

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ТОМСКИЙ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЙ
ИНСТИТУТ- ФИЛИАЛ

С.Н. МАГЕР, Е.С. ДЕМЕНТЬЕВА, О.М. ГОРШКОВА

ФИЗИОЛОГИЯ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Учебное пособие

Новосибирск 2010

УДК 575:636(075.8)

Рецензент: д-р вет. наук, проф. В.В. Храмцов
д-р с.-х. наук, проф. И.И. Клименок
С.Н. Магер Физиология иммунной системы:
Учебное пособие / С.Н. Магер, Е.С. Дементьева,
О.М.Горшкова; Новосиб. гос. аграр. ун-т; Том. с.-х. ин-
т. – Новосибирск, 2010. – 247 с.

В учебном пособии дано понятие иммунной системы, представлены ее структура, специфические и неспецифические механизмы защиты организма от генетически чужеродных структур.

Утверждено и рекомендовано к изданию учебно-методическим советом Института ветеринарной медицины (протокол № 4 от 16.06.2009 г.).

Допущено Министерством сельского хозяйства Российской Федерации в качестве учебного пособия для студентов сельскохозяйственных вузов, обучающихся по специальностям Ветеринария, направлениям подготовки Ветеринарно-санитарная экспертиза, Зоотехния, Биология.

© Магер С.Н., Дементьева Е.С., Горшкова О.М., 2010
© Новосибирский государственный аграрный университет, Томский сельскохозяйственный институт – филиал, 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.....	6
1.1. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	7
1.2. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	13
1.3. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	21
2. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА.....	35
2.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ	36
2.1.1. ЕСТЕСТВЕННЫЕ БАРЬЕРЫ	36
2.1.2. ГУМОРАЛЬНЫЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ	38
2.1.2.1. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА, ПРОПЕРДИН	38
2.1.2.2. ЛИЗОЦИМ, ЛАКТОФЕРРИН И СВЕРЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ.....	50
2.1.2.3. ЦИТОКИНЫ ПРИРОДНОГО ИММУНИТЕТА	50
2.1.3. КЛЕТОЧНЫЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ (СИСТЕМА ФАГОЦИТОВ)	56
2.2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ....	74
2.2.1. ГУМОРАЛЬНЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ	74
2.2.2. КЛЕТОЧНЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ	90
2.2.3. АНТИГЕНЫ	95
2.2.4. АКТИВАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ	99
2.2.5. ЭТАПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА.....	109

2.2.6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ «АНТИГЕН – АНТИТЕЛО», ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ.....	121
3. ВОСПАЛЕНИЕ	133
4. РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА.....	140
4.1. НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА.....	140
4.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА.....	143
4.3. ВЛИЯНИЕ АНТИГЕНА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА.....	149
4.4. ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ПОВТОРНОМ КОНТАКТЕ С АНТИГЕНОМ	153
4.5. ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ.....	156
4.6. ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ	157
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	181
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	234

ВВЕДЕНИЕ

Иммунология официально признана как наука в 1881 г., когда Луи Пастер сделал свой великолепный доклад во французской академии о возможности использования аттенуированных (ослабленных) штаммов микроорганизмов для создания искусственного иммунитета. В настоящее время это наука с огромным потенциалом и арсеналом знаний, которые не только могут, но и должны применяться в практической ветеринарии, поскольку фактически нет заболеваний, в патогенезе которых не были бы затронуты механизмы иммунитета.

«В настоящее время иммунная система рассматривается как система контроля, обеспечивающая индивидуальность и целостность организма» (Л. Йегер, 1990).

Основная роль иммунной системы – отличать генетически чужеродные структуры от собственных, перерабатывать и элиминировать их. Иммунная система контролирует качественное постоянство генетически обусловленного клеточного и гуморального состава организма.

Иммунная система выполняет следующие функции:

- 1) защита организма от внедрения чужеродных клеток и от возникших в организме модифицированных клеток (например, злокачественных);
- 2) уничтожение старых, дефектных и поврежденных собственных клеток, а также клеточных элементов, не соответствующих данной фазе развития организма;
- 3) нейтрализация с последующим удалением всех генетически чужеродных для данного организма высокомолекулярных веществ биологического происхождения (белков, полисахаридов, липополисахаридов и др.);
- 4) продукция разнообразных биологически активных веществ, обладающих широким спектром действия и поддерживающих сложную ответ-

ную реакцию всего организма на внедрение чужеродных клеток, вирусов, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию (цитокинов, ростовых факторов, медиаторов воспаления и пр.); 5) вовлечение для оптимизации реализуемых ею защитных реакций нервной и эндокринной систем.

Иммунная система совместно с нервной и эндокринной системами обеспечивает поддержание постоянства иммунного статуса организма и его приспособление к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды.

1. СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система представлена совокупностью органов, тканей и клеток, деятельность которых обеспечивает иммунитет, механизмы регуляции их деятельности.

Организм животного устойчив ко всему для него генетически чужеродному. Такая устойчивость, или резистентность, организма к воздействию различных повреждающих факторов (как поступающих извне, так и собственных измененных клеток) обусловлена целым рядом защитных механизмов.

Прежде всего, это **механизм неспецифической защиты** (естественная резистентность). Он представлен механическими барьерами кожи и слизистых оболочек, препятствующими проникновению микроорганизмов и других чужеродных факторов внутрь организма. Эти барьеры дополняются деятельностью мерцательного эпителия, свойствами слизи, лизоцима, лактоферина и интерферонов. В случае проникновения генетически чужеродного начала через кожу и слизистые оболочки в их удалении и удалении измененных клеток собственного организма участвуют комплемент, нейтрофилы, другие гранулоциты, макрофаги.

Помимо механизма неспецифической защиты в обеспечении устойчивости к инфекционным и другим чужеродным агентам участвуют **механизмы специфической защиты**. К специфическим механизмам защиты относят гуморальное и клеточное звенья иммунной системы. Специфичность механизма заключается в способности распознавать антиген и сохранять память о нем.

Функционально специфические и неспецифические механизмы тесно связаны. Развитие иммунного ответа невозможно без участия макрофагов, в то же время активность макрофагов регулируется лимфоцитами.

Органы и ткани иммунной системы подразделяются на центральные (первичные) и периферические (вторичные). Первичные лимфоидные органы служат местом развития лимфоцитов. Здесь лимфоциты дифференцируются из стволовых клеток, размножаются и созревают в функциональные клетки. Во вторичных лимфоидных органах лимфоциты «работают», т. е. обезвреживают антигены.

1.1. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

К центральным органам иммунной системы относятся красный костный мозг, тимус (вилочковая железа), фабрициева бурса (у птиц) и лимфатические узлы кишечника (у млекопитающих); в период внутриутробного (антенатального) развития - печень.

Все клетки иммунной системы происходят из гемопоэтических (кроветворных) стволовых клеток красного костного мозга и печени (у плодов), которые затем дифференцируются. Главными клетками иммунной си-

стемы являются лимфоциты. В центральных органах иммунной системы происходит созревание лимфоцитов.

Вилочковая железа (тимус). В тимусе происходит дифференцировка клеток-предшественниц Т-лимфоцитов и превращение их в зрелые Т-лимфоциты. Часть созревающих Т-лимфоцитов направлена против собственных антигенов. Регулируют дифференцировку и функции Т-лимфоцитов вырабатываемые здесь же гормоны (например, тимозин).

Вилочковая железа состоит из множества мелких долек, в каждой из которых можно различить корковый и мозговой слои. Корковый слой густо заполнен лимфоцитами, на которые воздействуют «тимические факторы», выделяемые эпителиальными клетками этого слоя, – факторы, играющие важную роль в дифференцировке Т-лимфоцитов. Лимфоциты коркового слоя характеризуются выраженным анизоцитозом (различием в размерах). Большие лимфоциты находятся преимущественно во внешней зоне коры, где они продолжают пролиферировать. Во внутренней зоне коры сосредоточено множество малых лимфоцитов, несущих Т-клеточные антигены. Большая часть из них погибает еще в вилочковой железе.

В мозговом слое содержится меньшее количество, но уже зрелых Т-лимфоцитов, покидающих вилочковую железу и включающихся в циркуляцию. В вилочковой железе существует барьер между циркулирующей кровью и корковым слоем, аналогичный гематоэнцефалическому барьеру, вследствие чего в контакт с антигеном вступают только клетки мозгового слоя.

Закладка тимуса происходит в период внутриутробного развития. Установлено, что первый идентифицированный лимфоидный орган – тимус – появляется у плодов на 42-е сутки развития. Дифференцировка тимуса

происходит также в плодный период, и он приобретает выраженное дольчатое строение, подразделяясь на зоны: в корковой зоне содержатся тимоциты, в мозговой зоне - эпителиальные структуры (тельца Гассалья).

У эмбрионов овец тимус, содержащий лимфоциты, формируется на 40-е сутки суягности (1980). У плодов свиней, как и коров, первый идентифицированный лимфоидный орган - тимус. У 28-суточного плода тимус содержит несколько крупных клеток лимфоидного ряда, а к 42-м суткам - скопление преимущественно больших лимфоцитов. В тимусе 52-суточного плода различимы кора и медуллярный слой. В медулле на 64-е сутки появляются тельца Гассалья. И уже на 77-е сутки строение тимуса такое же, как у новорожденного животного. У плодов кроликов тимус также является первым морфологически оформленным органом лимфоидной системы.

Тимус имеется у всех позвоночных животных. В эмбриогенезе он закладывается раньше других лимфоидных органов. У новорожденного тимус уже полностью развит, а его масса составляет 0,59 % массы тела. Закладка тимуса происходит достаточно рано (например, у крупного рогатого скота на 25-27-е сутки) в виде трубчатых выпячиваний энтодермы третьего-четвертого жаберных карманов головной кишки. Роль тимуса была убедительно показана при изучении заболевания, получившего название «синдром ДиДжорджи (DiGeorge)», при котором генетически детерминированное недоразвитие этого органа приводит к отсутствию одной из популяций лимфоцитов, Т-лимфоцитов. При таком врожденном иммунодефиците проявлялась повышенная чувствительность к вирусным, грибным и некоторым бактериальным инфекциям.

Максимального развития тимус достигает к концу подсосного периода (у телят 2-месячного возраста его

масса 1050 г). Вместе с тем объективные данные свидетельствуют об очень быстрой его возрастной инволюции, т. е. об утрате тимуса с возрастом. В течение первых лет жизни ежегодно теряется по 3 % истинно тимической ткани, которая постепенно замещается жировой и соединительной тканями. Соответственно снижается и продукция Т-лимфоцитов. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов у приматов, например, сохраняется до двух лет, а затем быстро падает. У мыши к 24-месячному возрасту продукция Т-клеток составляет 0,7 % уровня их продукции у новорожденной мыши, т. е. происходит почти полная редукция тимуса: теряется и структура, и его функция. Однако следует отметить, что количество Т-лимфоцитов в циркуляции сохраняется на достигнутом уровне. Дело в том, что значительную часть популяции Т-лимфоцитов составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении, и поэтому численность Т-клеток поддерживается во взрослом организме и при отсутствии тимуса. Более того, зрелые Т-лимфоциты подвергаются так называемой клональной экспансии, т. е. избирательной пролиферации в ответ на встречу со своим антигеном, за счет чего их численность возрастает. После создания пула периферических Т-лимфоцитов утрата тимуса уже не приводит к катастрофическому снижению иммунитета. В пользу этого говорят результаты иммунологического обследования мышей, перенесших тимэктомию.

Из всех органов иммунной системы только для тимуса характерна возрастная инволюция. Костный мозг не претерпевает подобных возрастных изменений, если не считать накопления жировых отложений. Не подвержены возрастной инволюции ни селезенка, ни лимфатические узлы. С возрастом дифференцировка гранулоцитов и моноцитов даже усиливается, повышается количе-

ство естественных киллеров - больших гранулярных лимфоцитов вне зависимости от тимуса. Можно заключить, что в организме сохраняется воспроизводство всех остальных иммунокомпетентных клеток, которые не являются долгоживущими, выполняют функции эффекторов и тратятся постоянно в борьбе с болезнетворными микроорганизмами. В отличие от этого необходимость в генерации новых Т-лимфоцитов с возрастом снижается. Первичные контакты с инфекционными агентами происходят в основном в первые годы жизни, когда и формируются Т-клетки памяти. Т-лимфоциты памяти у людей живут более 20 лет. В дальнейшем возможность поступления новых патогенов снижается, и содержание организмом целого тимуса с его энергетической емкостью становится нецелесообразным. Тимус подвергается инволюции к тому периоду жизни, когда этот орган становится ненужным, так как остаются долгоживущие Т-клетки памяти. При наличии такого клона организму не страшна встреча с болезнетворным агентом: тут же распознаются «запомнившиеся» антигены, вырабатываются сигналы клональной экспансии (пролиферации), активации, и клетки начнут выполнять свои защитные функции, что ведет к элиминации возбудителя и нейтрализации его токсинов.

