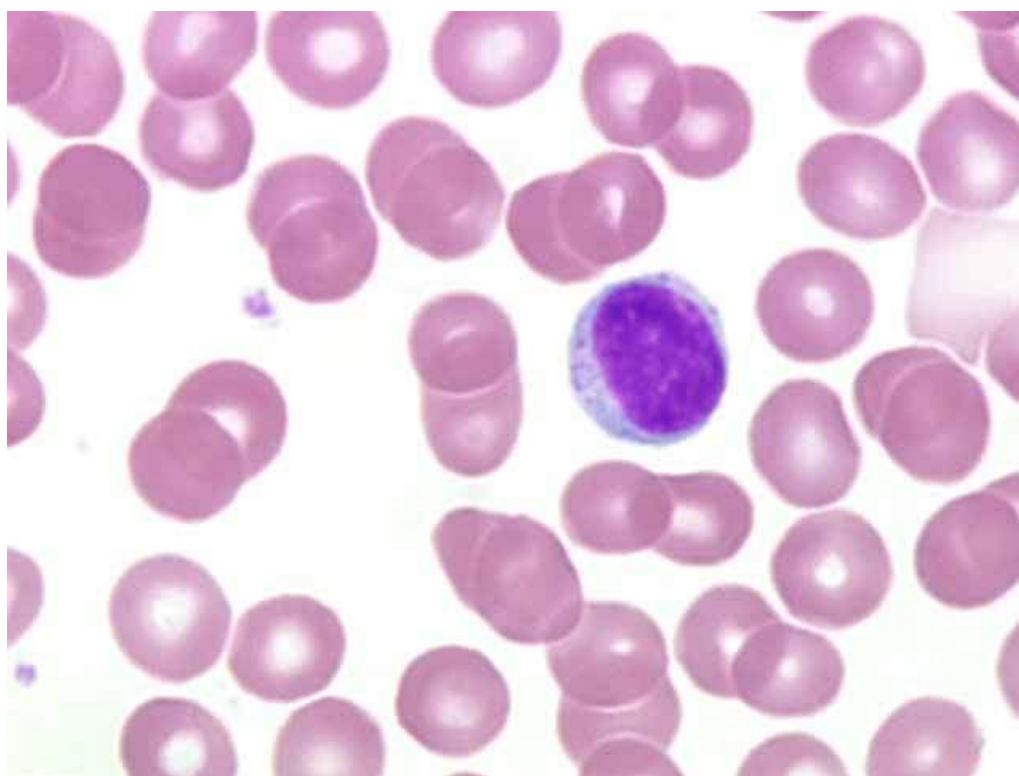


ИВАНОВ Д.В.

ИММУНОЛОГИЯ



БРЯНСКАЯ ОБЛАСТЬ 2018

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБОУ ВО «БРЯНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИВАНОВ Д.В.

ИММУНОЛОГИЯ

учебное пособие

для самостоятельной работы

БРЯНСКАЯ ОБЛАСТЬ, 2018

УДК 619:616-085.37 (07)
ББК 28.674
И 20

Иванов, Д.В. Иммунология: учебное пособие / Д. В. Иванов. – Брянск: Изд-во Брянский ГАУ, 2018. - 53 с.

В пособии представлены: краткая история развития науки иммунологии, иммунопрофилактика и иммунотерапия, иммунитет и иммунопатология, методы исследования иммунной системы, методы иммунокоррекции, онтогенез иммунной системы, основы апоптоза. Эти вопросы необходимы для усвоения курса по дисциплине "Иммунология" как под руководством педагога, так и в процессе самостоятельной работы.

Учебное пособие предназначено для студентов очной и заочной форм обучения сельскохозяйственных и аграрных вузов (36.05.01), изучающих иммунологию.

Пособие направлено на формирование у студентов следующих компетенций: ПК-1; ПК-2; ПК-4.

Рецензенты:

Доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедры эпизоотологии, микробиологии, паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Брянского ГАУ Е.В. Крапивина.

Рекомендовано к изданию решением методической комиссии факультета института ветеринарной медицины и биотехнологии Брянского ГАУ от 16.03.2018 г., протокол № 5.

© Иванов Д.В., 2018
© Брянский ГАУ, 2018

ВВЕДЕНИЕ

Латинское слово "immunitas", означающее освобождение от каких-либо обязанностей, неприкосновенность кого-либо, дало название реакции нейтрализации и уничтожения антигенно чужеродных веществ, с которыми приходит в контакт тот или иной организм. В медицинскую практику термин "иммунитет" вошел во второй половине XIX века — начальный период активной разработки способов вакцинации для защиты людей от инфекционных заболеваний. Новое, "медицинское" содержание термина закреплено во французском словаре 1869 г. издания и означает "освобождение от болезни".

По мере развития иммунологии традиционное понимание иммунитета, как способа защиты от инфекционных микроорганизмов, изменяется. В настоящее время понятно, что иммунные механизмы защиты срабатывают всегда, когда конкретный организм сталкивается с тем или иным чужеродным в антигенном отношении материалом — будь то бактерии, вирусы, мутационно измененные собственные клетки тела, тканевые и органные трансплантаты или простые химические соединения, которым приданы иммуногенные свойства. **Иначе, иммунитет есть способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы; биологический смысл подобной защиты — обеспечение генетической целостности особей вида в течение их индивидуальной жизни.** При подобной трактовке иммунитета становится ясным, что он выступает в качестве фактора стабильности онтогенеза — необходимого условия передачи наследственного материала от поколения к поколению.

Основным предметом исследований в иммунологии является познание механизмов формирования специфического иммунного ответа организма ко всем чужеродным в антигенном отношении соединениям.

Наиболее характерными признаками иммунной системы, отличающими её от иных систем организма, являются следующие:

1. способность дифференцировать все "свое" от всего "чужого";

2. создание памяти от первичного контакта с чужеродным антигенным материалом;

3. клональная организация иммунокомпетентных клеток, проявляющаяся в способности отдельного клеточного клона реагировать только на одну из качества антигенных детерминант.

Иммунология в настоящее время переживает период бурного развития, привлекая своими успехами внимание ученых и практических работников самых разных профессий и специальностей. Интерес к этой науке вызван многими новыми открытиями и важными результатами, благодаря которым изменились представления о сущности и механизмах иммунитета, о роли иммунной системы в организме, о возможности через иммунную систему влиять на течение разнообразных инфекционных и неинфекционных патологических процессов. Иммунология, развивавшаяся в течение многих десятилетий как наука о невосприимчивости к инфекционным агентам, трансформировалась в науку о сохранении биологической индивидуальности, чему способствовали успехи молекулярной биологии, цитологии, биохимии, генетики.

При осуществлении своей основной функции — сохранение биологической индивидуальности и защиты организма от биологических агентов, несущих в себе генетически чужеродную информацию, — иммунная система организма участвует в контроле дифференцировки клеток, способствуя элиминации мутированных клеток (противоопухолевый иммунитет), трансплантированных клеток генетически чужеродных тканей (трансплантационный иммунитет), вирусов и бактерий (антиинфекционный иммунитет), а также участвует в процессах оплодотворения и избирательного сохранения аллогенного плода в течение беременности.

Раздел медицины, в том числе ветеринарной, изучающий патологию человека и животных, связанную с нарушением иммунной системы, ее профилактикой, диагностикой и лечением, называют клинической иммунологией.

В последние годы в иммунологии появилось новое направление —

экологическая иммунология, которая изучает влияние физических, химических и биологических факторов внешней среды, в том числе антропогенного характера, на иммунную систему человека и животных.

Зарождение и становление иммунологии: прошло длительный путь, в котором можно выделить два больших периода:

- **период протоиммунологии** (от греч. protos — первый). Период стихийно-эмпирического познания отдельных иммунологических феноменов у человека и высших животных. Его протяженность — античность, средневековье, новое время до 80-х годов XIX в.;

- **период зарождения** в 80-е годы XIX в. экспериментальной и теоретической иммунологии, завершившийся во втором десятилетии XX в. формированием классической так называемой **инфекционной иммунологии**.

В третьем десятилетии XX в. было положено начало современному периоду развития иммунологии

— **периоду трансформации инфекционной иммунологии в науку о сохранении биологической индивидуальности.**

Иммунопрофилактика и иммунотерапия

Иммунологические аспекты вакцинации.

Механизмы поствакцинального иммунитета.

Отличия поствакцинального иммунитета от иммунитета, вырабатываемого в результате естественного контакта с антигеном.

Понятие «коллективный иммунитет».

Борьба с инфекционными болезнями представляет собой значительные трудности и охватывает различные методологии, включая **иммунопрофилактику** с помощью введения в организм вакцин и **иммунотерапию**, предполагающую введение в организм уже готовых антител к конкретному виду микроорганизмов.

С эпидемиологической точки зрения распространение инфекции затруднено или невозможно, если в популяции присутствует 75 – 90 % «иммунных» организмов, то есть тех, у которых сформирован иммунитет к данному возбудителю инфекции. Такой иммунитет называют коллективным, или популяционным. Этот иммунитет является результатом естественных процессов (контакт с возбудителем, реализующийся в инфекционном процессе), а также искусственных, медицинских процедур – вакцинации и введения иммунных сывороток (препаратов антигенспецифических антител).

Иммунитет, формирующийся в результате всех перечисленных процессов, имеет как общие черты, так и различия. Так, **иммунитет, вырабатываемый при естественном контакте с возбудителем инфекции**, формируется в отношении всех антигенов микроорганизма, развивается с вовлечением всех механизмов иммунной защиты согласно особенностям антигенов микроорганизма. Степень протективности такого иммунитета, как правило, высокая.

Поствакцинальный иммунитет формируется лишь на антигены, входящие в состав вакцины, а спектр антигенов возбудителя неодинаков для разных вакцин. Максимальное соответствие антигенного состава характерно для живых (аттенуированных) вакцин (ослабленных) и инактивированных (убитых) вакцин. Однако такое приближение к естественному антигенному составу небезопасно, так как патогенность может быть связана со многими

компонентами микробов, поэтому при разработке вакцин стремятся к её минимизации, а значит к удалению определённых компонентов. Поэтому при разработке вакцин присутствует сложный выбор между безопасностью вакцины и её протективным эффектом.

Минимальное соответствие антигенов вакцины естественному составу возбудителя инфекции характерно для химических вакцин и анатоксинов. Как правило, поствакцинальный иммунитет, вырабатываемый на эти препараты, только гуморального типа, менее продолжительный и менее напряжённый. Применение химических вакцин и анатоксинов часто способствует появлению в популяции микробоносителей. Это связано с неполноценностью поствакцинального иммунитета: так как вакцина содержит лишь какой-то один изолированный антиген, то иммунитет формируется только в отношении его. Поскольку антиген вакцины - ведущий патогенетический фактор, то клинические признаки заболевания не формируются из-за нейтрализации его антителами. Но в целом, в отношении возбудителя иммунитета нет, что и создаёт основы развития микробоносительства.

Продолжительность поствакцинального иммунитета колеблется от 1 года до 7 – 10 лет, его поддержание требует проведения периодических ревакцинаций.

