

Лекция 1

Краткий исторический очерк иммунологии. Предмет, методы и задачи иммунологии. Общая характеристика иммунной системы.

Неспецифический (врожденный) и специфический иммунитет.

Иммунология – наука об иммунитете. Иммунитет – это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем распознавания, а затем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям. При этом под «чужеродными макромолекулами», понимают, прежде всего, продукты чужеродной генетической информации, отличные от продуктов собственных генов. Таким образом, иммунология изучает защиту организма от генетически чужеродных агентов, реализуемую при помощи иммунной системы.

В свою очередь, иммунная система – специализированная система органов и тканей, обеспечивающая иммунитет. Рождение иммунологии как науки связано с именем Л. Пастера, который сформулировал общие принципы иммунологической профилактики инфекционных болезней, что рассматривают в настоящее время как отправную точку иммунологии как самостоятельной науки. Термин «иммунитет» также впервые ввел Л. Пастер, подразумевая под этим термином снижение вероятности развития инфекционного заболевания после повторного заражения, т.е. после ранее перенесенной инфекции.

Таким образом, на заре становления иммунологии – в начале XX века – феномен иммунитета рассматривали в основном в связи с инфекционными процессами и подразумевали под этим понятием невосприимчивость организма к инфекционным заболеваниям. Однако дальнейшие исследования – с середины XX века – позволили по-новому взглянуть на иммунную систему. Известный австралийский ученый, нобелевский лауреат Ф. Бернет в

1950-е годы выдвинул концепцию об иммунологическом надзоре, согласно которой главная функция иммунной системы стала рассматриваться с позиции «своего» и «чужого». Эта точка зрения существенно расширила границы иммунологии и доминирует в настоящее время. С позиции современной науки, иммунная система участвует в реализации противоопухолевого, трансплантационного иммунитета, иммунных взаимоотношений мать-плод, ликвидации пострadiационных последствий и т.д. Таким образом, уникальность иммунной системы заключается в контроле генетического постоянства организма на протяжении всей жизни.

Итак, основная функция иммунной системы – поддержание генетического гомеостаза – реализуется посредством взаимодействия двух систем иммунитета: системы врожденного иммунитета и системы адаптивного (приобретенного) иммунитета.

Врожденный иммунитет – эволюционно более древняя система: примеры врожденной защиты встречаются еще у беспозвоночных. Так, фагоцитоз – один из ключевых механизмов врожденного иммунитета – открыт И. И. Мечниковым при наблюдении за личинкой морской звезды.

Врожденный иммунитет – наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных/непатогенных микробов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции. Все факторы врожденного иммунитета (клеточные и гуморальные) – передаются по наследству, кодируются генами зародышевой линии и не меняются в течение жизни. Клетки врожденного иммунитета не образуют клонов, клеточпамяти и не подвергаются селекции. Факторы врожденного иммунитета реализуют защиту в течение первых минут/ часов после внедрения чужеродного объекта, в то время когда механизмы адаптивного иммунитета еще не эффективны.

Все факторы врожденного иммунитета условно можно разделить на 3 группы: – механические барьеры, – гуморальные факторы врожденного

иммунитета, – клеточные механизмы врожденного иммунитета. Механические барьеры: любые структуры, которые механическим путем препятствуют попаданию во внутреннюю среду организма чужеродных объектов. К ним можно отнести кожные покровы, слизистые, ток слезы, ток мочи и т.д.

Гуморальные факторы: система комплемента, катионные противомикробные пептиды, провоспалительные цитокины, интерфероны типа I, белки острой фазы, лектины и др.

Система комплемента: система сывороточных и мембраносвязывающих белков с каскадным ферментативным действием. Биологическая роль белков системы комплемента: – лизис атакуемой клетки при помощи мембраноатакующего комплекса (МАК); – опсонизация, обусловленная фиксацией C3b компонента комплемента; – вовлечение в воспалительную реакцию.

Существует три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. К системе врожденного иммунитета можно отнести только последние два. Рис. 1. Альтернативный путь активации системы комплемента 14 Рис. 2. Лектиновый путь активации системы комплемента Клеточные механизмы: фагоцитоз, контактный цитоллиз, реализуемый НК клетками. Фагоцитоз – это комплекс клеточных событий, в основе которых лежит распознавание, поглощение и элиминация из организма корпускулярных частиц диаметром более 0,5 мкм.

Традиционно выделяют 8 стадий фагоцитоза: – миграция лейкоцитов в очаг воспаления (хемотаксис); – прикрепление микроорганизмов к лейкоцитам (адгезия); – поглощение микроорганизма и образование фагосомы; – дегрануляция и образование фаголизосомы; – образование активных форм кислорода (АФК) и азота (кислородный взрыв); – гибель микроорганизмов в фаголизосоме; – деградация микроорганизмов

гидролазами фаголизосомы. Выброс продуктов деградации; – восстановление цитоплазматической мембраны фагоцита (экзоцитоз). Естественные киллеры (NK-клетки) – особая субпопуляция лимфоцитов, дифференцируются из общей лимфоидной клетки предшественницы, способны осуществлять цитолиз некоторых опухолевых, а также инфицированных вирусами клеток.

По эффекторным функциям NK-клетки близки к Т-лимфоцитам: они проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток-мишеней (по тому же перфорин-гранзимовому механизму, что и Т-цитотоксические лимфоциты) и продуцируют цитокины (ИФН γ , ФНО, GM-CSF, IL5, IL8). Однако у NK-клеток отсутствует Т-клеточный рецептор. NK-клетки не формируют клеток иммунологической памяти. Таким образом, проникновение патогенов во внутреннюю среду организма приводит к мобилизации иммунной системы. Наиболее важную роль в запуске иммунных процессов играют макрофаги благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах рецепторов, распознающих PAMP (патогенассоциированные образы), вследствие чего они активируются и выделяют провоспалительные цитокины, способствующие дальнейшей активации клеток врожденного иммунитета. Первоначально в очаг воспаления поступают нейтрофилы, реализующие фагоцитоз, затем мигрируют моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги, которые помимо фагоцитоза осуществляют регуляторные функции. Одновременно вовлекаются вспомогательные гуморальные факторы: происходит активация системы комплемента, синтезируются белки острой фазы, выделяются бактерицидные вещества. При вирусной инфекции патоген распознают в основном плазмацитоидные дендритные клетки и естественные киллеры, которые, активируясь, элиминируют антиген. Таким образом, факторы врожденного иммунитета осуществляют первую линию защиты на пути внедрения чужеродного агента.

Иммунная система исторически описывается состоящей из двух частей — системы гуморального иммунитета и системы клеточного иммунитета. В случае гуморального иммунитета защитные функции выполняют молекулы, находящиеся в плазме крови, а не клеточные элементы. В то время как в случае клеточного иммунитета защитная функция связана именно с клетками иммунной системы.

Иммунитет также классифицируют на врождённый и адаптивный.

Врождённый (неспецифический, наследственный) иммунитет обусловлен способностью идентифицировать и обезвреживать разнообразные патогены по наиболее консервативным, общим для них признакам, дальности эволюционного родства, до первой встречи с ними. В 2011 году была вручена Нобелевская премия в области медицины и физиологии за изучение новых механизмов работы врождённого иммунитета (Ральф Стайнман, Жюль Хоффман и Брюс Бётлер).

Осуществляется большей частью клетками миелоидного ряда, не имеет строгой специфичности к антигенам, не имеет клонального ответа, не обладает памятью о первичном контакте с чужеродным агентом.

Адаптивный (устар. приобретённый, специфический) иммунитет имеет способность распознавать и реагировать на индивидуальные антигены, характеризуется клональным ответом, в реакцию вовлекаются лимфоидные клетки, имеется иммунологическая память, возможна аутоагрессия.

Классифицируют на активный и пассивный.

- **Приобретённый активный** иммунитет возникает после перенесённого заболевания или после введения вакцины.
- **Приобретённый пассивный** иммунитет развивается при введении в организм готовых антител в виде сыворотки или передаче их новорождённому с молозивом матери или внутриутробным способом.

Другая классификация разделяет иммунитет на естественный и искусственный.

- **Естественный иммунитет** включает врождённый иммунитет и приобретённый активный (после перенесённого заболевания), а также пассивный иммунитет при передаче антител ребёнку от матери.
- **Искусственный иммунитет** включает приобретённый активный после вакцинации (введение вакцины или анатоксина) и приобретённый пассивный (введение сыворотки).

Специфический и неспецифический иммунитет

Неспецифический (врожденный) иммунитет – это однотипные реакции организма на любые чужеродные антигены.

Главным клеточным компонентом системы неспецифического иммунитета служат фагоциты, основная функция которых - захватывать и переваривать проникающие извне агенты.

Для возникновения подобной реакции чужеродный агент должен иметь поверхность, т.е. быть частицей (например, заноза).

Если же вещество молекулярно-дисперсное (например, белок, полисахарид, вирус), не токсичное и не обладает физиологической активностью, оно не может быть нейтрализовано и выведено организмом по вышеописанной схеме.

В этом случае срабатывает специфический иммунитет. Он приобретается в результате контакта организма с антигеном и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями служат лимфоциты, а растворимыми - иммуноглобулины (

Первичный и вторичный иммунный ответ

Специфические антитела продуцируются специальными клетками - лимфоцитами. Причем для каждого вида антител существует свой тип лимфоцитов (клон).

Первое взаимодействие антигена (бактерии или вируса) с лимфоцитом вызывает реакцию, названную первичным иммунным ответом, в ходе которого лимфоциты начинают развиваться в виде клонов. Затем некоторые

из них становятся клетками памяти, другие превращаются в зрелые клетки, продуцирующие антитела. Главные особенности первичного иммунного ответа - существование латентного периода до появления антител, затем выработка их лишь в небольшом количестве.

Вторичный иммунный ответ развивается при последующем контакте с тем же самым антигеном. Основная особенность – быстрое развитие лимфоцитов с дифференцировкой их в зрелые клетки и быстрая выработка большого количества антител, которые высвобождаются в кровь и тканевую жидкость, где могут встретиться с антигеном и эффективно побороть болезнь.

Естественный и искусственный иммунитет

К факторам *естественного иммунитета* относят иммунные (система комплемента, лизоцим и др. белки) и неиммунные механизмы (кожа, слизистая, секрет потовых, сальных, слюнных желез, желез желудка, нормальная микрофлора).

Искусственный иммунитет вырабатывается при введении в организм вакцины или иммуноглобулина.

Активный и пассивный иммунитет

Активная иммунизация стимулирует собственный иммунитет человека, вызывая выработку собственных антител. После инфекции в организме остаются "клетки памяти", и в случае последующих столкновений с возбудителем они начинают снова (уже быстрее) продуцировать антитела.

При **пассивной иммунизации** в организм вводятся уже готовые антитела (гаммаглобулин). Введенные антитела при столкновении с возбудителем "расходятся" (связываются с возбудителем в комплекс "антиген-антитело"). Пассивная иммунизация показана, когда необходимо в короткие сроки создать иммунитет на непродолжительное время (например, после контакта с больным).

Стерильный и нестерильный иммунитет

После некоторых заболеваний иммунитет сохраняется пожизненно, например, при кори или ветряной оспе. Это так называемый стерильный иммунитет. А в некоторых случаях он сохраняется только до тех пор, пока в организме есть возбудитель (туберкулез, сифилис) - это нестерильный иммунитет.

Регуляция иммунитета

Работа иммунитета во многом определяется состоянием нервной и эндокринной систем организма. Стресс, депрессии угнетают иммунитет, что сопровождается не только повышенной восприимчивостью к различным заболеваниям, но и создает благоприятные условия для развития злокачественных новообразований.

Лекция 2

Краткий исторический очерк иммунологии. Предмет, методы и задачи иммунологии. Общая характеристика иммунной системы.

Неспецифический (врожденный) и специфический иммунитет.

Понятие о резистентности и иммунитете

Резистентность – (от лат. *resistentia* – сопротивление) это повышенная устойчивость организма к инфекции, обусловленная его биологическими особенностями. Резистентность может быть свойственна всему организму или его отдельным системам, тканям и органам. Она связана с анатомо-физиологическими и генетическими особенностями организма, с его механизмами, гуморальными и клеточными неспецифическими факторами защиты, с воспалением, с нормальными антителами, а также во многом зависит от полноценного кормления, соблюдения зооветеринарных правил содержания животных.

Неспецифическая резистентность – это относительный уровень врожденной устойчивости организма, независимо от его вида, к различным патогенным факторам. Неспецифическая резистентность является первым

защитным барьером на пути внедрения инфекционного агента. Наблюдается видоспецифическая резистентность, когда один вид животных невосприимчив к инфекциям других видов животных (чума свиней только у свиней, чума КРС – у крупного рогатого скота).

Неспецифические факторы защиты действуют против многих патогенных агентов одновременно. Слизистые оболочки и кожа сами по себе уже являются барьером для многих возбудителей. Однако покровы наделены и другими факторами защиты, к ним относятся следующие:

слизь и реснички на слизистых верхних дыхательных путях и бронхов, механически удаляющие бактерии;

лизоцим, убивает микрококки, гемолитические стрептококки и менингококки;

ингибин – белковый субстрат, убивает дифтерийные бактерии.

Слюна бактерицидна для многих микробов. Факторами бактерицидности в ней являются лизоцим, ингибин, перекись водорода, выделяемые некоторыми представителями микрофлоры рта.

Носовой секрет также ингибирует ряд микроорганизмов. В носовой слизи содержится лизоцим и ингибин.

В слезах содержится самое большое количество лизоцима и других бактерицидных веществ.

Кожа выделяет жирные кислоты, бактерицидные для гемолитических стрептококков, кишечной палочки и паратифозных бактерий.

Желудочный сок и пищеварительные ферменты убивают возбудителей бруцеллеза, тифа, дизентерии, задерживают рост туберкулезных бактерий.

В двенадцатиперстной и тощей кишках лизоцим, ацидофильная микрофлора препятствует развитию ряда патогенных бактерий. Естественная микрофлора может оказывать антагонистическое действие по отношению к патогенным возбудителям (белые стафилококки на коже являются антагонистами возбудителя сибирской язвы, молочнокислые бактерии

кишечника и кишечная палочка – антагонисты сальмонелл, шигелл, холерных вибрионов).

Барьерно-фиксирующая роль лимфатических узлов. Если бактерии преодолевают кожный и слизистый барьеры, то защитную функцию выполняют лимфатические узлы, где микробы фагоцитируются или развивается воспаление.

Воспаление – это важнейшая защитная приспособительная реакция, направленная на ограничение действия повреждающих факторов. При слабовирулентных возбудителях и при их незначительном количестве воспаление может привести к гибели накопившихся бактерий.

В центре воспалительного очага, где образуются и накапливаются бактерицидные и бактериостатические продукты тканевого распада и метаболизма (лизоцим, фагоцитины, молочная кислота, углекислота, жирные кислоты и др.), в результате наступает задержка размножения и уничтожение бактерий.

Вокруг центра воспаления, где преобладают экссудативные явления, возбудители могут размножаться. Однако такое положение существует до момента образования антител. Затем антитела проникают в экссудативную зону воспаления и уничтожают бактерии. В результате ликвидируется само воспаление. В освобождении организма от микробов и других чужеродных факторов активное участие принимает фагоцитоз (клеточная защита). Фагоцитоз (от греч phago - ем, cytos – клетка) – процесс активного поглощения клетками организма попадающих в него патогенных живых или убитых микробов при помощи внутриклеточных ферментов.

У низших одноклеточных и многоклеточных организмов с помощью фагоцитоза осуществляется процесс питания.

У высших организмов с помощью фагоцитоза осуществляется защитная реакция, освобождение организма от чужеродных веществ.

Различают следующие виды фагоцитирующих клеток: микрофаги (нейтрофилы и эозинофилы) и макрофаги.

Именно макрофаги по Мечникову и создают естественную резистентность. Среди макрофагов различают подвижные (циркулирующие) и неподвижные (оседлые) клетки.

Подвижные макрофаги – это моноциты периферической крови, неподвижные – это макрофаги печени, селезенки, лимфатических узлов и др. Основным функциональным элементом макро- и микрофагов являются лизосомы – гранулы, содержащие ферменты (кислая фосфатаза, коллагеназа, лизоцим, β -глюкуронидаза, миелопептидаза и др.).

Фазы фагоцитарного процесса:

- Хемотаксис и прилипание (адгезия) частиц к поверхности фагоцитов.
- Погружение (захват) частиц в клетку с отделением части клеточной мембраны и образование фагосомы.
- Слияние фагосомы с лизосомами.
- Ферментативное переваривание захваченных частиц и удаление остатков микробов.

Активность фагоцитоза зависит от наличия в сыворотке крови опсонинов.

Опсонины – это белки сыворотки крови, вступающие в соединение с микробами и делающие их доступными фагоцитозу. Фагоцитоз, при котором наступает гибель фагоцитированного микроба, называют **завершенным** (совершенным). Когда микробы, находящиеся внутри фагоцитов, не погибают и даже размножаются (возбудитель туберкулеза, сибирской язвы, вирусы и грибы), то такой фагоцитоз называют **незавершенным**.

Гуморальные факторы крови: комплемент система пропердина, лизины, лейкины, эритрин, лизоцим, нормальные антитела, липиды сыворотки, плакины, бактерицидины и др. Комплемент состоит из семи или

восьми компонентов – С1, С2, С3 и т.д., бактерициден для сапрофитов. Он облегчает фагоцитоз.

Система пропердина – состоит из β -глобулина, магния и третьего компонента (С3). Эта бактерицидная система является мощным механизмом естественной резистентности организма к некоторым возбудителям. Разрушает микробные клетки, вирусы, лизирует эритроциты.

Лизоцим гидролизует клеточные оболочки грам (+) бактерий, бактерициден для многих кокков.

Лизины – белки сыворотки крови, обладают способностью лизировать возбудителей сибирской язвы, газовой гангрены, столбняка и др

Эритрин – обладает бактерицидным действием для возбудителей дифтерии (получают из эритроцитов).

Лейкины – бактерицидны для грам (+) бактерий

Нормальные антитела – антимикробные и антитоксические, находятся в крови животных и человека, которые раньше не болели и не иммунизировались.

Секреторный иммуноглобулин А, постоянно присутствует в секрете слизистых оболочек, молочных и слюнных железах, в кишечном тракте; обладает выраженным противомикробным и противовирусным действием.

Плакины – находятся в кровяных пластинках, бактерицидны к бациллам сибирской язвы.

Интерферон – белковое вещество, фактор противомикробной и противовирусной защиты. Различают α -интерферон, продуцируется лейкоцитами, называют лейкоцитарный, β -интерферон (фибробластный), продуцируется фибробластами, обработанными вирусами или другими агентами, γ -интерферон продуцируется лимфоцитами и макрофагами, обработанными невирусными индукторами. Интерферон усиливает цитотоксическое действие лимфоцитов, оказывает антипролиферативное и противоопухолевое действие, обладает видотканевой специфичностью.

Ингибиторы сыворотки крови – неспецифические противовирусные вещества белковой природы, содержатся в нормальной сыворотке крови, секретах эпителия слизистых оболочек дыхательного и пищеварительного трактов. Подавляют активность вирусов в нечувствительном кишечнике при нахождении вируса в крови и жидкостях.

Бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК) – проявляется бактериостатическое действие в отношении многих возбудителей инфекционных болезней. Основными компонентами являются: нормальные антитела, лизоцим, пропердин, комплемент, монокины, лейкины и др. и зависит от условий кормления и содержания животных.

Стресс – это особое неспецифическое состояние организма, возникающее в ответ на действие различных повреждающих факторов внешней среды (стрессов), кроме микробов и их токсинов могут быть холод, голод, тепло и др.

Иммунитет – *immunitas* (освобождение) – способность организма защищать себя от антигенов (веществ), несущих для него чужую генетическую информацию. Организм животных точно дифференцирует «свое» и «чужое», поэтому и обеспечивается защита от внедрившихся патогенных микробов, чужеродных белков, липополисахаридов и других веществ.

По происхождению различают два вида иммунитета: врожденный и приобретенный.

Врожденный (видовой, наследственный) иммунитет – это невосприимчивость к инфекционным агентам, заложенная в геноме клеток. Сущность: одни виды животных устойчивы к инфекциям других видов. Так, крупный рогатый скот устойчив к сапу лошадей, лошади к чуме крупного рогатого скота, лошади не болеют ящуром, собаки – чумой свиней, животные – сифилисом и др.