При отсутствии тимуса его функции могут частично выполнять участки лимфоидных тканей, где созревают Т-лимфоциты. Наиболее ярким примером механизма компенсации функций отсутствующих Т-лимфоцитов могут служить так называемые голые (nude) мыши. У таких мышей имеется сочетание двух генетических дефектов: дефекта эпителия кожи, ведущего к отсутствию волосяного покрова, и недоразвития тимуса, ведущего к отсутствию Т-лимфоцитов. У них компенсаторно повышено количество естественных киллеров, которые

способны продуцировать и секретировать один из важнейших защитных цитокинов - гамма-интерферон. При наличии в организме Т-лимфоциты являются основными продуцентами гамма-интерферона, но при их отсутствии эту важную защитную функцию берут на себя другие клетки - естественные киллеры, развитие которых протекает без участия тимуса.

Костный мозг. Здесь происходят размножение и одновременно раннее, антиген-зависимое созревание и дифференцировка (приобретение характерных морфологических и функциональных свойств) лимфоцитов. Уменьшение количества стволовых клеток костного мозга и нарушение их дифференцировки приводят к иммунодефицитам.

Не являясь непосредственно лимфоидным органом, красный костный мозг, принадлежит к органной иммунной системе. С одной стороны, он поставляет все клетки-предшественники для различных популяций лимфоцитов и макрофагов, а с другой - в костном мозге протекают специфические иммунные реакции, связанные, например, с синтезом антител. Этот процесс происходит следующим образом. Через несколько дней после начала вторичного иммунного ответа обнаруживается миграция активированных В-клеток памяти в костный мозг, где они и созревают в плазматические клетки. Хотя костному мозгу и не придают большого значения как месту синтеза антител, тем не менее он служит основным источником сывороточных иммуноглобулинов. Костный мозг в отличие от периферической лимфоидной ткани на антиген реагирует медленно, однако ответ более продолжительный и сопровождается более эффективной продукцией антител при последующем контакте с антигеном. Лимфоциты составляют примерно около 20 % всех клеток костного мозга.

Костный мозг дает начало всем росткам кроветворения: из единой стволовой полипотентной клетки костного мозга происходят эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, моноциты и лимфоциты. Из стволовых клеток костного мозга путем различных превращений образуются Т- и В-лимфоциты. Красный костный мозг первоначально занимает и трубчатые, и плоские кости, но в процессе развития организма детеныша он замещается желтым костным мозгом, причем полностью этот процесс завершается к моменту полового созревания. После этого красный костный мозг остается только в плоских костях.

Фабрициева бурса (сумка) у птиц также относится к центральным органам иммунной системы. Она является дивертикулом клоаки у птиц, где поселяются стволовые клетки. Здесь они созревают и дифференцируются в В-лимфоциты (называемые бурсозависимыми). У млекопитающих созревание В-лимфоцитов осуществляется в лимфатических узлах кишечника.

В- и Т-лимфоциты от центральных органов переносятся кровью к периферическим органам иммунной системы. Т-лимфоциты в дальнейшем формируют клеточный иммунитет, а В-лимфоциты - гуморальный.

В фабрициевой бурсе формируются В-лимфоциты аналогично тому, как в вилочковой железе созревают Т-лимфоциты.

1.2. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В периферические органы иммунной системы поступают зрелые лимфоциты – это лимфоузлы, селезенка, лимфатические фолликулы по ходу пищеварительного тракта.

Эти органы связаны между собой кровеносными и лимфатическими сосудами. Перемещаясь по сосудам, В- и Т-лимфоциты получают информацию об антигене, контактируя с ним, и передают ее во все органы иммунной системы, где они пролиферируют и дифференцируются, превращаясь в иммунокомпетентные клетки.

Селезенка. Задерживает и уничтожает антигены, циркулирующие в крови. Лимфоидная ткань селезенки представлена островками белой пульпы, которые, подобно лимфоузлам, имеют фолликулярное строение и разделены на В- и Т-зависимые зоны.

Селезенка заселяется лимфоцитами в поздний эмбриональный период и сразу после рождения. Структурно выраженная селезенка выявлена у плодов крупного рогатого скота 55-суточного возраста, а дифференцирование красной и белой пульпы происходит между 80-ми и 100-ми сутками.

В селезенке свиней с 51-х суток утробного развития наблюдается интенсивный экстрамедуллярный гемопоэз: присутствуют ретикулярные клетки. Между 70-ми и 100-ми сутками происходит дифференциация на красную и белую пульпу. Ретикулярные клетки содержат вакуоли и эндоплазматический ретикулум.

Лимфоциты накапливаются в периваскулярных пространствах и являются предшественниками белой пульпы селезенки. В белой пульпе различают тимусзависимые и тимуснезависимые зоны, которые заселяются соответственно Т- и В-лимфоцитами. Т-клетки располагаются преимущественно в периартериальных областях, а В-клетки - в лимфоидных муфтах и фолликулах. Антигены с током крови достигают селезенки, фиксируются в дендритных клетках и в маргинальной зоне, откуда они транспортируются в белую пульпу и расположенные в ней центры размножения. Эти антигены индуци-

руют образование лимфобластов в тимусзависимой зоне селезенки, а в тимуснезависимой зоне происходит пролиферация лимфоцитов и образование плазматических клеток.

Селезенка осуществляет контроль за цитологическим составом крови, удаляя из кровотока утратившие функциональную активность эритроциты и лейкоциты, а также образует новые лимфоциты в ответ на занесенные кровотоком чужеродные антигены, особенно корпускулярные.

Селезенка впервые как самостоятельный орган появляется у рыб. В эмбриогенезе развивается из мезенхимы в дорсальной части брыжейки. Вначале в ней происходит образование эритроцитов и гранулоцитов. Позднее из центральных органов кроветворения в селезенку вселяются лимфоциты. У новорожденных (у крупного рогатого скота) масса селезенки составляет около 0,15-0,19 % массы тела. Селезенка участвует в защите организма, а в связи с тем, что она состоит из ретикулярной и лимфоидной тканей, выполняет функции кроветворения. В организме созданы благоприятные условия для компенсации функции селезенки за счет других отделов ретикулоэндотелиальной системы в случае спленэктомии. Ее деятельность в филогенезе претерпевает определенные изменения. У птиц селезенка выполняет только функцию кроветворения, (продукция лимфоцитов и моноцитов). У млекопитающих, кроме кроветворения селезенка участвует в иммунологических реакциях организма за счет того, что эндотелиальные клетки способны захватывать чужеродные частицы и электроотрицательные коллоиды.

Лимфатические узлы относятся к периферическим органам иммунной системы. Они состоят из заключенной в капсулу паренхимы, содержащей ретикулярную

строму и большое число подвижных клеток: лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов.

Лимфатические узлы расположены по ходу лимфатических сосудов, задерживают антигены и предотвращают их распространение. В паренхиме лимфоузла различают корковое и мозговое вещество. Корковое вещество - В-зависимая зона (содержит лимфатические фолликулы, состоящие в основном из В-лимфоцитов); паракортикальная зона - Т-зависимая зона (Т-лимфоциты расположены преимущественно в паракортикальной зоне).

Ретикулярные клетки лимфатических узлов образуют синусы, фильтрующие лимфу, которая дренирует ткани организма и может содержать чужеродные антигены. Корковый слой густо заселен лимфоцитами. В коре, в свою очередь, также выделяют внешнюю и внутреннюю зоны. Лимфоидные фолликулы и зародышевые центры имеются только во внешней коре и содержат большое количество делящихся лимфоидных клеток, лимфобластов и средних лимфоцитов (в том числе одиночных Т-лимфоцитов) и плазматических клеток (рис. 1).

У крупного рогатого скота в эмбриональный период надвыменный лимфатический узел и узел коленной складки представлены небольшими узелками, окруженными студенистой плотной массой. Постепенно они приобретают рыхлую, а затем упругую консистенцию и ко времени рождения формируются полностью. В них содержатся фолликулы, лимфоциты и миелоциты. У эмбрионов коз поверхностные региональные лимфатические узлы закладываются также в форме прозрачных студенистых пузырьков в первой половине суягности; к 75-м суткам развития они морфологически оформляются. У 120-суточных плодов уже развита капсула, различаются трабекулы и фолликулы некоторых узлов.

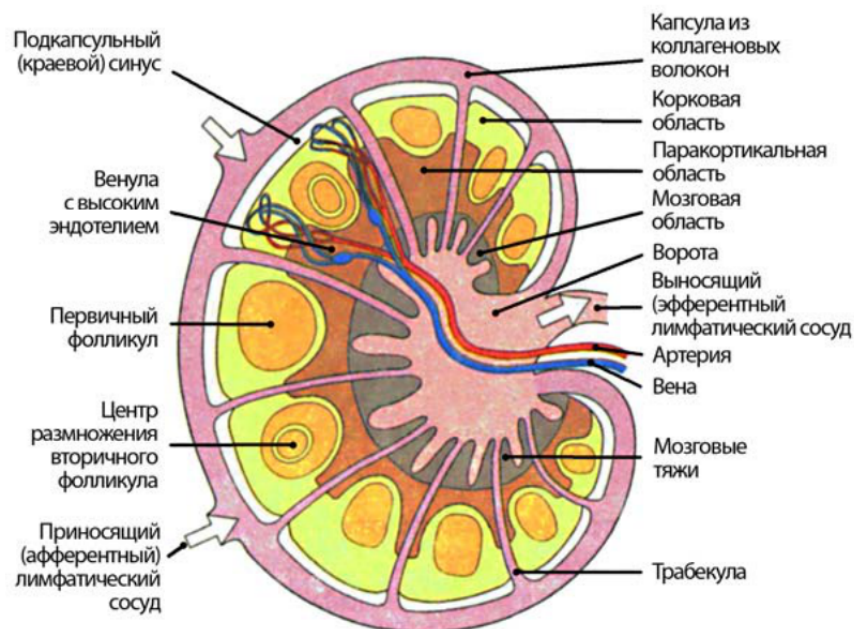


Рис. 1. Схема строения лимфоузла

Под капсулой, выстланной коллагеновыми волокнами, находится подкапсульный синус, выстланный эндотелием и макрофагами. По приносящим лимфатическим сосудам из межклеточного пространства окружающих тканей и смежных лимфоузлов в него поступают лимфоциты и антигены. Кортикальная область заполнена в основном В-клетками, образующими первичные, а чаще всего вторичные (т. е. имеющие центр размножения) фолликулы. Паракортикальная область содержит главным образом Т-клетки. Каждый лимфоузел снабжен собственными артерией и веной. Поступление лимфоцитов из кровотока происходит в паракортикальной области по функционально специализированным венулам с высоким эндотелием (ВЭВ). В мозговой области содержится не только большая часть плазматических клеток лимфоузла, но также Т- и В-клетки, образующие тяжи лимфоидной ткани. Лимфоциты покидают лимфоузел через выносящий лимфатический сосуд. (А. Ройт и соавт., 2000)

Периферические и глубокие лимфатические узлы у плодов свиней представляют собой систему синусов, покрытых плоскими клетками; на 51-е сутки развития доминируют гисторетикулярные клетки; разбросанные лимфоциты обнаруживаются на 64-е сутки развития.

Действие иммунных механизмов базируется на реакциях двух типов - клеточных и гуморальных. Клеточные реакции обеспечивают защиту организма от внутриклеточных и грибных инфекций, внутриклеточных паразитов и опухолевых клеток, тогда как гуморальные направлены прежде всего против внеклеточных бактерий и вирусов. В клеточных реакциях участвуют тимусзависимые (Т-клетки), а в гуморальных - тимуснезависимые (В-клетки). Кроме лимфоцитов в иммунных реакциях участвуют вспомогательные клетки: макрофаги, моноциты, которые захватывают антиген, перерабатывают его и осуществляют презентацию лимфоцитам, а также влияют на процессы созревания лимфоцитов и поддерживают (в качестве клеток-эффекторов) реакции иммунологической защиты.

В зависимости от вида антигенного воздействия изменения могут возникнуть в различных зонах лимфатического узла. При реакции клеточного типа во внутренней (паракортикальной) зоне лимфатического узла уже в течение суток можно обнаружить бластные клетки, а пролиферация Т-клеток продолжается несколько суток. Если же антигены вызывают иммунную реакцию гуморального типа, то морфологически значимые изменения происходят во внешней (тимусзависимой) области коры. Тогда антиген, накапливаясь на ретикулярных клетках лимфоидного фолликула, индуцирует пролиферацию в зародышевых центрах, и через несколько суток начинается миграция плазматических клеток из корковой зоны в мозговую.

Лимфоциты поступают в лимфатический узел по афферентным лимфатическим сосудам, проникая через стенки посткапиллярных венул с так называемым высоким эндотелием. На эндотелиальных клетках, выстилающих эти венулы, располагаются специальные рецепторы, направляющие соответствующую популяцию лимфоцитов в лимфатический узел. Перемещение лимфоцитов между тканями, кровеносным руслом и лимфатическими узлами позволяет антигенчувствительным клеткам обнаружить антиген и скапливаться в местах протекания иммунной реакции, а распространение по организму клеток памяти и их потомков позволяет лимфоидной системе организовать генерализованный иммунный ответ. Уже через 24 ч после того как антиген оказывается в лимфатическом узле или селезенке, реагирующие на него клетки из циркулирующего пула лимфоцитов скапливаются в месте локализации антигена, интенсивно пролиферируют, и из лимфатического узла через 3 суток выходят активированные бластные клетки.

