секретируя низкоаффинные IgM, IgG, IgA АТ. Так как PS АГ не вызывают реакции GCs и В клетки памяти не образуются, то повторная экспозиция того же PS приводит к повторению первичного ответа, кинетика которого одинакова как у уже иммунизированных, так и интактных лиц.

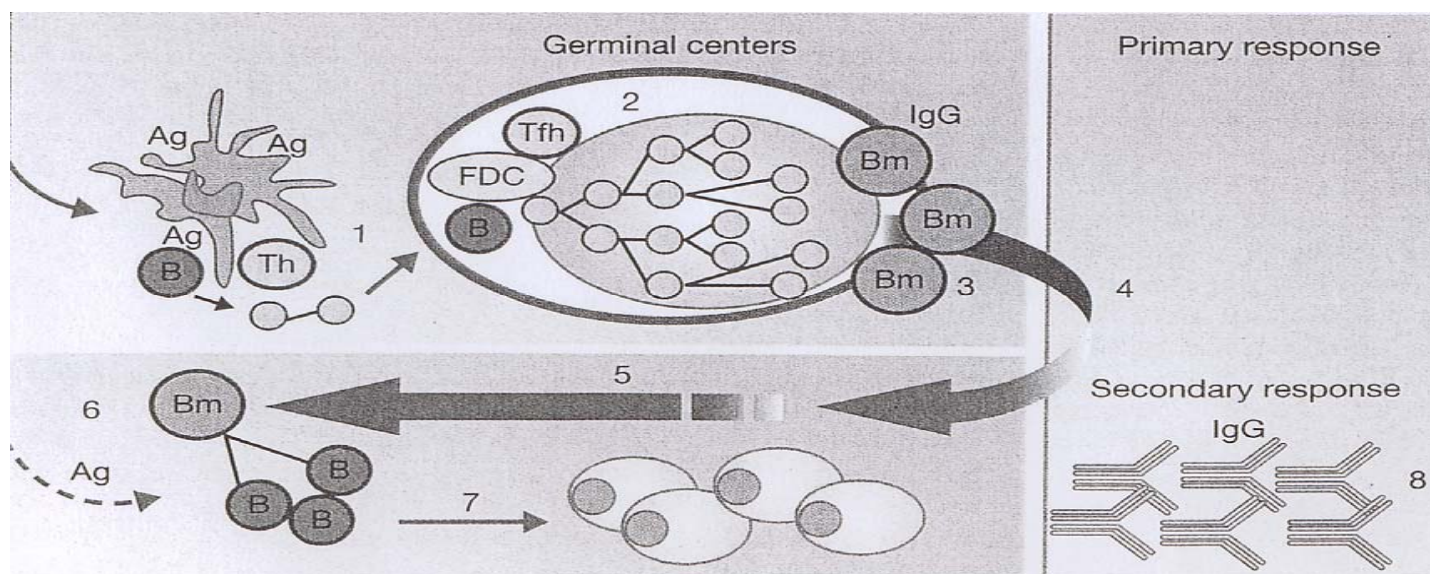
Характеристика первичного поствакцинального ответа в зависимости от типа вакцины

Показатель	Вакцины	
	белоксодержащие	полисахаридные
Активация В клеток	+	+
Активация Т клеток	+	-
Дифференцировка В клеток в герминативных центрах фолликулов л.у.	+	-
Аффинность АТ	высокая	низкая
Сила и длительность иммунного ответа	сильный длительный	слабый, короткий
Иммунологическая память	+	-

Детерминанты длительности первичного поствакцинального АТ-ответа

Детерминанта	Характеристика	Механизм
Природа вакцины	<p>- Живые аттенуированные вакцин индуцируют АТ-ответ, который может длиться несколько десятилетий или всю жизнь в отсутствие последующей АГ экспозиции и реактивации иммунологической памяти.</p> <p>-ПС вакцины запускают самый короткий АТ-ответ</p>	<p>Персистенция микробных антигенов, непрерывно запускающих В клеточный ответ. Возможны и другие механизмы.</p> <p>Не происходит реакции герминативных центров. Они не вызывают появления высокоаффинных плазматических клеток, способных достигнуть нишей выживания в костном мозге</p>
Схема вакцинации	<p>Интервал между 1 и 2 инъекциями 1-2 недели (по экстренным показаниям)</p> <p>Интервал между 1 и 2 инъекциями 1-2 мес</p>	<p>Менее длительный ответ</p> <p>Длительный ответ, связанный с реакцией герминативных центров. В клетки способны к длительному выживанию и бустерную инъекцию следует делать позднее.</p>
Доза (определяется экспериментально)	<p>Большая доза</p> <p>Малая доза</p>	<p>Индукция плазматических клеток и клеток памяти</p> <p>Преимущественная индукция клеток памяти</p>
Возраст	Дети, старики	Персистенция вакцинных АТ короче
Сопутствующие заболевания	Острые и хронические патологические процессы	Более быстрый распад АТ