Приобретенный (неспецифический) иммунитет – устойчивость организма к определенному возбудителю болезни. Его подразделяют на естественный (после переболевания) и искусственный (после вакцинации). Естественный делят на активный (постинфекционный), пассивный иммунитет новорожденных, приобретенный за счет поступления к плоду антител от матери через плаценту (трансплацентарный), после рождения через молозиво (колостральный), у кур – трансвариальный (антитела передаются через желток матери).

Пассивный иммунитет создается после введения иммунной сыворотки в организм, длительность его 15–30 дней.

Антибактериальный иммунитет – защитные механизмы направлены против патогенного микроба (бактерии).

Противовирусный иммунитет – выработка противовирусных антител против конкретного вируса.

Антитоксический иммунитет – отдельные бактерии в организме выделяют токсины, на которые вырабатываются антитела, нейтрализующие токсины в организме животного.

Местный (локальный) иммунитет на месте внедрения возбудителя.

Стерильный иммунитет – после переболевания организм полностью освобождается от возбудителя, при этом остается невосприимчив к повторному заражению.

Нестерильный иммунитет – сохраняется до тех пор, пока в организме находится возбудитель болезни (при бруцеллезе, туберкулезе).

В зависимости от механизмов защиты различают иммунитет:

гуморальный – обусловлен выработкой специфических антител;

клеточный – за счет образования специфических Т-лимфоцитов.

Лекция 3

Центральные органы иммунной системы (тимус, Фабрициева сумка, Пейеровские бляшки, красный костный мозг).

Существует своеобразная иерархия органов иммунной системы. Они делятся на первичные (где лимфоциты образуются) и вторичные (где они функционируют). Все эти органы связаны между собой и с другими тканями организма с помощью лимфатических сосудов, по которым передвигаются лейкоциты.

Первичными органами являются тимус (вилочковая железа) и бурса (у птиц), а также красный костный мозг (возможно, и аппендикс) у человека: отсюда Т- и В-лимфоциты соответственно. «Обучение» направлено на приобретение способности дифференцировать свое от чужого (распознавать антигены). Чтобы быть узранными, клетки организма синтезируют специальные белки.

Центральные органы иммунной системы - костный мозг и тимус. В них из стволовых кроветворных клеток лимфоциты дифференцируются в зрелые неиммунные лимфоциты, так называемые наивные лимфоциты (от англ. naïve), или девственные (от англ. virgine).

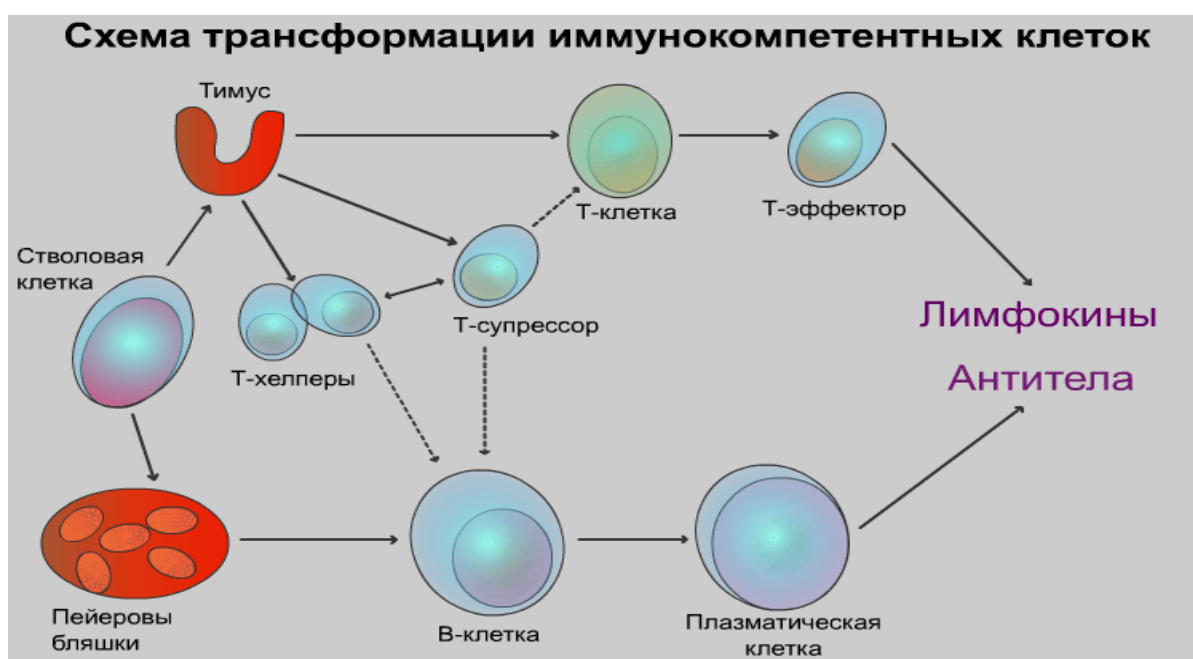
Кроветворный костный мозг - место рождения всех клеток иммунной системы и созревания В-лимфоцитов (В-лимфопоэз).

Тимус (вилочковая железа) отвечает за развитие Т-лимфоцитов: Т-лимфопоэз (реаранжировка, т.е. перестройка генов TcR, экспрессия рецепторов, и т. д.). В тимусе отбираются Т-лимфоциты (CD4 и CD8) и уничтожаются высокоavidные к собственным антигенам клетки. Гормоны тимуса завершают функциональное созревание Т-лимфоцитов, повышают секрецию ими цитокинов.

Родоначальницей всех клеток иммунной системы является кроветворная стволовая клетка. Из лимфоидных стволовых клеток образуются предшественники Т- и В - клеток, которые служат источником Т- и В- популяций лимфоцитов. Т - лимфоциты развиваются в тимусе под

влиянием его гуморальных медиаторов (**тимозин, тимопоэктин, тиморин** и др.).

В дальнейшем тимусзависимые лимфоциты расселяются в периферических лимфоидных органах и трансформируются. T_1 - клетки локализуются в периартериальных зонах селезенки, слабо реагируют на действие лучистой энергии и являются предшественниками эффекторов клеточного иммунитета, T_2 - клетки накапливаются в перикортикальных зонах лимфоузлов, высокорadioчувствительны и отличаются антигенреактивностью.



Лимфоидная система представлена первичными (центральными) органами - костный мозг, тимус, фабрициева сумка и вторичными (периферическими) - лимфатические узлы, селезенка, пейеровы бляшки, кровь.

Тимус

Корковый слой его плотно заселен лимфоцитами (**timoцитами**). Полагают, что тимус выполняет роль места, где продуцируются иммунологически компетентные клетки, постоянно перемещающиеся в периферические органы. Тимус влияет на лимфоидные клетки тимозином,

тимарином, стимулируя лимфопоэз, иммунокомпетентность стволовых клеток, повышает синтез иммуноглобулинов, влияет на функции гипофиза, щитовидной железы, надпочечников. Удаление тимуса в неонатальный период приводит животное к гибели.

Фабрициева сумка

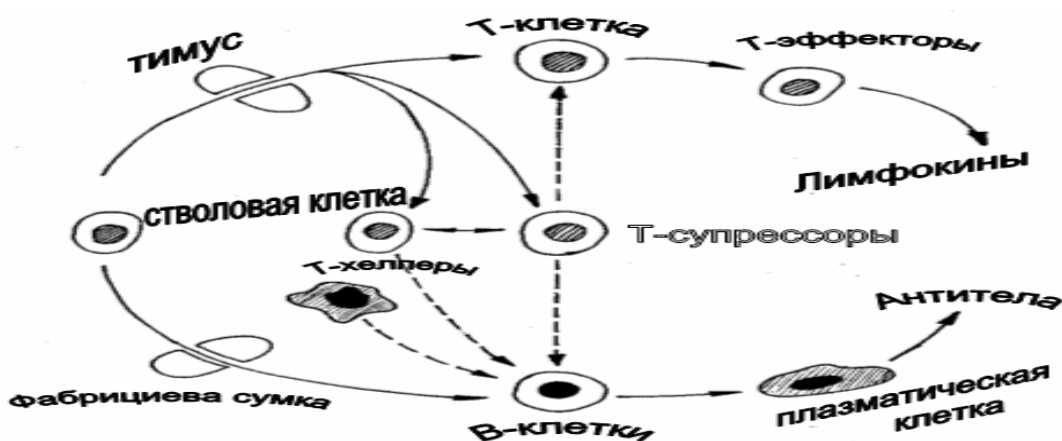
Представляет собой фолликулярно-эпителиальный орган клоаки птиц. В корковой зоне находятся зрелые, а в мозговой незрелые лимфоциты. Под влиянием антигенной стимуляции заселение фабрициевой сумки лимфоцитами увеличивается. Фабрициева сумка ответственна за развитие гуморального иммунитета у птиц.

Пейеровы бляшки

Предполагают, что у животных пейеровы бляшки являются эквивалентом фабрициевой сумки. Они расположены под слизистой оболочкой тонкого отдела кишечника. В них локализованы лимфоциты.

Костный мозг

Является продуцентом гемопоэтических стволовых клеток - родоначальных всех клеток крови, в том числе и лимфоидных стволовых. Стволовые клетки трансформируют в Т- и В- лимфоциты.



Некоторые различия между Т - и В - лимфоцитами

Показатель	Т-лимфоциты	В - лимфоциты
------------	-------------	---------------

Относительное содержание в крови	70%	30%
Относительное содержание в селезенке	50%	50%
Иммуноглобулины на поверхности	+	+++
Метод подсчета	Образование розеток с эритроцитами барана	Иммунофлюоресценция с анти - Ig
Секреция антител	-	+
Эффекторы в клеточнообусловленных реакциях	+	-
Инактивирование рентгеновскими лучами	-	+
Распознавание	На носителе	На гаптене

Лекция 4

Центральные и периферические органы иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка, кровь, кожа).

Органы иммунной системы разделяют на центральные и периферические. К центральным (первичным) органам иммунной системы относят костный мозг и тимус. В центральных органах иммунной системы происходит созревание и дифференцировка клеток иммунной системы из стволовых клеток. В периферических (вторичных) органах происходит дозревание лимфоидных клеток до конечной стадии дифференцировки. К ним относят селезенку, лимфоузлы и лимфоидную ткань слизистых оболочек.

Строение и функционирование центральных органов иммунной

системы.

В костном мозге (КМ) образуются все форменные элементы крови. Кровотворная ткань представлена цилиндрическими скоплениями вокруг артериол. Образует шнуры, которые отделены друг от друга венозными синусами. Последние впадают в центральный синусоид. Клетки в шнурах располагаются островками. Стволовые клетки локализованы в основном в периферической части костномозгового канала. По мере созревания они перемещаются к центру, где проникают в синусоиды и затем поступают в кровь.

Миелоидные клетки в костном мозге составляют 60–65% клеток. Лимфоидные - 10-15%. Незрелые клетки составляют 60% клеток от всех клеток КМ, остальные - созревшие или вновь поступившие в костный мозг.

Ежедневно из костного мозга на периферию мигрирует около 200 млн. клеток, что составляет 50% от их общего количества. В костном мозге человека идет интенсивное созревание всех типов клеток, кроме Т-лимфоцитов. Последние проходят только начальные стадии дифференцировки (про-Т-клетки, мигрирующие затем в тимус). Здесь же встречаются плазматические клетки, продуцирующие антитела и составляющие до 2% от общего количества клеток КМ.

Тимус. Специализирован исключительно на развитии Т-лимфоцитов. Имеет эпителиальный каркас, в котором развиваются Т-лимфоциты. Незрелые Т-лимфоциты, развивающиеся в тимусе, называют тимоцитами. Созревающие Т-лимфоциты являются транзиторными клетками, поступающими в тимус в виде ранних предшественников из костного мозга (про- Т-клетки) и после созревания эмигрирующими в периферический отдел иммунной системы.

Три основных события, происходящие в процессе созревания Т-клеток в тимусе:

- 1). Появление у созревающих тимоцитов антигенраспознающих Т-

клеточных рецепторов.

2). Дифференцировка Т-клеток на субпопуляции ($CD4^+$ и $CD8^+$).

3). Отбор (селекция) клонов Т-лимфоцитов, способных распознавать только чужеродные антигены, представляемые Т-клеткам молекулами главного комплекса гистосовместимости собственного организма.

Тимус у человека состоит из двух долек. Каждая из них ограничена капсулой, от которой внутрь идут соединительнотканые перегородки. Перегородки разделяют на дольки периферическую часть органа кору. Внутренняя часть органа называется мозговой. Протимоциты поступают в корковый слой и по мере созревания перемещаются в мозговой слой. Срок развития тимоцитов в зрелые Т-клетки составляет 20 дней. В тимус незрелые Т-клетки поступают, не имея на мембране маркеров Т-клеток: CD3, CD4, CD8, ТКР. На ранних стадиях созревания на их мембране появляются все вышеуказанные маркеры, затем клетки размножаются и проходят два этапа селекции.

1). Позитивная селекция - отбор на способность узнавать с помощью Т-клеточного рецептора собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости. Клетки, не способные распознавать собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости, погибают путем апоптоза. Выжившие тимоциты, теряют один из Т-клеточных маркеров - или CD4, или CD8 молекулу. В итоге из так называемых «двойных позитивов» ($CD4^+CD8^+$) тимоциты становятся одинарными позитивами. На их мембране экспрессируется или молекула CD4, или молекула CD8. Тем самым закладываются различия между двумя основными популяциями Т-клеток – цитотоксическими $CD8^+$ - и хелперными $CD4^+$ -клетками.

2). Негативная селекция - отбор клеток, чей рецептор способен распознавать антигены собственного организма. На этом этапе элиминируются потенциально аутореактивные клетки. Негативная селекция закладывает основы формирования толерантности, то есть неотвечаемости

иммунной системы на собственные антигены.

После двух этапов селекции выживает всего 2% тимоцитов. Выжившие тимоциты мигрируют в мозговой слой и затем выходят в кровь, превращаясь в «наивные» Т-лимфоциты.

Периферические лимфоидные органы.

Лимфатические узлы составляют основную массу организованной лимфоидной ткани. Расположены регионарно и носят название в соответствии с локализацией (подмышечные, паховые, околоушные и т.д.). Лимфатические узлы защищают организм от антигенов, проникающих через кожу и слизистые оболочки. Чужеродные антигены транспортируются в регионарные лимфоузлы по лимфатическим сосудам, или с помощью специализированных антигенпрезентирующих клеток (АПК) или с током жидкости. В лимфоузлах антигены предъявляются наивным Т-лимфоцитам профессиональными АПК. Результатом взаимодействия Т-клеток и АПК является превращение наивных Т-лимфоцитов в зрелые эффекторные клетки, способные к выполнению защитных функций.

Лимфоузлы имеют В-клеточную корковую область (кортикальную зону), Т-клеточную паракортикальную область и медулярную (мозговую) зоны, образованную клеточными тяжами, содержащими Т-и В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Корковая и паракортикальная области разделены соединительнотканными трабекулами на радиальные секторы.

Лимфа поступает в узел по нескольким приносящим (афферентным) лимфатическим сосудам через субкапсулярную зону, покрывающую корковую область. Из лимфоузла лимфа выходит по единственному выносящему (эфферентному) лимфатическому сосуду в области так называемых ворот. Через ворота по соответствующим сосудам в лимфоузел поступает и выходит кровь. В корковой области располагаются лимфоидные фолликулы, содержащие центры размножения, или «зародышевые центры», в которых идет дозревание В-клеток, встретившихся с антигеном.

Процесс созревания называют аффинным созреванием. Он сопровождается соматическими гипермутациями переменных генов иммуноглобулинов, идущих с частотой, в 10^6 раз превышающей частоту спонтанных мутаций. Соматические гипермутации приводят к повышению аффинности антител с последующим размножением и превращением В-клеток в плазматические клетки. Плазматические клетки представляют собой конечный этап созревания В-лимфоцитов.

В паракортикальной области локализованы Т-лимфоциты. Ее называют Т-зависимой. В Т-зависимой области содержатся Т-клетки и дендритные интердигитальные клетки. Эти клетки являются антигенпрезентирующими, поступившими в лимфоузел по афферентным лимфатическим сосудам после встречи на периферии с чужеродным антигеном. Наивные Т-лимфоциты, в свою очередь, поступают в лимфоузлы с током лимфы и через посткапиллярные вены, имеющие участки так называемого высокого эндотелия.

В Т-клеточной области происходит активация наивных Т-лимфоцитов с помощью антигенпрезентирующей дендритных клеток. Активация приводит к пролиферации и образованию клонов эффекторных Т-лимфоцитов, которые также называют армированными Т-клетками. Последние являются конечным этапом созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Они покидают лимфоузлы для выполнения эффекторных функций, на реализацию которых были запрограммированы всем предшествующим развитием.

Селезенка - крупный лимфоидный орган, отличающийся от лимфоузлов наличием большого количества эритроцитов. Основная иммунологическая функция состоит в накоплении антигенов, принесенных с кровью, и в активации Т- и В-лимфоцитов, реагирующих на принесенный кровью антиген. В селезенке различают два основных типа тканей: белую пульпу и красную пульпу.

Белая пульпа состоит из лимфоидной ткани, образующей вокруг артериол периартериоллярные лимфоидные муфты. В муфтах имеются Т- и В-клеточные области. Т-зависимая область муфты, подобная Т-зависимой области лимфоузлов, непосредственно окружает артериолу. В-клеточные фолликулы составляют В-клеточную область и расположены ближе к краю муфты. В фолликулах находятся центры размножения, подобные зародышевым центрам лимфоузлов. В центрах размножения локализованы дендритные клетки и макрофаги, презентующие антиген В-клеткам с последующим превращением последних в плазматические клетки. Созревающие плазматические клетки по сосудистым перемышкам проходят в красную пульпу.

Красная пульпа - ячеистая сеть, образованная венозными синусоидами, клеточными тяжами и заполненная эритроцитами, тромбоцитами, макрофагами, а также другими клетками иммунной системы. Красная пульпа является местом депонирования эритроцитов и тромбоцитов. Капилляры, которыми заканчиваются центральные артериолы белой пульпы, свободно открываются как в белой пульпе, так и в тяжах красной пульпы. Клетки крови, достигнув тяжей красной пульпы, задерживаются в них. Здесь макрофаги распознают и фагоцитируют отжившие эритроциты и тромбоциты. Плазматические клетки, переместившиеся в белую пульпу, осуществляют синтез иммуноглобулинов. Не поглощенные и не разрушенные фагоцитами клетки крови проходят сквозь эпителиальную выстилку венозных синусоидов и возвращаются в кровотоки вместе с белками и другими компонентами плазмы.

Большая часть *неинкапсулированной лимфоидной ткани* расположена в слизистых оболочках, а также в коже и других тканях.

Лимфоидная ткань слизистых оболочек защищает только слизистые поверхности. Это отличает ее от лимфоузлов, защищающих от антигенов, проникающих как через слизистые покровы, так и через кожу.

Основной эффекторный механизм местного иммунитета на уровне слизистой оболочки - продукция и транспорт секреторных антител класса IgA непосредственно на поверхность эпителия. Чаще всего чужеродные антигены поступают в организм через слизистые оболочки. В связи с этим антитела класса IgA продуцируются в организме в наибольшем количестве относительно антител других изотипов.

К лимфоидной ткани слизистых оболочек относятся:

1. Лимфоидные органы и образования, ассоциированные с желудочно-кишечным трактом. Включают лимфоидные органы окологлоточного кольца (миндалины, аденоиды), аппендикс, пейеровы бляшки, внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишечника.
2. Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами, а также внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки дыхательных путей.
3. Лимфоидная ткань других слизистых оболочек, включающая в качестве основного компонента лимфоидную ткань слизистой уrogenитального тракта.

Лимфоидная ткань слизистой локализована, чаще всего, в базальной пластине слизистых оболочек и в подслизистой. Примером лимфоидной ткани слизистой могут служить пейеровы бляшки, локализованные в подвздошной кишке. Каждая бляшка примыкает к участку эпителия кишки, называемому эпителием, ассоциированным с фолликулами. Этот участок содержит М-клетки, через которые из просвета кишечника поступают бактерии и др. чужеродные АГ. Основная масса лимфоцитов пейеровых бляшек приходится на В-клеточный фолликул с зародышевым центром посередине. Т-клеточные зоны окружают фолликул. Основная функция пейеровых бляшек – активация В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазматические клетки, синтезирующие ИГ А и ИГ Е.