Лимфоидная ткань пищеварительного тракта и органов дыхания. К периферическим органам иммунной системы также относятся лимфоидная ткань пищеварительного тракта (миндалины глотки, пейеровы бляшки и солитарные фолликулы кишечника) и лимфоидная ткань органов дыхания (гортань, трахея, бронхи, легкие). Как известно, органы дыхания и пищеварительный тракт служат главными «входными воротами» для антигенов, содержащиеся там многочисленные лимфатические фолликулы сходны по строению с таковыми селезенки и лимфатических узлов.

Лимфатические фолликулы также разделены на В- и Т-зависимые зоны. Большое количество лимфоцитов

находится в собственной слизистой оболочке и среди клеток эпителия тонкого и толстого отделов кишечника.

Печень. В эмбриональный период в печени происходит образование форменных элементов крови, в том числе Т- и В-лимфоцитов. В постэмбриональный период в печени локализованы особые популяции лимфоцитов, «обслуживающие» в качестве лимфоидного барьера кровь воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества. В печени также находится около 50% тканевых макрофагов, которые в синусоидах печени, так же как и в синусоидах селезенки, фагоцитируют и расщепляют иммунные комплексы, приносимые в печень стареющими эритроцитами.

Большой сальник. В настоящее время сформировалось представление о большом сальнике как об иммунокомпетентном органе, содержащем большое количество лимфоидных узелков. В ретикулярной ткани лимфоидных узелков большого сальника белых крыс макрофаги, малые и средние лимфоциты, гистиоциты и постоянно, во все возрастные периоды, обнаруживаются тканевые базофилы.

Кожа. Кожа для антигенов, в том числе и для микроорганизмов, - не только механический барьер, она имеет ряд механизмов для их уничтожения. Бактерицидность кожи в значительной мере зависит от ее среды, связанной с выделением потовыми и сальными железами молочной и низкомолекулярных ненасыщенных жирных кислот, а также от наличия в коже комплемента, лизоцима, ферментов и других факторов неспецифической защиты.

В коже имеется собственная ткань, в состав которой входят эпидермальные клетки, способные как к представлению антигена Т- и В-лимфоцитам, так и к медиаторной активации Т- и В-лимфоцитов, а тем самым и к

осуществлению иммунного ответа. Особое значение в функциях лимфоидной ткани кожи имеют кератиноциты, клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) и эпидермотропные Т-клетки.

1.3. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Клетками иммунной системы являются лимфоциты (главные клетки иммунной системы) и фагоциты.

Лимфоциты. Это незернистые лейкоциты, развивающиеся из лимфоидных стволовых клеток (рис. 2). Они обладают уникальным свойством - способностью распознавать антиген. Лимфоциты подразделяют на В-, Т-лимфоциты и нулевые клетки. Т-лимфоциты составляют 70-80 %, В-лимфоциты – 10-15 %, а оставшиеся лимфоциты, называемые нулевыми клетками (NK-лимфоцитами), - около 10 % лимфоцитов крови.

Под световым микроскопом все лимфоциты выглядят одинаково. Их можно отличить друг от друга *по антигенам клеточной поверхности*, которые выявляются с помощью моноклональных антител, меченных флуоресцентными красителями, и *функциям* (рис. 3).

Выявленные с помощью моноклональных антител антигены клеточной поверхности называют *кластерами дифференцировки* и обозначают буквами CD (кластер дифференцировки) и нумеруют: CD1 - Т-лимфоциты коркового вещества тимуса; CD2 - Т- и NK-лимфоциты; CD3 - Т-лимфоциты; CD4 - Т-лимфоциты, моноциты; CD5 - Т- и В-лимфоциты и т. д.

Т-лимфоциты участвуют в реакциях клеточного иммунитета: аллергических реакциях замедленного типа, реакции отторжения трансплантата и др., обеспечивают противоопухолевый иммунитет. Популяция Т-лимфоцитов включает две субпопуляции: лимфоциты CD4 - Т-хелперы и лимфоциты CD8 – цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры и Т-супрессоры. Помимо этого существуют 2 типа Т-хелперов: Тх1 и Тх2.

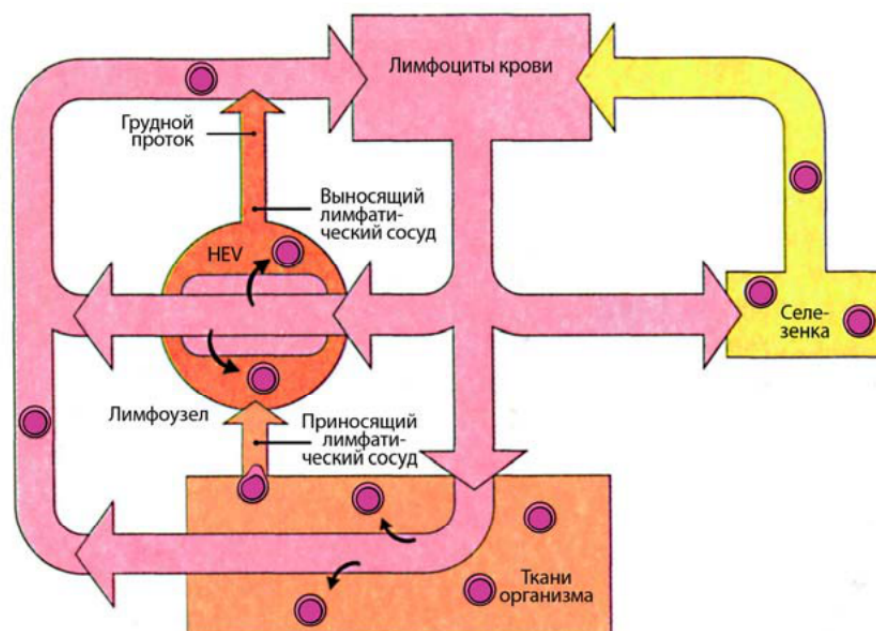


Рис. 2. Циркуляция лимфоцитов в организме

Лимфоциты из кровотока проникают в лимфоузлы и в ЛТС через специализированный высокий эндотелий посткапиллярных венул (ВЭВ); затем они покидают лимфоидную ткань по выносящим лимфатическим сосудам и, пройдя сквозь другие лимфоузлы, возвращаются в кровоток по грудному протоку, впадающему в краниальную полую вену (в левую подключичную вену у человека). В селезенке лимфоциты входят в белую пульпу через краевые зоны; затем, попав в синусоиды красной пульпы, покидают орган через селезеночную вену. (А. Ройт и соавт., 2000)

В-лимфоциты способны вырабатывать антитела к разным антигенам и являются основными эффекторами гуморального иммунитета, т. е. ответственны за гуморальный иммунный ответ.

От других клеток их отличает наличие иммуноглобулинов (в основном иммуноглобулины IgD и IgM) на клеточной мембране, которые служат специфическими рецепторами для антигенов.

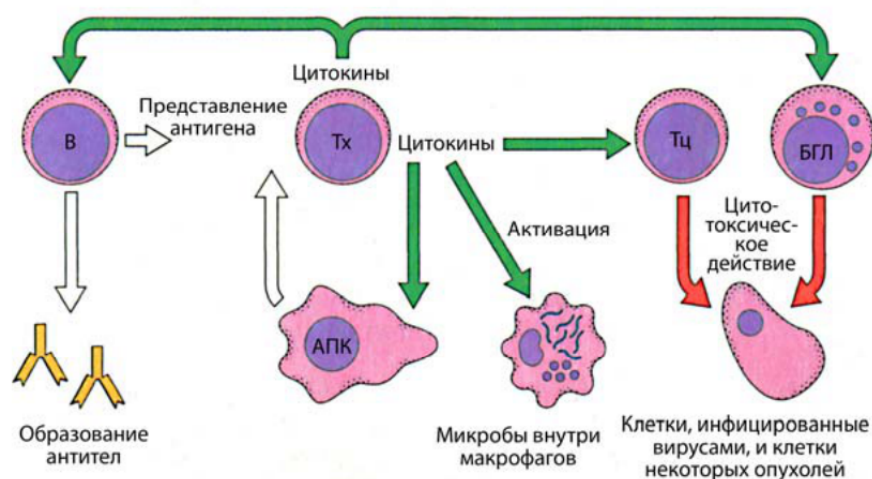


Рис. 3. Основные функции лимфоцитов

В-клетки образуют антитела, а Т-хелперные (Тх) клетки – цитокины, регулирующие иммунный ответ. В стимуляции Тх для синтеза цитокинов участвуют клетки, презентующие антиген (АПК) и выполняющие ту же функцию В-клетки. Активированные макрофаги приобретают способность уничтожать поглощенные ими микробы. Цитотоксические Т-лимфоциты (Тц) и большие зернистые (гранулярные) лимфоциты (БГЛ) могут распознавать и уничтожать клетки-мишени самого организма. (А. Ройт и соавт., 2000)

В 70-х годах внимание исследователей привлекли лимфоциты периферической крови, которые не имеют мембранных структур, типичных для Т- и В- лимфоци-

тов, но обладают комплементзависимой цитотоксической активностью по отношению к клеткам-мишеням, покрытым антителами. Лимфоциты с подобной характеристикой получили название ноль(0)-лимфоцитов. В пределах фракции 0-лимфоцитов выделяют L-клетки и К-клетки. L-клетки выделены только у человека.

Нулевые клетки (большие гранулярные лимфоциты) имеют ряд морфологических особенностей: они несколько крупнее В- и Т-лимфоцитов, имеют бобовидное ядро. По функциональным характеристикам нулевые клетки отличаются от В- и Т-лимфоцитов тем, что распознают антиген без ограничения по главному комплексу гистосовместимости (МНС) и не образуют клетки памяти.

Одна из разновидностей нулевых клеток - *НК-лимфоциты*, или ЕК-клетки (натуральные, или естественные, киллеры). На их поверхности есть *рецепторы* к *Fc-фрагменту иммуноглобулинов*, благодаря чему они могут присоединяться к покрытым антителами клеткам-мишеням и разрушать их. Это явление получило название *антителозависимой клеточной цитотоксичности*. НК-лимфоциты могут разрушать клетки-мишени, например опухолевые или инфицированные вирусами, и без участия антител.

НК-клетки способны оказывать цитотоксическое действие без сенсibilизации. НК-клетки (естественные киллеры), в отличие от К-клеток могут проявлять цитотоксическое действие и в отсутствие специфических антител. Биологическое действие НК-клетки связано с контролем раннего опухолевого развития. НК-клетки обладают цитотоксической активностью по отношению к различным опухолевым клеткам, а также к клеткам, инфицированным вирусными или микробными агента-

ми. Благодаря этому NK могут играть важную роль в устойчивости организма ко многим заболеваниям.

К-лимфоциты - интактные лимфоциты, разрушающие в отсутствие комплемента клетки-мишени, покрытые антителами. Антителозависимая цитотоксичность К-клетки проявляется против некоторых опухолевых клеток, аллогенных и аутогенных лимфоцитов.

Специфичность цитотоксического эффекта К-клеток в отличие от специфичности Т-киллеров определяется не их собственными функциональными свойствами, а специфичностью антител, покрывающих клетки-мишени. Антитела, обеспечивающие цитотоксическое действие К-клеток, относятся ко всем четырем субклассам IgG; из них наиболее активны IgG 1, 3 и 2. Антитела класса М, А и Е с К-клетками не реагируют. К-клетки продуцируют в присутствии иммунных комплексов фактор, подавляющий миграцию лимфоцитов. Цитотоксический потенциал К-клеток очень высок: одна клетка может лизировать не менее 10 клеток-мишеней. После контакта с К-лимфоцитами гибель клетки-мишени происходит в течение 15 мин.

Фагоциты. К фагоцитам относят макрофаги, моноциты, гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) (рис. 4). Они мигрируют в очаг воспаления, проникая в ткани сквозь стенки капилляров, поглощают и переваривают антиген.

Макрофаги и моноциты. Клетки - предшественницы макрофагов - моноциты, выйдя из костного мозга, в течение нескольких суток циркулируют в крови, а затем мигрируют в ткани (рис. 5). Роль макрофагов в иммунитете исключительно важна - они обеспечивают фагоцитоз, переработку и презентацию антигена Т-лимфоцитам. Макрофаги вырабатывают ферменты, некоторые белки, кислородные радикалы, простагландины и лей-

котриены, цитокины (интерлейкины-1, -6; фактор некроза опухолей и др.).