Активация В-клеточного ответа памяти при вторичном иммунном ответе



• В клетки памяти генерируются в ответа на Т зависимые антигены (1) во время реакции герминативных центров (2) параллельно с PCs. На выходе из GCs эти В клетки не дифференцируются в АТ-продуцирующие PCs, а становятся клетками памяти (3), которые транзитивно мигрируют через кровь (4) в экстрафолликулярные зоны селезенки и л.у. (5). Они персистируют здесь как покаящиеся клетки до повторной экспозиции специфичного для них АГ (6). После повторной экспозиции с АГ В клетки памяти готовы пролиферировать и дифференцировать в PCs (7), секретирующие больше количество высокоаффинных АТ, которые можно определить в сыворотке крови (8) в течение нескольких дней после бустерной инъекции.

ОСНОВНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ В-КЛЕТОК ОТВЕТА ПАМЯТИ

- 1) В клетки памяти генерируются **к Т-зависимым** вакцинным антигенами при участии герминативных центров.
- 2) В клетки памяти **не продуцируют антитела**.
- 3) В клетки памяти **проходят процесс созревания аффинности** в течение нескольких месяцев (4-6 мес.).
- 4) В клетки памяти **быстро (дни) дифференцируются в АТ-секретирующие плазматические клетки** в ответ на ре-экспозицию антигена.
- 5) В клетки памяти дифференцированные в плазматические клетки **продуцируют большое количество высокоаффинных** антитела по сравнению с плазматическими клетками, образовавшимися при первичном иммунном ответе
- 6) В клетки памяти **живут несколько десятилетий** и возможно в отсутствие АГ подвергаются гомеостатической реактивации.

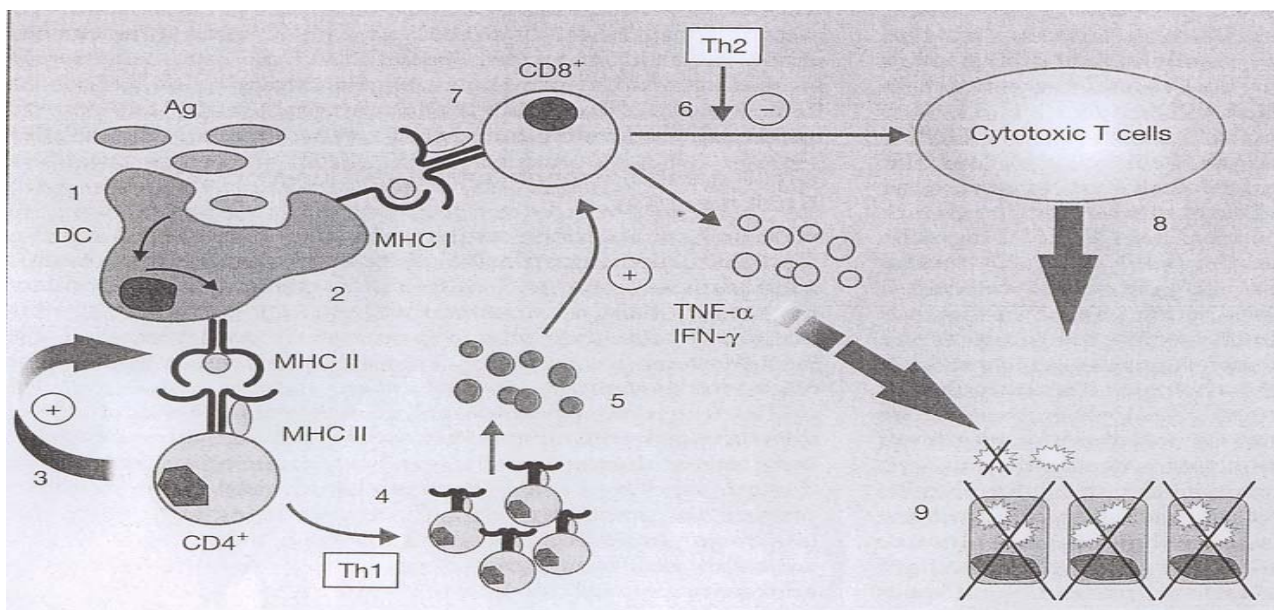
Детерминанты вторичного В клеточного ответа