Иммунитет, создаваемый введением иммунных сывороток (препаратов антигенспецифических антител), отличается искусственностью и пассивностью. В этом случае, организм защищён на кратковременный период, определяемый периодом катаболизма вводимых антител. Для антител класса IgG – это 1 – 3 месяца. Кроме этого, введение в организм готовых антител отменяет развитие собственного иммунитета. Это надо учитывать при определении контингентов животных, подлежащих вакцинации/ревакцинации: **перенесение инфекции не является гарантией формирования иммунитета памяти в случае применения иммуноглобулиновых препаратов для терапии и профилактики.**

Вакцины и иммунные сыворотки применяются как в качестве имму-

нопрофилактики, так и в качестве иммунотерапии многих инфекционных болезней.

В рамках иммунопрофилактики выбор между вакциной и иммунной сывороткой определяется временем возможного заражения: если инкубационный период инфекции короче времени, необходимого для выработки поствакцинального иммунитета, профилактику проводят иммунной сывороткой, а через 4–6 месяцев решают вопрос о необходимости вакцинации. Таким образом, вакцинацию чаще проводят в плановом режиме, а введение иммунных сывороток – для экстренной профилактики в случае возможного заражения.

Сывороточные препараты используют **и в целях терапии** преимущественно бактериальных инфекций, патогенез которых связан с действием экзотоксинов; а также вирусных инфекций у животных с иммунодефицитами и другими состояниями при высоком риске тяжёлого течения инфекции.

Спектр иммунных сывороток (или специфических иммуноглобулиновых препаратов) широк: созданы антирабический, антигриппозный, антистафилококковый, антикоровой иммуноглобулины; а также противодифтерийная, противостолбнячная, противоботулиническая сыворотки и многие другие применяемые как в гуманитарной, так и в ветеринарной медицине.

Эти препараты готовят:

1. из донорской крови, предварительно отбирая образцы с высокими титрами интересующих антител,
2. из крови целенаправленно иммунизированных доноров,
3. из крови иммунизированных животных (лошадей, кроликов). В последнем случае при введении препарата высок риск аллергических реакций, поэтому терапию осуществляют под врачебным наблюдением и после постановки аллергического теста, на фоне применения антиаллергической терапии.

При применении вакцин и препаратов антител возможно развитие осложнений и побочных эффектов. К побочным эффектам вакцин относятся:

- **субклинический инфекционный процесс**, «стёртая» инфекция, проявляется только при вакцинации живыми (аттенуированными) вакцина-

ми, обусловлен репродукцией вакцинного штамма микроорганизмов, в результате чего у некоторых животных развиваются минимальные признаки инфекции;

- **симптомы напряжения (активации) иммунной системы** – покраснение, отёк, болезненность в месте введения вакцины, увеличение регионарных лимфоузлов (лимфаденопатия), увеличение температуры тела, боли в мышцах и суставах – обусловлены развитием иммунного ответа, а именно – продукцией цитокинов. По своей сути эти признаки не являются побочными эффектами, так как соответствуют нормальной картине развития иммунного ответа, но состояние животных при этом ухудшается. Иногда эти признаки обозначают как «реактогенность» вакцин;

- **аллергенность.** Присутствует практически у всех видов вакцин, но максимально выражена у инактивированных (убитых) вакцин. Аллергенами являются микробные антигены. Их аллергенность может усиливаться дополнительными компонентами вакцины (стабилизаторами и др.);

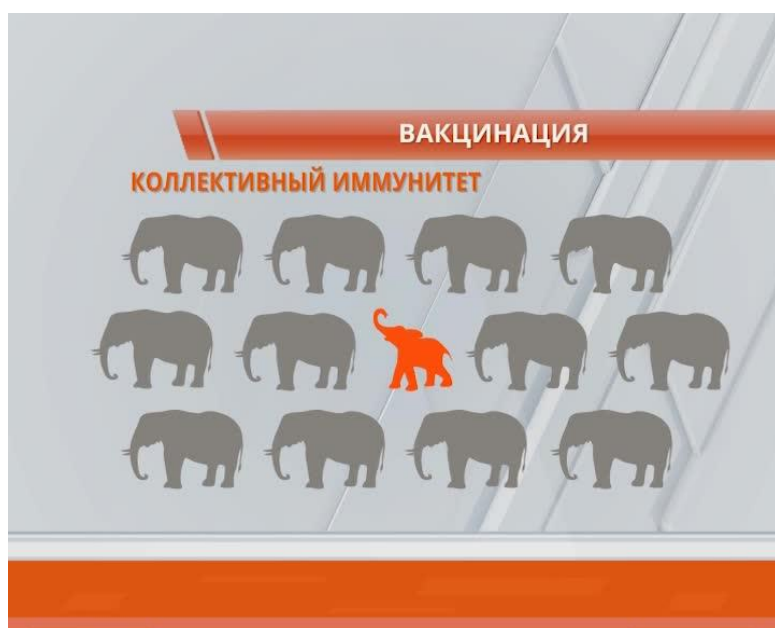
- **вакцинация может провоцировать развитие иммунопатологических реакций.** Этот эффект проявляется редко, он связан с изменениями реактивности иммунной системы, которые реализуются после дополнительной антигенной нагрузки со стороны вакцины. До введения вакцины диагностировать это осложнение практически невозможно. Иммуноопосредованное воспаление развивается на территории ЦНС, костно-суставной системы, иммунной системы, крайне редко возможен летальный исход. Одним из проявлений иммунопатологических реакций на вакцины является адьювантная болезнь. Она развивается в виде лимфопролиферативных процессов и связана с усилением иммунных реакций на адьювантный компонент вакцины. Сейчас этот эффект регистрируется редко. У людей он возникает преимущественно при вакцинации БЦЖ, так как сами микобактерии имеют липидные компоненты, обладающие адьювантными свойствами. В настоящее время в качестве адьювантов (веществ, усиливающих иммунный ответ вследствие депонирования его в тканях и препятствования диссеминации по организму) применяют

гидроокись алюминия, что минимизирует риск адьювантной болезни.

Среди побочных эффектов препаратов специфических антител (иммунных сывороток) – аллергические реакции на чужеродный белок и отмена собственного иммунного ответа на антиген, что обсуждалось выше.

В заключение следует отметить, что применение препаратов иммунопрофилактики и иммунотерапии позволило свести на нет или значительно минимизировать риск летальности, развития тяжёлых осложнений, сопутствующих многим инфекционным заболеваниям.

Коллективный иммунитет (он же популяционный иммунитет, а по-английски – herd immunity, т. е. «стадный иммунитет») - технически иммунитет сообщества - производится (вырабатывается), когда большинство населения получило иммунизацию против конкретного заболевания, так что те люди, которые не в состоянии сделать прививку, все равно защищены коллективным иммунитетом, потому что болезнь не может распространяться через сообщество. Многие люди, которые подвергаются наибольшему риску таких заболеваний, как коклюш (судорожный кашель) и менингит, возможно, не смогут получить вакцину. Молодые дети, беременные женщины и люди с ослабленной иммунной системой, часто не должны получать вакцину, но они более склонны к развитию осложнений или умирают от инфекций. Но если



все окружающие сделают прививки против этих заболеваний, то болезни будут не в состоянии циркулировать в наших "общинах", то есть коллективный иммунитет защищает не только людей с вакцинами, но и тех членов сообщества, кто имеют высокий

риск заболевания, но не в состоянии пройти вакцинацию.

Еще один способ понять коллективный иммунитет, это представить часть общества в виде стада животных. Скажем, у вас стадо слонов и слоненок находится в середине стада. Он является наиболее уязвимым для атак из-за его размера, но в связи с тем, что он находится в окружении крупных и сильных взрослых, он защищен.

Прививки делают нас не только сильнее, но и способными помочь защитить окружающих с ослабленной иммунной системой, которые находятся в наших "общинах", коллективе.

Надо понимать, что коллективный иммунитет будет действительно работать только тогда, когда большая часть населения будет вакцинирована. Например, полиомиелит в России был практически ликвидирован, потому что почти всем живущим сегодня была сделана прививка против него и большинство населения имеет к нему иммунитет. То, что раньше изматывающая болезнь убивала и делала инвалидами тысячи людей, сегодня не существует в нашей стране не только благодаря постоянной вакцинации, но уже и по причине коллективного иммунитета к полиомиелиту. Даже те, кто по какой-то причине не может быть вакцинирован против полиомиелита, достаточно надежно защищен, так как в России больше нет вспышек этой болезни.

С другой стороны, у нас есть вакцины, чтобы защитить нас от гриппа, но потому, что только около 30% населения России выбирают прививки от гриппа, страна практически не имеет коллективного иммунитета к этому заболеванию. Если бы каждый год больше людей получали вакцины против гриппа каждый год, вирус имел бы больше проблем с распространением и сделал бы меньшее количество людей больными.

Иммунитет и иммунопатология

Двойственный характер иммунитета.

Иммунопатология: виды, механизмы и причины развития.

Иммунопатология – это область иммунологии, занимающаяся исследованием иммунопатологических реакций и иммунопатологических заболеваний человека.

Сама возможность иммунопатологических процессов связана с двойственным характером иммунных реакций. Фактически, любая реакция или свойство иммунной системы, являясь биологически целесообразным и необходимым для развития иммунного ответа, определяет и риск развития патологических процессов. То есть, протективный эффект иммунитета на стадии своего становления или в пределах эффекторной фазы иммунного ответа сопровождается рядом негативных явлений. При действии на организм дополнительных факторов или условий риск перехода физиологических реакций иммунной системы в иммунопатологические может возрастать. Среди реакций иммунной системы, обладающих двойственным характером, нужно отметить следующие:

1) высокий провоспалительный и деструктивный потенциал факторов видового иммунитета. Вследствие низкой специфичности распознавания чужеродных компонентов под действие факторов видового иммунитета часто попадают здоровые клетки организма. Однако деструктивный эффект факторов видового иммунитета чрезвычайно важен для изоляции отдельных молекул антигенов, которые способны восприниматься и презентироваться антигенпрезентирующими клетками (АПК), а также для разрушения иммунных комплексов. Провоспалительный эффект, в свою очередь, способствует привлечению к очагу необходимых популяций клеток, что необходимо для продвижения формирования защитных механизмов иммунитета;

2) способность лимфоцитов к бласттрансформации. Эта способность необходима для накопления антигенспецифичного клона клеток, обеспечивающего достаточность иммунного ответа. Но, в то же время, эта способность лимфоцитов является причиной более высокого (в сравнении с дру-

гими типами лейкоцитов) риска развития лимфопролиферативных процессов (лимфом, лимфолейкозов);

3) способность клеток иммунной системы к миграции необходима для адекватного формирования иммунного ответа, поскольку его разные фазы проходят в разных тканях и органах иммунной системы. Кроме этого, собственно иммунологический надзор осуществляется мигрирующими по разным тканям клеткам иммунной системы. В то же время многие инфекционные агенты используют миграцию клеток иммунной системы (особенно фагоцитов-макрофагов) для диссеминации по организму, усугубляя течение инфекционной болезни;

4) регуляторная роль цитокинов - в рамках иммунного ответа необходимы цитокиновые сигналы. Но, цитокины, являясь факторами роста клеток, способствуют активации уже имеющихся в организме инфицированных, неопластически трансформированных или повреждённых клеток в силу паракринных взаимодействий. При паракринной активации достигается усиление, а иногда и ускорение развития формирующегося, но ещё не диагностированного заболевания. Аналогичная ситуация создаётся в отношении очагов хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, когда развитие банального острого инфекционного заболевания с сопутствующей активацией иммунного ответа вызывает рецидив хронического процесса;

5) иммунная санация организма сопровождается разрушением специализированных клеток, поражённых патогенными микроорганизмами/антигенами, вследствие чего возможно снижение функции тканей или их замещение соединительной тканью. Таким образом, элиминация инфекционного агента **всегда** сопровождается разрушением собственных клеток. Конечный результат такого процесса зависит от степени поражённости инфекционными агентами тканей и от адекватности процессов регенерации тканей.