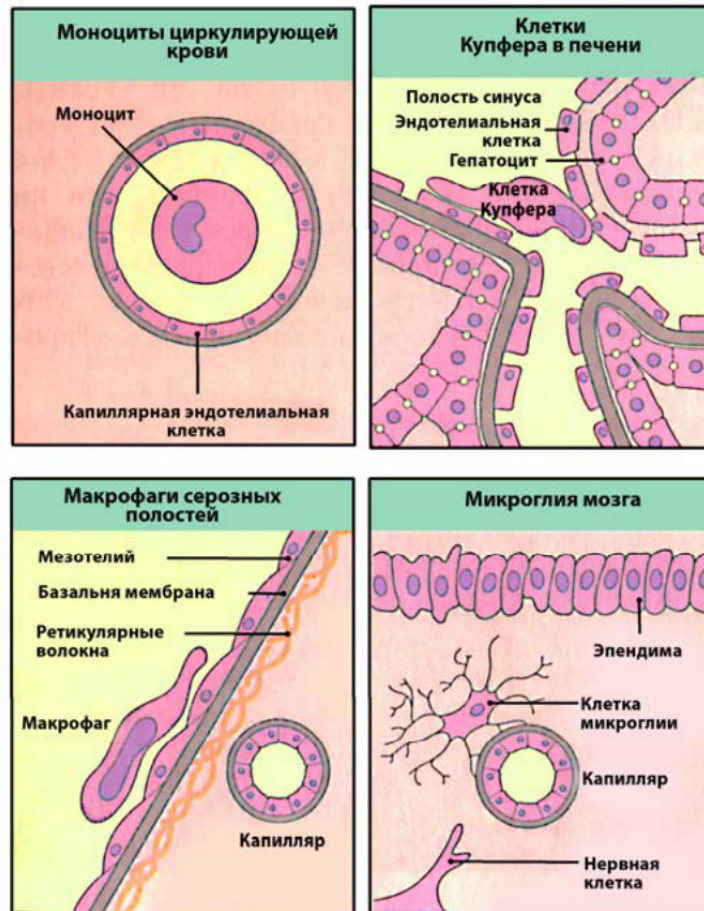
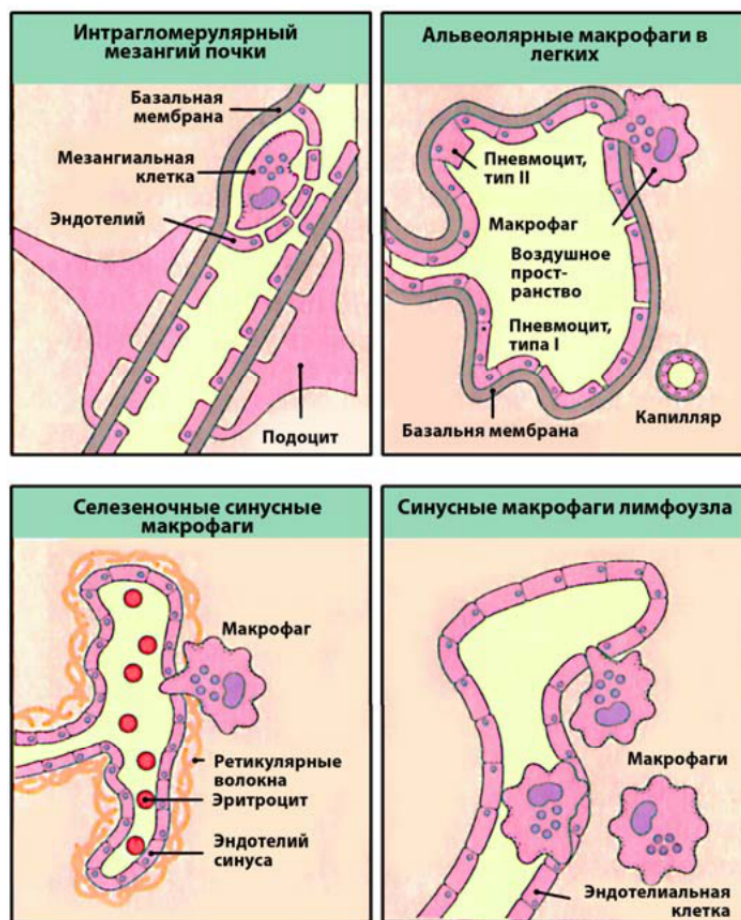


Рис. 4. Система мононуклеарных фагоцитов

В систему мононуклеарных моноцитов входят моноциты крови, оседлые фагоциты тканей и макрофаги, прикрепленные к эндотелиальной выстилке кровеносных капилляров. Оседлые макрофаги печени известны как клетки Купфера, в то же время при локализации в почках они названы интрагломерулярными мезангиальными клетками.



Альвеолярные макрофаги и фагоциты серозных полостей (например, перитонеальные) относятся к «блуждающим». Мозговая микроглия – это клетки, проникшие в нервную ткань в момент рождения и дифференцировавшиеся в фиксированные фагоциты. (Реальные соотношения размеров клеток на схеме не соблюдены.) (А. Ройт и соавт., 2000)

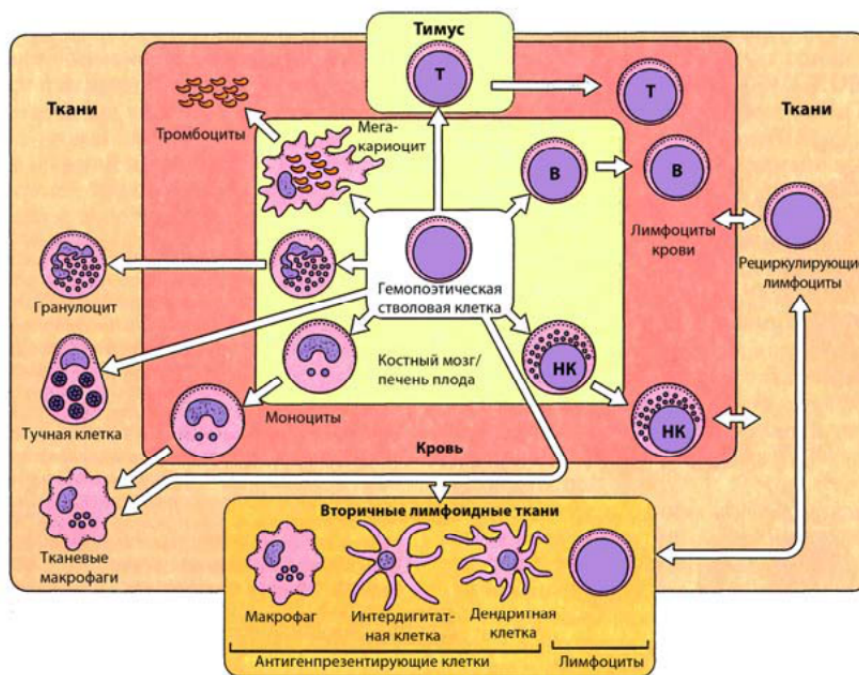


Рис. 5. Происхождение клеток иммунной системы

Все изображенные на рисунке клетки происходят от гемопоэтической стволовой клетки. Тромбоциты, продуцируемые мегакариоцитами, поступают в кровоток. Гранулоциты и моноциты мигрируют из кровотока в ткани. Тучные клетки присутствуют во всех тканях. В-клетки у млекопитающих созревают в печени плода и костном мозге, а Т-клетки в тимусе. Местом образования больших гранулярных лимфоцитов, обладающих активностью нормальных киллеров (НК), служит, вероятно, костный мозг. Лимфоциты мигрируют из кровотока, проходят через вторичные лимфоидные ткани и вновь поступают в кровоток. Роль антигенпрезентирующих клеток во вторичных лимфоидных тканях выполняют интердигитальные и дендритные клетки. (А. Ройт и соавт., 2000)

Моноциты являются также предшественниками клеток Лангерганса, клеток микроглии и других, способных к переработке и представлению антигена. В отличие от В- и Т-лимфоцитов макрофаги и моноциты не способны к специфическому распознаванию антигена.

Нейтрофилы. Основная функция - фагоцитоз. Действие нейтрофилов, как и макрофагов, неспецифично.

Эозинофилы. Игрют важную роль в защите от гельминтов и простейших. Они обезвреживают и разрушают токсины белкового происхождения, чужеродные белки. По свойствам сходны с нейтрофилами, но обладают меньшей фагоцитарной активностью. В норме эозинофилы угнетают воспаление.

Контрольные вопросы:

1. Перечислите центральные органы иммунной системы.
2. Какие органы иммунной системы относят к периферическим?
3. Какие основные функции в иммунной системе имеет костный мозг?
4. В чем состоят функции кожи в иммунной системе?
5. Перечислите клетки, осуществляющие иммунный ответ.
6. Назовите функции Т-, В- и НК-клеток.
7. В чем состоят функции макрофагов и моноцитов?
8. Какие клетки осуществляют презентацию антигена?
9. Какие клетки осуществляют фагоцитоз?

2. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

В настоящее время общепринятым является представление о том, что в организме человека и животных существует единая нейроэндокринно-иммунная система регуляции, которая выполняет всеобъемлющую функцию по координации деятельности всех органов и систем как единого целого, обеспечивая адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды. Результатом этого является сохранение гомеостаза, который необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности организма и его резистентности.

Под **резистентностью** (лат. *resistentia* сопротивление, противодействие) понимают устойчивость организма к действию физических, химических и биологических агентов, способных вызвать патологическое состояние. Термины «резистентность» и «иммунитет» идентичны (невосприимчивость, устойчивость к чему-либо). Но под иммунитетом чаще понимают устойчивость живых организмов к воздействию биологических факторов как способ защиты внутреннего постоянства организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетически чужеродной информации (Р.В. Петров, 1981). 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.

В процессе эволюции в живых организмах возникли три основные системы резистентности: конституциональная, фагоцитарная и лимфоидная.

К **неспецифическим (естественным) факторам резистентности** относят конституциональные факторы и фагоцитирующие клетки, обусловленные врожденными биологическими особенностями и передающиеся по наследству, а лимфоидную систему принято называть специфической иммунной системой, ответственной за проявление у животных и человека приобретаемого в течение жизни индивидуального специфического иммунитета, не передающегося по наследству. Если говорить точнее, то лимфоидная система тоже наследуема, но в ней наследуется лишь способность создавать специфический иммунитет, а не сама устойчивость как таковая.

Конституциональная система резистентности (клеточная мембрана, эпителиальные и эндотелиальные покровы, фитонциды, лизоцим, интерферон, комплемент и др.), являясь самой древней по происхождению, включает в себя механические и химические факторы защиты. Она присуща всем живым организмам – от одноклеточных до позвоночных. Конституциональные факторы резистентности возникли в результате мутаций и наследственного закрепления молекулярного устройства организма, препятствующего взаимодействию с неблагоприятными для организма экологическими, физиологическими и химическими агентами.

Растениям, бактериям, простейшим, грибам, которыми в общей сложности создается около 90 % всей земной биомассы, присуща только конституциональная система резистентности.

К механическим факторам защиты относятся: у одноклеточных – мембрана клеток, оболочка спор, капсул; у растений – откладывание лигнина в клеточных стенках, наличие кутина, покрывающего эпидермис, образование раневой эпидермы на поверхности поврежденных растений; у животных – эпителиальные барьеры, при нарушении которых открываются «ворота инфекции».

Химические факторы конституциональной системы многообразны. У одноклеточных – токсины, ферменты, границы между которыми крайне условны и направлены на разрушение механизмов конституциональной обороны других организмов, в частности клеточных мембран. Некоторые из химических факторов защиты одноклеточных друг от друга (антибиотики) выделены и используются человеком для своей защиты и защиты животных от возбудителей инфекций (Е.С. Воронин и соавт., 2002).

У беспозвоночных и позвоночных животных в дополнение к конституциональной появилась фагоцитарная защита – фагоцитоз чужеродных агентов с участием нейтрофилов и макрофагов, трансформирующихся из моноцитов крови, которые задерживаются в тканях (макрофаги печени, легких, нервной системы и т.д.).

У позвоночных животных неспецифическая система дополнена мощной лимфоидной **специфической резистентностью** (специфическим иммунитетом), достигшей наибольшего развития у теплокровных животных, внутренняя среда которых благоприятна не только для собственных клеток. Наличие всех питательных ве-

ществ и постоянная температура тела создали благоприятные условия для жизнедеятельности практически непредсказуемого количества возможных чужеродных организмов, что, вероятно, и послужило причиной возникновения у высших животных дополнительной, наиболее совершенной, специальной защиты ко всему генетически чужеродному, проникающему в организм.

Специфическая система иммунитета имеет свои центральные и периферические органы, в которых происходят образование, дифференцировка и созревание иммунных лимфоцитов - основных факторов специфического иммунитета. Каждый клон иммунных лимфоцитов специфически действует лишь против определенного антигена. Лимфоциты по кровеносным и лимфатическим сосудам, межтканевым щелям проникают в самые отдаленные участки тела, распознают и уничтожают чужеродные в генетическом отношении вещества, в том числе и микробной природы, нередко погибая при этом. Специфический иммунитет является приобретенным и не передается по наследству.

Специфическая система иммунитета имеет свои центральные и периферические органы, в которых образуются, дифференцируются и созревают лимфоциты - основные факторы специфического иммунитета, каждый клон которых специфически действует лишь против определенного антигена. Лимфоциты по лимфатическим и кровеносным сосудам, межтканевым щелям проникают в самые отдаленные участки тела, распознают и уничтожают чужеродные в генетическом отношении вещества, в том числе микробной природы, нередко погибая при этом.

В организме теплокровных животных лимфоидная система распознает сигналы (от вирусов, бактерий, чужеродных и мутантных клеток, белков), не распозна-

ваемые нервной и эндокринной системами, контролирует при этом процессы дифференцировки клеток и генетическое постоянство организма, сохраняя его индивидуальность. Иммуниетет не контролирует собственно генетический гомеостаз организма. Геном как таковой - не объект действия для иммунитета. Иммунная система распознает молекулы поверхности клеток и межклеточного матрикса, т. е. фенотип (Р.М. Хаитов и соавт., 2000).