В состав неинкапсулированной ткани также включают:

1. Ассоциированную с кожей лимфоидную ткань и внутриэпителиальные лимфоциты кожи.
2. Лимфу, транспортирующую чужеродные АГ и клетки ИС.
3. Периферическую кровь, объединяющую все органы и ткани и осуществляющую транспортно-коммуникативную функцию.
4. Скопления лимфоидной ткани и единичные лимфоидные клетки других органов и тканей.

Примером могут служить лимфоциты печени. Печень выполняет достаточно важные иммунологические функции, хотя в строгом смысле для взрослого организма не считается органом ИС. В печени локализована почти половина всех тканевых макрофагов. Они фагоцитируют и расщепляют иммунные комплексы, которые приносят сюда на своей поверхности эритроцит. Кроме того, предполагается, что лимфоциты печени подслизистой кишечника обладают супрессорными функциями и обеспечивают постоянную иммунологическую толерантность к пище.

Лекция 5

Антигены. Основные понятие, структура и свойств антигенов. Типы антигенов.

Кровь

Содержит отдельные лимфоидные клетки различной степени зрелости, гранулоциты, моноциты и иммуноглобулины.

Лимфатические узлы

Лимфатические узлы - скопления лимфоидной ткани, расположенные по ходу лимфатических сосудов. Лимфоузлы выполняют двойную иммунологическую функцию: защитную - барьерную (неспецифическую) и синтез иммунных глобулинов (специфическую). Лимфатические узлы связаны с кровотоком и выделяют в грудной проток преимущественно лимфоциты и иммуноглобулины.

В антителообразовании особое значение имеет белая пульпа селезенки. В ее строме, как и в лимфатических узлах, обнаруживаются лимфоидные скопления - лимфатические фолликулы с зародышевыми центрами, содержащие лимфоидные элементы различных стадий созревания. При антигенной стимуляции количество этих первичных узелков возрастает.

В - лимфоциты. Составляют небольшую часть малых лимфоцитов (около 30%). Продолжительность их жизни исчисляется днями и неделями. Полагают, что источником В - лимфоцитов является у птиц Фабрициева сумка, у млекопитающих - миндалины, пейеровы бляшки, аппендикс (у человека). Они обладают большим количеством связанных с поверхностью клеточной оболочки молекул иммуноглобулинов (около 100). Каждая клетка имеет только один тип иммуноглобулинов, однако некоторые несут IgD и IgM. В - лимфоциты дифференцируются, пролифелируют, созревают, превращаясь в плазматические клетки, которые синтезируют специфические антитела.

В иммунном ответе кроме Т - и В - лимфоцитов принимают участие плазматические клетки, макрофаги, ретикулярные и тучные клетки.

Плазматические клетки. На разных фазах развития они имеют величину от 10 до 20 мкм, обладают эксцентричным ядром. Их протоплазма богата РНК. Иммуноглобулин синтезируется на рибосомах. За секунду продуцируется 1000-1500 молекул антител. Плазматические клетки - основные продуценты гуморальных антител.

Макрофаги. Имеют бобовидное ядро, окруженное широким слоем цитоплазмы. Способны к фагированию и деагрегации чужеродных частиц. Макрофаги ассимилируют антиген и информацию о его фрагментах передают другим иммунологически компетентным клеткам. Кроме того, они синтезируют ряд компонентов системы комплемента, лизоцим, интерферон и др.

Ретикулярные клетки. Составляют строму костного мозга, лимфоузлов, селезенки. Имеют неправильную форму и многочисленные отростки. Под влиянием антигена пролиферируют и трансформируются в другие клетки. Их важнейшая функция - фагоцитоз и пиноцитоз.

Тучные клетки. Это главный резервуар гистамина. Их важнейшее свойство - высвобождение активных веществ, в том числе гистамина, при соединении антигена с антителом. При этом происходит местное расширение сосудов, отек, гиперемия.

Лекция 6

Антигены. Основные понятие, структура и свойств антигенов. Типы антигенов.

Антигены (от греч. *anti* – против, *genos* – создавать; термин предложил в 1899 г. Дойч) – вещества различного происхождения, несущие признаки генетической чужеродности и при введении в организм вызывающие развитие специфических иммунологических реакций.

Основные функции антигенов:

- Индуцируют иммунологический ответ (синтез антител и запуск реакций клеточного иммунитета).
- Специфически взаимодействуют с образовавшимися антителами (*in vivo* и *in vitro*).
- Обеспечивают *иммунологическую память* – способность организма отвечать на повторное введение антигена иммунологической реакцией, характеризующейся большей силой и более быстрым развитием.
- Обуславливают развитие *иммунологической толерантности* – отсутствие иммунного ответа на конкретный антиген при сохранении способности к иммунному ответу на другие антигены.

Строение антигенов:

Антигены состоят из 2 частей:

1. *Высокомолекулярный носитель (шлеппер)* – высокополимерный белок, определяющий антигенность и иммуногенность антигена.

2. *Детерминантные группы (эпитопы)* – поверхностные структуры антигена, комплементарные активному центру антител или рецептору Т-лимфоцита и определяющие специфичность антигена. На одном носителе может быть несколько разных эпитопов, состоящих из пептидов или липополисахаридов и располагающихся в разных частях молекулы антигена. Их разнообразие достигается за счет мозаики аминокислотных или липополисахаридных остатков, располагающихся на поверхности белка.

Количество детерминантных групп или эпитопов определяет *валентность антигена*.

Валентность антигена – количество одинаковых эпитопов на молекуле антигена, равное числу молекул антител, которые могут к ней присоединяться.

Основные свойства антигенов:

1. *Иммуногенность* – способность вызывать иммунитет, невосприимчивость к инфекции (применяется для характеристики инфекционных агентов).

2. *Антигенность* – способность вызывать образование специфических антител (частный вариант иммуногенности).

3. *Специфичность* – свойство, по которому антигены различаются между собой и определяющее способность избирательно реагировать со специфическими антителами или сенсibilизированными лимфоцитами.

Иммуногенность, антигенность и специфичность зависят от многих факторов.

Факторы, определяющие антигенность:

- *Чужеродность (гетерогенность)* – генетически обусловленное свойство антигенов одних видов животных отличаться от антигенов других видов животных (чем дальше друг от друга в фенотипическом отношении

находятся животные, тем большей антигенностью по отношению друг к другу они обладают).

- *Молекулярный вес* должен быть не менее 10000 дальтон, с увеличением молекулярного веса антигенность возрастает.

- *Химическая природа и химическая однородность*: наибольшей антигенностью обладают белки, их комплексы с липидами (липопротеиды), с углеводами (гликопротеиды), с нуклеиновыми кислотами (нуклеопротеиды), а также сложные полисахариды (при массе более 100000 D), липополисахариды; сами по себе нуклеиновые кислоты, липиды вследствие недостаточной жесткости структуры неиммуногенны.

- *Жесткость структуры* (помимо определенной химической природы антигены должны обладать определенной жесткостью структуры, например, денатурированные белки не обладают антигенностью).

- *Растворимость* (нерастворимые белки не могут находиться в коллоидной фазе и не вызывают развитие иммунных реакций).

Факторы, определяющие иммуногенность:

- Свойства антигенов.
- Способ введения антигена (перорально, внутрикожно, внутримышечно).
- Доза антигена.
- Интервал между введением.
- Состояние иммунизированного макроорганизма.
- Скорость разрушения антигена в организме и выведения его из организма.

Иммуногенность и антигенность могут не совпадать! Например, дизентерийная палочка обладает высокой антигенностью, но выраженного иммунитета против дизентерии не вырабатывается.

Факторы, определяющие специфичность:

- Химическая природа антигенной детерминанты.
- Строение антигенной детерминанты (вид и последовательность аминокислот в первичной полипептидной цепи).

- Пространственная конфигурация антигенных детерминант.

Виды антигенов по строению:

1. *Гаптены (неполноценные антигены)* – это чистая детерминантная группа (имеют небольшую молекулярную массу, не распознаются иммунокомпетентными клетками, обладают только специфичностью, т.е. не способны вызывать образование антител, но вступают с ними в специфическую реакцию):

- *простые* – взаимодействуют с антителами в организме, но не способны реагировать с ними *in vitro*;

- *сложные* – взаимодействуют с антителами *in vivo* и *in vitro*.

2. *Полноценные (конъюгированные) антигены* – образуются при связывании гаптена с высокомолекулярным носителем, обладающим иммуногенностью.

3. *Полугаптены* – это неорганические радикалы (J, Cr, Br, N⁺), связанные молекулами белка.

4. *Проантигены* – гаптены, способные присоединяться к белкам организма и сенсibilизировать их как аутоантигены.

5. *Толерогены* – антигены, способные подавлять иммунологические реакции с развитием специфической неспособности отвечать на них.

Виды антигенов по степени чужеродности:

1. *Видовые антигены* – антигены определенного вида организмов.

2. *Групповые антигены (аллоантигены)* – антигены, обуславливающие внутривидовые различия у особей одного вида, разделяющие их на группы (серогруппы у микроорганизмов, группы крови у человека).

3. *Индивидуальные антигены (изоантигены)* – антигены конкретного индивидуума.

4. *Гетерогенные (перекрестнореагирующие, ксеноантигены) антигены* – антигены, общие для организмов разных видов, далеко отстоящих друг от друга:

- *антигенная мимикрия* – длительное отсутствие иммунологической реакции на антигены из-за схожести с антигенами хозяина (микроорганизмы не распознаются как чужеродные);

- *перекрестные реакции* – образовавшиеся на антигены микроорганизмов антитела вступают в контакт с антигенами хозяина и могут вызывать иммунологический процесс (например: гемолитический стрептококк обладает перекрестнореагирующими антигенами с антигенами миокарда и почечных клубочков; вирус кори имеет перекрестнореагирующие антигены к белку миелину, поэтому иммунная реакция способствует демиелинизации нервных волокон и развитию рассеянного склероза).

Антигены микроорганизмов в зависимости от систематического положения:

1. *Видоспецифические* – антигены одного вида микроорганизмов.
2. *Группоспецифические* – антигены одной группы в пределах вида (подразделяют микроорганизмы на *серогруппы*).
3. *Типоспецифические* – антигены одного типа (варианта) в пределах вида (подразделяют микроорганизмы на *серовары/серотипы*).

Лекция 7

Антитела и антителогенез. Феномены влияния взаимодействия антиген-антитело. Природа антител и структура иммуноглобулинов. Динамика образование антител.

Антитела, иммуноглобулины — крупные глобулярные белки плазмы крови, выделяющиеся плазматическими клетками иммунной системы и предназначенные для нейтрализации клеток патогенов (бактерий, грибов, многоклеточных паразитов) и вирусов, а также белковых ядов и некоторых других чужеродных веществ. 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. Антитела — важнейший компонент гуморального специфического иммунитета.

Антитела (иммуноглобулины) образуют белковое суперсемейство. Они имеют Y-образную форму, на двух концах молекулы располагаются два одинаковых сайта связывания антигенов, а третий конец бывает одного из нескольких видов, в зависимости от него антитела относят к тому или иному классу. В состав одного антитела в большинстве случаев входят две тяжёлые цепи и две лёгкие цепи. У млекопитающих существует пять типов тяжёлых цепей — α , γ , δ , ϵ и μ , которым соответствуют пять изотипов (классов) антител — IgA, IgG, IgD, IgE и IgM. Антитела каждого изотипа отличаются от других функциями и особенностями структуры. Колоссальная вариабельность антител обеспечивается перестройками локусов, кодирующих тяжёлые и лёгкие цепи, в ходе V(D)J-рекомбинации.

Образование антител, распознающих нормальные белки организма (аутоантител), составляет основу развития аутоиммунных заболеваний, например, системной красной волчанки, ревматоидного артрита и других. Полное или частичное отсутствие антител приводит к развитию иммунодефицитных состояний.

Основные характеристики иммуноглобулинов человека

© п/п	Показатели	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
1.	Молекулярная масса	900т.	150т.	170т. и 300т.	190т.	180т.
2.	Уровень в крови в г/л	0,5 - 1,8	6 - 16	1 - 5	0,00002	0,03 - 0,04
3.	Тип тяжёлых цепей	$m_1 - m_2$	$g_1 - g_4$	$a_1 - a_2$	e	s
4.	Формула	5 H5L	2H2L	4H4L	2H2L	2H2L
5.	Фиксация C	++++	++	+ S	-	-

6.	Нейтрализация токсинов	+	+	+	-	-
7.	Агглютинация	+	+	+	-	-
8.	Бактериолиз	+	+	?	-	-
9.	Прохождение плаценты	-	+	-	-	-

Строение

Иммуноглобулиновые домены формируют две тяжёлые цепи (красная и синяя цепи) и две лёгкие цепи (жёлтая и зелёная цепи). В состав иммуноглобулинового домена входит от 7 (константные домены) до 9 (вариабельные домены) β -листов

Молекулы иммуноглобулинов (антител) имеют форму буквы «Y» и состоят из двух одинаковых легких и двух одинаковых тяжелых полипептидных цепей, соединенных вместе дисульфидными связями. Полипептидные цепи на «верхних» концах «буквы Y» завершаются аминогруппами и являются антигенсвязывающими участками, «ножка» — карбоксильными группами.

Известны растворимые и мембранные формы антител. Мембранные антитела встречаются у B-лимфоцитов и называются B-клеточными рецепторами. Растворимые антитела по строению практически идентичны мембранным, различия касаются лишь C-концевой (константной) части. Молекула мономерного иммуноглобулина имеет молекулярную массу 150—170 кДа и состоит из четырёх полипептидных цепей: двух лёгких, или L-цепей (англ. *Lite*) (масса 50—60 кДа), и двух тяжёлых, или H-цепей (англ. *Heavy*) (масса 100—120 кДа), которые располагаются симметрично и соединены дисульфидными связями. H- и L-цепи соединены единственной дисульфидной связью, расположенной недалеко от C-конца лёгкой цепи, остальные дисульфидные связи скрепляют H-цепи. В состав лёгких цепей входит два гомологичных сегмента (домена), а в состав тяжёлых — 4—5 доменов. Домены состоят из приблизительно 110 аминокислотных остатков (а. о.) и имеют сходную пространственную структуру, которая

стабилизирована одной дисульфидной связью, однако их функции различаются. Эти домены относятся к так называемым иммуноглобулиновым доменам, содержащим характерный структурный мотив, известный как иммуноглобулиновая укладка, представленная двумя β -слоями, которые взаимодействуют друг с другом с помощью дисульфидных связей и электростатических взаимодействий, формируя нечто наподобие сэндвича. Домены взаимодействуют друг с другом посредством гидрофобных взаимодействий.

N-концы всех цепей участвуют в распознавании антигена, то есть образуют два одинаковых сайта связывания антигена. Ключевую роль в процессе распознавания антигена играет соответствие структур антигена (точнее, части молекулы антигена — эпитопа) и антигенраспознающего участка антитела, или паратоба по принципу «ключ-замок». Специфичность иммуноглобулинов определяется аминокислотной последовательностью антигенраспознающих доменов, которые называют переменными, или V-доменами (их также называют F_V-участками). Антигенсвязывающий участок формируется V-доменами тяжёлых и лёгких цепей (V_H- и V_L-домены соответственно). Его формируют переменные петли β -листов, три из которых относятся к V_L-доменам, а оставшиеся три — к V_H-доменам. Эти петли иногда называют участками, определяющими комплементарность (англ. *complementarity-determining regions, CDRs*). CDRs также известны как гиперпеременные участки. В молекуле иммуноглобулина обычно имеется 3 гиперпеременных участка, положение которых в цепи может быть различным. Кроме того, в состав каждого V-домена входит 4 участка относительно постоянного состава (каркасные участки). Сверхвысокая переменность CDRs обеспечивает огромное разнообразие иммуноглобулинов.

Остальные домены молекулы иммуноглобулина имеют фиксированную структуру, поэтому их называют константными, или C-доменами. L-цепь

содержит один С-домен (обозначается C_L), а Н-цепь — 3 или 4 домена, которые обозначаются C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , C_{H4} . С-домены не участвуют в распознавании антигенов и необходимы для взаимодействия с рецепторами иммунных клеток, активации системы комплемента и других эффекторных функций.

Доля гипервариабельных положений в V-доменах по сравнению с относительно инвариантными невелика и составляет 15—20 % от всех аминокислотных остатков. Кроме того, в эволюции позвоночных животных V-домены оказались более консервативными, чем константные домены, причём их консервативность связана с константными участками. Так, гомология V_L -доменов между тигровой и галапагосской акулами составляет около 75 %, а между человеком и собакой — около 50 %.

Антитело называют моноспецифичным, если оно может распознавать только один антиген или эпитоп, и биспецифичным, если оно связывается с двумя разными антигенами или двумя разными эпитопами в составе одного антигена. Некоторые антитела называют поливалентными, или неспецифичными, если они распознают несколько антигенов.

Под действием протеаз молекулы иммуноглобулинов расщепляются на фрагменты, которые имеют специальные названия. Так, папаин расщепляет молекулу иммуноглобулина на три фрагмента: два фрагмента Fab (от англ. *Fragment antigen binding*) и один фрагмент Fc (от англ. *Fragment cristallizable*). В состав фрагментов Fab входят V-домены, а также C_L - и C_{H1} -домены, а Fc содержит остальные С-домены и соединяющие их дисульфидные связи. Пепсин разрезает молекулу иммуноглобулина немного иначе и даёт двухвалентный антигенсвязывающий $F(ab')_2$ -фрагмент и укороченный Fc'-фрагмент.

В области С-доменов находится большая часть участков, взаимодействующих с рецепторами клеток, такими как Fc-рецепторы. Так, в

домене $C\gamma 2$ расположены участки связывания с компонентом комплемента $C4b$, а также с рецепторами $Fc\gamma RI$ и $Fc\gamma RII$. В домене $C\gamma 3$ локализован участок связывания с $Fc\gamma RIII$. Продолжительность пребывания антитела в кровотоке зависит от особенностей строения домена C_H2 . Между доменами C_H1 и C_H2 располагается участок, различный по протяжённости в H-цепях разных изоформ и не входящий в состав доменов. В связи высоким содержанием пролина этот участок обладает высокой гибкостью, поэтому его также называют шарнирным участком. Именно в нём располагаются сайты расщепления иммуноглобулинов протеазами.

Молекулы антител подвергаются гликозилированию, то есть являются гликопротеинами. L-цепи лишены стабильных участков гликозилирования, а в H-цепях они представлены во всех доменах, кроме переменного (больше всего их находится в C_H2 -домене). Сайтов N-гликозилирования в составе антител больше, чем сайтов O-гликозилирования. Углеводная составляющая антител не влияет на их специфичность, однако гликозилирование необходимо для стабилизации функционально важных характеристик молекулы, обеспечивает взаимодействие с лектинами, определяет особенности катаболизма и биологические свойства антител. Углеводные фрагменты в составе антител чаще всего имеют основу из остатков маннозы и хитобиозы.

Классы

Тяжёлые и лёгкие цепи существуют в нескольких вариантах, отличающихся структурой и функциями, в связи с чем антитела делят на классы, или изоформы. Выделяют два типа L цепей (κ и λ) и пять изоформ H-цепей (μ , γ , α , δ и ϵ). В состав одной молекулы иммуноглобулина могут входить только H-цепи одного вида. У млекопитающих существует пять основных типов антител: IgM, IgG, IgA, IgD и IgE (латинские буквы в названиях классов антител соответствуют греческим в обозначении изоформ H-цепей). Иммуноглобулины классов IgG и IgA разделяют на подклассы

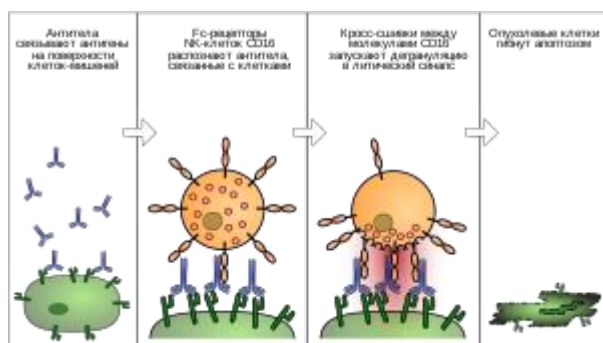
(субтипы), также в зависимости от особенностей H-цепей. Иммуноглобулины всех классов могут принадлежать к K- и L-типам в зависимости от присутствия в их составе L-цепей κ- или λ-типов соответственно. Разные изоформы H-цепей имеют отличающееся количество C-доменов: γ-, α- и δ-цепи имеют по 3 C-домена, а в состав μ- и ε-цепей входит по 4 C-домена. Классы антител также различаются степенью гликозилирования, в частности, наименее гликозилированы антитела класса IgG.