В нормальных, физиологических условиях двойственный характер реакций иммунной системы не превышает некий предел и ограничен по времени. Однако при действии дополнительных повреждающих факторов или

условий возможен переход от кратковременных иммунопатологических реакций к более продолжительным, с постепенным формированием иммунопатологических процессов.

Имунопатологический процесс – это совокупность реакций иммунной системы, протективный эффект которых отсутствует или резко снижен, а преобладает патофизиологический эффект.

Причины, способствующие формированию иммунопатологических процессов, принято разделять на **внутренние** и **внешние**.

К внешним причинам относят действие инфекционных агентов, ионизирующего излучения, токсических веществ, неблагоприятных климатических факторов, геохимических особенностей зоны проживания и др.

К внутренним причинам относят состояния дисбаланса нейроэндокринной регуляции, приводящего к изменению функционирования иммунной системы, наличие хронических заболеваний, включая травмы и другие факторы.

Развитие иммунопатологического процесса у конкретного животного контролируется, как правило, несколькими факторами и причинами.

Имунопатологические процессы бывают различными, в основе механизмов их развития лежат процессы нарушения генерации клеток и молекул иммунной системы или процессы их разрушения (иммунодефициты и лимфопролиферативные процессы), либо изменение регуляторных процессов иммунного ответа, в результате которых в целом изменяется реактивность иммунной системы (аллергия и аутоагрессия).

По преобладанию ведущих механизмов иммунопатологические процессы принято дифференцировать по видам:

1) состояние недостаточности функции иммунной системы вследствие резкого снижения или полного отсутствия какого-либо типа молекул или клеток иммунной системы, т.е. **иммунодефицит**;

2) чрезмерная пролиферация какой-либо популяции, субпопуляции или клона лимфоцитов, приводящая к его экспансии и вытеснению всех других

типов клеток, то есть, **лимфопролиферативный процесс**. Лимфопролиферативные процессы по своей сути относятся к опухолевым и, помимо специфической симптоматики (увеличение численности клона клеток, увеличение объёма ткани и т.д.), сопровождаются признаками иммунодефицита. Механизм его развития связан с вытеснением из организма нормально функционирующих лимфоцитов и продуктов их генерации опухолевым клоном;

3) состояние усиленной реактивности иммунной системы (гиперчувствительности, гиперергии), при которой иммунный ответ формируется на чужеродные молекулы-антигены (аллергены), не вызывающие в норме иммунного ответа вследствие элиминации физиологическими защитными реакциями. Это состояние называется **аллергией**;

4) состояние усиленной реактивности иммунной системы, при которой иммунный ответ развивается в отношении собственных клеток, тканей и молекул организма, то есть, характеризуется аутоагрессией. Такие процессы называются **аутоиммунными**. Однако чаще к аутоиммунным относят агрессивные реакции организма к структурам собственной иммунной системы.

Ещё в начале 20 века стало понятным, что существуют патологические состояния гиперергии иммунной системы, эти состояния получили названия реакций гиперчувствительности (повышенной чувствительности). Было замечено, что реакции гиперчувствительности развиваются через разные промежутки времени после контакта организма с антигеном и среди них выделили гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительность замедленно типа (ГЗТ). Эти различия обусловлены разными механизмами формирования реакций гиперчувствительности. Реакции ГНТ обусловлены гуморальным иммунным ответом, основным эффекторным механизмом повреждения тканей являются антитела, при этом клинические признаки такого повреждения заметны через короткий промежуток времени (от нескольких минут – до 1 – 4 часов). Реакция ГЗТ обусловлена клеточным иммунным ответом, основным эффекторным механизмом повреждения тканей являются активированные популяции лейкоцитов, для мобилизации которых требуется

время. Поэтому клинические признаки повреждения тканей при ГЗТ регистрируются не ранее, чем через 24 часа (обычно через 48 – 72 часа).

В дальнейшем в 50-60 гг. 20 века Coombs и Gell разработали классификацию механизмов развития гиперергических состояний (аллергии и аутоиммунных процессов), среди которых выделили 5 основных типов:

- **тип I – IgE-опосредованный механизм** (синонимы, встречающиеся в литературе, - реагиновый, медиаторный). В основе этого механизма – развитие гуморального иммунного ответа (после контакта с антигеном-аллергеном) с выраженным преобладанием в спектре продуцируемых антител IgE. Такие антитела фиксируются через соответствующий рецептор (к Fc-фрагменту молекулы) на ЦПМ (цитоплазматические мембраны) тучных клеток. Повторный контакт организма с этим же антигеном (аллергеном) приводит к активации тучных клеток, что сопровождается их дегрануляцией. Таким образом, в основе повреждения собственных тканей организма – действие биологически активных компонентов тучных клеток. Фактически, данный механизм - это вариант дистантного киллинга. Он является основой протективных реакций противопаразитарного и противогельминтного иммунитета, но у некоторых животных развивается в других условиях и представляет собой иммунопатологическую реакцию;

- **тип II – цитотоксический механизм.** Этот вариант иммунопатологической реакции развивается в том случае, если антиген первично или вторично сорбируется на клетках (преимущественно клетках крови) организма. Тогда, образуя при обычном гуморальном иммунном ответе антитела (IgG, IgM) связываются с антигеном, формируя фиксированный иммунный комплекс (ФИК). Такой комплекс может активировать систему комплемента классическим путём, что приводит к лизису клетки, на которой был фиксирован комплекс антиген-антитело. Кроме этого такие комплексы могут подвергаться фагоцитозу или цитотоксической реакции лимфоцитов. Но в любом случае итогом этого механизма становится разрушение собственных клеток. Так формируются некоторые формы цитопений – анемия, тромбоцитопения, лимфопения, нейтрофилопения, панцитопения;

- **тип III – иммунокомплексный механизм.** В этом случае в ответ на антигенный стимул развивается гуморальный иммунный ответ. Продуцируемые антитела связываются с антигеном, образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). В нормальных условиях ЦИК утилизируются благодаря классическому пути активации системы комплемента и фагоцитозу, но при их недостаточности или при количественном преобладании ЦИК элиминация комплексов антиген-антитело не происходит. В мелких капиллярах ЦИК образуют крупные белковые конгломераты, полностью обтурируя (закупоривая) просвет капилляра. Результатом становится развитие повреждения стенки капилляра, некроз, что в целом приводит к васкулиту;

- **тип IV – реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).** Основным условием развития ГЗТ являются особые свойства антигена, предотвращающие саму возможность переваривания его фагоцитом. В этих условиях иммунная система не может элиминировать антиген (инфекционный агент) обычными способами, поэтому развивается реакция **локализации** антигена в тканях путём создания вокруг него инфильтрата или гранулёмы из разных типов лейкоцитов, фибробластов и фиброцитов. Таким образом, антиген отграничивается от здоровых тканей, а внутри гранулёмы создаются высокие концентрации веществ, способствующих его нейтрализации. ГЗТ является нормальным проявлением протективного иммунного ответа на ряд бактерий (возбудители туберкулёза, бруцеллёза и др.), но у некоторых особей инициируется не инфекционными агентами, проявляя себя как иммунопатологический процесс;

- **тип V (возможно выделение и типа VI) - это комбинация** клеточного и антительных механизмов.

Среди основных клинических синдромов, сопутствующих развитию иммунопатологических процессов выделяют:

1) инфекционный синдром - развивается как следствие снижения способности иммунной системы к надзору за антигенным постоянством организма. Сопровождается учащением инфекционной заболеваемости, возмож-

ностью развития оппортунистических инфекций (вызываются представителями аутомикрофлоры и даже сапрофитой микрофлорой), более тяжёлым и затяжным течением, высоким риском хронизации инфекций, склонностью к генерализации инфекции и высокой летальностью при инфекциях, вызванных облигатно патогенными микробами;

2) опухолевый синдром – имеет те же причины и механизмы развития, что и инфекционный синдром;

3) синдром перенапряжения (или переактивации) иммунной системы – возникает вследствие неадекватной продукции цитокинов, клинические проявления различны и связаны с особенностями цитокинового профиля. Часто дополняется развитием массивного апоптоза клеток иммунной системы с последующим развитием (или усугублением имеющегося) иммунодефицита. Может сопровождаться клиническими признаками повышенной чувствительности, сходными с аллергией, но при преобладании в механизме развития эффектов цитокинов. В ряде случаев синдром сопровождается субфебрильной или фебрильной температурой, лимфаденопатией, увеличением СОЭ, изменением лейкоцитарной формулы;

4) синдром цитолиза развивается в результате иммуноопосредованного повреждения собственных клеток (тканей) со снижением выполняемой органом (тканью) функций;

5) астеновегетативный синдром – сопровождается появлением слабости и вегетативными реакциями (изменение частоты сердечных сокращений, изменение моторики желудочно-кишечного тракта и др.). В основе этого синдрома – нарушения нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий.

Существенной диагностической проблемой является то, что перечисленные выше виды иммунопатологических процессов (иммунодефициты, лимфопролиферативные процессы, аллергия, аутоиммунные процессы) в клинической картине могут иметь сходные черты, обусловленные преимущественным развитием тех или иных синдромов, либо их различной комбинацией. Поэтому постановка правильного диагноза приобретает особое значение.

Методы исследования иммунной системы

Методы субъективной и объективной оценки иммунной системы.
Иммунный статус, принципы и уровни оценки.

Важно понять, что коррекция иммунопатологических процессов в силу различий механизмов их развития не может быть одинаковой и должна предваряться проведением методов исследования иммунной системы, позволяющих максимально точно установить вариант иммунопатологического процесса.

Для установления характера иммунопатологических изменений необходимы специальные методы диагностики иммунной системы. Эти методы выполняются в рамках специального раздела иммунологии, а именно – в рамках **иммунодиагностики**. Иммунодиагностика – это развивающаяся область, она постоянно обновляется, на смену устаревшим методам приходят более совершенные технологии и приёмы. Методы иммунодиагностики используются не только для исследования иммунной системы, инфекционных заболеваний, но и для диагностики онкологических процессов, заболеваний эндокринной системы и многих других. Отчасти это связано с вовлечённостью иммунной системы в самые разные по этиологии и патогенезу заболевания в рамках единства нейро-иммуно-эндокринной регуляции гомеостаза, отчасти – с использованием иммунологических подходов в изготовлении реактивов, тест-систем для исследования практически любых молекул и клеток.

Все методы диагностики состояния иммунной системы можно разделить на несколько групп. Некоторые методы выполняются врачом клинической практики, другие – специалистами в области инструментальной диагностики, третьи – специалистами лабораторного профиля. В силу разнообразия используемых методов диагностика состояния иммунной системы осуществляется на многоуровневой основе.