Возникновение в процессе эволюции лимфоидной системы способствовало появлению у иммунной системы позвоночных новых свойств, отличающих ее от неспецифических факторов резистентности. Среди них важнейшими являются четыре свойства, наиболее выраженные у теплокровных животных:

- способность распознавать различия в химической структуре собственных клеток и продуктов их жизнедеятельности (белков и др.) от чужеродных, т. е. умение отличать «свое» и «чужое»;

- запоминание «чужого» (иммунологическая память) с более быстрым, более сильным и более продолжительным вторичным ответом на повторное поступление в организм чужого (называемого антигеном), способного вызвать иммунную реакцию;

- высокая специфичность иммунологической памяти только к определенному антигену;

- специфическая иммунологическая ареактивность (толерантность), наступающая в результате контакта организма с антигенами (как собственными, так и чужеродными) в процессе эмбриональной жизни (Е.С. Воронин и соавт., 2002).

Таблица 1. Резистентность организма*

Резистентность			
Неспецифическая		Специфическая	
Естественные барьеры	Гуморальные факторы	Клеточные факторы	Гуморальные факторы
Кожа, секреты кожных желез. Слизистые оболочки, -лейкоциты слизистых оболочек, -секреты желез слизистых оболочек (слеза, слюна, желчь, желудочный сок, поджелудочный сок, кишечный сок), -нормальная микро- флора слизистых оболочек. Лимфоузлы.	Система комплемента: -комплемент, -пропердин. Цитокины природного иммунитета: -интерфероны, -фактор некроза опухолей, -ИЛ-1, -ИЛ-6, -ИЛ-8; Лизоцим. Лактоферрин. Свертывающая система крови.	Система фагоцитов: <i>моноциты крови,</i> <i>макрофаги:</i> -клетки Купфера, -селезенки, -лимфатических узлов, -микроглиальные клетки, -гистиоциты, -альвеолярные, -серозных полостей, -почек, -остеокласты, <i>микрофаги:</i> -нейтрофилы, -эозинофилы. АПК: -дендритные клетки, -клетки Лангерганса, -эндотелий, -фибробласты. Базофилы и тучные клетки. Тромбоциты. NK-лимфоциты. Базофилы и тучные клетки. Вспомогательные клетки: -тромбоциты, -эндотелий, -фибробласты.	Иммуноглобулины: -IgG, -IgA, -IgM, -IgD, -IgE. Цитокины приобретенного иммунитета: -ИЛ-2, -ИЛ-4, -ТРФ-β, -γ-ИНФ, -лимфотоксин, -ИЛ-5, -ИЛ-3, -ИЛ-7, -КСФ. Т-лимфоциты: -Т-хелперы, -Т-супрессоры, -Т-киллеры, -Т-клетки памяти. В-лимфоциты: -антителообразующие, -В-клетки памяти.

*Печатается впервые – классификацию предложил д.б.н., проф. С.Н. Магер

2.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

Выделяют следующие факторы естественной резистентности:

- естественные барьеры - кожа, слизистые оболочки, первыми вступающие в контакт с возбудителем инфекций;
- система фагоцитов, включающая нейтрофилы и макрофаги;
- система комплемента (совокупность сывороточных белков), тесно взаимодействующих с фагоцитами;
- интерфероны;
- различные вещества, чаще всего белковой природы, участвующие в реакциях воспаления, фибринолиза и свертывания крови. Некоторые из них (лизозим) обладают прямым бактерицидным действием;
- система естественных (нормальных) киллеров, не обладающих антигенной специфичностью (NK- и К-киллеры) (рис. 6).

2.1.1. ЕСТЕСТВЕННЫЕ БАРЬЕРЫ

Главная роль в обеспечении барьерной функции отводится *коже*, которая, будучи неповрежденной, непроницаема для большинства инфекционных агентов. Способность кожи к десквамации клеток обеспечивает механическое удаление агента. Воздействие молочной кислоты и жирных кислот, содержащихся в поте и секретах сальных желез и обуславливающих низкое значе-

ние pH, оказывается губительным для большинства бактерий. Исключение составляет *Staphylococcus aureus*, часто инфицирующий волосяные фолликулы и железы.

Секрет, выделяемый *слизистыми оболочками* (мукоцеллюлярным аппаратом) бронхов, желудка, кишечника и других внутренних органов, действует как защитный барьер: препятствует прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам и механически удаляет их за счет движения ресничек эпителия (при кашле, чихании).

Вымывающее действие слез, слюны, мочи способствует защите эпителия от повреждений, вызванных деятельностью патогенных агентов. Во многих биологических жидкостях, секретируемых организмом, содержатся вещества, обладающие бактерицидными свойствами (например, соляная кислота в желудочном соке; спермин и цинк в сперме; лизоцим в слезах, носовых выделениях и слюне; лактопероксидаза в молоке).

Благодаря микробному антагонизму, связанному с присутствием нормальной бактериальной флоры, угнетается рост ряда потенциально патогенных бактерий и грибов вследствие конкуренции за необходимые питательные вещества или выработки некоторых веществ (кислоты). Например, патогенная флора влагалища угнетается молочной кислотой, которая вырабатывается одним из видов бактерий - комменсалов, метаболизирующих гликоген, секретируемый клетками эпителия влагалища. Защитной является и фильтрационная функция лимфатических узлов.

Если же микроорганизмы все же преодолевают эти естественные барьеры макроорганизма, то в действие вступают следующие два способа защиты: разрушение их ферментами либо «поедание» клетками - фагоцитоз.

2.1.2. ГУМОРАЛЬНЫЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ (ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ)

Гуморальный неспецифический иммунитет связан с наличием в крови молекул веществ, способных реагировать на внедрение инфицирующего агента, введение антигена или физическое повреждение тканей. Этот иммунитет является врожденным гуморальным защитным механизмом, он не связан со способностью распознавать антиген и сохранять память о нем.

2.1.2.1. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА, ПРОПЕРДИН

Комплементом называют большую группу взаимодействующих между собой белков и гликопротеинов крови, имеющихся у всех позвоночных. Эти белки участвуют в воспалительных процессах, опсонизируют чужеродные материалы для их последующего фагоцитоза и опосредуют непосредственное уничтожение клеток и микроорганизмов. Он содержит более чем 25 белков - компонентов комплемента, выявляемых в крови (9 белков плазмы - C1-C9) и на поверхности некоторых клеток. Комплемент играет важную роль в защите от чужеродного агента (микроорганизмов), являясь неспецифическим гуморальным защитным механизмом: он разрушает бактериальные и инфицированные вирусами собственные клетки, участвует в регуляции воспалительных и иммунных реакций. Некоторые фрагменты компонентов комплемента являются *опсонинами*. Опсонизированные клетки быстрее фагоцитируют, поскольку

фагоциты активно связываются с этими клетками через соответствующие рецепторы.

Существуют два механизма активации комплемента - классический и альтернативный (рис. 7). Компоненты комплемента можно условно разделить на три группы: запускающие классический путь активации комплемента; запускающие альтернативный путь активации комплемента; эффекторные компоненты.

1. Классический путь активации комплемента. Начинается с присоединения белка плазмы - компонента C1 (состоит из трех белков-фрагментов компонента – C1q, C1r и C1s, образующих комплекс в присутствии ионов кальция) к иммунным комплексам, в состав которых входят IgG₁, IgG₂, IgG₃ или IgM. После связывания фрагмента компонента комплемента (C1q) с иммунным комплексом происходит активация C1r и C1s, которые расщепляют белки плазмы - компоненты C4 и C2 с образованием комплекса C4b2a, который является C3-конвертазой классического пути. Этот фермент расщепляет белок плазмы - компонент C3 с образованием фрагмента компонента C3b, который, в свою очередь, активирует остальные компоненты комплемента.

2. Альтернативный путь активации комплемента. Начинается с расщепления белка плазмы - компонента C3. Биологический смысл такой активации комплемента заключается в том, что защита от чужеродного агента начинается до появления антител. Активацию комплемента по альтернативному пути вызывают инулин, зимозан, бактериальные полисахариды и агрегаты IgG₄, IgA или IgE.

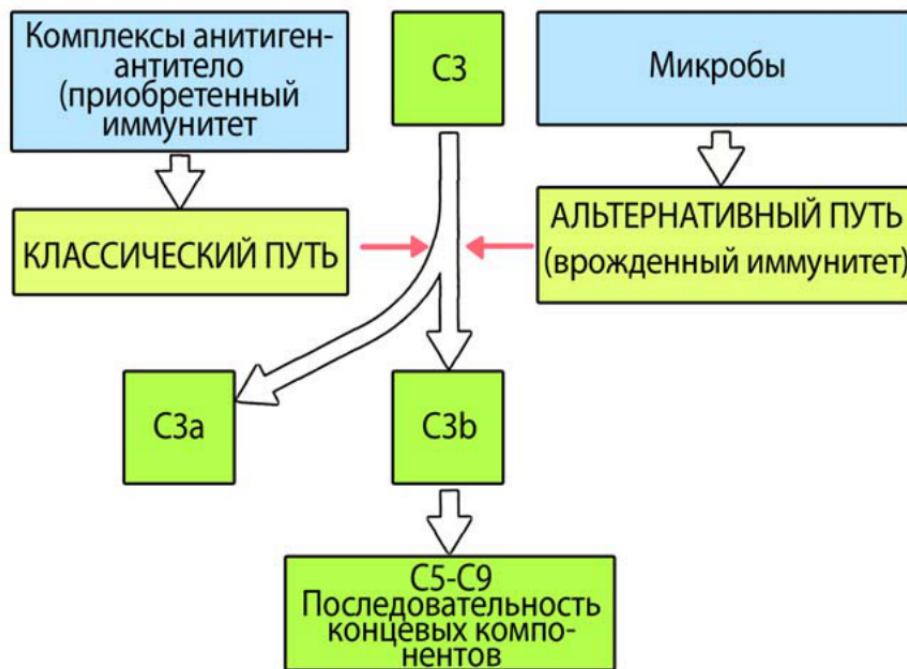


Рис. 7. Сопоставление классического и альтернативного путей активации комплемента

Активация комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути приводит к появлению C3-конвертазы, которая превращает C3 в C3b, и эта конверсия – центральное событие всего каскада. В свою очередь, C3b активирует цепочку концевых компонентов комплемента (C5 – C9), образующих литический комплекс. При активации по классическому пути сначала антиген связывается со специфическим антителом и только затем происходит фиксация C3. В альтернативной активации антитела не участвуют. Она начинается ковалентным связыванием C3b с гидроксильными группами на цитоплазматической мембране микробной клетки. Активация по альтернативному пути служит механизмом неспецифического врожденного иммунитета, тогда как классический путь представляет собой связующее звено между врожденным и приобретенным иммунитетом, появившееся в филогенезе сравнительно недавно. (А. Ройт и соавт., 2000)

3. Образование мембраноатакующего комплекса. При активации комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути белок плазмы - компонент С3 расщепляется с образованием фрагмента компонента С3b. Компонент С3b выполняет множество функций.

На следующих этапах активации комплемента по классическому и альтернативному пути формируется комплекс С5b67, фиксированный на мембране чужеродной клетки. Присоединение к нему белка плазмы - компонента С8 вызывает частичное повреждение мембраны и медленное разрушение клетки. Когда к этому комплексу присоединяется компонент С9, образуется мембраноатакующий комплекс - структура, которая встраивается в клеточную мембрану и нарушает ее целостность. Через образовавшийся канал в клетку устремляются вода и электролиты, что приводит к ее гибели.

Комплемент - одна из важнейших полифункциональных систем организма (рис. 8). С одной стороны, его можно расценить как принципиальный эффектор антителозависимых реакций, а с другой - комплемент выступает как основная система - амплификатор воспалительных реакций.

Эффекторные механизмы системы комплемента делятся на пять групп в зависимости от функции: 1) опсонизация микробов для поглощения их фагоцитами; 2) непосредственное уничтожение микроорганизмов путем лизиса; 3) активация и хемотаксическое привлечение лейкоцитов в очаг воспаления; 4) процессинг (расщепление) иммунных комплексов; 5) индукция специфических антител путем усиленной локализации антигенов на поверхности В-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток или снижения порога активации В-лимфоцитов.