К основным функциям антител в иммунной системе можно отнести:

- нейтрализацию, в ходе которой нейтрализующие антитела блокируют часть поверхности бактериальной клетки или вириона и делают их неактивными;
- агглютинацию, при которой антитела «склеивают» чужеродные клетки в комки, которые уничтожаются путём фагоцитоза;
- преципитацию, в ходе которой антитела собирают растворимые в плазме крови антигены в скопления, выпадающие в осадок, подвергшийся фагоцитозу;
- активацию комплемента, при которой антитела присоединяются к поверхности патогенной клетки, благодаря чему её могут атаковать компоненты системы комплемента, вызвать её лизис и запустить воспаление.

Антитела, которые связываются с поверхностью чужеродной клетки, активируют первый компонент каскада комплемента с помощью своих Fc-участков; такой способ активации комплемента получил название классического пути активации комплемента. В результате клетка, покрытая антителами, может погибнуть двумя способами. Во-первых, связывание антител и компонентов комплемента с поверхностью клетки помечает её как мишень для уничтожения фагоцитами, которые привлекаются к клетке некоторыми компонентами каскада комплемента. Во-вторых, компоненты комплемента формируют мембраноатакующий

комплекс на поверхности клетки, который вызывает её гибель в результате лизиса.



Механизм зависимой от антител клеточной цитотоксичности

Чтобы противодействовать размножению внеклеточных патогенов, антитела «склеивают» патогенные клетки вместе, вызывая их агглютинацию. Поскольку минимальная валентность (то есть число одновременно связанных антигенов) антитела равна двум, оно может связать две молекулы антигена, расположенные на разных клетках, и тем самым соединить их. Покрывая поверхность патогена, антитела привлекают к нему эффекторные иммунные клетки с помощью Fc-участков. Клетки, которые распознают Fc-участки антител, имеют специальные Fc-рецепторы (FcR), которые могут связываться с Fc-участками IgA, IgG и IgE. Связывание Fc-рецептора клетки с антителом активирует её, что у фагоцитов проявляется в запуске фагоцитоза, у тучных клеток и нейтрофилов — дегрануляции, натуральных киллеров — высвобождении цитокинов и цитотоксических молекул, что в конце концов приводит к уничтожению микроорганизма. Активация натуральных киллеров антителами запускает механизм, известный как зависимая от антител клеточная цитотоксичность (англ. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, *ADCC*). Этот механизм может объяснить эффективность моноклональных антител в лечении рака. Поскольку Fc-рецепторы специфичны только к антителам определённого изотипа, иммунная система обладает достаточной гибкостью, чтобы запускать определённый вид иммунного ответа на данного патогена.

У человека и высших приматов в плазме крови постоянно присутствуют так называемые натуральные антитела, которые образуются без предшествующей инфекции, вакцинации или иного воздействия. Благодаря этим антителам система комплемента может запускать лизис клеток микроорганизмов и вирионов оболочечных вирусов без предшествующей активации адаптивного иммунитета. Многие натуральные антитела специфичны к дисахариду галактозе- α (1,3)-галактозе (α -Gal), который является концевым сахаром гликозилированных белков поверхности клетки. Выработка этих антител запускается в ответ на синтез α -Gal симбиотическими кишечными _____ бактериями. Отторжение ксенотрансплантата отчасти можно объяснить действием натуральных антител реципиента, атакующих α -Gal в составе белков трансплантата.

Активированные В-клетки претерпевают дифференцировку в плазматические клетки, способные секретировать антитела, или В-клетки памяти, которые сохраняются в организме в течение долгого времени и хранят память об антигенах, с которыми организм ранее сталкивался. В пренатальном и неонатальном периодах антитела поступают в организм младенца от матери. Начало выработки собственных антител различается в разных классах антител и обычно происходит в течение первых лет жизни.

Помимо перечисленных выше функций в иммунной системе, антитела могут выполнять и другие, неканонические роли. У некоторых антител композиция аминокислотных остатков в сайте связывания антигена очень близка к таковой в активном центре некоторых ферментов, поэтому антитела могут катализировать некоторые химические реакции. Антитела, обладающие каталитической активностью, называют абзимами. Показано, что синтез антител с различной каталитической активностью начинается при иммунизации промежуточными соединениями соответствующих реакций. Однако по каталитической активности абзимы сильно уступают «истинным» ферментам. У человека как в норме, так и при патологии нередко

детектируются антитела с протеолитической активностью, которые расщепляют молекулы, специфичные для патогенов. Протеолитические антитела относятся к классам IgG, IgA и IgM. Некоторые антитела классов IgM и IgG могут убивать клетки микроорганизмов в одиночку без участия других эффекторных механизмов, однако механизм их действия известен лишь в нескольких случаях. В частности, показано, что инактивирующие моноклональные антитела IgM и IgG вызывают изменения экспрессии генов и метаболизма у патогенного гриба *Cryptococcus neoformans* при связывании с поверхностью его клеток. Связывание антител с поверхностью болезнетворной бактерии *Borrelia burgdorferi*^[en] вызывает формирование пор и гибель клетки в результате осмотического шока. Иногда разные антитела инактивируют патогена за счёт синергического действия без участия дополнительных эффекторных путей. Особые неканонические функции описаны у антител класса IgA. Так, они могут опосредовать транsepителиальный транспорт бактерий в кишечнике у мышей и регулировать проникновение бактериальных метаболитов в клетки хозяина. Кроме того, антитела могут работать как шапероны и переносчики разнообразных соединений и в здоровом организме.

Разнообразие

Практически все микроорганизмы могут вызывать иммунный ответ. Для успешного распознавания и уничтожения патогенов необходимо большое разнообразие антител, распознающих разные антигены. По некоторым оценкам, в организме человека образуется 10 млрд различных антител, каждое из которых распознаёт уникальный эпитоп. Хотя в каждой особи образуется огромное количество антител, количество генов, которые их кодируют, ограничено размером генома. Существует несколько механизмов, которые дают возможность позвоночным животным получать огромное число различных антител с относительно небольшого количества генов.

Лекция 8

Антитела и антителогенез. Феномены влияния взаимодействия антиген-антитело. Природа антител и структура иммуноглобулинов. Динамика образование антител.

Антитела (иммуноглобулины, ИГ, Ig) — особый класс гликопротеинов, присутствующих на поверхности В-лимфоцитов в виде мембраносвязанных рецепторов и в сыворотке крови и тканевой жидкости в виде растворимых молекул, и обладающих способностью очень избирательно связываться с конкретными видами молекул, которые в связи с этим называются антигенами. Антитела являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета. Антитела используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных объектов — например, бактерий и вирусов. Антитела выполняют две функции: антиген-связывающую и эффекторную (вызывают тот или иной иммунный ответ, например, запускают классическую схему активации комплемента).

Антитела синтезируются плазматическими клетками, которыми становятся некоторые В-лимфоциты, в ответ на присутствие антигенов. Для каждого антигена формируются соответствующие ему специализировавшиеся плазматические клетки, вырабатывающие специфичные для этого антигена антитела. Антитела распознают антигены, связываясь с определённым эпитопом — характерным фрагментом поверхности или линейной аминокислотной цепи антигена.

Антитела представляют собой белки глобулиновой природы (иммуноглобулины) образующиеся в организме под воздействием антигена и обладающие способностью избирательно связываться с ним. Существуют пять разновидностей молекул (классов) иммуноглобулинов с молекулярной массой от 150 до 900 тыс. дальтон: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD. Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух легких (L) и двух тяжелых (H)

полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями . Оба типа цепей, соединенных между собой, обладают антигенностью. У тяжелых цепей она специфична для каждого класса иммуноглобулинов и соответственно классам H-цепи обозначаются m , g , a , e , s . Легкие цепи в антигенном отношении делятся на две разновидности - X и l , одинаковые для, разных классов. Антигенные различия тяжелых цепей используют для получения антисывороток, позволяющих выявить наличие в исследуемом материале иммуноглобулинов того или иного класса. Легкие цепи IgG состоят из двух участков (доменов): переменных (VL) и константных (CL). Тяжелые цепи включают в себя один переменный (V H) и 3 константных участка (CH₁ , CH₂ , CH₃). Переменные участки легких и тяжелых цепей формируют активные центры антител (VL -VH). Участок CL - CH₁ определяет небольшие различия в последовательности расположения аминокислот у индивидуумов одного и того же вида (аллоантигенные различия молекул IgM). Область CH₂-CH₂ участвует в фиксации и активации комплемента, а область CH₃-CH₃ - в фиксации антитела к клеткам (лимфоцитам, макрофагам, тучным клеткам). Данный тип строения молекулы характерен и для всех остальных классов иммуноглобулинов, различия заключаются в дополнительной организации этой основной единицы. Так, H-цепь IgM состоит не из 4, а из 5 доменов, а вся молекула IgM представляет собой пентамер молекулы IgG, соединенный дополнительными полипептидными J-цепями. IgA может быть в форме мономеров, димеров и секреторного IgA. Последние две формы имеют дополнительные (димеры) J или J и S цепи (секреторный).

Лекция 9

Клеточный иммунитет. Эффективность клеточного иммунитета.

Определение клеточного иммунитета. Регуляция иммунного ответа.

Клеточный иммунитет (англ. *Cell-mediated immunity*) — тип иммунного ответа, в котором не участвуют ни антитела, ни система комплемента. В процессе клеточного иммунитета активируются макрофаги, натуральные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины.

Иммунная система исторически описывается состоящей из двух частей: системы гуморального иммунитета и системы клеточного иммунитета. В случае гуморального иммунитета защитные функции выполняют молекулы, находящиеся в плазме крови, а не клеточные элементы. В то время как в случае клеточного иммунитета защитная функция связана именно с клетками иммунной системы. Лимфоциты кластера дифференцировки CD4 или Т-хелперы осуществляют защиту против различных патогенов.

Система клеточного иммунитета выполняет защитные функции следующими способами:

- путём активации антиген-специфических цитотоксичных Т-лимфоцитов, которые могут вызывать апоптоз соматических клеток, демонстрирующих на поверхности эпитопы чужеродных антигенов, например, клеток, заражённых вирусами, содержащими бактерии и клеток опухолей, демонстрирующих опухолевые антигены;
- путём активации макрофагов и натуральных киллеров, которые разрушают внутриклеточные патогены;
- путём стимулирования секреции цитокинов, которые оказывают влияние на другие клетки иммунной системы, принимающие участие в адаптивном иммунном ответе и врождённом иммунном ответе.^[2]

Клеточный иммунитет направлен преимущественно против микроорганизмов, которые выживают в фагоцитах и против микроорганизмов, поражающие другие клетки. Система клеточного

иммунитета особенно эффективна против клеток, инфицированных вирусами, и принимает участие в защите от грибов, простейших, внутриклеточных бактерий и против клеток опухолей. Также система клеточного иммунитета играет важную роль в отторжении тканей.

Реализация врожденного иммунитета обусловлена деятельностью многих типов клеток. Основную роль при этом играют **клетки миелоидного происхождения**, играющие роль классических эффекторов врожденного иммунитета.

К миелоидным клеткам относят, в первую очередь, большинство **лейкоцитов крови** (все лейкоциты, кроме лимфоцитов). Все они развиваются в органах кроветворения (у взрослых млекопитающих, включая человека, — в костном мозгу), все проходят стадию циркуляции в составе лейкоцитов крови.

Одни клетки (дендритные, тучные) циркулируют настолько кратковременно и в столь малом количестве, что при обычном определении лейкоцитарной формулы их выявить не удастся. Другие клетки (нейтрофилы, моноциты) представляют основной компонент пула лейкоцитов крови. Все разновидности миелоидных клеток спонтанно мигрируют из крови в ткани, где быстро погибают (нейтрофилы) или длительно функционируют, проникая в качестве **резидентных клеток** практически во все органы и ткани, изменяя при этом под влиянием микроокружения свои морфофункциональные особенности (так, к тканевым формам моноцитов относят макрофаги и миелоидные дендритные клетки). Кроме того, кровотоком служит депо, из которого клетки мигрируют в очаги развивающегося воспаления (например, при проникновении патогенов и т.д.), где преимущественно и реализуется их защитная функция. Таким образом, участие миелоидных клеток в обеспечении врожденного иммунитета складывается из экстренной реакции клеток, мобилизуемых из кровотока в

условиях воспаления, и постоянной «фоновой» деятельности резидентных клеток. Дендритным клеткам принадлежит другая важная особенность — они обеспечивают запуск адаптивного иммунитета.

Клеточный иммунный ответ, осуществляемый Т-лимфоцитами, направлен на защиту от внутриклеточных патогенов. В зависимости от локализации патогенов в цитозоле или в гранулах различают 2 варианта клеточного иммунного ответа — цитотоксический и воспалительный. Характер иммунного ответа в наибольшей степени зависит от доминирующего направления дифференцировки Т-клеток, играющих универсальную роль в развитии иммунного ответа: они выступают в качестве не только хелперов и регуляторов, но и эффекторов, выполняющих собственные защитные функции. 4 основных типа эффекторных Т-клеток, определяющих развитие иммунного ответа во всех его вариантах.

1. Цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) – Разрушение инфицированной клетки.
2. Хелперная клетка типа Th1 – Активация макрофагов, приводящая к разрушению фагоцитированных патогенов
3. Хелперная клетка типа Th2 – Активация В-лимфоцитов, индукция образования антител
4. Хелперная клетка типа Th17 - Привлечение и активация нейтрофилов. Защита и репарация эпителиальных клеток.

Лекция 10

Гуморальный иммунитет. Дифференцировка В-клеток.

Антигенраспознающие рецепторы. Типы и теории иммунитета.

Иммунологическая толерантность

Адаптивный **гуморальный** **иммунитет** (лат. *humor* — жидкость, лат. *immun(is)* — свободный) — форма иммунитета, направленная по большей части на внеклеточные антигены и необходимая для защиты организма от бактериальных патогенов и токсинов. Представляет из себя

синтез антител В-лимфоцитами в плазме крови в ответ на появление чужеродных антигенов. Антитела способны связываться с патогенами или токсинами, нейтрализуя их, помогая в поглощении фагоцитами (опсонизация) или через активацию комплементарной системы, а их распределение по различным жидкостям организма, включая кровь, выделяемую слизь и межклеточную жидкость обеспечивает полноту защиты. Вирусы также стимулируют выработку антител, противовирусной активностью обладают антитела IgG, IgM и IgA, при этом IgG отвечают за противовирусную активность в сыворотке крови, а IgA являются важным компонентом защиты слизистых оболочек. При инфицировании для большинства антигенов первыми начинают вырабатываться антитела IgM, через несколько дней после которых появляются IgG и IgA. При реинфекции же вырабатываются в основном IgG с небольшим количеством IgM и IgA. При локализованных инфекциях дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта сопротивление обеспечивается антителами IgA и IgM, которые секретируются на слизистых оболочках и играют важную роль в защите от простуды, гриппа и кишечных вирусных инфекций. Антитела IgG помогают в предотвращении распространения инфекции гематогенным путём (через кровь), что может происходить при таких заболеваниях, как корь, краснуха и полиомиелит.

Помимо адаптивного гуморального иммунитета, представленного выработкой антител, существует также врождённый гуморальный иммунитет, к которому относятся комплементарная система, интерфероны и интерлейкин-1, отвечающий за повышение температуры тела.

В 1908 году за открытие гуморального иммунного ответа Паулю Эрлиху была присуждена Нобелевская премия по физиологии или медицине.

Дифференцировка клеток — процесс реализации генетически обусловленной программы формирования специализированного фенотипа клеток, отражающего их способность к тем

или иным профильным функциям. Дифференцировка меняет функцию клетки, её размер, форму и метаболическую активность.

Фенотип клеток — результат координированной экспрессии (то есть согласованной функциональной активности) определённого набора генов. В процессе дифференцировки менее специализированная клетка становится более специализированной. Например, моноцит развивается в макрофаг, промиобласт развивается в миобласт, который формирует мышечное волокно, образуя синцитий. Деление, дифференцировка и морфогенез — основные процессы, обеспечивающие развитие из одиночной клетки (зиготы) многоклеточного организма, содержащего клетки самых разнообразных видов.

Дифференцировка клеток происходит не только в эмбриональном развитии, но и во взрослом организме (при кроветворении, сперматогенезе, регенерации поврежденных тканей).

Дифференцировка в процессе развития эмбриона

Общее название для всех клеток, ещё не достигших окончательного уровня специализации (то есть способных дифференцироваться), — стволовые клетки. Степень дифференцированности клетки (её «потенция к развитию») называется потентностью. Клетки, способные дифференцироваться в любую клетку взрослого организма, кроме плаценты и желточного мешка, называют плюрипотентными. Плюрипотентными являются, например, клетки внутренней клеточной массы бластоцисты млекопитающих. Для обозначения культивируемых *in vitro* плюрипотентных клеток, получаемых из внутренней клеточной массы бластоцисты, используется термин «эмбриональные стволовые клетки»^[1]. Зигота и бластомеры являются тотипотентными, так как они могут дифференцироваться в любую клетку, в том числе и в экстраэмбриональные ткани.

Дифференцировка клеток млекопитающих

Самая первая дифференцировка в процессе развития эмбриона происходит на этапе формирования бластоцисты, когда однородные клетки морулы разделяются на два клеточных типа: внутренний эмбриобласт и внешний трофобласт. Трофобласт участвует в имплантации эмбриона и даёт начало эктодерме хориона (одна из тканей плаценты). Эмбриобласт даёт начало всем прочим тканям эмбриона. По мере развития эмбриона клетки становятся всё более специализированными (мультипотентные, унипотентные), пока не станут окончательно дифференцировавшимися клетками, обладающими конечной функцией, как например, мышечные клетки. В организме человека насчитывается порядка 220 различных типов клеток.

Небольшое количество клеток во взрослом организме сохраняют мультипотентность. Они используются в процессе естественного обновления клеток крови, кожи и др., а также для замещения повреждённых тканей. Так как эти клетки обладают двумя основными функциями стволовых клеток — способностью обновляться, поддерживая мультипотентность, и способностью дифференцироваться — их называют взрослыми стволовыми клетками.

Дедифференцировка — процесс, обратный дифференцировке. Частично или полностью дифференцировавшаяся клетка возвращается в менее дифференцированное состояние. Обычно является частью регенеративного процесса и чаще наблюдается у низших форм животных, а также у растений. Например, при повреждении части растения клетки, соседствующие с раной, дедифференцируются и интенсивно делятся, формируя каллус. При помещении в определённые условия клетки каллуса дифференцируются в недостающие ткани. Так при погружении черенка в воду из каллуса формируются корни. С некоторыми оговорками к явлению дедифференцировки можно отнести опухолевую трансформацию клеток.

Фундамент иммунологии был заложен изобретением микроскопа, благодаря чему удалось обнаружить первую группу микроорганизмов — болезнетворные бактерии.

В конце XVIII в. английский сельский врач Эдвард Дженнер сообщил о первой удачной попытке предотвратить заболевание посредством иммунизации. Его подход вырос из наблюдений за одним интересным явлением: доярки часто заражались коровьей оспой и впоследствии не болели натуральной оспой. Дженнер ввёл маленькому мальчику гной, взятый из пустулы (нарыва) коровьей оспы, и убедился в том, что мальчик оказался иммунным к натуральной оспе.

Работа Дженнера дала начало изучению теории микробного происхождения заболеваний в XIX в. Пастером во Франции и Кохом в Германии. Они отыскивали антибактериальные факторы в крови животных, иммунизированных микробными клетками.

Луи Пастер успешно выращивал различные микробы в лабораторных условиях. Как часто бывает в науке, открытие было сделано случайно при культивировании возбудителей холеры кур. Во время работы одна из чашек с микробами была забыта на лабораторном столе. Было лето. Микробы в чашке несколько раз нагревались под солнечными лучами, высохли и потеряли способность вызывать заболевание. Однако куры, получившие эти неполноценные клетки, оказались защищёнными против свежей культуры холерных бактерий. Ослабленные бактерии не только не вызывали заболевание, а, напротив, давали иммунитет.

В 1881 г. Луи Пастер разработал **принципы создания вакцин** из ослабленных микроорганизмов с целью предупреждения развития инфекционных заболеваний.

В 1908 г. Илья Ильич Мечников и Пауль Эрлих были удостоены Нобелевской премии за работы по теории иммунитета.

И. И. Мечников создал **клеточную (фагоцитарную) теорию иммунитета**, согласно которой решающая роль в антибактериальном иммунитете принадлежит фагоцитозу.