1-й уровень имеет ориентировочное значение и предназначен для **констатации наличия вероятности** неадекватного функционирования иммунной системы. Этот уровень – клинический, он предполагает сбор анамнеза пациента, изучение его жалоб и установление клинических маркёров изме-

нённой функции иммунной системы путём физикального осмотра. Как правило, заподозрить нарушение функции иммунной системы можно при наличии у пациента частых (свыше 4 раз в год) и длительных респираторных инфекций, которые протекают без температурной реакции, при длительном субфебрилитете, снижении или существенном увеличении массы тела, наличии гнойничковых заболеваний кожи, наличии признаков аллергии, при нарушении функционирования желудочно-кишечного тракта, увеличении регионарных лимфоузлов и др.

При физикальном осмотре врач обращает внимание на состояние кожных покровов, волос и ногтей, состояние слизистых оболочек полости рта, на размеры и консистенцию регионарных лимфоузлов, селезёнки. По результатам данного обследования можно предположить изменение функции иммунной системы и целенаправленно продолжить диагностику её состояния.

2-й уровень диагностики – инструментальный. Он используется не всегда, поскольку его возможности ориентированы на визуализацию различных внутренних органов, включая органы иммунной системы. К методам инструментальной диагностики относят рентгенологическое, ультразвуковое исследование и смежные с ними методы. Их диагностическая ценность связана с обнаружением объёмных образований или изменения размеров органа, что чаще всего сопровождается опухолевые процессы (в рамках патологии иммунной системы - лимфопролиферативные процессы).

3-й уровень диагностики – лабораторный. Именно этот уровень позволяет получить максимум информации о функционировании молекул и клеток иммунной системы, что чрезвычайно важно для постановки диагноза патологии иммунной системы или определения её вовлечённости в патологический процесс.

Для лабораторного исследования наиболее часто используется кровь, возможно и желательное использование слюны, ликвора, синовиальной жидкости, мочи (можно определить уровень некоторых цитокинов) а также материалов, полученных при биопсии регионарных лимфоузлов, красного костного мозга.

В принципе, все перечисленные материалы можно условно разделить на 2 группы – 1-я – универсальные материалы, которые исследуются у каждого пациента с предполагаемым нарушением функции иммунной системы (периферическая кровь),

2-я – специализированные материалы, исследуемые в отдельных случаях и представляющие собой, как правило, материал из очага патологического процесса.

Периферическая кровь, как биологический материал для исследования, отличается доступностью для взятия, но имеет ряд ограничений в плане достоверности и диагностического значения получаемой информации. Кровеносная система является лишь одной из транзитных для лимфоцитов систем. В кровеносном русле находится не более 0,5 % всех имеющихся в организме лимфоцитов и их изучение не всегда позволяет получить информацию о состоянии иммунной системы, так как большинство процессов физиологической и патологической активации этих клеток осуществляется на территории органов иммунной системы или различных тканей. Поэтому уровень значимости получаемой информации различен при разных патологических состояниях, а для получения достоверной информации о состоянии иммунной системы нужен комплекс методов.

Среди лабораторных методов, используемых в целях иммунодиагностики, особое место занимают:

1) Методы, основанные на детектировании клеток и молекул иммунной системы с помощью маркированных моноклональных антител (МАТ). В основе этих методов – получение с помощью гибридомной технологии моноклональных антител к конкретным молекулам. Полученные моноклональные антитела (МАТ) маркируют флуорохромом, радиоактивным изотопом или иным способом и, используя основное свойство антител – способность связываться с антигеном, детектируют исследуемые молекулы на отдельных клетках, биопсийных образцах тканей или в других материалах. Для детекции связывания исследуемой молекулы с МАТ нужно специальное

оборудование: если МАТ маркировано флуорохромом, то регистрацию результатов осуществляют с помощью люминесцентного микроскопа, но эффективнее – с помощью проточного лазерного цитофлуориметра. Если МАТ маркированы радиоактивным изотопом, то результаты регистрируют с помощью счётчиков ионизирующего излучения, или с применением автордиографии. Иммуноферментный метод, метод иммуноэлектронной микроскопии, иммуноцитохимии и иммуногистохимии также относятся к данной группе методов. Внедрение этой группы методов в лабораторную практику позволило проводить иммунофенотипирование для определения принадлежности клеток иммунной системы к той или иной субпопуляции, а также проводить качественное и количественное определение практически любых белковых молекул и гаптенов. Поэтому области применения этой группы методов далеко перешагнули пределы иммунодиагностики и даже медицины;

2) Серологический метод. Этот метод также применяется на основе взаимодействия антиген-антитело, но в случае визуально детектируемого взаимодействия, то есть, в тех случаях, когда взаимодействие антигена с антителом проходит как специфическую, так и неспецифическую фазу, формируя видимый невооружённым глазом макромолекулярный комплекс в виде агглютинатов или преципитатов. Этот метод преимущественно используется для диагностики некоторых инфекционных заболеваний (для определения уровня антигенспецифических антител или антигенов возбудителя), для определения групп крови, а также для определения С-реактивного белка и некоторых других провоспалительных белков, циркулирующих в кровеносном русле в достаточно высокой концентрации. Серологический метод прост, не требует специального оборудования, но уступает предыдущей группе методов в точности, воспроизводимости, специфичности и разрешающей способности, поэтому постепенно утрачивает своё значение;

3) Молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция – ПЦР, метод молекулярной гибридизации с использованием ДНК-, РНК-зондов, реакция секвенирования). В основе этих методов - иссле-

дование отдельных генов, детекция мутаций. Молекулярно-генетические методы применяют для подтверждения первичных (врождённых) иммунодефицитов, для определения гаплотипа главного комплекса гистосовместимости при выявлении риска развития аутоиммунных процессов, для обнаружения в биологическом материале генома микроорганизмов и др.;

4) Культурально-биологические методы. Это также большая группа методов, предполагающих применение в качестве вспомогательных реагентов клетки животных (эритроцитов барана, например), микроорганизмов (для определения фагоцитарной активности часто используются стафилококки, кандиды). Кроме этого в процессе проведения исследования применяется культивирование клеток иммунной системы в лабораторных условиях. Обычно эта группа методов применяется для оценки функциональной активности клеток иммунной системы.

Перечисленные методы в обычном режиме иммунодиагностики используются для определения иммунного статуса человека. Иммунный статус – это состояние иммунной системы в конкретный промежуток времени. Исторически сложилась 2-уровневая система оценки иммунного статуса. На 1-м уровне используют самые простые тесты, позволяющие обнаружить выраженные изменения показателей. 2-й уровень предполагает применение более совершенных методов и тестов, позволяющих получить более полную информацию о состоянии иммунной системы. Однако в настоящее время этот подход также постепенно вытесняется из практики. Это связано с разработкой более совершенных технологий, а также продвижением в изучении основ развития патологии иммунной системы. Так, для исследования иммунного статуса всё чаще применяется иммунопатогенетический подход, когда в большей степени учитываются результаты клинического исследования и клинических лабораторных анализов и из всего спектра иммунодиагностических тестов выбираются наиболее показательные и специфичные:

- **для диагностики иммунодефицитных состояний** после первичного клинического обследования проводят полное исследование иммун-

ного статуса. При подозрении на наличие первичного (врождённого) иммунодефицита диагноз подтверждают молекулярно-генетическим исследованием, направленным на детекцию мутаций или отсутствие конкретных генов. В случае вторичных иммунодефицитов инфекционного генеза диагноз подтверждают выявлением инфекционного агента (обычно в ПЦР или обнаружением антигенов возбудителя и антител к ним с помощью иммунохимического или серологического методов);

- **для диагностики лимфопролиферативных процессов** широко применяются инструментальные методы, позволяющие визуализировать объёмное образование (опухоль) лимфатической системы, исследуют иммунологический фенотип лимфоцитов крови, клеток красного костного мозга и/или биоптата из обнаруженной опухоли. Фенотипирование клеток позволяет установить стадию их дифференцировки. Диагностика включает также анализ хромосом и молекулярно-генетическое исследование маркёров ряда опухолей лимфатической и кроветворной систем, а также секретируемых некоторыми видами опухолей продуктов (например, лёгких цепей иммуноглобулинов) с помощью различных вариантов иммунохимических методов. Показатели иммунного статуса в данном случае не имеют особого диагностического значения для подтверждения диагноза лимфопролиферативного процесса, но необходимы для представления о функционировании всех компонентов иммунной системы в условиях лимфопролиферативного заболевания;

- **для диагностики аллергий** осуществляют определение специфичности главного патогенетического фактора – IgE, благодаря чему устанавливается, какое вещество является для пациента аллергеном. Для установления особенностей патогенеза аллергии определяют концентрацию в биологических материалах (крови, слюне, моче, слёзной жидкости, носовом секрете) биологически активных компонентов тучных клеток (гистамина, триптазы, химотриптазы). Диагностическое значение имеет также исследование продукции интерлейкина-4 и ряда других показателей. Показатели иммунного статуса являются вспомогательными критериями, они, как правило, не имеют непосредственного отношения к аллергии;

- **для диагностики аутоиммунных заболеваний** патогенетически важно определение аутоантител определённых специфичностей (иммунохимическим или серологическим методом), а также общего уровня иммуноглобулинов разных классов, концентрации ЦИК, определение активности системы комплемента, концентрации провоспалительных белков (С-реактивного белка, церулоплазмينا, ревматоидного фактора). При диагностике аутоиммунных заболеваний используют исследование биоптатов тканей, в которых определяют наличие фиксированных иммунных комплексов или их компонентов. Определение других параметров иммунного статуса не имеет определяющего значения в диагностике аутоиммунных процессов.

Результаты иммунодиагностического исследования в дальнейшем используют для установления нозологической формы заболевания и назначения лечения. В лечении иммунопатологических процессов большое место занимает иммунокорректирующая терапия, или иммунокоррекция.

Методы иммунокоррекции

Имунокоррекция, основные направления и виды.

Заместительная, иммуносупрессирующая и иммуностимулирующая терапия, показания.

Препараты для иммунокоррекции.

Имунокоррекция представляет собой комплекс мероприятий, направленных на восстановление или изменение функции иммунной системы.

Меры иммунокоррекции бывают **специализированными (прямыми)**, направленными непосредственно на иммунную систему, либо **неспециализированными**. К последним относят оптимизацию условий содержания, кормления, процедуры закаливания, позволяющие усилить неспецифическую резистентность организма к разного вида воздействиям, включая стресс.

В зависимости от используемых средств, иммунокоррекция может быть лекарственной, физиотерапевтической, климатической, физической (физические нагрузки увеличивают продукцию интерферонов). Максимальной эффек-

тивностью, безусловно, обладает лекарственная иммунокоррекция, тогда как другие виды её имеют преимущественно вспомогательное значение.

Лекарственная иммунокоррекция проводится с помощью иммуностропных лекарственных препаратов, или иммунокорректирующих препаратов. Эти препараты имеют разное происхождение – растительное, бактериальное, животное, синтетическое. Кроме этого ряд иммунокорректирующих препаратов изготавливают с применением генноинженерных методов и гибридной технологии.