Детерминанта	Механизм (предполагаемый)
Титр АГ после первичной иммунизации	Так как плазматические клетки и клетки памяти параллельно генерируются в герминативных центрах, более высокий титр первичных АГ предопределяет более высокий вторичный иммунный ответ.
Остаточные АГ до бустерной инъекции	Нейтрализация живых вакцин; Снижение активности убитых вакцин
Низкая примирующая доза АГ	Малое количество АГ может не индуцировать дифференцировку плазматических клеток в В клетки памяти
Интервал до бустерного введения АГ	Минимальный интервал 4-6 мес, что необходимо для оптимального созревания аффинности В клеток. Сокращение интервала – более низкий бустерный ответ.
Большая доза АГ при бустерном введении	Может привести к дифференцировке большего числа В клеток памяти
Экзогенная экспозиция к АГ	Может реактивировать В клетки памяти
Персистенция in vivo	Может реактивировать В клеток памяти

ЗНАЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ИММУННОГО ОТВЕТА ДЛЯ ПРОГРАММ ИММУНИЗАЦИИ

- Длительная персистенция В клеток памяти (десятилетия), когда вакцинные АТ уже исчезли имеет следующее значение для программ иммунизации:
- 1) **Схема иммунизации не должна начинаться заново**, а должна быть продолжена с того места, на котором ее прервали (т.е. регулярное назначение бустерных доз для поддержания иммунологической памяти не требуется, тогда, когда риск заболеваемости низкий (например, туристы), достаточно 1 бустерной дозы вакцины до отъезда.
- 2) Если происходит **регулярное естественное бустирование, то вводить бустерные дозы вакцин нет необходимости** (этот процесс требует контроля т.к. трудно определить степень естественного бустирования).

Генерация Т-клеточного эффекторного ответа



- Антиген фагоцитируется DCs (1), процессируется на маленькие пептиды и представляется на клеточной поверхности в контексте с молекулами МНС класса I и/или класса II (2). CD4+T клетки с соответствующими МНС-пептидными комплексами активируются и обеспечивают активационный сигнал для DCs (3) и дифференцируются в клетки-эффекторы (4), которые продуцируют преимущественно Th1 или Th2 цитокины. Th1 CD4+ T клетки поддерживают (5) дифференцировку CD8+ T клеток, которая, напротив, ингибируется Th2 цитокинами. CD8+ T клетки распознают МНС класса I-пептидные комплексы (7) и дифференцировку в цитотоксические клетки-эффекторы (8) способные убивать инфицированные клетки.

ДЕТЕРМИНАНТЫ ВАКЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ПАМЯТИ

- **Т-клетки памяти:**
 - - **Т_{em}** – эффекторные Т клетки памяти движутся не по лимфоидной ткани, а осуществляют мониторинг за тканями на наличие специфических микробных пептидов. Обладают высоким *цитотоксическим потенциалом* и способны к распознаванию.
 - - **Т_{cm}** – центральные Т клетки памяти продвигаются через л.у. и костный мозг, но не обладают цитотоксической активностью, имеют высокий пролиферативный потенциал. Их роль в распознавании АГ, транспортируемого ДК в л.у. и быстрый переход к массивной *пролиферации*.

ПОЛИКОМПОНЕНТНАЯ ВАКЦИНА ИММУНОВАК-ВП-4 ИЗ АНТИГЕНОВ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Разработана в НИИВС им.И.И.Мечникова РАМН

Разрешена к применению в практике здравоохранения приказом МЗ РФ от 17.11.93.