Сначала И. И. Мечников как зоолог экспериментально изучал морских беспозвоночных фауны Чёрного моря в Одессе и обратил внимание на то, что определённые клетки (целомоциты) этих животных поглощают все инородные частицы (в т. ч. бактерии), проникающие во внутреннюю среду. Затем он увидел аналогию между этим явлением и поглощением белыми клетками крови позвоночных животных микробных телец. И. И. Мечников осознал, что это явление не питание данной единичной клетки, а защитный процесс в интересах целого организма. Учёный назвал действующие таким образом защитные клетки **фагоцитами** — «пожирающими клетками». И. И. Мечников первым рассматривал воспаление как защитное, а не разрушительное явление.

Против теории И. И. Мечникова в начале XX в. выступали большинство патологов, так как они считали лейкоциты (гной) болезнетворными клетками, а фагоциты — разносчиками инфекции по организму. Однако работы И. И. Мечникова поддержал Луи Пастер. Он пригласил И. И. Мечникова работать в свой институт в Париже.

Пауль Эрлих открыл антитела и создал **гуморальную теорию иммунитета**, установив, что антитела передаются ребёнку с грудным молоком, создавая **пассивный иммунитет**. Эрлих разработал метод изготовления дифтерийного антитоксина, благодаря чему были спасены миллионы детских жизней.

Теория иммунитета Эрлиха говорит о том, что на поверхности клеток есть специальные рецепторы, распознающие чужеродные вещества (**антигенспецифические рецепторы**). Сталкиваясь с чужеродными частицами (антигенами), эти рецепторы отсоединяются от клеток и в качестве свободных молекул выходят в кровь. В своей статье П. Эрлих

назвал противомикробные вещества крови термином «**антитело**», так как бактерий в то время называли «микроскопические тельца».

П. Эрлих предполагал, что ещё до контакта с конкретным микробом в организме уже есть антитела в виде, который он назвал «боковыми цепями». Теперь известно, что он имел в виду рецепторы лимфоцитов для антигенов. В 1908 г. Паулю Эрлиху вручили Нобелевскую премию за гуморальную теорию иммунитета.

Чуть раньше Карл Ландштейнер впервые доказал наличие иммунологических различий индивидуумов в пределах одного вида.

Питер Медавар доказал удивительную точность распознавания иммунными клетками чужеродных белков: они способны отличить чужеродную клетку всего по одному изменённому нуклеотиду.

Френк Бёрнет постулировал положение (аксиома Бёрнета), что центральным биологическим механизмом иммунитета является распознавание своего и чужого.

В 1960 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине получили Питер Медавар и Френк Бёрнет за открытие **иммунологической толерантности** (лат. *tolerantia* — терпение) — это распознавание и специфическая терпимость к некоторым антигенам.

Иммунитет можно разделить на клеточный и гуморальный.



Все разнообразные формы иммунного ответа можно разделить на два типа: **врождённый иммунитет** и **приобретённый иммунитет**.



Рис. 2. Классификация иммунитета

Приобретённый иммунитет — это специфический индивидуальный иммунитет, т. е. это иммунитет, который имеется конкретно у определённых индивидуумов и к определённым возбудителям или агентам.

Главными характеристиками приобретённого иммунитета являются специфичность и иммунологическая память. Чем чаще организм встречается с патогеном, тем быстрее и активнее вырабатываются антитела, следовательно — сильнее защита.

Врождённый иммунитет с самого рождения (ещё до первой встречи с антигеном) защищает организм против всего чужеродного, т. е. он не специфичен.

Таким образом, повторная встреча с тем или иным патогенным микроорганизмом не приводит к изменениям врождённого иммунитета, но повышает уровень приобретённого.

Врождённый иммунитет активируется при первом появлении патогена быстрее, но распознаёт патоген с меньшей точностью. Он реагирует не на конкретные специфические антигены, а на определённые классы антигенов,

характерные для патогенных организмов (белки вирусного капсида, продукты метаболизма глистов и т. п.).

Врождённый иммунитет может быть наследственным (видовым) и индивидуальным.

Наследственный (видовой) иммунитет — это невосприимчивость всех представителей данного вида к определённому антигену, приобретённая в процессе эволюции:

- болезни, которыми болеет человек, но не болеют животные и птицы (корь, натуральная оспа, проказа, вирусный гепатит, холера, гонорея, дизентерия, брюшной тиф и др.);
- болезни, которыми болеют животные, но не болеет человек (чума крупного рогатого скота, пироплазмоз собак);
- болезни, которыми болеют птицы, но не болеет человек (куриная холера);
- болезни, которыми болеют животные и человек, но не болеют птицы (сибирская язва, бешенство и др.).

Индивидуальный врождённый иммунитет определяется теми особенностями, которые передаются организму с родительскими генами и в процессе эмбрионального развития.

В процессе эмбрионального развития через плаценту плоду передаются антитела матери, которые противостоят инфекциям. Передача антител от мамы к ребёнку происходит в основном в последнем триместре беременности.

Иммунитет подразделяется на естественный и искусственный.

Естественный иммунитет возникает самостоятельно в процессе жизни организма.

Естественный иммунитет делится на **активный** (после перенесённых заболеваний) и **пассивный** (например, с молоком матери).

До 6 месяцев малыша защищают антитела, передающиеся от матери с грудным молоком. Поэтому важным является исключительно грудное вскармливание. Иммуитет матери защищает ребёнка. Дети, которые находятся на искусственном вскармливании, слабо защищены, т. к. собственных антител у них мало. Только к 6 месяцам организм самостоятельно начинает вырабатывать антитела. Собственный иммунитет ребёнка формируется только к концу первого года жизни.

Искусственный иммунитет организм приобретает в результате применения медицинских препаратов (вакцин и сывороток).

Вакцина — медицинский препарат, содержащий ослабленные или убитые микроорганизмы.

Вакцина вводится абсолютно (!) здоровому человеку для предотвращения заболевания в будущем.

Сыворотка — медицинский препарат плазмы крови без фибриногена, содержащий готовые антитела к определённому патогену (заражающему микроорганизму). Сыворотку получают из крови заражённого данным заболеванием животного (коровы, лошади и т. п.).

Сыворотка с чужими антителами вводится заболевшему человеку в случае, когда организм не способен произвести достаточное количество антител.

Лекция 11

Развитие иммунной системы в период онтогенеза

В онтогенезе иммунной системы человека отчетливо различаются несколько периодов.

Разумеется, в таблице приведены средние возрастные границы зрелости и старости. Как видно, процесс становления зрелой иммунной системы начинается в эмбриональной стадии развития и завершается одновременно с формированием гормонального статуса взрослого человека.

Кроме того, у детей и женщин время от времени закономерно возникают критические состояния, которые связаны либо с первичными морфо-функциональными изменениями в иммунной системе, либо с резкой перестройкой эндокринной и других систем целостного организма.

Основные периоды онтогенеза иммунной системы

Период	Характеристика	Сроки
I	Закладка первичных органов и начальная дифференциация клеток иммунной системы	6 нед. – 9мес. (эмбрион-плод)
II	Совершенствование и формирование зрелой иммунной системы	С момента рождения до 16-18 лет.
III	Зрелость, максимальная функциональная активность иммунной системы	После 55-60 лет

Внутриутробный период

В антенатальный период (т.е. до рождения) происходит закладка и дифференцировка основных органов и клеток иммунной системы. Уже с 6-8 недели начинается закладка, а затем постепенное функциональное совершенствование Т- и В-систем иммунитета. Иммунный аппарат эмбриона и плода весьма чувствителен к повреждающим воздействиям химической (лекарства, наркотики и др.), биологической (инфекции), физической (радиация, механические воздействия) природы. Последствия этих повреждений могут появиться уже после рождения в форме врожденной иммунопатологии (иммунодефицит, аллергия, аутоиммунитет).

Весьма важным не только в теоретическом, но и в практическом плане является вопрос об иммунных взаимоотношениях плода и матери.

В иммунной системе женщины в период беременности происходят существенные физиологические изменения, что обусловлено развитием

плода и радикальными эндокринными сдвигами. Имплантация оплодотворенной яйцеклетки в матке (0-15 сут) с последующим развитием эмбриона (16-17сут) до сих пор недостаточно объяснена с иммунологических позиций, поскольку в их составе присутствуют несколько групп чужеродных антигенов (аллоантигены). Главнейшими из них являются антигены отца и так называемые эмбриональные антигены, последние через определенное время элиминируются.

Казалось бы иммунная система матери должна ответить естественной реакцией отторжения гистонесовместимых клеток. Однако ни на первых этапах оплодотворения, ни в процессе прикрепления оплодотворенной яйцеклетки к стенке матки полного уничтожения сперматозоидов или блокирования имплантации, как правило, не наблюдается. Этому дают несколько объяснений.

Во-первых, факторы местной защиты слизистых женских половых органов (секреторные Ig A, лизоцим и другие ферменты) весьма умеренно реагируют на мужские половые клетки. Во – вторых, факторы системной иммунореактивности – сывороточные антитела и Т-киллеры – малоэффективны из-за относительной изолированности женских половых путей от общего кровотока. Наконец, в семенной жидкости мужчин содержатся вещества, ингибирующие иммунные реакции. И в дальнейшем иммунная система беременной женщины проявляет терпимость к чужеродным антигенам в составе развивающегося плода. Толерантность в этот период обусловлена следующими обстоятельствами:

1) трофобласт, как плацентарный барьер, изолирует кровотоки плода от кровотока матери, концентрация антигенов гистосовместимости плода на трофобласте очень мала, таким образом, клетки трофобласта малоантигенны;

2) плацента и плод синтезируют группу белковых и небелковых веществ, которые активно подавляют реакцию отторжения;

3) в организме беременной женщины происходит перестройка цитокиновой регуляции иммунных процессов, в результате запускается избирательная супрессия реакций против чужеродных антигенов плода, но при этом сохраняется иммунореактивность против всех других антигенов, в том числе бактериальных и вирусных;

4) плацента ограждает плод от проникновения В- и Т-лимфоцитов матери на ранних этапах развития эмбриона.

Вместе с тем организмы матери и плода не пассивны в плане взаимной регуляции иммунных отношений. Так, материнские антитела IgG класса IgG свободно проникают через плаценту. Антитела всех других классов — IgM, IgA, IgE, IgD — такой способностью не обладают. Клеточный рецептор вместе с молекулой IgG поглощается путем пиноцитоза, после чего иммуноглобулин выносятся в кровь плода.

Особенно активный трансплацентарный транспорт материнских иммуноглобулинов происходит в конце срока беременности. Именно этим обстоятельством объясняется очень высокий уровень IgG в крови доношенных новорожденных, часто превышающий их концентрацию в организме матери. Естественно, что у недоношенных новорожденных этот показатель существенно ниже.

Продукция собственных антител иммунной системой плода при нормальной беременности без антигенного раздражения происходит, но с очень низкой интенсивностью. Уже с 10-й недели начинается синтез IgM, с 12-й — IgG, с 30-й — IgA, но концентрация их невелика. Таким образом, к моменту рождения здорового ребенка основную массу антител в его организме составляют материнские IgG. Защитный спектр их весьма широк и направлен преимущественно против разнообразных инфекционных агентов. Вместе с тем еще на внутриутробной стадии развития организма иммунная система реагирует на чужеродные антигены — бактериальные, вирусные и другие — усиленным синтезом преимущественно IgM-антител.

Такова особенность иммунной реакции плода на инфекционные, а также иные чужеродные антигены. Этот феномен имеет важное практическое значение: повышенный уровень IgM в пуповинной крови новорожденного — индикатор внутриутробной антигенной стимуляции, чаще всего результат перенесенной внутриутробной инфекции. Эти инфекции опасны длительной персистенцией их возбудителей в организме плода с резкой активацией инфекционного процесса в раннем постнатальном периоде жизни ребенка.

Большой интерес представляет реакция иммунной системы матери против аллоантигенов плода, которые проникают время от времени в кровь матери. В частности, есть доказательства такого перехода эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов плода и антигенов трофобласта. Против аллоантигенов указанных клеток и тканей вырабатываются материнские антитела, но только антитела класса IgG, как показано выше, способны проникать через плаценту в организм плода. При этом возможно повреждение IgG клеток плода с развитием гемолитической болезни, аллоиммунной нейтропении, тромбоцитопенической пурпуры у новорожденных и других осложнений.

В других случаях проникновение аллоантигенов плода в организм матери приводит не к стимуляции гуморального иммунного ответа, а напротив, к развитию иммунологической толерантности к этим аллоантигенам. Что касается Т-клеточной реакции матери, то она также развивается, но не представляет угрозы для плода. Т-клетки не способны проникнуть из организма матери через плаценту к плоду.

Онтогенез неспецифических факторов резистентности характеризуется довольно ранними сроками их становления в организме плода. Начало синтеза некоторых фракций комплемента (C3, C4, C5), интерферона, лизоцима относится к 8-9 неделям беременности. Примерно в эти же сроки формируются фагоцитирующие клетки. Однако функциональная активность гуморальных и клеточных факторов неспецифической реактивности даже к моменту рождения очень низка. В основном это связано с несовершенством

метаболизма клеток, ответственных за синтез эффекторов соответствующих реакций.

ИММУННАЯ СИСТЕМА НОВОРОЖДЕННЫХ, ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Второй период развития иммунной системы (после рождения) характеризуется дальнейшим постепенным ее совершенствованием под воздействием разнообразных факторов внешней и внутренней среды организма. Наибольшее значение для полного созревания иммунной системы и тренировки ее функциональных возможностей имеют антигенные стимулы со стороны микрофлоры и других экзоантигенов.

На протяжении всего времени развития детей и подростков происходит адаптация систем и звеньев иммунной системы к динамичным условиям внешней среды, а также координация иммунологических механизмов с нейроэндокринной регуляцией функций организма. Несмотря на кажущуюся анатомическую обособленность иммунных органов и клеток, они являются частью целостного организма. Не только патология иммунитета отражается на работе других органов и систем, но и иммунная система реагирует в большей или меньшей мере на патологию других систем организма. Особенно она чувствительна к метаболическим нарушениям, которые вносят дисбаланс в физиологию иммунокомпетентных клеток, извращают продукцию цитокинов.

Понятно, что пока в основном не завершится процесс становления иммунной системы (до 16-18 лет), воздействие неблагоприятных химических, биологических и физических факторов вызывает более глубокое нарушение иммунитета, чем в зрелом возрасте.

В иммунной системе детей, от момента рождения до периода зрелости, закономерно происходят критические морфофункциональные сдвиги. Эти этапные моменты в онтогенезе иммунной системы совпадают с переходными периодами общего развития детского организма.

Первый иммунный кризис по времени совпадает с периодом новорожденности, когда организм впервые встречается с огромным количеством чужеродных антигенов. Лимфоидная ткань, клетки, ответственные за механизмы неспецифической реактивности, получают колоссальный стимул для развития уже в первые часы. Разнообразная микрофлора активно колонизирует желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, кожу, при этом на организм обрушивается водопад антигенов. Конечно, большое значение имеет качественный состав естественной микрофлоры тела: если быстро сформируется нормальная микробиота толстого кишечника (с преобладанием бифидобактерий и других анаэробов), то развитие иммунной системы пойдет правильнее.

Физиологическое развитие лимфоидного аппарата новорожденного характеризуется быстрыми темпами заселения лимфоцитами брыжеечных, мезентериальных и других периферических лимфоузлов, увеличением их массы и нарастанием функциональной активности. В них резко возрастает концентрация плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины. Отставание в развитии лимфоидной системы отмечено у детей, рожденных при помощи операции кесарева сечения. При этом заселение полостей организма микрофлорой происходит с существенной задержкой, к тому же качество этой микрофлоры отличается от приобретенной при нормальных родах.

Показано на животных, выращенных в безмикробных условиях (гнотобионтах), что их лимфоидный аппарат недостаточно развит из-за отсутствия антигенной стимуляции.

Только после рождения впервые активно и широко включаются механизмы иммунного реагирования Т- и В-систем. Однако в этих реакциях преобладает супрессорный компонент, потому что процесс антителообразования (реакция В-системы) и цитотоксические реакции Т-клеток еще развиты недостаточно.

Интересно отметить, что количество Т- и В-клеток в крови новорожденных чаще всего соответствует их содержанию у взрослых.

Главное отличие — функциональная неполноценность регуляторных и исполнительных клеток из-за несовершенства системы цитокиновой регуляции иммунной системы у детей раннего возраста.

Как было отмечено выше, иммунная регуляция осуществляется противовоспалительными цитокинами — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактором некроза опухоли (ФНО), альфа- и гамма-интерферонами и др., а также цитокинами, непосредственно регулирующими направление и спектр иммунного ответа (ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7). Другие участвуют на этапе более ранней регуляции миеломоноцитопоэза и лимфопоэза (ИЛ-3, колониестимулирующие факторы). В разных ситуациях некоторые цитокины способны осуществлять противоположные эффекты, что свидетельствует о широком спектре их физиологических функций. Механизмы функционирования многокомпонентного ансамбля цитокинов, участвующих в регуляции системы, еще недостаточно изучены.

Однако уже сейчас можно с уверенностью говорить о том, что слаженная работа клеток иммунной системы зависит, с одной стороны, от эффективности синтеза этих цитокинов разнообразными продуцентами (макрофаги, моноциты, Т- и В-клетки, ЕК-клетки, эпителиальные клетки, фибробласты, стромальные клетки костного мозга и др.), с другой — от способности чувствительных клеток иммунной системы воспринимать цитокиновые сигналы и адекватно отвечать на них. Это зависит от качества экспрессии на мембранах клеток соответствующих рецепторов.

Естественно, что для созревания сложной системы цитокиново-клеточной иммунной регуляции системы требуются годы.

Если судить по внешним проявлениям, то для периода новорожденности характерен слабый иммунный ответ на антигены из-за незрелости Т- и В-лимфоцитов, а также в связи с функциональной слабостью

фагоцитоза (мала концентрация опсопинов в крови, снижен процессинг антигенов макрофагами, что ведет к невыразительной антигенной презентации). Еще недостаточно развиты естественные киллеры (ЕК-клетки). Этим, в частности, объясняется низкий уровень гамма-интерферона.

В силу несостоятельности иммунной системы ребенка раннего возраста основные защитные функции выполняют пассивно приобретенные сывороточные и секреторные антитела. Сывороточные антитела в основном представлены материнским IgG, которые совершили трансплацентарный переход в эмбриональной стадии. Часть и сывороточных иммуноглобулинов диффундирует из материнского в кровотоки ребенка из кишечника. При инфицировании иммунная система новорожденного способна к первичному гуморальному иммунному ответу с преимущественным синтезом IgM. иммунологическая память еще не функционирует.

Секреторные иммуноглобулины, в основном в виде SIgA, в большом количестве поступают с материнским молоком и осуществляют функцию местного иммунитета в желудочно-кишечном тракте.

В целом для новорожденных характерна низкая резистентность по отношению к различным бактериям, особенно к условно-патогенной. гноеродной (слабый фагоцитоз), грамотрицательной (низкая активность системы комплемента и антител) микрофлоре. В этот период отмечается опасная тенденция генерализации гнойно-воспалительных инфекций с переходом в сепсис.

Второй критический период в иммунном статусе ребенка приходится на возраст 3-6 мес. Он характеризуется постепенным ослаблением пассивного гуморального иммунитета из-за уменьшения концентрации материнских иммуноглобулинов, полученных еще в эмбриональном периоде. Полное исчезновение молекул материнских антител происходит значительно позднее. Высокочувствительные методы иммунного анализа обнаруживают

их до 18 мес., что имеет определяющее значение при решении вопроса о происхождении антител к возбудителю СПИДа в крови ребенка.

В это время на фоне сокращения запаса материнских антител и преобладания суперсessorной реакции иммунной системы младенца могут проявляться скрытые до сих пор признаки врожденных иммунодефицитов, нередко развивается ранняя иммунопатология в виде пищевой аллергии.

Из-за отсутствия местного иммунитета слизистых и слабого Т-клеточного иммунного ответа дети остаются высокочувствительными ко многим вирусам, особенно поражающим дыхательные пути.

На вакцинацию организм ребенка 1-го года жизни отвечает в основном продукцией IgM-антител, без формирования иммунологической памяти. Чтобы получить нормальный вторичный иммунный ответ с IgG-антителами и стойкой иммунологической памятью, требуется 2-3 ревакцинации против столбняка, дифтерии, коклюша, полиомиелита.