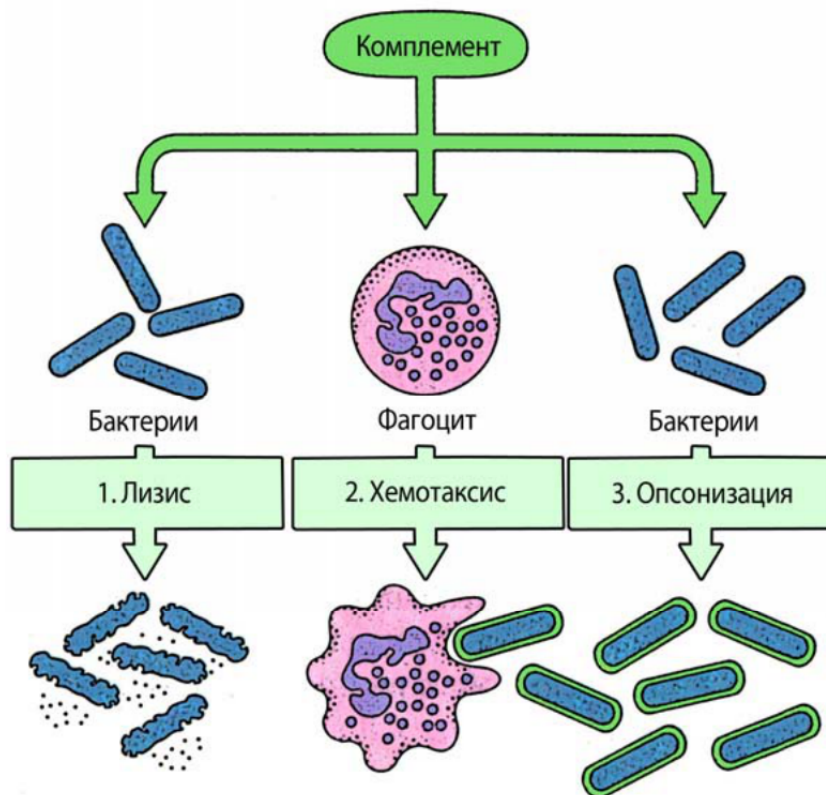


Рис. 8. Функции системы комплемента в антибактериальном иммунитете

1. Система комплемента способна без участия антител разрушать мембраны многих видов бактерий. **2.** Продукты активации комплемента привлекают к месту реакции фагоциты (хемотаксис). **3.** Покрывая в результате связывания поверхность бактерий (опсонизация), компоненты комплемента облегчают фагоцитам их распознавание и поглощение. Все эти реакции могут протекать за счет собственной способности комплемента к распознаванию микробных структур или с помощью антител, связавшихся с бактериями. (А. Ройт и соавт., 2000)

Ферментативная система комплемента состоит из проэнзимов плазмы крови, присутствующих в различных концентрациях в нормальной плазме. Белки системы комплемента составляют около 10 % глобулиновой фракции сыворотки крови. Система комплемента включает 9 компонентов классического пути активации и 3 - дополнительных, альтернативного пути. Все четыре основных компонента комплемента имеются в сыворотке крови, но не у каждого вида животных. Так, у собак и кошек нет C2-компонента, из-за чего их комплемент не является литическим.

Общепринятый взгляд на комплемент как каскад молекулярных реакций базируется на достаточно глубоком изучении механизмов его действия. Процесс активации комплемента основан на принципе ограниченного протеолиза. В несколько последовательных стадий происходит активация предшественника, или зимогена, в протеазу, которая расщепляет субстрат - белок плазмы. При этом высвобождается активирующий пептид; генерируется новая или изменяется специфичность уже активированной протеазы. Этот вновь образованный протеолитический фермент, в свою очередь, расщепляет еще один белок плазмы, давая начало следующей стадии протеолитической активности, и т. д. Для процесса протеолиза свойственно лавинообразное усиление, когда одна молекула активированного фермента воздействует на большое число молекул субстрата, что и обеспечивает самоактивацию процесса с момента поступления первичного сигнала. Основные биологические функции комплемента присущи его субкомпонентам.

Одной из наиболее изученных функций комплемента является его участие в иммунных реакциях. Компонент комплемента C3 способствует прочной фиксации анти-

тела на антигене (но не увеличивает сродства антигена с антителом), вызывает хемотаксис лейкоцитов, активирует фагоцитоз и клетки иммунной памяти. Комплемент участвует в процессе цитолиза: двойной слой липидов клеточной мембраны является мишенью для цитотоксического действия комплемента. Терминальные протеины из системы комплемента C5b, C9, последовательно реагируя один с другим, внедряются в двойной слой липидов, повреждая клеточную мембрану, образуя трансмембранные каналы, обеспечивая через билипидный слой клетки двустороннее движение ионов воды. Мембрана повреждается, и клетка гибнет. Так, в частности, осуществляется киллинг чужеродных микроорганизмов.

В ходе активации комплемента образуется ряд фрагментов, пептидов, играющих важную роль в процессах воспаления, фагоцитоза и аллергических реакциях. Так, пептиды C3a и C5a обладают свойствами анафилотоксина. Присоединяясь к тучным клеткам и базофилам, они индуцируют выделение гистамина. Связываясь с тромбоцитами, C3a вызывает секрецию серотонина. Анафилотоксическая активность C3a и C5a легко разрушается под воздействием карбоксипептидазы В, которая отщепляет от этих пептидов аргинин. Образующиеся продукты приобретают свойства хемоаттрактантов в отношении полиморфно-ядерных клеток, эозинофилов и моноцитов. Другой пептид - C3b является сильным опсоином для полиморфно-ядерных клеток и макрофагов. Рецепторы к этому пептиду обнаружены и на других клетках: В-лимфоцитах и моноцитах. Наличие на В-лимфоцитах рецепторов для C3 используется в качестве одного из основных маркеров этой популяции. Взаимодействие C3 и его субкомпонентов (C3b, C3c, C3d) с В-лимфоцитами играет определенную роль в индукции специфического иммунного ответа и в регене-

рации В-клеток памяти. Установлено также участие С3 в продукции антител к Т-зависимым антигенам и во взаимодействии Т- и В-клеток, а также макрофагов, Т- и В-клеток. Известно, что С5 участвует в антителозависимой цитотоксичности лимфоцитов, осуществляя на поверхности лимфоцитов сборку комплементарного мембранолитического комплекса.

Связанная с мембраной макрофагов С1 компонента играет роль в фиксации комплекса «антиген – антитело». Система комплемента имеет большое значение для диссоциации и элиминации иммунных комплексов (ИК). Такое участие обеспечивается связыванием С3в, который, соединяясь с антителом, снижает способность связывания антигена с Fab-фрагментом. В данном процессе задействован также С4в. Эти факторы комплемента не только препятствуют образованию иммунных комплексов, но также участвуют в разрушении уже сформировавшихся. Уменьшение или увеличение содержания комплемента наблюдается при многих заболеваниях (воспалительные процессы, аутоиммунные болезни, опухоли).

У собак породы британский спаниель встречается врожденный дефицит С3 фрагмента комплемента. Дефицит С3 компонента наследуется по аутосомно-рецессивному типу и клинически проявляется часто повторяющимися бактериальными инфекциями у гомозиготных индивидуумов. В результате дефицита комплемента, уровень которого составляет лишь 10 % от нормального, снижаются опсонизация, хемотаксис и иммуноприлипание, что проявляется повышенной чувствительностью к инфекциям. Гуморальный и клеточный иммунитет у пораженных британских спаниелей остается в норме.

Одним из основных действий ИК является активация плазменных компонентов системы комплемента и иммунокомпетентных клеток. Комплемент играет важную роль в выведении ИК из организма, поэтому способность ИК взаимодействовать с компонентами классического либо альтернативного пути системы комплемента в конечном итоге определяет характер воспаления и тканевого повреждения в организме.

Источником комплемента являются клетки нескольких типов, включая тканевые макрофаги, гепатоциты, кератиноциты, клетки слизистой оболочки толстой кишки, эндотелиальные клетки, полиморфно-ядерные лейкоциты. Печень является источником более чем 90 % плазменных белков, а макрофаги - основным источником тканевого комплемента, особенно в условиях воспаления. Интенсивность биосинтеза этих компонентов может существенно меняться в зависимости от количества и типа ИК, находящихся в циркуляции. На синтез компонентов комплемента помимо ИК влияют системно действующие гормоны, интерлейкины и биологически активные соединения.

Система комплемента играет важную роль в процессе растворения ИК. Взаимодействие циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) с системой комплемента обеспечивает растворение крупных нерастворимых ИК до мелких. В опытах *in vitro* показано, что нерастворимые ИК становятся растворимыми при добавлении свежей сыворотки при 37° С.

Иницируемая комплементом солюбилизация (проникание низкомолекулярного вещества внутрь макромолекулярных клубков полимера) ИК является следствием связывания этих комплексов с С3в таким образом, что процесс солюбилизации ИК является С3-зависимыми. Частичное растворение ИК происходит и в

С3, С4-дефицитной сыворотке, но не в сыворотке при поврежденном альтернативном пути активации компонента.

Компоненты альтернативного пути активации компонента пропердин и фактор D наряду с факторами В, С3 и Mg^{2+} также играют важную роль в растворении ИК. Классический путь сам по себе не обеспечивает растворения, однако его активизация приводит к значительному повышению в крови количества С3в и увеличению вероятности связывания с комплексами «антиген – антитело». Таким образом, компоненты классического пути повышают эффективность активации компонентов альтернативного пути в процессе растворения ИК.

Важнейшим аспектом взаимодействия ЦИК и системы компонента является изменение физико-химических свойств самого комплекса в процессе присоединения к нему различных компонентов компонента, что приводит к увеличению степени дисперсности и уменьшению агрегации комплексов.

Взаимодействие ИК и системы компонента является ключевым моментом в судьбе ЦИК, поскольку помимо активации системы компонента это взаимодействие ведет к возможности присоединения ИК через Fc- и C-рецепторы к большинству иммунокомпетентных клеток, что влияет на Т-В-взаимодействия, изменяет фагоцитарную активность клеток. Активация фагоцитарной системы приводит либо к удалению комплекса из кровотока, либо способствует длительной циркуляции, дальнейшему отложению ИК в органах и тканях и развитию васкулитов.

Взаимодействие ИК и системы компонента приводит к двум основным следствиям: образованию фрагментов компонентов компонента, обладающих разносторонней биологической активностью, и ингибирована-

нию преципитации ИК при активации по классическому пути либо растворению сформировавшихся уже комплексов при определяющем участии компонентов альтернативного пути активации. В нормальной сыворотке крови компоненты классического пути поддерживают ИК в растворимом состоянии в течение времени, достаточного для их элиминации мононуклеарными фагоцитами. Компоненты альтернативного пути не способны ингибировать преципитацию ИК, но могут сольубилизовать агрегаты «антиген – антитело». Взаимодействие ЦИК с системой комплемента не только приводит к связыванию ИК с ретикулоэндотелиоцитами, но и обеспечивает переход нерастворимых ИК в растворимые или их полный распад. В процессе растворения ИК определяющая роль принадлежит компонентам альтернативного пути. Классический путь сам по себе не обеспечивает растворения ИК, но способствует повышению эффективности этого процесса за счет продукции С3-конвертазы.

Растворенные ИК не могут фиксировать комплемент и почти полностью лишены сродства к поверхностным рецепторам различных клеток. Комплемент ускоряет клиренс растворимых ИК, осуществляемый фагоцитами.

На растворение ИК существенно влияет свойство комплекса фиксировать комплемент. ИК с некоторым избытком антигена под влиянием свежей сыворотки растворяются не полностью, а ИК с большим избытком антигена не растворяются компонентами ни альтернативного, ни классического пути активации системы комплемента; ИК с избытком антигена растворяются компонентами только альтернативного пути. ИК, образованные вне сосудистых пространств, удаляются зна-

чительно медленнее и могут провоцировать местные воспаления.

В заключение можно сказать, что аномалии в системе комплемента способствуют развитию иммунокомплексных болезней. Дефицит в системе комплемента приводит к нарушению связи «ИК - комплемент - дендритная клетка лимфатического узла», что, в свою очередь, влияет на иммунный ответ в целом.

Пропердин (лат. *perdere* - разрушать) - белок, с помощью которого обнаружен альтернативный механизм активации комплемента (рис. 7). Он представляет собой гамма-глобулин с молекулярной массой 220000 и состоит из четырех практически идентичных субъединиц, соединенных друг с другом нековалентными связями. Его концентрация в сыворотке составляет около 25 мкг/мл. Пропердин существует в двух формах: нативной и активированной, различающихся между собой, по всей видимости, небольшими конформационными изменениями. Нативный пропердин может связываться с образовавшейся комплекс C3/C5-конвертазой альтернативного механизма (C3вВв), но не с одиночными молекулами C3в. Его роль заключается в уменьшении скорости распада конвертазы и тем самым усилении активации по альтернативному механизму.

Пропердин действует, таким образом, не сам по себе, а совместно с другими факторами, содержащимися в крови животных, в том числе и с комплементом. Сама же система комплемента состоит из трех основных частей: пропердина, ионов Mg^{+2} , комплемента. Активация пропердина осуществляется C3-компонентом комплемента. Пропердиновая система обладает антибактериальным действием в отношении многих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Под действием пропердина инактивируются вирусы герпеса и гриппа.

Показатель уровня пропердина в крови в определенной мере отражает чувствительность животных к инфекции. Установлено, что происходит снижение содержания пропердина при туберкулезе, стрептококковой инфекции, ионизирующем облучении. Изъятие из сыворотки крови пропердина резко снижает ее нейтрализующую активность. Полная инактивация пропердина происходит при нагревании до 60°C в течение 30 мин.

2.1.2.2. ЦИТОКИНЫ ПРИРОДНОГО ИММУНИТЕТА

Интерфероны (ИНФ) - противовирусные агенты (рис. 9). Существуют по крайней мере 14 альфа-интерферонов, которые продуцируются лимфоцитами, а бета-интерферон - фибробластами.