В зависимости от направленности выделяют следующие виды иммунокоррекции:

- 1) заместительную;
- 2) иммуносупрессирующую (иммунодепрессантную);
- 3) иммуностимулирующую.

1. Заместительная иммунокоррекция. Сам термин «заместительная» означает введение неких готовых субстанций, выполняющих естественную функцию отсутствующего в организме компонента. Заместительная иммунокоррекция проводится для замещения в организме животного отсутствующих факторов иммунной системы при тяжёлых иммунодефицитных состояниях, тяжёлых генерализованных инфекциях, а также при других иммунопатологических процессах.

Для заместительной терапии используется ряд препаратов, получаемых из крови и клеток животных и человека, а также рекомбинантным (генноинженерным) путём. К препаратам заместительной иммунокоррекции относят:

а) препараты иммуноглобулинов, получаемых из крови (иммуноглобулин человека нормальный, цитотект, сандоглобин и др), которые вводят внутримышечно или внутривенно для поддержания резистентности организма пациентов с нарушениями продукции антител. Благодаря медленному катаболизму IgG ($t_{1/2}$ – 21 – 24 дня) защитный эффект препаратов продолжается 3 – 4 недели, и, как правило, для поддержания нормальной жизнедеятельности пациентов с иммунодефицитом достаточно 1 инъекции в месяц;

б) препараты цитокинов. Препараты интерферонов, используемые для терапии вирусных инфекций, а также некоторых видов онкологических и аутоиммунных заболеваний, получают либо из культуральной жидкости при культивировании в условиях *in vitro* лейкоцитов или фибробластов (лейкоцитарный интерферон), либо рекомбинантным путём (интрон А, реальдирон, бетаферон, ингарон – препарат рекомбинантного интерферона- γ). Препараты других цитокинов также имеют рекомбинантное происхождение. В настоящее время в клинической практике применяют рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин), рекомбинантный интерлейкин- 1β (беталейкин). Препараты интерлейкинов-4,12 и TNF α находятся на стадии клинической апробации в западных странах. Рекомбинантные интерлейкины используют для лечения септических, тяжёлых гнойно-воспалительных заболеваний, лимфопролиферативных, миеломных и онкологических процессов.

Кроме этого, заместительная терапия может проводиться путём трансплантации костного мозга, тимуса, либо путём введения в организм пациента предварительно активированных цитокинами *in vitro* клеток иммунной системы.

Как заместительная терапия будущего разрабатывается генотерапия, предполагающая введение в организм различных генов в составе вирусных, плазмидных или химических векторов. В качестве эффекторных генов чаще всего используют гены апоптоза (p53, Вах), интерлейкинов (IL-2, IFN γ), ко-стимулирующих молекул или гены главного комплекса гистосовместимости.

Среди побочных эффектов заместительной иммунокоррекции следует отметить возможность аллергии и отмену выработки аналога вводимых молекул собственной иммунной системой пациента. При терапии препаратами цитокинов возможно развитие системных, токсических эффектов и синдрома перенапряжения иммунной системы.

2. Иммуносупрессирующая (иммунодепрессантная) терапия – это терапия, направленная на подавление функции иммунной системы. Этот эффект всегда сопровождается созданием иммунодефицита, - существенным

увеличением риска развития инфекционных и опухолевых процессов, поэтому иммунодепрессантная терапия имеет жёсткие рамки показаний, когда на первое место выходит задача – сохранение жизни. Таким абсолютным показанием для назначения иммунодепрессантной терапии является лишь одна ситуация - предотвращение отторжения трансплантата.

Однако, иммунодепрессантная терапия нужна для коррекции многих других состояний - аутоиммунных заболеваний, лимфопролиферативных процессов, системных и генерализованных аллергических реакций. В этих случаях врач тщательно анализирует соотношение опасности самого заболевания и опасности развития иммунодефицита. Иммунодепрессантная терапия в настоящее время осуществляется с помощью лекарственных препаратов, ранее для целей иммуносупрессии применялось и ионизирующее излучение.

Классификацию иммунодепрессантов проводят преимущественно по направленности их иммуносупрессирующей активности:

1) лекарственные препараты, обладающие **общей супрессирующей активностью** (ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот, белков), для которых иммуносупрессирующий эффект является дополнительным или, фактически, побочным. К этой группе относятся глюкокортикоидные гормоны (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон) и цитостатики (азатиоприн, метотрексат), которые были разработаны для терапии онкозаболеваний;

2) **специализированные** иммунодепрессанты с разным уровнем селективности эффекта, активность которых направлена преимущественно на иммунную систему. К этой группе иммунодепрессантов принадлежат лекарственные вещества-антибиотики, продуцируемые некоторыми стрептомицетами и морскими грибами (циклоспорин А - сандиммун, сиролимус и другие), а также новые препараты для таргетной терапии, представляющие собой моноклональные антитела к конкретным молекулам. В их названии обязательно присутствуют буквы «*маб*» (*mab* – **monoclonal antibody**).

Создание таких препаратов основано на методах генной инженерии и

гибридной технологии: переменный фрагмент моноклональных антител (ответственный за связь с антигеном клетки) имеет животное происхождение (мыши, крысы, кролика), а константный (ответственный за связь с иммунокомпетентными клетками) – является человеческим, поэтому такие моноклональные антитела называют гуманизированными антителами. При их введении в организм они взаимодействуют с соответствующими клеточными рецепторами. Далее лечебный эффект препаратов связан с активацией комплемента по классическому пути с последующим разрушением клетки, либо с активацией цитотоксических Т-лимфоцитов с последующей инициацией апоптоза. Эти препараты созданы для терапии онкологических процессов, включая лимфопролиферативные, но в последующем некоторые из этих препаратов стали применяться и в целях иммуносупрессии (для предотвращения отторжения трансплантата и т.д.).

К таким препаратам относят:

- Кэмпас (алемтузумаб) - моноклональные антитела к CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови. Препарат используют для терапии хронического лимфолейкоза, а также для предотвращения отторжения трансплантата;

- АТГ-Фрезениус С - иммуноглобулин антиtimoцитарный, эффективен для профилактики и терапии кризов отторжения при трансплантации органов и тканей, а также для лечения апластической анемии.

Среди препаратов-иммунодепрессантов таргетного действия присутствуют и препараты моноклональных антител к цитокинам или их рецепторам. При введении их в организм достигается блокирующий эффект и ведущий патогенетический фактор – цитокин, адгезивная молекула, ростовой фактор – не оказывает своего действия, так как не происходит связывания рецептора с лигандом. Такие препараты входят в практику лечения многих аутоиммунных процессов. Например, созданы и используются в клинической практике препараты моноклональных антител к интерлейкину-2 (базиликсимаб, или симулект), интерлейкину-6 (актемра, или тоцелизумаб), фактору

некроза опухолей-альфа (ремикейд, или инфликсимаб), к адгезивной молекуле к CD11a (раптива, или эфализумаб) и др.

3. Иммуностимулирующая терапия предназначена для стимуляции функций иммунной системы при вторичных иммунодефицитах различной этиологии и степени выраженности, а также при самых различных заболеваниях, в патогенез которых вовлечена иммунная система. Как правило, иммуностимулирующая/иммуномодулирующая терапия не проводится при декомпенсированных иммунодефицитах.

Часто используют **комплексную классификацию**, учитывающую как происхождение препаратов, так и их преимущественную направленность действия:

- **препараты растительного происхождения**, оптимизирующие взаимодействие гомеостатических систем организма (настойки элеутерококка, солодки, лимонника и др.);

- **препараты микробного происхождения:**

а) мини-вакцины – содержат рибосомные фракции, антигены клеточной стенки микроорганизмов или лизаты микробов и способны усиливать развитие антигенспецифического иммунитета при длительном (до 6 мес.) применении (бронхомунал, рибомунил, ИРС-19, имудон – для профилактики и лечения частых респираторных инфекций; уросолковакс, трихосолковакс – для профилактики и терапии урогенитальных инфекций);

б) вакцины – БЦЖ, помимо основного эффекта – создания иммунитета к возбудителям туберкулёза, стимулирует развитие клеточных реакций иммунной системы, что используется в терапии некоторых видов рака;

в) препараты-пробиотики (лактобактерин, бифидумбактерин, колибактерин, линекс, бактисубтил, биофлор и другие) нормализуют аутомикрофлору кишечника, защищая слизистые оболочки от внедрения патогенных видов, стимулируют иммунную систему слизистых оболочек ЖКТ по принципу «тренировки» антигенной нагрузкой, не обладающей патогенностью;

г) препараты клеточной стенки бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*) –

пирогенал, продигиозан. При введении в организм стимулируют фагоцитарную и цитокинпродуцирующую активность макрофагов, активируют воспаление, что используется для лечения латентно протекающих инфекций;

д) препараты синтетического происхождения – аналоги или производные клеточной стенки бактерий (ликопид). В низких дозах стимулируют функциональную активность макрофагов и натуральных киллеров, в высоких – снижают цитокинпродуцирующую активность этих клеток, что используется в терапии аутоиммунных заболеваний;

- препараты тимуса (экстракты тимуса крупного рогатого скота – тималин, синтетические аналоги пептидов-гормонов тимуса – тактивин, тимоген, иммунофан и др.) оптимизируют функцию Т-лимфоцитов и связанные с ними функционально реакции иммунитета;

- препараты селезёнки (спленин, диасплен), крови (плазмол, солкосерил, актовегин, диавитол) оптимизируют функцию эффекторных популяций лимфоцитов, а также способствуют регенерации тканей;

- препарат костного мозга (миелопид) усиливает функцию В-лимфоцитов;

- препараты синтетического происхождения – низкомолекулярные индукторы эндогенных интерферонов – неовир, циклоферон, амиксин;

- синтетические препараты, обладающие разнообразными эффектами стимуляции иммунной системы (полиоксидоний, диуцифон, декарис).

Кроме этого, определённой иммуномодулирующей активностью обладают витамины, препараты с антиоксидантными и прооксидантными свойствами, которые также широко применяют при комплексной терапии инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Онтогенез иммунной системы

Критические периоды в развитии иммунной системы

Уровень иммунной реактивности развивающихся зародышей значительно уступает половозрелым особям. Тем не менее, начальные этапы становления Т- и В-звеньев иммунной системы проявляются очень рано. Тимус — наиболее ранний орган иммунной системы, возникающий в процессе зародышевого развития. Развивающийся тимус характеризуется интенсивной клеточной пролиферацией и увеличением массы органа. Отношение массы тимуса к массе тела достигает максимума в последней трети беременности, хотя абсолютное увеличение веса органа продолжается до половозрелого состояния. После этого начинается его прогрессивная инволюция.

Раннее эмбриональное развитие Т-клеточной системы иммунитета является общей характерной чертой всех позвоночных животных.

Несмотря на очень раннее становление системы иммунитета по морфологическим признакам, его функциональная активность выражена недостаточно полно.