Постепенное совершенствование иммунной системы организма приводит к тому, что к концу 1-го года жизни ряд ее функций нормализуется. В частности, концентрация лимфоцитов в крови достигает максимума, хелперная функция уже доминирует над супрессорной. начинается более активный синтез собственного IgG.

Однако, способность к полноценному синтезу антител класса IgG, соответствующего уровню взрослых, появляется только к 4-6 годам. Особенно долго налаживается продукция антител субклассов IgG2 и IgG4. Местный иммунитет слизистых дыхательных путей и пищеварительного тракта, который обеспечивается сочетанным действием секреторных антител класса IgA и неспецифических гуморальных факторов (лактоферрина, лизоцима, ионов тиоцианата, лактопероксидазы) окончательно формируется только к 7-8 годам жизни.

Клинические иммунологи дополнительно выделяют критические зоны в возрасте двух лет и 4-6-го годов жизни ребенка. В двухлетнем возрасте,

когда дети активно передвигаются и все шире контактируют с окружающей средой, собственный иммунитет еще далеко не совершенен, а факторы пассивного иммунитета уже отсутствуют. В это время могут рельефно проявиться малые врожденные дефекты иммунного статуса, а также иные варианты иммунопатологии — аутоиммунный диатез, иммунокомплексные болезни. Часто наблюдаются повторные вирусно-бактериальные инфекции органов дыхания и кишечного тракта.

С первой недели жизни до 4-6 лет формула крови характеризуется абсолютным и относительным лимфоцитозом (физиологический лимфоцитоз). Только к 6 годам у всех детей определяется «взрослый» тип формулы крови. Перестройка гемопоэза у ряда детей может сопровождаться новым учащением иммунопатологических состояний, аллергий, проявлением поздних врожденных иммунодефицитов.

Таким образом, в возрасте 2 и 4-6 лет есть риск развития заболеваний преимущественно у детей с врожденной патологией какого-либо звена иммунитета.

Третий иммунный кризис в жизни всех детей связан с резкой гормональной перестройкой организма подростков. У девочек этот этап начинается с 12-13 лет, у мальчиков — с 14-15 лет. В иммунной системе при этом происходят следующие изменения:

уменьшается масса лимфоидных органов, что связано с пубертатным скачком роста и веса детей;

подавляется функция Т-системы (клеточный иммунитет);

стимулируется функция В-системы (гуморальный иммунитет).

Сдвиги в функции иммунитета обусловлены повышенной секрецией половых гормонов. При этом отмечается половое различие в характере этих сдвигов. У юношей андрогенная стимуляция вызывает увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов (CD 19). У девушек усиление

гуморального звена иммунитета связано с повышением количества и активизацией Тх-2.

В антиинфекционной защите организма функции распределяются следующим образом: клеточное звено иммунного ответа (линия Тх0-Тх1 с активацией цитотоксических лимфоцитов) преимущественно защищает от внутриклеточных паразитических агентов — вирусов, некоторых бактерий, грибков и простейших; гуморальное звено иммунного ответа (линия Тх0-Тх2 с активацией В-лимфоцитов) гарантирует эффективную защиту от внеклеточных паразитов — бактерий и токсинов.

Такой резкой иммунный поворот в пубертатном периоде совпадает с новым подъемом хронических заболеваний лимфопролиферативной и аутоиммунной природы, при этом активизируются дремлющие вирусные инфекции и присоединяются новые. Иммунная система становится чувствительной к действию внешних факторов химической, физической и биологической природы.

В это время устанавливается тот фенотипический вариант иммунного статуса, который впоследствии будет определять сильный или слабый тип иммунного ответа организма взрослого человека на различные антигенные стимулы. Вместе с тем у большинства подростков аллергические заболевания протекают уже легче, чем раньше.

В течение нескольких лет происходит постепенное выравнивание всех систем иммунорегуляции с выходом на «взрослый» фенотип иммунного статуса. Его принято считать наиболее адекватным тем вызовам, которые бросает среда обитания организму человека. Существенных различий в иммунной системе женщин и мужчин не отмечается.

Развитие иммунной системы в онтогенезе

В отличие от системы специфического иммунитета факторы неспецифической защиты у новорожденных выражены хорошо. Они формируются раньше специфических и берут на себя основную функцию

защиты организма плода и новорожденного. В околоплодных водах и в крови плода отмечается высокая активность лизоцима – неспецифического фактора защиты, которая сохраняется до рождения ребенка, а затем снижается. Способность к образованию интерферона сразу после рождения высока, на протяжении года она снижается, но с возрастом постепенно увеличивается и достигает максимума к 12–18 годам.

Новорожденный получает от матери значительное количество гамма-глобулинов. Такая неспецифическая защита оказывается достаточной при первоначальном столкновении организма с микрофлорой окружающей среды. К тому же у новорожденного отмечается физиологический лейкоцитоз – количество лейкоцитов в 2 раза выше, чем у взрослого; это естественная подготовка организма к новым условиям существования. Однако многочисленные лимфоциты новорожденных представлены незрелыми формами и не способны синтезировать необходимое количество глобулинов и интерферона. Фагоциты тоже недостаточно активны. В результате этого детский организм менее подготовлен к встрече с болезнетворными бактериями, чем с вирусами, и отвечает на проникновение микроорганизмов генерализованным воспалением. Иногда такую реакцию вызывают микроорганизмы, безопасные для взрослого. Специфические иммунные системы и механизмы иммунной памяти в организме новорожденного не сформированы, поэтому очень важно кормление материнским молоком, в котором содержатся иммунные вещества. В возрасте от 3 до 6 месяцев специфическая иммунная система ребенка уже реагирует на вторжение микроорганизмов, но иммунная память еще не сформирована.

Второй год жизни ребенка выделяется как "критический" период в развитии иммунитета. В этом возрасте расширяются возможности и повышается эффективность иммунных реакций, однако система местного иммунитета еще недостаточно развита и дети особенно чувствительны к

респираторным вирусным инфекциям. В возрасте 5–6 лет более зрелыми и активными становятся механизмы неспецифического клеточного иммунитета. Формирование собственной системы неспецифической гуморальной иммунной защиты завершается на 7-м году жизни, в результате чего заболеваемость респираторными вирусными инфекциями снижается.

Замечено, что у детей, воспитывающихся в коллективах, быстрее формируются иммунные реакции. Это объясняется тем, что в коллективе ребенок подвергается скрытой иммунизации: попадание от заболевших детей в организм ребенка малых доз возбудителя не всегда вызывает у него заболевание, но активирует выработку антител. Если это повторяется несколько раз, то приобретается иммунитет к данному заболеванию. К 10 годам иммунные свойства организма хорошо выражены и в дальнейшем они держатся на относительно постоянном уровне и начинают снижаться после 40 лет. Важную роль в формировании иммунных реакций организма играют профилактические прививки.

У новорожденного красный костный мозг занимает все костномозговые полости. Первые жировые клетки желтого костного мозга появляются через 1–6 месяцев после рождения. После 4–5 лет красный костный мозг в диафизах трубчатых костей начинает замещаться желтым. К 20–25 годам все костномозговые полости диафизов трубчатых костей полностью заполняются желтым костным мозгом, в плоских костях он составляет 50% объема костного мозга. В старческом возрасте костный мозг приобретает слизеподобную консистенцию и называется желатиновым костным мозгом.

Защитная активность миндалин формируется на протяжении всего детства и нередко проявляется в виде разрастания лимфоидной ткани – гипертрофии миндалин. Наибольшее количество лимфоидных узелков, выполняющих защитную роль, наблюдается до 16 лет. В возрасте 25–30 лет в

миндалины происходит разрастание соединительной ткани, и после 40 лет лимфоидные узелки в тканях миндалин встречаются редко.

Количество пейеровых бляшек по мере взросления постепенно снижается. В детском возрасте их около 50, в 16–17 лет – 33–37. После 40 лет их количество не более 20, а после 60 лет – 16. С возрастом в них уменьшается количество лимфоидной ткани и появляются прослойки из топких пучков соединительнотканых волокон. Лимфоидная ткань аппендикса с возрастом также редуцируется, после 60 лет лимфоидные узелки в стенках аппендикса практически не встречаются.

Тимус у человека формируется на 6-й неделе внутриутробной жизни, развиваясь из двух сегментов, которые объединяются и образуют единый орган, состоящий из двух долей. Наибольших размеров по отношению к весу тела тимус человека достигает к моменту рождения (около 15 г). Затем он продолжает расти, хотя уже гораздо медленнее, и в период полового созревания достигает максимального веса (примерно 35 г) и размеров (около 75 мм в длину). После 16 лет масса тимуса постепенно уменьшается и составляет: в 20 лет – 25 г, в 35 лет – 22 г. Полностью лимфоидная ткань тимуса не исчезает даже в старческом возрасте (после 50 лет ее вес на уровне 13 г). В тимусе рано появляется жировая ткань. Если у новорожденного соединительная ткань в тимусе составляет всего 7%, то в 20 лет – 40%, после 50 лет – до 90%.

Лекция 12

Трансплантационный иммунитет. Комплексы гистио совместимости.

Реакция «трансплантата» против хозяина

Трансплантационный иммунитет — состояние повышенной иммунной реактивности организма, возникающее в ответ на пересадку органа или ткани, взятых от другой, генетически отличающейся особи. Реакции трансплантационного иммунитета тем сильнее, чем больше выражены генетические различия между донором и реципиентом. Развитие

T. и. приводит к гибели пересаженной ткани. Состояние иммунитета при аллотрансплантации развивается в основном по типу гиперчувствительности замедленного типа. Повышенная чувствительность к пересаженной ткани возникает примерно через 1—2 нед. после трансплантации и сохраняется в течение от 1 мес. до нескольких лет. На протяжении этого периода повторная трансплантация сопровождается отторжением пересаженной ткани в более короткий срок. Сенсибилизация обусловлена в первую очередь реакцией регионарных к трансплантату лимфатических узлов, через которые происходит отток лимфы от пересаженной ткани: далее включаются другие участки лимфоидной ткани хозяина. Иммунитет при аллотрансплантациях не обладает органной специфичностью, реакция имеет индивидуально специфический характер. Она направлена как против той ткани, которая пересаживалась, так и против других тканей того же донора. Основным клеточным компонентом при этом является T-популяция стимулированных лимфоцитов, хотя гуморальные факторы реципиента также принимают участие в формировании трансплантационного иммунитета. В период реакции тканевой несовместимости установлено появление в крови реципиента антител, оказывающих комплементзависимое цитотоксическое, а также агглютинирующее действие на клетки донорской антигенной принадлежности. Антитела обнаружены также в трансплантате во время его гибели. При аллотрансплантации почек отмечено быстрое отторжение пересаженного органа из-за воздействия на него а- и b-антител в высоком титре. Полной ясности в механизме отторжения трансплантатов еще нет. Полагают, что генетически чужеродный трансплантат отторгается в результате инфильтрации пересаженной ткани лимфоцитами — T-киллерами, которые оказывают разрушающее действие на клетки-мишени, выделяя биологически активное вещество — лимфотоксин. Разрушение лимфоцитами усиливается при воздействии иммунных антител (антителозависимый цитолиз).

В результате клеточной инфильтрации местно (в области трансплантата) достигается высокая концентрация иммунологических эффекторов, приводящая к его гибели. Иммунологическая реакция при пересадке аллогенных клеток может иметь прямо противоположную форму и исходить со стороны иммунокомпетентных клеток пересаженной ткани против организма реципиента — реакция трансплантата против хозяина (РТПХ). Эта реакция наблюдается преимущественно при трансплантации костного мозга, когда иммунная реактивность реципиента понижена (гомологичная, «вторичная» болезнь), или при трансплантации иммунокомпетентных клеток в организм животного в период эмбрионального развития (рант-болезнь, или болезнь отставания), когда иммунная реактивность организма еще не до конца сформирована. Одним из основных признаков развития рант-болезни является отставание в массе тела и росте животного — феномен карликовости.

Клинически РТПХ может протекать в двух формах. Для первой характерна гемолитическая анемия, при которой на эритроцитах обнаруживаются неполные аутогемагглютинины (положительная прямая проба Кумбса), наличие в крови антител, реагирующих с собственными лимфоцитами (аутолимфоцитотоксины). Кроме того, нередки дерматиты с гиперкератозом и гиперпигментацией, спленомегалия, поражения суставов. Для второй формы характерна аплазия как лимфоидной, так и миелоидной ткани. Первую форму РТПХ связывают с преобладанием в организме хозяина лимфоцитов преимущественно хелперного типа, а вторую — объясняют активацией Т-лимфоцитов супрессорного типа.

Реакции Т. и к пересаженным тканям и РТПХ могут быть ослаблены путем подбора донора по антигенам гистосовместимости, в результате облучения организма реципиента, применения адренокортикотропных гормонов, антиметаболитов, антилимфоцитарной сыворотки, ингибирующих

различные стороны обменных процессов и оказывающих иммунодепрессивное действие.

Необходимым условием возникновения Т. и. и реакции трансплантат против хозяина являются различия между организмом больного и пересаженной тканью по антигенам гистосовместимости, которые представляют собой самую сложную систему среди известных генетических маркеров человека и контролируются генами, расположенными на хромосоме рядом или в тех же областях. Эти гены определяют силу иммунного ответа, продукцию антител и клеточные реакции. В первую очередь к антителам совместимости относится система HLA (Human leucocyte antigens), в которой насчитывают приблизительно 120 антигенов.

Реакция отторжения трансплантата — иммунный ответ реципиента на пересадку чужеродного органа или ткани (аллотрансплантацию). Относится к реакциям трансплантационного иммунитета. Различают молниеносное (развивается через минуты после подключения органа к кровотоку), острое (0-3 недели после операции) и хроническое отторжение (через несколько месяцев или позже).

При трансплантации кроветворных клеток костного мозга может встречаться в виде реакции «трансплантат против хозяина».

Для снижения риска подобных реакций применяется подбор донора по антигенам главного комплекса гистосовместимости (МНС), также часто по системе АВО^[1] и различные иммунодепрессанты для угнетения иммунной системы, некоторые из которых могут назначаться пожизненно.

Считается, что для успешной аллотрансплантации органа необходимо совпадение реципиента и донора хотя бы по пяти из шести основных антигенов МНС. Несовпадение по двум антигенам МНС не исключает возможность трансплантации в принципе, но сильно повышает вероятность реакции отторжения трансплантата. Несовпадение по трём и более антигенам

МНС исключает саму возможность трансплантации от данного донора данному реципиенту.

Для аллотрансплантации, даже при наличии идеально совместимого (совпадение шесть из шести антигенов МНС) и близкородственного донора, также требуется высокая степень иммуносупрессии (угнетения иммунной системы) организма реципиента, с тем, чтобы подавить возможное отторжение трансплантата (например, из-за несовпадения минорных антигенов гистосовместимости) и обеспечить его приживаемость. При неполном совпадении по МНС или при неродственной трансплантации требования к уровню обеспечиваемой иммуносупрессии ещё выше.

Лекция 13

Иммунодефициты. Иммунология инфекционных заболеваний

Выделяют четыре типа нарушений, приводящих к патологическим проявлениям:

1. Иммунологическая недостаточность вследствие дефектов развития (первичные иммунодефициты) или действия повреждающих факторов (вторичные иммунодефициты).

2. Гиперчувствительность, основной формой которой является аллергия.

3. Иммунопатология, обусловленная аутоагрессией (аутоиммунные заболевания).

4. Опухоли иммунной системы.

Первичные иммунодефициты. Иммунодефициты (ИД) – это нарушения иммунитета, проявляющиеся клинически, то есть характеризующиеся симптомами какого-либо заболевания. Чаще всего при иммунодефицитах развиваются инфекционные или онкологические заболевания.

Первичные ИД обусловлены генетически и являются врожденными. Основой первичных иммунодефицитов являются хромосомные перестройки или мутации генов, кодирующих белки, участвующие в иммунном ответе. Гены, дефекты в которых приводят к первичным иммунодефицитам, являются рецессивными. У человека частота встречаемости оценивается единицами на каждый миллион индивидуумов. Проявляются в детском возрасте. Значительное число больных не доживает до 20 лет. До 1952 года не было описано ни одного врожденного иммунодефицита. В настоящее время в связи с развитием геномики число известных первичных ИД с каждым годом увеличивается. Каждый ген, продукт которого участвует в иммунных реакциях, может давать мутации, приводящие к первичному

иммунодефициту. Однако вследствие рецессивности такие мутации остаются скрытыми.

Классификация первичных иммунодефицитов

1. ИД, обусловленные поражением нескольких типов клеток:

- ретикулярный дисгенез - полное отсутствие стволовых клеток. Иммунодефицит несовместим с жизнью. Дети умирают через несколько дней после рождения;
- тяжелый комбинированный ИД (ТКИД). Вызван дефектами как Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов.

Известно несколько различных нарушений, которые могут приводить к (ТКИД). При X-связанном ТКИД Т-клетки теряют способность к созреванию из-за мутации в γ -цепи рецептора IL-2. К ТКИД приводят также два дефекта ферментов, вовлеченных в деградацию нуклеотидов: аденозиндезаминаза (ADA) и пуридиннуклеотидфосфотаза (PNP). Оба дефекта приводят к накоплению метаболитов нуклеотидов, которые токсичны для Т- и В-клеток и не позволяют им созревать.

Существует ТКИД вызванный отсутствием на мембране лимфоцитов молекул МНС II класса (синдром «голых лимфоцитов»). Поскольку тимус также теряет молекулы МНС II класса, то CD4⁺ Т-клетки не могут подвергаться положительной селекции. При этом экспрессия молекул МНС I остается нормальной, и CD8⁺ Т-клетки развиваются нормально. Это заболевание иллюстрирует важную роль CD4⁺ Т-клеток в адаптивном ответе на большинство патогенов.

2. ИД, обусловленные преимущественным поражением Т-клеток:

- синдром Ди Джорджа. Аплазия тимуса вследствие недоразвития 3-го и 4-го жаберных карманов в процессе эмбрионального развития.

3. Иммунодефициты, обусловленные преимущественным поражением В-клеток:

- агаммаглобулинемия или гипоглобулинемия. Характеризуется отсутствием В-клеток или их неспособностью дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать иммуноглобулины. Пиогенные или гноеобразующие бактерии имеют полисахаридные капсулы, которые делают их устойчивыми к фагоцитозу. Нормальный организм может бороться с такими инфекциями, поскольку антитела и комплемент опсонизируют бактерии, делая их доступными фагоцитам. Потеря антителопродукции приводит к неспособности контролировать этот класс бактериальных инфекций. Поскольку антитела участвуют в нейтрализации инфекционных вирусов, то больные с нарушением антителопродукции также чувствительны к некоторым вирусным инфекциям.

4. Иммунодефициты, связанные с поражением миелоидных клеток:

- хроническая гранулематозная болезнь. Характеризуется выраженным дефектом в продукции активных форм кислорода (супероксидный радикал) и, вследствие этого, отсутствует антибактериальная активность. Причиной

этого может быть серия различных генетических нарушений, воздействующих на один из четырех белков НАДФН оксидазной системы (NADPH). Больные в таких случаях страдают хроническими бактериальными инфекционными заболеваниями, которые в некоторых случаях приводят к формированию гранулём. Нарушение синтеза глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и миелопероксидазы также снижает внутриклеточный киллинг и приводит к подобным, но несколько менее тяжелым заболеваниям. Следствием являются хронические инфекции, вызванные бактериями или грибами.

• Дефицит лейкоцитарных интегринов предотвращает адгезию фагоцитирующих клеток и их миграцию к местам инфекции. Респираторный взрыв нарушен при дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и миелопероксидазы, что приводит к хроническому гранулематозу. При хроническом гранулематозе инфекция персистирует, поскольку нарушена активация макрофагов, что приводит к хронической стимуляции CD4+ T клеток и, как следствие, к гранулемам.

5. Иммунодефициты, связанные с нарушениями в системе комплемента.

Встречаются наследственные дефекты, приводящие к дефициту или полному отсутствию самых разных компонентов комплемента. Наиболее тяжелым, приводящим к смертельному исходу, является дефицит C3 компонента комплемента.

Вторичные иммунодефициты. Вторичные иммунодефициты – это иммунодефициты, которые не являются врожденными, а возникают в течение жизни. Существует несколько классификаций вторичных иммунодефицитов.

Различают иммунодефициты эндогенные и экзогенные. К первым относят возрастные иммунодефициты, нарушения иммунитета в связи со стрессовым воздействием. Ко вторым - нарушения иммунитета инфекционного происхождения, иммунодефициты в связи с недостаточностью питания, в связи с воздействием ультрафиолетового облучения, ионизирующей радиации, химических веществ, лекарственный иммунодефицит.