Различают две серологические группы интерферона (ИНФ) I типа (англ. interfere - препятствовать) - α и β . α -ИНФ - это семейство 20 гликопротеидов с молекулярной массой около 18 кД, β -ИНФ - гликопротеид с молекулярной массой 20 кД. Отличаясь по структуре, они обладают одинаковым механизмом действия. В норме α -ИНФ продуцируется мононуклеарными фагоцитами, а β -ИНФ - фибробластами. Защитное действие ИНФ I типа сводится к ингибированию репликации РНК или ДНК под воздействием олигонуклеотидсинтетазы, которую продуцируют интерферонсодержащие клетки. ИНФ I типа усиливает действие нормальных киллеров, индуцирует экспрессию антигенов МНС класса I и, наоборот, подавляет формирование тех же антигенов класса II.

При вирусной инфекции клетки синтезируют интерферон и секретируют его в межклеточное пространство, где он связывается с рецепторами соседних незараженных клеток. Связанный с клеткой интерферон дерепрессирует по меньшей мере два гена. Начинается синтез

двух ферментов: первый - протеинкиназа значительно снижает в конечном итоге трансляцию мРНК; второй - катализирует образование короткого полимера адениловой кислоты, активирующего латентную эндонуклеазу, что приводит к деградации мРНК как вируса, так и хозяина.

Антивирусным действием обладают все классы ИНФ, однако антивирусное действие γ -ИНФ менее значительно по сравнению с действием α - и β -ИНФ. В то же время γ -ИНФ вызывает более выраженный иммуномодулирующий эффект, участвуя тем самым в регуляции иммунного ответа.

В целом конечный результат действия интерферона заключается в образовании барьера из неинфицированных клеток вокруг очага вирусной инфекции, чтобы ограничить ее распространение. Интерфероны играют большую роль в борьбе с вирусами, но не в предотвращении вирусных инфекций.

Фактор некроза опухолей (ФНО) - разрушающий опухоли. Быстрее всего продуцируется под влиянием липополисахаридов грамотрицательных бактерий. ФНО обладает свойствами пирогена и подобно ИЛ-1 повышает температуру тела, стимулирует секрецию ИЛ-1 и ИЛ-6 моноцитами и эндотелиальными клетками.

ИЛ-6 и семейство низкомолекулярных цитокинов воспаления - полипептиды; молекулярная масса ИЛ-8 8-10 кД, а ИЛ-6 до 26 кД. Секретируются при воздействии инфекционных агентов главным образом активированными мононуклеарными фагоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, реже - Т-клетками.

ИЛ-1 - неспецифический медиатор воспалительной реакции. Его выработка запускается продуктами распада бактериальных клеток и фактором некроза опухолей. ИЛ-1 стимулирует процесс пролиферации Т-клеток,

рост и дифференциацию В-клеток. В больших количествах обладает пирогенными свойствами, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления.

ИЛ-6 продуцируется вслед за секрецией ИЛ-1 и фактора некроза опухолей. В его синтезе как посредники участвуют активированные Т-лимфоциты. ИЛ-6 индуцирует выработку фибриногена, С-реактивного белка и других белков острой фазы воспаления, является активатором роста и дифференциации В-клеток, стимулятором Т-клеток (рис. 10).

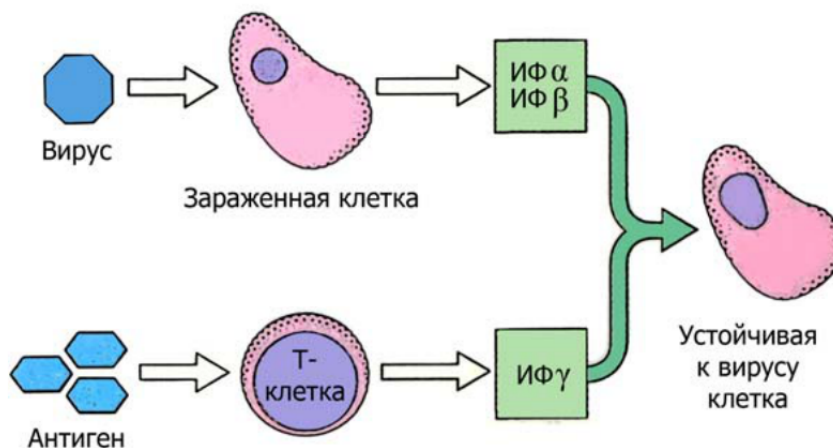


Рис. 9. Интерфероны

Инфицированные вирусом клетки способны синтезировать интерферон, одни – интерферон- α (ИФ α), другие – интерферон- β (ИФ β). Некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов после активации антигеном образуют интерферон- γ (ИФ γ). Воздействуя на другие клетки организма, интерфероны сообщают им устойчивость к вирусной инфекции. Интерферон- γ оказывает также много других эффектов. (А. Ройт и соавт., 2000)

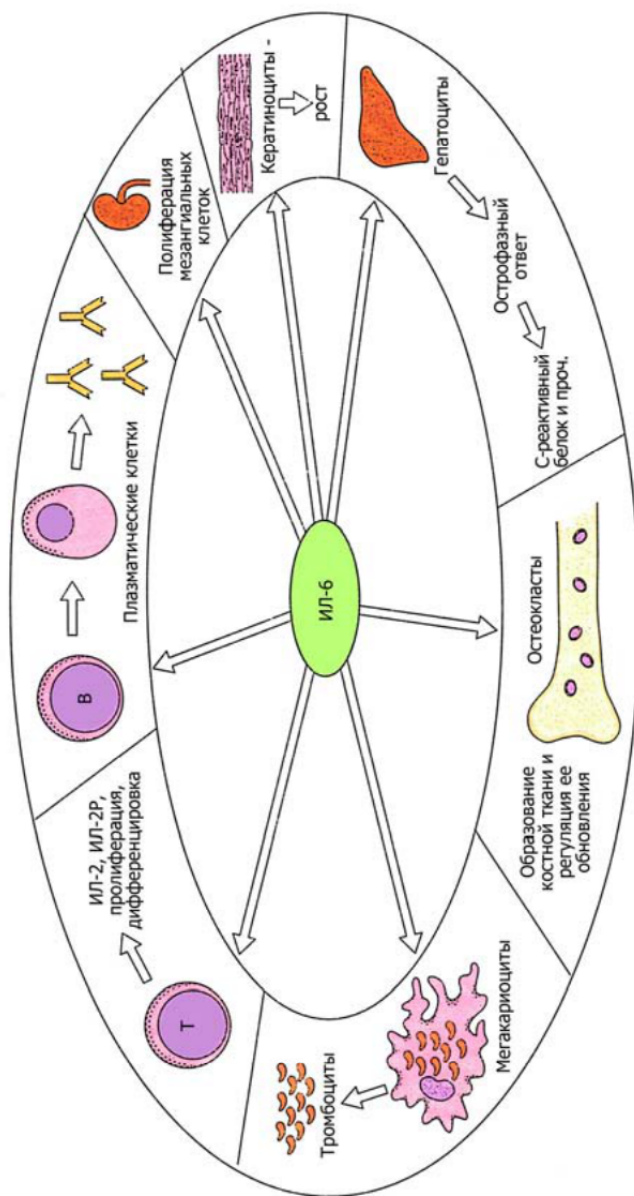


Рис. 10. Функциональная активность интерлейкина-6 (ИЛ-6)
 Цитокин ИЛ-6 оказывает типичное для цитокинов разноплановое воздействие на многие системы органов. В частности, он стимулирует образование и активность остеокластов, особенно после падения концентрации эстрогенов. (А. Ройт и соавт., 2000)

ИЛ-8, или низкомолекулярные цитокины воспаления, продуцируются под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом фактора некроза опухолей и ИЛ-1. Активируют нейтрофилы, в меньшей степени другие гранулоциты, вызывают их хемотаксис в очаге воспаления.

2.1.2.3. ЛИЗОЦИМ, ЛАКТОФЕРРИН И СВЕРЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Лизоцим - фермент, относящийся к классу гидролаз, избирательно гидролизующий гликозидные связи в муреине – сложном биополимере, из которого построены стенки бактерий (рис. 6). Молекулярная масса лизоцима 14000-15000Д. Это стойкий белок, не теряющий литической способности при нагревании до 100°C. Способность лизоцима лизировать микроорганизмы столь высока, что это свойство сохраняется в разведении 1:1000000. Его молекула состоит из 129 аминокислотных остатков, представлена одной полипептидной цепью, содержащей 8 половинок цистина, попарное соединение которых образует четыре дисульфидные связи. Они замыкают спиральные участки полипептидной цепи лизоцима. Молекула лизоцима окружена гидрофобными группами боковых цепей остатков аминокислот. Главная роль в образовании активного центра принадлежит, по-видимому, триптофану.

Ферментативная активность лизоцима проявляется в гидролизе 1,4-гликозидной связи полиаминосахаров клеточной стенки преимущественно грамположительных микроорганизмов. Абсорбируясь мукопептидом клеточной стенки, лизоцим расщепляет его с освобождением N-ацетилмурамовой кислоты и N-

ацетилглюкозамина. Искажение структуры субстрата, поляризация гликозидной связи, образование водородной связи с кислородом последней приводят совместно к разрыву гликозидной связи, а окружающая вода завершает акт гидролиза. Скорость реакции расщепления субстрата у разных лизоцимов различна, что, вероятно, связано с различием первичной структуры разных лизоцимов.

Лизоцим обнаружен в различных тканях и секретах: в сыворотке крови, слезах, слюне, молоке. Его максимальное количество содержится в лейкоцитах, затем в слюне и слезах, минимальное - в сыворотке крови. Почки денатурируют и разрушают плазменный лизоцим. В плазму крови лизоцим поступает при распаде лейкоцитов и тканей. Концентрация его зависит от соотношения между основными продуцентами - нейтрофилами и моноцитами и функции почек. Макрофаги высвобождают лизоцим постоянно, гранулоциты - только при дегрануляции, поэтому сывороточный лизоцим может служить индикатором макрофагальной функции организма. Основываясь на антибактериальных свойствах лизоцима, большинство исследователей склонны рассматривать его как фактор неспецифического иммунитета. Кроме основного антибактериального действия, лизоцим стимулирует естественную резистентность организма животного, что играет большую роль в предупреждении заболеваний и в благоприятном исходе инфекционного процесса.

Лактоферрин – один из основных конституциональных гуморальных защитных факторов организма, низкомолекулярный белок, синтезируется полиморфно-ядерными лейкоцитами. Подавляет рост бактерий, связывая железо и ингибируя железозависимые ферменты, участвующие в биологическом окислении.

Свертывающая система крови – представляет собой сложную белковую систему, повышает проницаемость сосудов и вызывает их дилатацию, обуславливает проявление болевого синдрома. В выполнении иммунологических функций участвуют и тромбоциты, в основном в качестве депо активных соединений, содержащихся в гранулах (серотонин, катионные белки, пептид-гидролазы и др.), принимающих активное участие в механизмах воспаления. Освобождение биологически активных соединений из тромбоцитов происходит при участии иммунных комплексов, фактора, активизирующего тромбоциты, и других агентов, образующихся при иммунных процессах и воспалении.

2.1.3. КЛЕТОЧНЫЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ (КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ)

Система фагоцитов. Фагоцитоз играет важнейшую роль в защите организма от чужеродных факторов и служит неспецифическим клеточным защитным механизмом.

Фагоциты делят на две группы: *циркулирующие и тканевые*. К циркулирующим фагоцитам относят все гранулоциты и моноциты. К тканевым - макрофаги соединительной ткани (гистиоциты), серозных полостей, почек, клетки Купфера, дендритные клетки селезенки и лимфатических узлов, клетки Лангерганса, альвеолярные и интерстициальные макрофаги легких, клетки микроглии и остеокласты. Нарушения функций фагоцитов приводят к повышенной восприимчивости организма животных к инфекциям.

И. И. Мечников определил, что систему фагоцитов представляют два типа клеток: микрофаги (полиморфно-ядерные нейтрофилы) и макрофаги, трансформиру-

ющиеся из моноцитов, которые задерживаются в тканях. Они образуют систему мононуклеарных фагоцитов.

Всем фагоцитам присущи следующие функции: миграция и хемотаксис; адгезия и фагоцитоз; цитотоксичность; секреция гидролаз и других биологически активных веществ.

Защитную функцию клеток, способных поглощать и переваривать микробы, впервые показал И. И. Мечников и назвал это явление фагоцитозом (рис. 11).

Различают фагоцитоз завершенный и незавершенный. Фагоцитарная реакция осуществляется поэтапно. *Завершенный фагоцитоз*, заканчивающийся полным разрушением микроорганизма, включает четыре стадии:

I. Положительный таксис, или приближение фагоцита к микробу.

II. Адгезия, или прилипание фагоцита к микробу.

III. Впячивание наружной мембраны фагоцита с последующим образованием фагосомы и ее слияние с лизосомой.

IV. Инактивация и разрушение микробов в фаголизосоме, проявляющиеся набуханием, фрагментацией и лизисом с полной деградацией до аминокислот и низкомолекулярных соединений. Если микробные антигены разрушаются частично, вслед за фагоцитозом начинается антителообразование.