- **С о с т а в:** антигены

- *S. aureus,*
- *K. pneumoniae,*
- *P. vulgaris,*
- *E. coli*

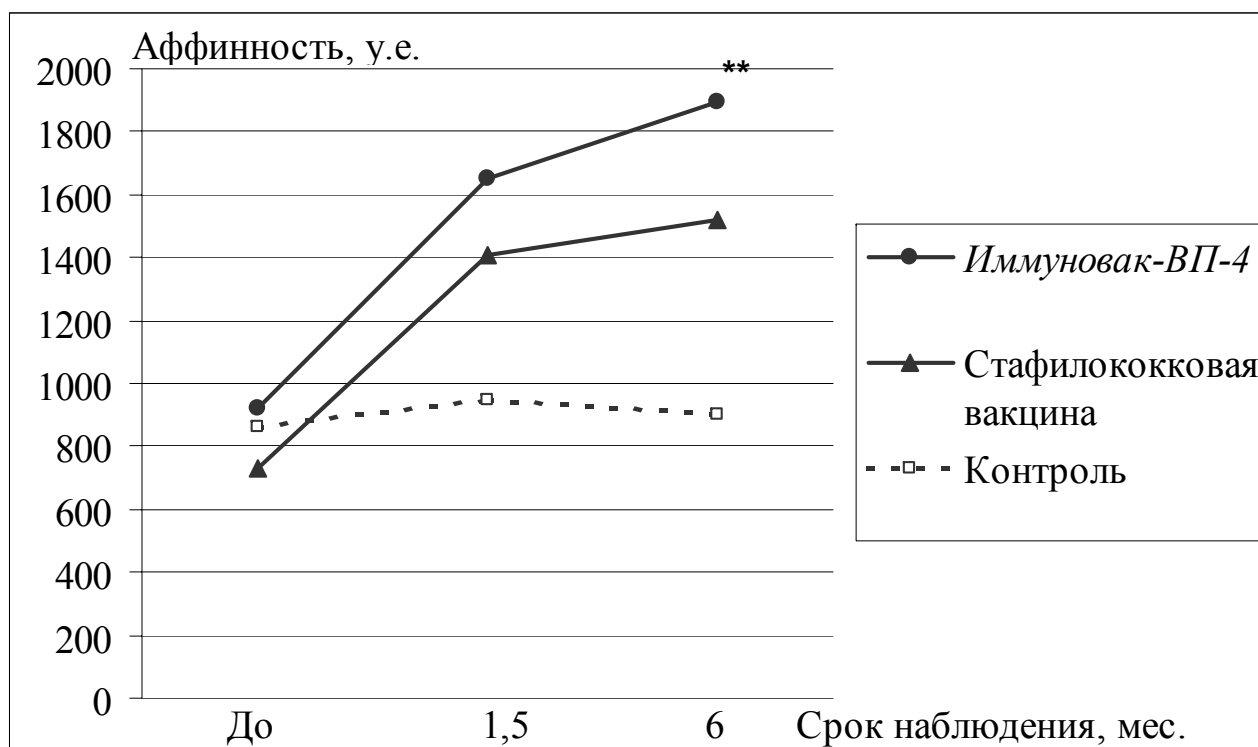
- **Ф у н к ц и и:**

- 1) Специфический (протективный) иммунитет
- 2) Иммуномодулирующее действие

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИММУНОВАК-ВП-4

Диагноз	Метод введения	Число больных	Положительный эффект	
			Абс.	% _{±m}
Абсцесс легкого	Подкожно	20	15	75 _{±9,6}
Хронический бронхит	Подкожно	20	18	95 _{±4,9}
-»-	<i>Плацебо</i>	20	2	10 _{±6,7}
Бронхиальная астма	Назально-подкожно	26	18	69,2 _{±9,1}
-»-	-»-	28	23	82,1 _{±7,2}
-»-	<i>Плацебо</i>	28	3	10,7 _{±5,8}
-»-	Назально-перорально	35	31	88,6 _{±5,4}
-»- (дети)	Назально-перорально	45	32	71,6 _{±6,7}
Герпес	Назально-подкожно	75	68	90,7 _{±3,4}
Пиодермия	Назально-подкожно	52	46	84 _{±8,7}

АФФИННОСТЬ АНТИТЕЛ К ОБЩЕЙ АНТИГЕННОЙ ДЕТЕРМИНАНТЕ БАКТЕРИЙ ДО И ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПИОДЕРМИЕЙ



В Ы В О Д Ы

- **Для создания эффективного адаптивного иммунитета вакцины должны активировать врожденный иммунитет.**
- **Следует учитывать существенные различия в механизме действия белоксодержащих и полисахаридных вакцин.**
- **Эффективность иммунного ответа определяется природой вакцинного антигена, дозой , схемой, генотипом и возрастом индивидуума, сопутствующими заболеваниями из зависит от активации АГ-специфических эффекторов иммунитета и иммунологической памяти.**