Иммунодефициты разделяют также на обратимые и необратимые.

Примером обратимого иммунодефицита может быть голодание или временный дефицит в диете жизненно важных компонентов, необходимых для обеспечения активной работы постоянно пролиферирующих клеток иммунной системы. Примером необратимого иммунодефицита служит ВИЧ-инфекция, поражающая популяцию CD4-положительных клеток, или ионизирующая радиация в «запороговых» дозах, приводящая к повреждению делящихся клеток иммунной системы, что делает организм беззащитным перед биологической агрессией.

Возрастные иммунодефициты связаны с особенностями онтогенеза иммунной системы, которая активно развивается до достижения

половозрелого возраста. Однако в первые месяцы жизни ребенка она является функционально неполноценной. В связи с этим часто встречающимся иммунным дефектом является транзиторный (проходящий) дефицит продукции иммуноглобулинов, который проявляется на 6-12 месяцы жизни.

Благодаря трансплацентарному переносу IgG от матери новорожденные имеют изначальный уровень антител, сходный с материнским. Когда перенесенные АТ катаболизируются, уровень АТ постепенно падает. Новорожденные дети не продуцируют значительного количества антител до 6-месячного возраста. У некоторых детей это может приводить к временной возрастной чувствительности к инфекциям. Особенно это касается недоношенных детей, у которых созревание иммунной системы занимает более долгий период.

С возрастом у людей развивается иммунодефицит, приводящий к повышению частоты возникновения онкологических заболеваний. Это связано с накоплением молекулярно-генетических поломок в работе иммунной системы, в результате которых она становится менее эффективной в распознавании и уничтожении злокачественно трансформированных клеток.

Факторы, приводящие к вторичным иммунодефицитам, могут взаимно дополнять друг друга. Так, на фоне утомления, переохлаждения или стресса легче развиваются инфекционные заболевания, которые, в свою очередь, также являются важным фактором, приводящим к нарушениям иммунитета.

Примером может служить герпетическая вирусная инфекция. Нормальная иммунная система может хорошо контролировать быстро реплицирующиеся вирусы, которые дают острые формы вирусных заболеваний. В этих случаях иммунная система эффективно борется с вирусом, используя цитотоксические CD8-положительные Т-клетки для киллинга инфицированных клеток, интерферон для ингибирования вирусной репликации и нейтрализующие антитела для блокирования инфицирования новых клеток. Однако вирус простого герпеса может входить в латентное состояние, в котором он транскрипционно не активен и слабо распознается иммунной системой. Хотя вирус в таком состоянии не вызывает заболевания, тем не менее он и не может быть устранен из организма.

Многие инфекционные агенты для того, чтобы вызвать вторичный иммунодефицит, повреждают иммунную систему. Распространенный механизм повреждения иммунной системы - это гиперстимуляция иммунитета суперантигенами патогенов и последующая массовая поликлональная гибель активированных лимфоцитов путем апоптоза. Так, суперантигены могут вызывать генерализованную супрессию, сопровождающуюся истощением Т-клеток. Подобное истощение Т-лимфоцитов, связанное с гиперактивацией иммунной системы, происходит при тяжелой ожоговой или при черепно-мозговой травме.

При большинстве инфекций значительная часть патологических

проявлений обусловлена иммунным ответом хозяина. Например, лихорадка, которая сопровождает бактериальную инфекцию, является следствием освобождения монокинов.

Если иммунная система толерантна к инфекционному агенту, то инфекция протекает хронически и часто бессимптомно. Примером может служить инфицирование организма тимэктомированных новорожденных мышей вирусом лимфоцитарного хориоменингита. Такие животные растут полностью здоровыми. Однако перенос в их организм вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к сильному воспалительному ответу в центральной нервной системе и к смерти.

Одним из способов формирования толерантности (иммунологическая неотвечаемость) является инфицирование организма в неонатальный период или при рождении. В Африке широко распространен хронический гепатит В, что является следствием инфицирования плода или новорожденного от матери. Незрелая иммунная система плода приобретает толерантность к вирусу, что приводит к хронически персистирующей инфекции. Заражение вирусом во взрослом состоянии приводит, как правило, к острой форме вирусного гепатита В.

Еще одной формой нарушения иммунитета является дисбаланс Т-лимфоцитов. Различают два основных типа дисбаланса Т-лимфоцитов:

- нарушение равновесия между Т_H1 и Т_H2 CD4-положительными Т-лимфоцитами. Ряд бактериальных и вирусных инфекций сопровождается сдвигом уровней продукции цитокинов, приводящим к супрессии той субпопуляции Т-лимфоцитов, которая как раз необходима для успешной борьбы с инфекцией. Так, при лепре происходит снижение клеточной формы защиты, что приводит к хронизации заболевания;

- нарушение равновесия между CD4- и CD8-положительными Т-лимфоцитами. В норме соотношение между количеством таких клеток в периферической крови равно 1,5-2,0. Соотношение CD4- и CD8-положительных клеток называют иммунорегуляторным индексом. При развитии ИД он нередко понижается. Наиболее ярким примером является ВИЧ-инфекция, при которой происходит драматическое падение количества CD4-положительных клеток и, соответственно, иммунорегуляторного индекса.

•Синдром приобретенного иммунодефицита.

ВИЧ-инфекцию выделяют в качестве особого вида вторичного иммунодефицита. Это связано с высокой опасностью этого инфекционного заболевания, не поддающегося излечению и имеющего высокий потенциал распространения. Вакцина против ВИЧ-инфекции не получена, несмотря на многочисленные попытки ее создания. ВИЧ-инфекция вызывает синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Возбудителем ВИЧ-инфекции является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Вирус передается половым путем, при переливании крови и от больной матери ребенку в перинатальный

период. Существует два варианта вируса - ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Первый распространен по всему миру, второй - эндемичен для Западной Африки.

ВИЧ является ретро вирусом, содержит двухцепочечную РНК. Основные гены ВИЧ - это gag, кодирующий белок сердцевины вируса, pol, являющийся геном обратной транскриптазы, и env, кодирующий белок оболочки вируса. Кроме того, несколько дополнительных генов регулируют синтез вирусных белков. Рецептором для ВИЧ является CD4 антиген Т - лимфоцитов. Этот белок присутствует также на мембране моноцитов/макрофагов. В связи с этим инфицируются как CD4-положительные Т-лимфоциты, так и клетки моноцитарного ряда. Молекула CD4 связывается с поверхностным вирусным гликопротеином gp120. В последующем слиянии вируса с клеткой и его поглощении участвуют корцепторы, находящиеся на мембране лимфоцитов и моноцитов/макрофагов. Для CD4-положительных Т-лимфоцитов корцептором является хемокиновый рецептор CCR5. Для моноцитарно-макрофагальных клеток - хемокиновый рецептор CCR4.

На клетках иммунной системы существуют также другие рецепторы вируса иммунодефицита. Так, на дендритных клетках присутствует белок адгезии, в норме участвующий в процессах активации лимфоцитов (DC-SIGN, CD209). Этот белок способен связываться с вирусом иммунодефицита, а затем передавать его CD4-положительным клеткам, инфицируя их.

Основной причиной возникновения иммунодефицита является истощение и дисфункция CD4-положительных клеток.

- Вирус может прямо уничтожать инфицированные клетки, нарушая их метаболизм.

- Активная репликация вируса в клетке приводит к повреждению клеточной мембраны и лизису клеток при отпочковывании вирусных частиц с их поверхности.

- CD4-положительные Т-лимфоциты могут погибать также за счет поликлональной активации. Белки ВИЧ являются вирусными суперантигенами, вызывающими выраженную экспансию пула иммунокомпетентных клеток с его последующим истощением за счет апоптоза.

- При ВИЧ-инфекции инфицированные CD4-положительные Т-лимфоциты способны соединяться с неинфицированными за счет взаимодействия, находящегося на клеточных мембранах вирусного белка gp120 и белка CD4, характерного для Т-хелперов. В результате последующего слияния мембран образуются гигантские многоядерные инфицированные клетки и синцитий.

- Свободный gp120, появляющийся при инфекции в крови, связывается с CD4-положительными неинфицированными клетками. При наличии в организме антител к ВИЧ клетки могут быть уничтожены с помощью антителозависимой клеточной цитотоксичности.

- Инфицированные клетки могут уничтожаться gp120-специфическими CD8-положительными Т-лимфоцитами. Однако эта функция резко снижена вследствие нарушения регуляции иммунного ответа.

В итоге формируется замкнутый круг, в котором CD4-положительные и CD8-положительные Т-лимфоциты, несмотря на активацию, не способны полноценно выполнять свои функции. Важным является также тот факт, что вирус, попав в клетку, встраивается в геном и может долгое время никак себя не проявлять.

Наряду с гибелью при ВИЧ-инфекции CD4-положительных клеток происходят дополнительные нарушения в работе иммунной системы. Нарушается нормальная продукция клетками цитокинов, происходит поликлональная активация В-лимфоцитов, возрастает образование аутоантител и иммунных комплексов. На этом фоне идет обширное расселение вируса по органам и тканям.

Первичная ВИЧ-инфекция может сопровождаться кратковременными расстройствами, напоминающими инфекционный мононуклеоз, с недомоганием, мышечными болями, припухлостью лимфоузлов, фарингитом и сыпью. Наблюдается временное уменьшение числа CD4-положительных Т-клеток и повышение CD8-положительных Т-лимфоцитов. С помощью иммуноферментного метода в крови в этот период можно обнаружить вирусные белки. Затем инфекция переходит в хроническую стадию, которая обычно не сопровождается клиническими проявлениями, однако у трети больных увеличены лимфоузлы. Хроническая стадия может продолжаться до 12 лет, а затем переходит в СПИД. На поздних стадиях заболевания отмечаются неспецифические симптомы общего характера: лихорадка, ночная потливость, диарея и потеря веса. Может возникать кандидоз ротовой полости, различные кожные инфекции, герпес, опоясывающий лишай. Эти расстройства служат, в свою очередь, предвестниками раз вития тяжелых оппортунистических инфекций и опухолей, что и представляет собой собственно СПИД. К этому времени число CD4-положительных Т-клеток в периферической крови становится меньше 200 на 1 мкл (в норме эта величина превышает 1000 на 1 мкл).

Наиболее часто встречающимся видом новообразований при СПИДе является саркома Капоши - многоочаговая опухоль эндотелиального происхождения. Оппортунистические инфекции развиваются в результате реактивации микробов, присутствующих в нормальном организме в латентном состоянии. Обычная оппортунистическая инфекция при СПИДе - пневмоцистная пневмония.

Главными объектами поражения при СПИДе являются три системы: дыхательная, пищеварительная и нервная. Неврологические осложнения обусловлены или прямым действием на нервную систему ВИЧ и возбудителей оппортунистических инфекций, или развитием лимфомы. Может развиваться менингит, деменция, токсоплазмоз, приводящий к

расстройству неврологических функций. Если больному не назначается специфическая поддерживающая терапия, то его ожидает летальный исход.

Для лечения ВИЧ-инфекции применяют лекарственные препараты, содержащие ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеиназ, что снижает смертность в ближайшие сроки после начала лечения и задерживает прогрессирование болезни. Однако эти препараты не способны привести к полной элиминации вируса, поскольку его геном встраивается в геном человека. Надежды на создание действенных способов борьбы с инфекцией основываются на разработке эффективной вакцины против ВИЧ.

Лекция 14

Иммунодефициты. Иммунология инфекционных заболеваний

Иммунодефициты — нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов.

Единой классификации не существует. *По происхождению* иммунодефициты делят на **первичные** и **вторичные**.

□ **Первичные иммунодефициты** — это врожденные (генетические или эмбриопатии) дефекты иммунной системы. В зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта они бывают:

- гуморальные или антительные — с преимущественным поражением системы В-лимфоцитов
 - X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)
 - Гипер-IgM синдром
- X-сцепленная
- аутосомно-рецессивная
 - делеция генов тяжелых цепей иммуноглобулинов
 - дефицит k-цепей
 - селективный дефицит субклассов IgG с или без дефицита IgA
 - дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов
 - общая переменная иммунная недостаточность

- дефицит IgA
- клеточные
 - синдром Ди Джоржи
 - первичный дефицит CD4 клеток
 - дефицит CD7 T-клеток
 - дефицит ИЛ-2
 - множественная недостаточность цитокинов
 - дефект передачи сигнала
 - комбинированные:
 - синдром Вискотта-Олдрича
 - атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар)
 - тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
 - X-сцепленная с полом
 - аутосомно-рецессивная
 - дефицит аденозиндезаминазы
 - дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы
 - дефицит молекул II класса МНС (синдром лысых лимфоцитов)
 - ретикулярная дизгенезия
 - дефицит CD3 γ или CD3 ϵ
 - дефицит CD8 лимфоцитов
 - недостаточность системы комплемента
 - дефекты фагоцитоза
 - наследственные нейтропении
- инфантильный летальный агранулоцитоз (болезнь Костмана)
- циклическая нейтропения
- семейная доброкачественная нейтропения
- дефекты фагоцитарной функции
- хроническая гранулематозная болезнь
 - X-сцепленная

- аутосомно-рецессивная
- дефицит адгезии лимфоцитов I типа
- дефицит адгезии лейкоцитов 2 типа
- дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы нейтрофилов
- дефицит миелопероксидазы
- дефицит вторичных гранул
- синдром Швахмана

Клиническая картина иммунодефицитных состояний (ИДС)

Клиника имеет ряд общих черт:

1. Рецидивирующие и хронические инфекции верхних дыхательных путей, придаточных пазух, кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, часто вызываемые оппортунистическими бактериями, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации, септицемии и торпидные к обычной терапии.

2. Гематологические дефициты: лейкоцитопении, тромбоцитопении, анемии (гемолитические и мегалобластические).

3. Аутоиммунные расстройства: СКВ-подобный синдром, артриты, системная склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит.

4. Нередко иммунодефицитные состояния (ИДС) сочетается с аллергическими реакциями I типа в виде экземы, отека Квинке, аллергическими реакциями на введение лекарственных препаратов, иммуноглобулина, крови.

5. Опухоли и лимфопролиферативные заболевания при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС.

6. У больных с ИДС часто отмечаются расстройства пищеварения, диарейный синдром и синдром мальабсорбции.

7. Больные с ИДС отличаются необычными реакциями на вакцинацию, а применение у них живых вакцин опасно развитием сепсиса.

8. Первичные ИДС часто сочетаются с пороками развития, прежде всего, с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме Ди-Джоржи.

Лечение первичных ИДС

Этиотропная терапия заключается в коррекции генетического дефекта методами генной инженерии. Но такой подход является экспериментальным.

Основные усилия при установленном первичном ИДС направлены на:

- профилактику инфекций
- заместительную коррекцию дефектного звена иммунной системы в виде трансплантации костного мозга, замещения иммуноглобулинов, переливания нейтрофилов.
- заместительную терапию ферментами
- терапию цитокинами
- витаминотерапию
- лечение сопутствующих инфекций
- генная терапия
- иммуномодулирующая терапия

В 2018 году российский препарат на основе высокоочищенных иммуноглобулинов класса G прошел I фазу клинических исследований. В ходе испытаний была подтверждена безопасность применения лекарственного средства. Планировалось, что после регистрации и завершения дополнительных исследований, препарат возможно будет применять в качестве заместительной и иммуномодулирующей терапии у пациентов со сниженным или отсутствующим уровнем синтеза антител. Средство направлено на обеспечение нормализации уровня иммуноглобулина до оптимальных значений и повышение сопротивляемости организма к патогенам.

Вторичные иммунодефицитные состояния — нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде у детей или у взрослых, не являющиеся результатом генетических дефектов.

Факторы, способные вызвать вторичный иммунодефицит, весьма разнообразны. Вторичный иммунодефицит может быть вызван как факторами внешней среды, так и внутренними факторами организма. В целом, все неблагоприятные факторы окружающей среды, способные нарушить обмен веществ организма, могут стать причиной развития вторичного иммунодефицита. К наиболее распространенным факторам окружающей среды, вызывающим иммунодефицит, относятся загрязнения окружающей среды, ионизирующее и СВЧ-излучение, острые и хронические отравления, длительный прием некоторых лекарственных препаратов, хронический стресс и переутомление. Общей чертой описанных выше факторов является комплексное негативное воздействие на все системы организма, в том числе и на иммунную систему. Кроме того, такие факторы, как ионизирующее излучение, оказывают избирательное ингибирующее действие на иммунитет, связанное с угнетением системы кровообразования. Люди, проживающие или работающие в условиях загрязненной окружающей среды, чаще болеют различными инфекционными заболеваниями и чаще страдают онкологическими болезнями. Очевидно, что такое повышение заболеваемости у этой категории людей связано со снижением активности иммунной системы.

Причины

Вторичные иммунодефициты являются частым осложнением многих заболеваний и состояний. Основные причины вторичных ИДС:

- *дефект питания* и общее истощение организма также приводят к снижению иммунитета. На фоне общего истощения организма нарушается работа всех внутренних органов. Иммунная система особенно чувствительна к недостатку витаминов, минералов и

питательных веществ, так как осуществление иммунной защиты — это энергоёмкий процесс. Часто снижение иммунитета наблюдается во время сезонной витаминной недостаточности (зима-весна)

- *хронические бактериальные и вирусные инфекции, а также паразитарные инвазии (туберкулёз, стафилококкоз, пневмококкоз, герпес, хронические вирусные гепатиты, краснуха, ВИЧ, малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, аскаридоз и др.). При различных хронических заболеваниях инфекционного характера иммунная система претерпевает серьёзные изменения: нарушается иммунореактивность, развивается повышенная сенсibilизация по отношению к различным антигенам микробов. Кроме того, на фоне хронического инфекционного процесса наблюдается интоксикация организма и угнетение функции кровообразования. Иммунодефицит во время инфекции ВИЧ опосредован избирательным поражением клеток иммунной системы вирусом*
- *гельминтозы*
- *потеря факторов иммунной защиты наблюдается во время сильных потерь крови, при ожогах или при заболеваниях почек (протеинурия, ХПН). Общей особенностью этих патологий является значительная потеря плазмы крови или растворённых в ней белков, часть из которых является иммуноглобулинами и другими компонентами иммунной системы (белки системы комплемента, C-реактивный белок). Во время кровотечений теряется не только плазма, но и клетки крови, поэтому на фоне сильного кровотечения снижение иммунитета имеет комбинированный характер (клеточно-гуморальный)*
- *диарейный синдром*
- *стресс-синдром*

- *тяжелые травмы и операции* также протекают со снижением функции иммунной системы. Вообще любое серьёзное заболевание организма приводит к вторичному иммунодефициту. Отчасти это связано с нарушением обмена веществ и интоксикацией организма, а отчасти с тем, что во время травм или операций выделяются большие количества гормонов надпочечников, которые угнетают функцию иммунной системы
- эндокринопатии (СД, гипотиреоз, гипертиреоз) приводят к снижению иммунитета за счет нарушения обмена веществ организма. Наиболее выраженное снижение иммунной реактивности организма наблюдается при сахарном диабете и гипотиреозе. При этих заболеваниях снижается выработка энергии в тканях, что приводит к нарушению процессов деления и дифференциации клеток, в том числе и клеток иммунной системы. На фоне сахарного диабета частота различных инфекционных заболеваний значительно повышается. Связано это не только с угнетением функции иммунной системы, но и с тем, что повышенное содержание глюкозы в крови больных диабетом стимулирует размножение бактерий
- *острые и хронические отравления* различными ксенобиотиками (химическими токсичными веществами, лекарственными препаратами, наркотическими средствами). Особенно выражено снижение иммунной защиты во время приема цитостатиков, глюкокортикоидных гормонов, антиметаболитов, антибиотиков
- *низкая масса тела при рождении*
- *снижение иммунной защиты у людей старческого возраста, беременных женщин и детей* связано с возрастными и физиологическими особенностями организма этих категорий людей
- злокачественные новообразования — нарушают деятельность всех систем организма. Наиболее выраженное снижение иммунитета

наблюдается в случае злокачественных заболеваний крови (лейкемия) и при замещении красного костного мозга метастазами опухолей. На фоне лейкемии количество иммунных клеток в крови порой повышается в десятки, сотни и тысячи раз, однако эти клетки нефункциональны и потому не могут обеспечить нормальной иммунной защиты организма

- аутоиммунные заболевания возникают из-за нарушения функции иммунной системы. На фоне заболеваний этого типа и при их лечении иммунная система работает недостаточно и, порой, неправильно, что приводит к повреждению собственных тканей и неспособности побороть инфекцию

Лечение вторичных ИДС

Механизмы подавления иммунитета при вторичных ИДС различны и, как правило, имеется сочетание нескольких механизмов, нарушения иммунной системы выражены в меньшей степени, чем при первичных. Как правило, вторичные иммунодефициты носят преходящий характер. В связи с этим лечение вторичных иммунодефицитов гораздо проще и эффективнее по сравнению с лечением первичных нарушений функции иммунной системы. Обычно лечение вторичного иммунодефицита начинают с определения и устранения причины его возникновения. Например, лечение иммунодефицита на фоне хронических инфекций начинают с санации очагов хронического воспаления. Иммунодефицит на фоне витаминно-минеральной недостаточности начинают лечить при помощи комплексов витаминов и минералов. Восстановительные способности иммунной системы велики, поэтому устранение причины иммунодефицита, как правило, приводит к восстановлению иммунной системы. Для ускорения выздоровления и стимуляции иммунитета проводят курс лечения иммуностимулирующими препаратами. В настоящее время известно большое число иммуностимулирующих препаратов, с различными механизмами действия.