У развивающегося эмбриона стволовые кроветворные клетки впервые обнаруживаются в желточном мешке. Позднее основным депо стволовых элементов становится эмбриональная печень. У плода человека на 7—8-й неделе внутриутробного развития начинает закладываться костный мозг. Как кроветворный орган он начинает функционировать только с 4-го месяца беременности. Первые В-клетки появляются на 5—7-й неделе эмбриогенеза в паренхиме печени. Полноценный синтез IgM начинается ими на 10—11-й неделе развития. В условиях нормального развития плод не образует плазматических клеток. Они возникают при инфекционных заболеваниях матери.

Функциональная недостаточность Т- и В-клеточных систем у эмбриона связана, скорее всего, не с собственными элементами иммунной системы, а с незрелостью вспомогательных регуляторных компонентов.

Таблица 1. - Показатели Т- и В-клеточных систем иммунитета у плода человека

Время внутри- утробного раз- вития, недели	Признаки
3	Гемопоз в желчном мешке
5	Появление в печени лимфоцитов, начало формиро- вания селезенки
6	Закладка тимуса, экспрессия молекул HLA
7	Появление лимфоцитов в крови, появление внутри- клеточного IgM
8	Заселение тимуса лимфоцитами, синтез компонентов комплемента и интерферона
9	Появление в печени лимфоцитов, несущих на мем- бране IgM и IgG
12	Появление лимфатических узлов, начало синтеза IgG
14	Появление в тимусе CD4- и CD8-положительных клеток
20	Появление скоплений лимфоцитов и первичных фолликулов в слизистых поверхностях, максимальная лейкопоэтическая активность клеток селезенки
30	Максимальная гемопоэтическая активность клеток костного мозга, начало синтеза IgA

Плод с биологической точки зрения является для иммунной системы матери чужеродным антигеном, поскольку получает часть генов от отца. Для подавления отторжения плода иммунной системой матери иммунная система плода использует несколько механизмов. Так, на клетках ворсинчатого трофобласта появляется белок, называемый Fas-лигандом. Взаимодействуя с белком Fas на поверхности Т-лимфоцитов матери, активированных против

антигенов плода, он вызывает апоптоз материнских Т-лимфоцитов. Кроме того, имеются особенности экспрессии молекул гистосовместимости I класса, обеспечивающие дополнительную защиту от атаки со стороны иммунной системы матери. В частности, классические молекулы гистосовместимости I класса отсутствуют на клетках ворсинчатого трофобласта. Важную роль в иммунологической толерантности плода играют и неклассические молекулы гистосовместимости (HLA-G).

Иммунная система новорожденного человека и животных

Содержание Т-клеток в крови новорожденных близко к их содержанию у взрослых. В то же время реакция на бактериальные антигены у новорожденных снижена и достигает нормы только к 6—12 месяцу постнатального развития. Это связано с особенностями продукции цитокинов у новорожденных, в частности со сниженным уровнем продукции некоторых интерлейкинов и интерферонов.

Количество В-клеток у новорожденных также близко к их содержанию у взрослых. Однако число антителопродуцирующих клеток значительно снижено. Так, в пуповинной крови новорожденных отсутствуют продуценты IgG на фоне пониженного содержания IgM- и IgA-продуцирующих клеток. К концу первого месяца жизни новорожденного количество IgM-положительных клеток достигает уровня, характерного для взрослых, хотя количество IgG- и IgA-продуцирующих клеток остается пониженным. Недостаток собственных иммуноглобулинов у новорожденных компенсируется антителами матери, поступающими в организм младенца через плаценту.

Таким образом, принципиальным моментом является тот факт, что в эмбриональном периоде закономерно не происходит синтеза иммуноглобулинов, а гуморальная защита осуществляется только за счет IgG матери. Однако иногда рождаются новорожденные со следами других иммуноглобулинов, что может свидетельствовать о возможной инфицированности плода или о раннем созревании иммунной системы.

Различают первичные и вторичные ИД. В основе иммунологической

недостаточности первичного происхождения лежит генетически обусловленная неспособность организма реализовать то или иное эффективное звено иммунного ответа. Первичные ИД называются врожденными, поскольку они проявляются вскоре после рождения, имеют четко выраженный наследственный характер и, как правило, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Вторичные иммунодефицитные состояния — нарушения иммунной защиты организма в результате действия ненаследственных индукторных факторов. Они носят приобретенный характер и обусловлены воздействием на организм вирусов, бактерий, паразитов, нарушением обмена веществ. Вторичные ИД также развиваются под влиянием цитотоксических препаратов, ионизирующей радиации. Наиболее распространенная форма вторичной иммунологической недостаточности у животных — нарушения в передаче материнских антител потомству, связанные с несвоевременным и неадекватным получением молозива новорожденными животными, что приводит к высокой заболеваемости и смертности телят, поросят, ягнят и жеребят.

В зависимости от степени нарушений и локализации дефектов различают гуморальные ИД с дефицитом В-системы иммунитета, иммунодефицитные состояния с преимущественным дефектом клеточного (Т) иммунитета и комбинированные ИД, сопровождающиеся поражением клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. Актуальность проблемы иммунодефицитов определяется неизбежностью летальных исходов и низкой эффективностью традиционных методов терапии. Иммунодиагностика носит индивидуальный характер, а алгоритм ее проведения основывается на клиническом проявлении заболевания.

Один из наиболее известных первичных иммунодефицитов — комбинированный иммунодефицит у лошадей арабской и американской верховой пород, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется отсутствием у животных зрелых Т- и В-лимфоцитов. Комбинированный иммунодефицит возникает, когда предшественники лимфоцитов неспособны дифференцироваться в зрелые Т- и В-клетки из-за мутаций в генах, кодирую-

щих ДНК, а также при дефектах рецепторов для интерлейкинов на клеточной поверхности дифференцированных лимфоцитов. Около 26 % арабских

Критические периоды в развитии иммунной системы у человека аналогична таковым для всех млекопитающих

Во внутриутробном периоде можно выделить критический этап развития органов иммунной системы с 8 до 12 недели, когда происходит дифференцировка органов и клеток иммунной системы.

Дети с первых дней жизни все больше и больше соприкасаются с внешней средой во всем ее разнообразии, а обменные процессы у них протекают с высокой активностью. В дыхательные пути поступает воздух, в котором могут быть посторонние частицы. Пищевые антигены, а вместе с ними и другие чужеродные вещества, и патогенные микроорганизмы воздействуют на слизистую оболочку органов пищеварения. Требуется защита и от появляющихся в самом организме и становящихся чужеродными продуктов жизнедеятельности. Естественно, что в детском организме очень рано формируются механизмы защиты от всего генетически чужеродного. В связи с этим после рождения человека выделяют несколько критических периодов в развитии иммунной системы.

Первым критическим периодом является период новорожденности, так как организм встречается с огромным количеством антигенов. При этом недостаток собственных иммуноглобулинов компенсируется антителами матери, поступающими в организм младенца.

Второй критический период от 3 до 6 месяцев, когда наблюдается ослабление пассивного иммунитета. В этот период дети проходят интенсивную вакцинацию.

Третий критический период - 2 - ой год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребенка, так как они начинают свободно перемещаться и употреблять более разнообразную пищу. Таким образом, количество лимфоидных узелков возрастает. Так, в небных миндалинах детей в возрасте до 3 лет число узелков, по сравнению с таковым у новорожденных,

увеличивается в 29 раз, в глоточной миндалине - в 8 раз. В стенках тонкой кишки количество лимфоидных узелков за 2 - 3 года жизни ребенка возрастает в 14 раз, аппендикса - в 3 раза, мочевого пузыря - в 10 раз.

Четвертый критический период - 4 - 6 - й годы жизни. В этом возрасте система местного иммунитета у большинства детей завершает свое развитие.

Пятый критический период - подростковый возраст. Повышение секреции половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции гуморального иммунитета.

Начиная приблизительно с юношеского возраста, в лимфатических узлах наблюдается разрастание соединительной ткани, в узлах появляется жировая ткань, а количество паренхимы коркового и мозгового вещества уменьшается. По мере инволютивных изменений в лимфатических узлах исчезают или заметно уменьшаются в количестве лимфоидные узелки с центрами размножения.

Шестой критический период - старческий и пожилой возраст. С возрастом наблюдается подавление иммунитета, хотя абсолютное количество Т - и В- клеток не снижается, а изменяется их функциональная активность. Это приводит к типичным болезням пожилого возраста - неопластическим поражениям и аутоиммунным расстройствам.

В пожилом, старческом возрасте лимфоидные узелки исчезают вообще. В некоторых лимфатических узлах их лимфоидная паренхима остается в виде участков вблизи ворот узла или возле его капсулы. Из-за разрастания соединительной ткани наиболее мелкие лимфатические узлы становятся непроходимыми для лимфы и выключаются из лимфатического русла. Средние и крупные лимфатические узлы, если они лежат рядом, срастаются друг с другом и ко второй половине постнатального периода образуют крупные узлы ленто-видной и сегментарной формы, которые на гистологических срезах имеют дольчатое строение. Таким образом, у людей в зрелом и особенно пожилом и старческом возрасте уменьшается количество лимфатических узлов в регионарных группах, в то же время встречается много узлов крупных размеров.

В 1968 г. G. H. Gell и R. R. Coombs предложили классификацию различных типов иммунопатологических реакций в виде упрощенной схемы, для того чтобы установить ведущие механизмы повреждения тканей при иммунных процессах. Согласно этой классификации иммунопатологические реакции делятся на 4 основных типа:

1. Иммунопатология 1-го типа.

При 1 типе иммунопатологических реакций антиген реагирует с тучными клетками и базофилами, которые несут на своей поверхности антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса E или IgG. Это особый тип реакции: она протекает без вовлечения системы комплемента. Клетки-мишени высвобождают гистамин, лейкотриены и другие биологически активные соединения, действующие на капиллярную стенку и вызывающие спазм гладкой мускулатуры. В результате развиваются местный отек, бронхоспазм, кожный зуд. Нередко снижается артериальное давление.

2. Иммунопатология 2-го типа. Механизмы цитолиза. Иммунные гемолитические анемии.

Иммунопатологические реакции 2-го типа развиваются по цитотоксическому механизму. Его суть сводится к образованию фиксированных иммунных комплексов (антиген-антитело) на поверхности клеток организма (чаще всего – на клетках крови). Фиксированные иммунные комплексы могут быть первичными – антиген является собственной молекулой клетки, или вторичными – антиген имеет чужеродное происхождение, но он может быть способен к неспецифической сорбции на мембране клеток. Такие фиксированные иммунные комплексы способны активировать факторы видового иммунитета, которые и являются собственно механизмом цитолиза – разрушения клеток. К механизмам цитолиза при цитотоксических иммунопатологических реакциях относятся:

- 1) система комплемента, активируемая по классическому пути;
- 2) нейтрофильный и макрофагальный фагоцитоз;
- 3) контактный киллинг НК (натуральных киллеров)-лимфоцитов.

При массовом разрушении клеток возникают патологические признаки, связанные с резким снижением функции, выполняемых разрушающимися клетками. Так, по данному механизму развиваются аутоиммунные гемолитические анемии (разрушение эритроцитов), аутоиммунные тромбоцитопении (разрушение тромбоцитов), аутоиммунные нейтропении (разрушение нейтрофилов) и другие заболевания.

Причинами цитотоксического типа иммунопатологических реакций могут быть:

1) хронические и острые вирусные и бактериальные инфекции. В этом случае в циркулирующую кровь поступает значительное количество микробных антигенов, способных к неспецифической сорбции на поверхности клеток крови. Иммуный ответ в этом случае развивается в отношении микроорганизма – возбудителя инфекции, но поскольку иммунные комплексы фиксированы на клетках, то они становятся объектом разрушения;

2) переливание крови при несовпадении пары донор – реципиент по группе крови;

3) изменения цитоплазматической мембраны клеток крови вследствие различных воздействий (включая физико-химические, травматические и биологические), приводящие к образованию *неоантигенов*, распознаваемых иммунной системой и приводящих к развитию иммунного ответа с разрушением соответствующих клеток;

4) поступление в организм химических веществ, включая лекарственные препараты, которые являясь гаптенами, способны после связывания с мембраной клеток приобретать антигенные свойства и инициировать иммунный ответ.

Наиболее частым проявлением цитотоксического механизма иммунопатологии является *аутоиммунная гемолитическая анемия*. Частота поражения эритроцитов связана с отсутствием у этих клеток способности к репарации и отсутствием устойчивости к действию комплемента, характерной для ядродержащих клеток. Клинически эта группа заболеваний сопровождается

ся снижением числа эритроцитов и гемоглобина в крови, признаками гипоксии, увеличением селезенки и печени и другими признаками.

Различают **внесосудистый иммунный гемолиз** и **внутрисосудистый иммунный гемолиз**. Эффекторами внесосудистого иммунного гемолиза являются макрофаги, внутрисосудистого - антитела. Макрофаги несут рецепторы к Fc-фрагменту IgG1 и IgG3, поэтому эритроциты, покрытые этими антителами, связываются с макрофагами и разрушаются. Частичный фагоцитоз эритроцитов приводит к появлению микросфероцитов - отличительного признака внесосудистого гемолиза. Поскольку макрофаги несут также рецептор к C3b, эритроциты, покрытые C3b, также подвергаются внесосудистому гемолизу. Наиболее выраженное разрушение эритроцитов наблюдается в том случае, когда на их мембранах одновременно присутствуют и IgG, и C3b.

Антитела, вызывающие внесосудистый гемолиз, называют **тепловыми**, поскольку они наиболее эффективно связываются с эритроцитарными антигенами при +37°C.

Эффекторами внутрисосудистого аутоиммунного гемолиза в большинстве случаев являются IgM. Участки связывания комплемента, расположенные на Fc-фрагментах молекулы IgM, находятся на небольшом расстоянии друг от друга, что облегчает фиксацию компонентов мембраноатакующего комплекса на поверхности эритроцитов. Формирование мембраноатакующего комплекса приводит к набуханию и разрушению эритроцитов. Антитела, вызывающие внутрисосудистый гемолиз, называют **холодовыми**, поскольку они наиболее эффективно связываются с эритроцитарными антигенами при 4°C. Присутствие холодových антител приводит к тому, что в ответ на общее переохлаждение (или употребление холодной пищи или напитков) возникают два вида патологических реакций - акроцианоз (синюшность дистальных частей тела) и гемолиз. В редких случаях внутрисосудистый гемолиз вызывают IgG.

Основной метод диагностики аутоиммунных гемолитических анемий – проба Кумбса. В основе ее лежит способность антител, специфичных к IgG

или компонентам комплемента (особенно к С3), агглютинировать эритроциты, покрытые IgG или С3. В редких случаях на поверхности эритроцитов не обнаруживают ни IgG, ни комплемента (иммунная гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса). В некоторых случаях бывает необходимо выявить антитела в сыворотке по ее реакции с нормальными эритроцитами. IgM-антитела (обычно – это холодовые антитела) выявляют на основании агглютинации эритроцитов взрослого или фетальных эритроцитов. IgG-антитела выявляют с помощью непрямой пробы Кумбса. Для этого сначала инкубируют сыворотку больного с нормальными эритроцитами, а затем выявляют антитела на них с помощью антиглобулиновой (анти-IgG) сыворотки, как и в прямой пробе Кумбса.

3. Болезни, обусловленные иммунными комплексами (3-й тип иммунопатологических реакций). Характеристика иммунокомплексного воспаления. Нозологические формы заболеваний.

3-й тип иммунопатологических реакций развивается по иммунокомплексному механизму. В этом случае в мелких капиллярах происходит накопление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Условиями развития иммунокомплексного механизма иммунопатологии являются:

- 1) наличие длительного (хронического) инфекционного процесса, предполагающего постоянное поступление антигенов в кровь,
- 2) преобладание антительных реакций, то есть преимущество Т-хелперов 2-го типа, контролирующих развитие гуморального иммунного ответа,
- 3) относительную недостаточность факторов разрушения и элиминации ЦИК из кровеносного русла, а именно – системы комплемента (активация по классическому пути является важнейшим механизмом растворения иммунных комплексов), и фагоцитарной реакции нейтрофилов и макрофагов,
- 4) свойства ЦИК. Патогенные свойства ЦИК определяются совокупностью их физико-химических параметров, к которым в первую очередь относятся размеры, состав, концентрация, способность фиксировать комплемент, а также растворимость. Молекулярная масса ЦИК определяет их размер, ко-

торый является важнейшим показателем патогенности, а также скорость элиминации из организма: крупные ЦИК быстро элиминируются и сравнительно малопатогенны; мелкие ЦИК плохо элиминируются, могут откладываться субэндотелиально, не способны активировать систему комплемента; ЦИК среднего размера обладают высокой комплементсвязывающей способностью и являются наиболее патогенными. Состав иммуноглобулинов влияет на размер ЦИК, их комплементсвязывающую активность, патофизиологические свойства, клиренс.

Иммунные комплексы при 3-м типе иммунопатологических реакций откладываются на сосудистой стенке или на базальных мембранах, включая почечные. Это отложение иммунных комплексов вызывает **иммунокомплексное воспаление**. Его суть сводится к активации классического пути системы комплемента с образованием анафилотоксинов – С3а, С5а, привлекающих к месту отложения иммунного комплекса макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, определяющие повреждение тканей. Кроме этого, внутрисосудистые отложения иммунных комплексов приводят к агрегации тромбоцитов с формированием микротромбов, усиливающих накопление медиаторов воспаления, результатом которого становится деструкция сосудов и замещение их соединительной тканью.

Классическим примером иммунокомплексной патологии является **системная красная волчанка (СКВ)**, например, у собак. При этом заболевании образующийся комплекс аутоантител с **нуклеиновыми кислотами и гистонами** оседает повсеместно на стенках малых сосудов и почечных клубочков, что приводит к поражению разных типов тканей в виде их деструкции, особенно опасных в тех случаях, когда комплекс локализуется в почках или мозге.

При СКВ наблюдается поражения разных органов и систем, включая поражение суставов в виде волчаночного артрита, поражение мышц (миозит), наличие лихорадки, поражение кожи и сосудов, поражения ногтей и кончиков пальцев в виде атрофии и рубцевания, поражения сердца (миокар-

дит, перикардит, эндокардит), поражения почек (гломерулонефрит), поражения легких, системы кроветворения.

Для специфической диагностики СКВ используют определение LE-клеток, антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции, обнаружение ревматоидного фактора. Обострение СКВ сопровождается ускорением СОЭ, повышением содержания гамма-глобулинов, С-реактивного белка, снижением гемолитической активности системы комплемента.

4. Болезни, обусловленные 4-м типом иммунопатологических реакций. Иммунопатогенез. Нозологические формы заболеваний.

4-й тип иммунопатологических реакций связан с реакцией гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), то есть, с реакциями Т-хелперов 1-го типа и Т-эффекторов ГЗТ. При этом реакции IV типа проявляются не ранее, чем через 12 час. Прототипом данной формы реагирования является туберкулиновая проба, до сих пор используемая в клинике инфекционных заболеваний. Последовательность событий, приводящих к проявлению реакции гиперчувствительности замедленного типа, складывается из следующих этапов:

1. Первичное внедрение антигена в организм приводит к развитию клеточного иммунного ответа и накоплению Т-эффекторов ГЗТ.

2. При повторном проникновении антигена происходит его захват регионально локализованными тканевыми макрофагами, которые экспрессируют антиген в составе молекул МНС II и активируют Т-лимфоциты.

3. Предсуществующие антигенспецифические ТН1-клетки взаимодействуют с иммуногенным комплексом на поверхности макрофага - ключевое событие для последующего развития всей реакции гиперчувствительности IV-го типа. После прошедшего взаимодействия ТН1-клетки начинают секрецию большого спектра цитокинов - целого набора фактора, подавляющего миграцию макрофагов (МИФ), хемокинов, гамма-интерферона, ФНО α (фактор некроза опухоли - альфа, кахексин, кахектин, tumor necrosis factor), интерлейкина-3, ГМ-КСФ (Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор).

4. Секретируемые цитокины обеспечивают развитие воспаления. Все эти процессы, направленные на изоляцию патогена (или какого-либо иного антигена), завершаются за 24-48 часов формированием воспалительного очага.

ГЗТ является одной из форм иммунного ответа на некоторых инфекционных возбудителей. Однако, в ряде случаев ГЗТ развивается на аутоантигены. Наиболее характерным примером таких аутоиммунных заболеваний является **ревматоидный артрит**.

Ревматоидный артрит - системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу хронического прогрессирующего деструктивного полиартрита, реже - поражением серозных оболочек и поражением мелких суставов. В патогенезе ревматоидного артрита, кроме 4-го механизма иммунопатологии имеет значение иммунокомплексное воспаление.

Этиология и патогенез ревматоидного артрита в полной мере остаются неясными. Однако показано, что при этом заболевании появляются антитела против белков теплового шока. Известно, что белки теплового шока появляются на поверхности клеток синовиальной оболочки суставов при бактериальных инфекциях. Возможно, антитела, направленные против бактерий, перекрестно реагируют с белками теплового шока, вызывая повреждение клеток синовиальной оболочки. Кроме того, многие микробы вызывают выработку цитокинов провоспалительного ряда (интерлейкины – 1,6,8, факторы некроза опухолей), стимулирующих пролиферацию клеток синовиальной и продукцию макрофатами протеаз, повреждающих ее.

Изменение структуры собственных белков приводит к появлению аутоантител (например, ревматоидного фактора), которые усугубляют поражение синовиальной оболочки. Все эти процессы приводят к избыточной пролиферации синовиоцитов, разрушению хряща, разрушению кости и деформации суставов.

Помимо поражения суставов при ревматоидном артрите происходит поражение других органов и систем, включая васкулиты, перикардит, плев-

рит и др. Внесуставные проявления характерны для поздней стадии заболевания при его тяжелом течении и чаще наблюдаются у носителей антигена.

Лабораторная диагностика ревматоидного артрита включает определение ревматоидного фактора, уровня иммуноглобулинов, активности Т-лимфоцитов и др. параметры.

Многие из аутоиммунных заболеваний вызываются специфическими аутореактивными Т-клетками как прямыми эффекторами разрушения клеток хозяина. Кроме того, Т-клетки необходимы и для поддержания продукции аутоантител. Примером цитотоксического действия Т-лимфоцитов является инсулинзависимый диабет (сахарный диабет 1-го типа), при котором бета-клетки панкреатических островков, селективно разрушаются специфическими CD8⁺-лимфоцитами.