Лекция 15

Реакции гиперчувствительности ее проявления. Противоотечный иммунитет. Антигенная характеристика отечных клеток. Гуморальный иммунитет

Гиперчувствительность — повышенная чувствительность организма к какому-либо веществу. Гиперчувствительность является нежелательной излишней реакцией иммунной системы и может привести не только к дискомфарту, но и к смерти.

□ Классификация

Первая классификация типов гиперчувствительности была создана Р. Куком в 1947 г. Он выделял два типа гиперчувствительности: *гиперчувствительность немедленного типа* (ГНТ), обусловленную гуморальными иммунными механизмами и развивающуюся через 20-30 минут, и *гиперчувствительность замедленного типа* (ГЗТ), обусловленную клеточными иммунными механизмами, возникающую через 6-8 ч. после контакта с антигеном.

ГНТ связана с выработкой специфических антител В-лимфоцитами и может быть перенесена от больного человека к здоровому при помощи сыворотки, содержащей антитела (по Кюстнеру-Праусниццу) или реактивным клоном В-лимфоцитов. Возможна специфическая десенсибилизация пациента, дающая в ряде случаев стойкий эффект.

ГЗТ опосредована клеточными реакциями иммунитета. Перенос возможен при помощи реактивного клона Т-лимфоцитов. Десенсибилизация невозможна.

Эта классификация была пересмотрена в 1963 году британскими иммунологами Филиппом Геллом (англ. *Philip George Houthem Gell*) и Робином Кумбсом (англ. *Robin Coombs*).^[1] Эти исследователи выделяли четыре типа гиперчувствительности:

- I тип — анафилактический. При первичном контакте с антигеном образуются IgE, или реагины, прикрепляющиеся Fc-фрагментом к базофилам и тучным клеткам. Повторное введение антигена вызывает его связывание с антителами и дегрануляцию клеток с выбросом медиаторов воспаления, прежде всего гистамина.
 - II тип — цитотоксический. Расположенный на мембране клетки антиген (входящий в её состав либо адсорбированный) распознается антителами IgG и IgM. После этого происходит разрушение клетки путём а) иммуноопосредованного фагоцитоза (в основном макрофагами при взаимодействии с Fc-фрагментом иммуноглобулина), б) комплемент-зависимого цитолиза или в) антителозависимой клеточной цитотоксичности (разрушение НК-лимфоцитами при взаимодействии с Fc-фрагментом иммуноглобулина).
 - III тип — иммунокомплексный. Антитела классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, способными откладываться при недостатке лизирующего их комплемента на стенке сосудов, базальных мембранах (отложение происходит не только механически, но и в силу наличия на этих структурах Fc-рецепторов).
- Вышеназванные типы гиперреактивности относятся к ГНТ.*
- IV тип — ГЗТ. Взаимодействие антигена с макрофагами и Т-хелперами 1-го типа со стимуляцией клеточного иммунитета.

Отдельно выделяют также *гиперчувствительность V типа* — аутоаллергию, обусловленную антителами к поверхностным антигенам собственных клеток. Такая дополнительная типизация иногда использовалась в качестве отличия от типа II. Примером состояния, вызываемым гиперреактивностью V типа, является гиперактивность щитовидной железы при болезни Грейвса.

История изучения

В конце XIX века Роберт Кох впервые наблюдал гиперчувствительность замедленного типа при введении туберкулёзных бацилл в кожу зараженного туберкулёзом животного. Такая инъекция через 1-2 суток вызывала местное воспаление с образованием гранул. В свою очередь, у здоровых животных реакция была слабой и кратковременной.

В 1902 году французский физиолог Шарль Рише и Поль Портье описали феномен анафилактического шока, выявленного ими при изучении антитоксического иммунитета к яду морской анемоны. При повторной внутривенной инъекции яда, в объёме, значительно меньшем смертельной дозы, предварительно иммунизированным собакам вызывало острые системные реакции — спазмы сосудов, коллапс и гибель животного. Введение же яда в кожу не иммунизированных животных, провоцировало лишь местную воспалительную реакцию.

В то же время, французский иммунолог Морис Артюс описал одну из форм местной аллергической реакции, основываясь на своих работах с нетоксичными формами антигена. При первых инъекциях такого антигена в кожу реакции не было, либо были слабыми, однако при повторных введения того же антигена в ряде случаев происходила интенсивная инфильтрация места инъекции полиморфноядерными лейкоцитами, геморрагическая реакция и некроз сосудов.

Широкое применение лошадиных антидифтерийных и антистолбнячных сывороток привело к выявлению ещё одного феномена. Введение этих препаратов в значительных количествах на поздних этапах лечения иногда приводило к системным реакциям — повышению температуры, высыпаниям, крапивнице, а в ряде случаев и к поражениям суставов и почек. Так как это явление было связано с образованием антител к белкам вводимой сыворотки оно получило название сывороточная болезнь.

Лекция 16

Реакции гиперчувствительности ее проявления. Противоотечный иммунитет. Антигенная характеристика отечных клеток. Гуморальный иммунитет

Тучные как **мастоциты** или **лаброциты**, **тканевые** клеточные элементы миелоидного ряда, содержащие в цитоплазме базофильные гранулы с гистамином и гепарином. В отличие от базофилов, также содержащих базофильные гранулы, тучные клетки в норме никогда не выходят в кровоток. Тучные клетки участвуют в развитии воспаления, реакций гиперчувствительности первого (немедленного) типа, защите организма от многоклеточных паразитов и других патогенов, формировании гематоэнцефалического барьера и других процессах. Тучные клетки лежат в основе развития аллергии и анафилаксии.

Тучные клетки присутствуют в большинстве тканей и, как правило, располагаются вблизи сосудов и нервов. Они особенно многочисленны в тканях, залегающих на границе организма с внешней или внутренней средой.

□ Общая характеристика

Схема строения тучной клетки

Морфологически тучные клетки очень близки к базофилам в кровотоке. И тучные клетки, и базофилы содержат базофильные гранулы с гепарином и гистамином. Однако между двумя типами клеток есть и различия в строении: так, у тучных клеток ядро округлое, а у базофилов разделено на доли. Округлое ядро мастоцитов находится центрально, часто замаскировано цитоплазматическими гранулами. Тучные клетки и базофилы связываются с Fc-участками молекул иммуноглобулинов E (IgE), связавшими антиген (кросс-связывание), в результате чего запускается высвобождение содержимого гранул. Из-за сходства с базофилами тучные клетки иногда называют тканевыми базофилами. Кроме того, базофилы и тучные клетки происходят от одного и того же костномозгового предшественника, экспрессирующего CD34. Базофилы покидают костный мозг зрелыми, в то время как созревание тучных клеток завершается после их оседания в тканях. Место оседания тучных клеток может влиять на некоторые их свойства.

Тучные клетки присутствуют в большинстве тканей и, как правило, располагаются вблизи сосудов и нервов. Они особенно многочисленны в тканях, залегающих на границе организма с внешней или внутренней средой: коже, слизистой лёгких и пищеварительного тракта, а также в ротовой и носовой полостях и конъюнктиве. В подслизистом слое слизистых, дерме, серозных оболочках, селезёнке и периваскулярной соединительной ткани тучные клетки содержатся в количестве 10^4 — 10^6 на 1 г ткани. На гистологических препаратах тучные клетки легко визуализируются при помощи окрашивания толудиновым

синим или алциановым синим. Для тучных клеток характерен эффект метахромазии при окрашивании анилиновыми красителями из-за большого количества кислых радикалов протеогликанов.

Тучные клетки достигают 10—20 мкм в диаметре и имеют овальную форму с ворсинчатой поверхностью. Композиция молекулярных маркеров на поверхности тучных клеток выглядит как FcεRI⁺CD13⁺CD29⁺CD45⁺CD117⁺CD123⁺. FcεRI являются высокоаффинными рецепторами IgE. CD117 представляет собой рецептор для фактора стволовых клеток (SCF), а CD123 — рецептор для ИЛ-3. Именно SCF и ИЛ-3 являются основными факторами роста для зрелых тучных клеток. Также тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы для компонентов комплемента C3b и C3d, что свидетельствует об их участии в реакциях врождённого иммунитета. Кроме того, тучные клетки несут МНС обоих классов, и благодаря наличию МНС класса II и CD86 тучные клетки функционируют как антигенпрезентирующие клетки, особенно в отношении Th2-клеток.

Главная морфологическая особенность тучных клеток — наличие в цитоплазме большого количества (от 10 до 150) базофильных гранул, состав которых существенно варьирует между разными видами тучных клеток. У всех мастоцитов в состав гранул входят вазоактивные амины (прежде всего, гистамин), хондроитинсульфаты А и С и/или гепарин (у некоторых видов, например, кроликов, в их состав также входит серотонин), а также разнообразные ферменты: протеазы, а также дегидрогеназа, пероксидаза, рибонуклеаза, гистидиндекарбоксилаза, и кислые гликозамингликаны. Среди протеиназ тучных клеток выделяют триптазы, близкие к трипсину по специфичности, химазы, сходные с химотрипсином по специфичности, и карбоксипептидазу А. Помимо указанных компонентов, в состав гранул тучных клеток могут входить АТФ, лизосомальные ферменты (β-гексозаминидаза, β-глюкуронидаза, арилсульфатазы), липидные медиаторы эйкозаноиды (тромбоксаны, простагландин D2, лейкотриен C4, фактор активации тромбоцитов), цитокины (TNF-α, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин 4 (ИЛ-4), фактор стволовых клеток (SCF), хемокины), активные формы кислорода.

У человека тучные клетки подразделяют на слизистые, или мукозные (тип t) и серозные (тип ct) на основании их локализации и наличия триптазы (t) или химазы (ct) в гранулах. Мукозные тучные клетки находятся в основном в подслизистом слое слизистых оболочек, а серозные — в серозных полостях, дерме, миндалинах. Оба типа мастоцитов образуются в костном мозге, но клетки t-типа в своем развитии зависят от тимуса. Серозные тучные клетки более долговечны, чем мукозные, и крупнее мукозных: их диаметр составляет 10—12 мкм против 5—10 мкм у мукозных^[12]. Главным ростовым фактором для обоих типов тучных клеток

является SCF, для слизистых тучных клеток в роли кофактора выступают IL-3 и IL-4, для серозных — только IL-3. В слизистых тучных клетках преобладающим протеогликаном является хондроитинсульфат, в серозных — гепарин. Слизистые мастоциты, кроме того, интенсивнее экспрессируют FcεR1 и содержат больше IgE в цитоплазме по сравнению с серозными. Преобладающим эйкозаноидом у слизистых тучных клеток являются лейкотриены, а у серозных — простагландины.

Схема активации тучной клетки

Сигнальный путь, активирующийся при кросс-связывании FcεR1 с аллергеном при участии IgE, очень похож на тот, который запускается при активации лимфоцитов антигенами. С цитоплазматической частью β-цепи FcεR1 связана тирозинкиназа Lyn, и после кросс-связывания FcεR1 с аллергеном она фосфорилирует мотивы ITAM в β- и γ-цепях FcεR1. Другая тирозинкиназа, Syk, связывается с фосфорилированными ITAM в γ-цепях и активируется, фосфорилируя множество других белков и активируя их, тем самым увеличивая сигнал.

Среди белков, активируемых Syk, особенно важен белок LAT, который в результате фосфорилирования приобретает способность к взаимодействию со многими белками. В частности, фосфолипаза C гамма (PLCγ) активируется в результате связывания с LAT и катализирует расщепление фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата на инозитолтрифосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG). IP3 повышает уровень ионов кальция в цитозоле, а DAG активирует протеинкиназу C (PKC). PKC фосфорилирует лёгкие цепи миозина, из-за чего базофильные гранулы приходят в движение и достигают контакта с клеточной мембраной. Далее гранула сливается с мембраной при участии белков SNARE, высвобождая наружу своё содержимое.

Активированные тучные клетки синтезируют и выделяют эйкозаноиды и цитокины. Среди эйкозаноидов в тучных клетках наиболее активно синтезируются лейкотриен C4 и простагландин E2. Образование эйкозаноидов контролирует цитозольный фермент фосфолипаза A₂, который активируется при повышении концентрации кальция в цитозоле или фосфорилировании.

По спектру выделяемых цитокинов тучные клетки близки к Т-хелперам 2 типа, или Th2-клеткам. Они продуцируют такие цитокины, как IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF, а также провоспалительные цитокины IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23, TNF-α и гомеостатические цитокины IL-7 и IL-15. Также они вырабатывают TGFβ, ряд хемокинов и интерфероны основных типов. Большинство цитокинов тучные клетки синтезируют под действием внешних стимуляторов, и лишь IL-4, TNF и GM-CSF они выделяют постоянно. Кроме того, активированные мастоциты продуцируют ряд ростовых факторов: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и фактор роста нервов (NGF).

Функции

Тучные клетки принимают участие в развитии аллергических и анафилактических реакций. Высвобождение содержимого гранул при связывании Fc-участка антител IgE, связавших антиген, с рецепторами FcεRI на мастоцитах приводит к проявлению всех основных реакций гиперчувствительности немедленного типа. Дегрануляция не приводит к гибели клеток, и после выброса гранулы восстанавливаются. Также дегрануляция запускается при повышении внутриклеточной концентрации цАМФ и цитозольной концентрации ионов кальция. Благодаря наличию паттернраспознающих рецепторов TLR2, TLR3 и TLR4 тучные клетки могут напрямую распознавать патогены и характерные для них молекулы^[9]. Кроме того, за счет специальных рецепторов на тучных клетках их могут активировать некоторые компоненты комплемента.

Гистамин, входящий в состав гранул тучных клеток, вызывает расширение посткапиллярных венул, активирует эндотелий и повышает проницаемость сосудов. Выделение гистамина приводит к локальной эдеме (набуханию), покраснению, увеличению температуры и поступлению других иммунных клеток в очаг активации мастоцитов. Гистамин также деполяризует нервные окончания, что вызывает болевые ощущения.

Тучные клетки имеются в головном мозге человека, где взаимодействуют с нейроиммунной системой. В головном мозге мастоциты обнаруживаются в структурах, обеспечивающих передачу висцеральных сенсорных сигналов (например, болевых) или осуществляющих нейроэндокринные функции, а также в гематоэнцефалическом барьере. Они присутствуют в стебельке гипофиза, эпифизе, таламусе, гипоталамусе, области *area postrema* в стволе мозга, сосудистом сплетении, а также мозговых оболочках. В нервной системе тучные клетки выполняют те же основные функции, что и в остальных частях тела: они задействованы в аллергических реакциях, реакциях врождённого и приобретённого иммунитета, аутоиммунных реакциях и воспалении. Кроме того, тучные являются главными эффекторными клетками, на которые воздействуют патогены через ось «кишечник—мозг».

В пищеварительном тракте слизистые мастоциты находятся рядом с сенсорными нервными окончаниями. Когда они подвергаются дегрануляции, они высвобождают медиаторы, активирующие висцеральные афферентные нейроны и повышают экспрессию мембранных ноцицепторов в них, связываясь с соответствующими рецепторами на поверхности нейронов. В результате этого процесса могут развиваться нейрогенное воспаление, висцеральная гиперчувствительность и нарушения перистальтики кишечника. Активированные нейроны выделяют нейропептиды, такие как вещество P и CGRP, которые

связываются с соответствующими рецепторами на тучных клетках и запускают их дегрануляцию, приводящую к выделению таких веществ, как β -гексозаминидаза, цитокины, хемокины, простагландин D₂, лейкотриены и эоксины.

Развитие

Общий предок тучных клеток находится в костном мозге, а окончательная дифференцировка предшественников этих клеток происходит в селезёнке. Далее в кровотоке выходят предшественники тучных клеток, у человека имеющие фенотип CD13⁺CD33⁺CD34⁺CD38⁺CD117⁺. Из кровотока предшественники мастоцитов мигрируют в ткани (наиболее интенсивно — в слизистую кишечника), где их дифференцировка завершается. Главные ростовые факторы тучных клеток — SCF и IL-3, кофакторами выступают IL-4, IL-9, IL-10 и фактор роста нервов (NGF). В слизистых оболочках для развития тучных клеток необходим IL-33. Тучные клетки весьма долговечны (срок жизни исчисляется месяцами и годами) и в зрелой форме сохраняют способность к делению.

Эволюция

Тучные клетки имеются у представителей всех классов позвоночных животных. Рецепторы FcεRI тучные клетки приобрели, по-видимому, на поздних этапах эволюции, поскольку антитела IgE имеются только у млекопитающих. Триптаза и гистамин имеются в гранулах тучных клеток уже у костистых рыб, и именно у них тучные клетки оформились в том виде, в каком они присутствуют у высших позвоночных. Клетки, от которых, возможно, произошли мастоциты, были идентифицированы у асцидий. Эти клетки содержат гистамин и гепарин и выполняют защитные функции. Кроме того, структурно к тучным клеткам близки некоторые гемоциты членистоногих. Первые тучные клетки, вероятно, появились около 450—500 млн лет назад у последнего общего предка круглоротых, хрящевых рыб и высших позвоночных.

Клиническое значение

Развитие анафилаксии вследствие активации тучных клеток

Выделяют группу заболеваний, известных как расстройства активации тучных клеток (англ. *mast cell activation disorders*). К ним относят нарушения со стороны иммунной системы, не связанные с заражением патогеном и имеющие схожие симптомы, связанные с несвоевременной активацией тучных клеток. Классификация расстройств активации тучных клеток и их диагностические критерии были предложены в 2010 году.

Тучные клетки лежат в основе развития аллергии и анафилаксии. Преимущественно с активацией тучных клеток связаны многие формы кожных аллергических реакций и аллергических реакций со стороны слизистых. Тучные клетки играют ключевую роль в развитии астмы, экземы, чесотки, аллергического ринита и аллергического конъюнктивита. Для устранения симптомов аллергии часто

применяют антигистаминные препараты, блокирующие связывание гистамина с нервными окончаниями. Препараты на основе кромоглициевой кислоты блокируют кальциевые каналы, необходимые для дегрануляции тучных клеток, благодаря чему стабилизируют мастоциты и предотвращают выделение гистамина и других медиаторов. Антагонисты лейкотриенов, такие как монтелукаст и зафирлукаст, блокируют действие лейкотриенов и находят всё большее применение в устранении симптомов аллергии. При анафилаксии происходит резкое и мощное высвобождение содержимого гранул тучных клеток в организме, что может привести к смерти. Мастоциты связаны с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и буллёзный пемфигоид.

Повышенное количество тучных клеток и их CD34+ клеток-предшественников приводят к развитию состояния, известного как мастоцитоз. Часто мастоцитоз связан с мутациями гена, кодирующего CD117 — рецептор SCF. Иногда из тучных клеток развиваются опухоли — мастоцитомы, при которых в организме накапливается избыточное количество медиаторов, содержащихся в гранулах тучных клеток. Мастоцитомы часто встречаются у кошек и собак. С тучными клетками связаны некоторые другие неоплазии, в частности, чрезвычайно агрессивные тучноклеточная саркома и острый тучноклеточный лейкоз.

История изучения

Тучные клетки впервые описал Пауль Эрлих в 1878 году в своей докторской диссертации, где он также охарактеризовал их гранулы. Эрлих ошибочно решил, что тучные клетки питают окружающие ткани, поэтому назвал их Mastzellen (от нем. *Mast* — откармливать). Впоследствии было показано, что тучные клетки функционально относятся к иммунной системе.