5-й тип иммунопатологических повреждений ткани. Иммунопатогенез болезни Грейвса, миастении Гравис.

Реакции данного типа - аутосенсibilизация, обусловленная антителами к антигенам клеточной поверхности. Функциональная активность многих клеток зависит от воздействия гормонов, которые связываются со специфическими рецепторами клеточной поверхности. В результате конфигурация рецептора или соседних молекул подвергается аллостерическим изменениям, что сопровождается их активацией и передачей гормонального сигнала. Эта ситуация аналогична процессу стимуляции лимфоцитов. В-лимфоциты, несущие иммуноглобулиновые поверхностные рецепторы, активируются как в результате связывания специфического антигена, так и антииммуноглобулинов, т.е. происходит процесс аутосенсibilизации.

Реакции гиперчувствительности 5-го типа обусловлены взаимодействием антител с антигенами клеточной поверхности - ключевыми компонентами клеточной поверхности, например, с рецептором гормона, что приводит к активации клетки. Пример такого состояния - гиперреактивность щитовидной железы при болезни Грейвса, вызванная антителами, стимулирующими тиреоидные клетки.

При миастении Гравис происходит аутоиммунное поражение, сопровождающееся нарушением передачи нервного импульса в мышцы и мышечной слабостью вплоть до нарушения работы диафрагмы, что может привести к остановке дыхания. Заболевание связано с образованием аутоантител к ацетилхолиновому рецептору и конкурирующих с ацетилхолином. Особенность миастении заключается в вовлечении в процесс тимуса, характеризующимся его гипертрофией, развитием фолликулов в медуллярной зоне, реже – развитием тимомы.

Апоптоз

Молекулярные основы апоптоза.

Пусковые сигналы: индукторы и ингибиторы апоптоза.

Эффекторы апоптоза.

Роль апоптоза в развитии иммунопатологии.

В здоровом организме клеточный гомеостаз определяется балансом между гибелью и пролиферацией клеток. Апоптоз - запрограммированная клеточная гибель, энергетически зависимый, генетически контролируемый процесс, который запускается специфическими сигналами и избавляет организм от ослабленных, ненужных или повреждённых клеток. Ежедневно, примерно около 5% клеток организма подвергаются апоптозу, а их место занимают новые клетки. В процессе апоптоза клетка исчезает бесследно в течение 15-120 минут.

Апоптоз - это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец (“апоптотические тельца”), которые тут же фагоцитируются окружающими клетками. Это энергозависимый процесс, посредством которого уда-

ляются нежелательные и дефектные клетки организма. Он играет большую роль в морфогенезе и является механизмом постоянного контроля размеров органов. При снижении апоптоза происходит накопление клеток, пример – опухолевый рост. При увеличении апоптоза наблюдается прогрессивное уменьшение количества клеток в ткани, пример – атрофия.

Таблица 2. Сравнительная характеристика некроза и апоптоза

Признак	Апоптоз	Некроз
Индукция	Активируется физиологическими или патологическими стимулами	Различная в зависимости от повреждающего фактора
Распространенность	Одиночная клетка	Группа клеток
Биохимические изменения	Энергозависимая фрагментация ДНК эндогенными эндонуклеазами. Лизосомы интактные.	Нарушение или прекращение ионного обмена. Из лизосом высвобождаются ферменты.
Распад ДНК	Внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты	Диффузная локализация в некротизированной клетке
Целостность клеточной мембраны	Сохранена	Нарушена
Морфология	Сморщивание клеток и фрагментация с формированием апоптотических телец с уплотненным хроматином	Набухание и лизис клеток
Воспалительный ответ	Нет	Обычно есть
Удаление погибших клеток	Поглощение (фагоцитоз) соседними клетками	Поглощение (фагоцитоз) нейтрофилами и макрофагами

Морфологические проявления апоптоза

Сжатие клетки. Клетка уменьшается в размерах; цитоплазма уплотняется; органеллы, которые выглядят относительно нормальными, располагаются более компактно.

Конденсация хроматина. Хроматин конденсируется по периферии, под мембраной ядра, при этом образуются четко очерченные плотные массы различной формы и размеров. Ядро же может разрываться на два или несколько фрагментов.

Формирование в цитоплазме полостей и апоптотических телец. В апоптотической клетке первоначально формируются глубокие впячивания поверхности с образованием полостей, что приводит к фрагментации клетки и формированию окруженных мембраной апоптотических телец, состоящих из цитоплазмы и плотно расположенных органелл, с или без фрагментов ядра.

Фагоцитоз апоптотических клеток или телец осуществляется окружающими здоровыми клетками, или паренхиматозными, или макрофагами. Апоптотические тельца быстро разрушаются в лизосомах, а окружающие клетки либо мигрируют, либо делятся, чтобы заполнить освободившееся после гибели клетки пространство. Фагоцитоз апоптотических телец макрофагами или другими клетками активируется рецепторами на этих клетках: они захватывают и поглощают апоптотические клетки. Один из таких рецепторов на макрофагах – рецептор витронектина, который является β_3 -интегрином и активирует фагоцитоз апоптотических нейтрофилов.

Апоптоз принимает участие в следующих физиологических и патологических процессах:

1. Запрограммированном разрушении клеток во время эмбриогенеза.
2. Удалении некоторых клеток при пролиферации клеточной популяции.
3. Гибели отдельных клеток в опухолях, в основном при ее регрессии, но также и в активно растущей опухоли.
4. Гибели клеток иммунной системы, как В-, так и Т-лимфоцитов, после истощения запасов цитокинов, а также гибели аутореактивных Т-клеток

при развитии в тимусе.

5. Гибели клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток, например, при отторжении трансплантата и болезни “трансплантат против хозяина”.

6. Повреждения клеток при некоторых вирусных заболеваниях, например, при вирусном гепатите, когда фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени, как тельца Каунсильмана.

7. Гибели клеток при действии различных повреждающих факторов, которые способны вызвать некроз, но действующих в небольших дозах, например, при действии высокой температуры, ионизирующего излучения, противоопухолевых препаратов.

Регуляция апоптоза

- **ингибиторы** включают факторы роста, клеточный матрикс, половые стероиды, некоторые вирусные белки;

- **активаторы** включают недостаток факторов роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикоиды, некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующую радиацию.

При воздействии активаторов или отсутствии ингибиторов происходит активация эндогенных протеаз и эндонуклеаз. Это приводит к разрушению цитоскелета, фрагментации ДНК и нарушению функционирования митохондрий. Клетка сморщивается, но клеточная мембрана остается интактной, однако повреждение ее приводит к активации фагоцитоза. Погибшие клетки распадаются на небольшие, окруженные мембраной, фрагменты, которые обозначаются как апоптотические тельца. Воспалительная реакция на апоптотические клетки не возникает.

Значение апоптоза в развитии организма и патологических процессах

Апоптоз играет важную роль в развитии млекопитающих и в различных патологических процессах. Функционирование *bcl-2* (*Apoptosis regulator Bcl-2*, внутриклеточный белковый фактор, основной представитель

семейства *Bcl-2*. Подавляет апоптоз во многих клеточных системах, включая лимфогематопозитические и нейрональные клетки. Регулирует клеточную смерть, контролируя проницаемость митохондриальной мембраны.) требуется для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, меланоцитов, эпителия кишечника и клеток почек во время развития эмбриона. *bcl-x* (родственный *bcl-2*) необходим для ингибирования смерти клеток в эмбриогенезе, особенно в нервной системе. *Bax* (оказывает противоположное *bcl-2* действие, ускоряет апоптоз) необходим для апоптоза тимоцитов и поддержания жизнеспособности сперматозоидов во время их развития. *p53* (это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. *p53* выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей) является геном супрессии опухолей, поэтому в эмбриогенезе особой роли не играет, но обязательно необходим для супрессии опухолевого роста. Усиленный синтез белка, кодируемого *bcl-2* геном, приводит к подавлению апоптоза и, соответственно, развитию опухолей; данный феномен обнаружен в клетках В-клеточной фолликулярной лимфомы.

Повышенный синтез Fas-лиганда (относится к семейству фактора некроза опухолей, является мембранным белком) может предупреждать отторжение трансплантата. Апоптоз является частью патологического процесса при инфицировании клетки аденовирусами и вирусами гриппа. Ингибирование апоптоза наблюдается при персистировании инфекции, в латентном периоде, а при усиленной репликации аденовирусов, возможно герпесвирусов, наблюдается активация апоптоза, что способствует широкому распространению вируса.

Библиографический список

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
2. Газизов В.З., Жданов С.Л., Бояринцев Л.Е. Физиология, биохимия и иммунология млекопитающих (пушных зверей): учеб. пособие для вузов. Киров: Вятка, 2002. 38 с.
3. Госманов Р.Г., Ибрагимова А.И., Галиулин А.К. Микробиология и иммунология: учеб. пособие. СПб.: Лань, 2013. 240 с.
4. Иммуно- и нанобиотехнология: учеб. пособие для вузов. / Э.Г. Деева, В.А. Галынкин, О.И. Киселев и др. СПб.: Проспект Науки, 2008. 192 с.
5. Сравнительная физиология животных: учеб. для вузов. / А.А. Иванов, О.А. Войнова, Д.А. Ксенофонтов и др. СПб.: Лань, 2015. 416 с.
6. Иммунология / под ред. Е.С. Воронина М.: Колос-Пресс, 2002. 408 с.
7. Кисленко В.Н. Ветеринарная микробиология и иммунология.: учебное пособие. СПб.: Лань, 2012. 358 с.
8. Магер С.Н., Дементьева Е.С. Физиология иммунной системы: учебное пособие. СПб.: Лань, 2014. 192 с.
9. Орлянкин Б.Г., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. Основы противовирусного иммунитета. М.: ЗооВетКнига, 2015. 352 с.
10. Федоров Ю.Н., Клюкина В.И., Романенко М.И. Первичные иммунодефициты животных: иммуногенетическая и клинико-иммунологическая характеристика (обзор) // С.-х. Биология. Сер. Биология животных. 2014. № 4. С. 3-15.
11. Физиология и этология животных / под ред. В.И. Максимова. М.: КолосС, 2012. 604 с.
12. Клинические лабораторные исследования крови. Показатели в норме и при патологии: учебно-методическое / В.В. Черненко, Ю.И. Симонов, Л.Н. Симонова, Черненко Ю.Н. Брянск: Изд-во Брянский ГАУ, 2016. 37 с.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
Иммунопрофилактика и иммунотерапия.....	6
Иммунитет и иммунопатология.....	12
Методы исследования иммунной системы.....	19
Методы иммунокоррекции.....	25
Онтогенез иммунной системы	32
Апоптоз.....	46
Библиографический список.....	51

Учебное издание

Иванов Дмитрий Валерьевич

ИММУНОЛОГИЯ

учебное пособие

для самостоятельной работы

Редактор Павлютина И.П.

Подписано к печати 17.04.2018 г. Формат 60x84 ¹/₁₆.

Бумага офсетная. Усл. п. л. 3,08. Тираж 30 экз. Изд. №5816.

Издательство Брянского государственного аграрного университета
243365 Брянская обл., Выгоничский район, с. Кокино, Брянский ГАУ