Некоторые виды микроорганизмов и особенно поглощенные вирусы проявляют большую устойчивость к лизосомальным антимикробным веществам или даже размножаются внутри фагоцита. Такой *незавершенный вид фагоцитоза* чаще наблюдается в нейтрофилах и заканчивается их гибелью или фагоцитированные микробы выталкиваются из них. Нередко гранулоциты с размножившимися в них бактериями становятся объектом фагоцитоза для макрофагов. Следует подчеркнуть, что в

отличие от нейтрофилов, которые поглощают и переваривают в основном истинных бактерий, макрофаги фагоцитируют спирохеты, актиномицеты, грибы, простейшие, вирусы, атрофирующиеся, омертвевшие или злокачественные перерожденные клетки.

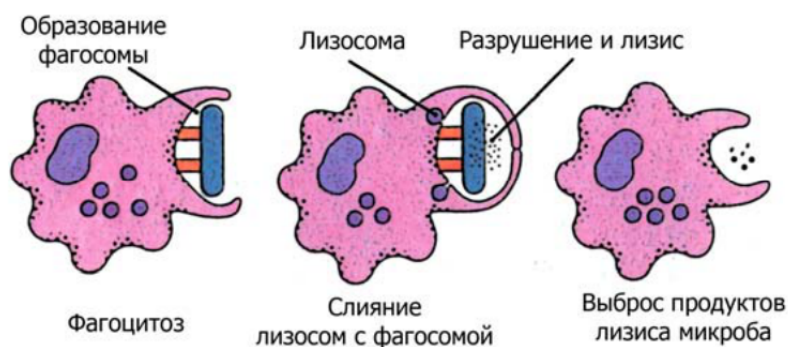


Рис. 11. Фагоцитоз

Фагоциты поступают в очаг воспаления благодаря хемотаксису. Затем их поверхностные неспецифические рецепторы связываются с микробами, либо, если микробная поверхность опсонизирована фрагментами третьего компонента комплемента (C3b) и/или антителами, связывание происходит с участием фагоцитарных рецепторов для C3b и/или Fc. Когда в результате связывания фагоцит активируется, он окружает инфекционный агент псевдоподиями, заключая в фагосому. Как только микроб поступит внутрь клетки, лизосомы сливаются с фагосомой, образуя фаголизосому, в которой инфекционный агент уничтожается.

Остатки микроба могут быть выделены наружу. (А. Ройт и соавт., 2000)

Моноциты и макрофаги отличаются высокой фагоцитарной активностью. Продукты этих клеток - монокины - действуют на многие клетки других типов. Моноциты могут участвовать как в воспалительных, так и противовоспалительных процессах: способствовать со-

зреванию предшественников лейкоцитов, влиять на систему комплемента, свертывание крови, обмен кининов, служить основным источником метаболитов арахидоновой кислоты, а также оказывать токсическое действие на опухолевые клетки и микроорганизмы.

Макрофаги играют важную роль в формировании устойчивости организма к инфекции. Они обладают фагоцитарной активностью, значительной подвижностью и способностью образовывать токсические метаболиты кислорода, а также набором мощных гидролитических ферментов (рис. 12). В отличие от нейтрофилов у макрофагов замедленная, но более продолжительная реакция на внешние стимулы. Они способны использовать фаголизосомы повторно, секретировать нелизосомальные белки. У них выше способность к пиноцитозу. Макрофаги быстрее реконструируют плазматическую мембрану, но характер их бактерицидного действия во многом сходен с таковым у нейтрофилов: включает интернализацию микроорганизмов, слияние фагосом с лизосомами и активацию метаболитов кислорода при уничтожении микроорганизмов.

Между моноцитами и макрофагами обнаружено много различий: прежде всего эти клетки отличаются по ферментативной активности и способности к фагоцитозу. При дифференцировке моноцитов в макрофаги у них исчезают азурофильные гранулы, в результате более заметными становятся лизосомы, содержащие гидролитические ферменты. Поверхность макрофагов более складчатая и на ней больше рецепторов для Ig и комплемента.

Макрофаги (и, в меньшей степени, неактивированные моноциты) продуцируют разнообразные соединения: компоненты комплемента, пропердин, факторы В и D. Гепатоциты производят многие из этих белков в зна-

чительно больших количествах, однако макрофаги обеспечивают локальный синтез белков комплемента в экссудатах.

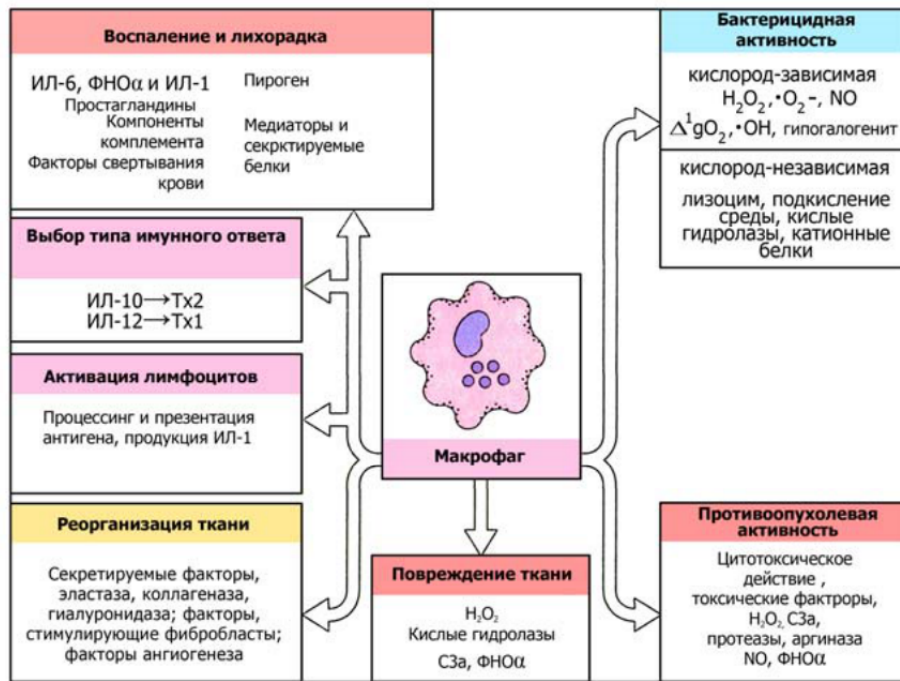


Рис. 12. Центральная роль макрофагов в иммунитете и воспалении

Макрофаги и их продукты имеют существенное значение в индуктивной стадии воспаления, а также в реорганизации и поствоспалительной репарации ткани (левая часть схемы). Эффекторные функции макрофагов перечислены в правой части схемы. В результате их осуществления может произойти повреждение ткани, как например, при реакциях гиперчувствительности замедленного типа. (А. Ройт и соавт., 2000)

Макрофаги продуцируют растворимые белки – монокины. К ним относятся: интерлейкин-1 (ИЛ-1), лейкоцитарный пироген; фактор, активирующий фибробла-

сты и пролиферацию гладкомышечных клеток, интерферон; факторы, стимулирующие пролиферацию клеток капилляров; факторы, влияющие на образование колоний гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов, мегакариоцитов; фактор роста Т-клеток; фактор дифференцировки В-клеток; белки, убивающие опухолевые клетки; белок, супрессирующий Т-и В-клетки.

Макрофаги продуцируют большое количество биологически активных веществ (БАВ): простагландины (PGE₂), тромбоксан 2, лейкотриены В и С, причем в значительно больших количествах, чем нейтрофилы. Миелопероксидаза нейтрофилов и макрофагов эффективно уничтожает микроорганизмы, может играть существенную роль в уничтожении агентов, вызывающих хронические гранулематозные инфекции.

Пероксидаза в нейтрофильных лейкоцитах была впервые обнаружена в 1941 г. К. Агнером. Поскольку по своим свойствам эта пероксидаза несколько отличалась от остальных животных пероксидаз и найдена пока только в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах, она впоследствии получила название «миелопероксидаза» (МПО). Методом гель-фильтрации определена молекулярная масса миелопероксидазы: у собаки - 149000. МПО - это важный компонент внутрилейкоцитарной микробоцидной системы нейтрофильных гранулоцитов. Это железосодержащий белок, изоэлектрическая точка которого находится в области рН 10,0. Способность МПО окислять пероксидом водорода субстраты различной химической природы и продуцировать альдегиды, хлорамины, синглетный кислород, свободные радикалы и другие высокоактивные антимикробные агенты является биохимической основой иммунитета, главная роль в котором принадлежит нейтрофильным лейкоцитам.

Еще в 1931 г. было доказано, что пероксидаза и пероксид водорода значительно усиливают антимикробную активность ряда фенолов посредством перевода их в соответствующие хиноны. В дальнейшем выяснили, что миелопероксидаза в присутствии пероксида водорода и окисляемого кофактора действует против различных микроорганизмов и их токсинов. Доказано, что миелопероксидаза, пероксид водорода и окисляемый кофактор составляют антимикробную систему в лейкоцитах. В системе «миелопероксидаза - пероксид водорода - галоген (кроме фтора)» ионы галогенов взаимозаменяемы.

Система «МПО - H_2O_2 – йодид». Из всех галогенов йод считается наиболее эффективным кофактором при осуществлении миелопероксидазной системной антимикробной функции. Для эквивалентного антибактериального эффекта требуется или одна часть йодида, или 15 частей бромида, или 200 частей хлорида. Антимикробным действием обладает не только вся система «МПО - H_2O_2 – галоген» в целом, но и некоторые ее компоненты. Эта система йодинирует молекулы бактериальных ядов при их обеззараживании. Клебанов (1967) доказал, что антимикробная система «МПО - H_2O_2 – йодид» обусловлена йодинацией микроорганизмов. Была доказана зависимость фиксации йодида фагоцитами, поглощающими бактерии, от содержания в них миелопероксидазы. Моноциты способны фиксировать йодид, но нейтрофилы, где содержится наибольшее количество миелопероксидазы, наиболее эффективно фиксируют йодид. При высоких бактериальных нагрузках активность нейтрофилов выше, чем у моноцитов. Полная антибактериальная функция системы «МПО - H_2O_2 – йодид» соответствует антивирусной и антигрибной.

Система «МПО - H_2O_2 - хлорид». О переокислительном окислении хлорида впервые сообщил К. Агнер (1941). В настоящее время доказана активность системы «МПО - H_2O_2 - хлорид» против бактерий, микоплазм и вирусов. Антимикробная активность этой системы осуществляется за счет переокислительного дезаминирования и декарбоксилирования микроорганизмов. МПО катализирует образование HOCl из Cl и H_2O_2 . HOCl реагирует с аминокислотами с образованием хлораминов. Хлорамины нестабильны и распадаются на NH_3 , CO_2 , Cl и соответствующие альдегиды.

Существует определенная взаимосвязь и взаимодействие всех систем, выполняющих функции борьбы с чужеродными агентами. Так, продукты деградации IgG стимулируют увеличение уровня активности МПО. Агрегаты иммуноглобулинов, образующиеся при их окислительной деструкции, стимулируют дыхательный взрыв и секреторную дегрануляцию нейтрофилов с выделением МПО. Агрегаты оказывают и прямое воздействие на нейтрофилы, а также активируют систему комплемента. Последнее определяет образование стимуляторов дегрануляции этих клеток.

На основании данных о способности МПО вызывать секрецию содержимого тромбоцитов высказывается предположение об участии МПО в процессах межклеточной коммуникации. Следует отметить, что пероксидаза слюны обладает способностью стимулировать митогенную активность лимфоцитов.

МПО играет роль в регуляции дыхательного взрыва. Один из продуктов миелопероксидазной реакции тормозит НАД-Н-оксидазу, ответственную за образование супероксидного радикала. Такой вывод сделан на основании сопоставления скорости генерации O_2^- и O_2 на препаратах нейтрофилов человека, инкубируемых в

присутствии и в отсутствие антимиелопероксидазных антител.

МПО нейтрофилов может служить фактором усиления антимикробного потенциала мононуклеарных фагоцитов клетки второй очереди при воспалительном процессе, а также и фактором потенцирования протеолиза деструктивных процессов в тканях. Так, она инактивирует ингибитор сериновых протеиназ - α -1-антитрипсин и SH-протеиназ путем тиолдисульфидного обмена и в то же время обладает способностью активизировать латентные формы металлопротеиназ нейтрофилов - коллагеназы и желатиназы.

Набор протеолитических ферментов макрофагов похож на соответствующий набор нейтрофилов, но активность протеаз в них существенно выше. Одним из ферментов, характерных для макрофагов, является ангиотензинконвертаза, катализирующая превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II, реакцию инактивации брадикинина.

На макрофагах имеются рецепторы фибрина и продуктов деградации фибрина, способствующие более тесному взаимодействию клеток с продуктами свертывания. Макрофаги продуцируют заметное количество фибронектина, участвующего в клеточной адгезии, распластывании и движении клеток, а также содержат центры связывания коллагена и клеток, обладающих значительной хемотаксической активностью для фибробластов, что играет важную роль при восстановлении поврежденных тканей.

Клетки Купфера - специализированные макрофаги печени, являющиеся частью ретикулоэндотелиальной системы. Основной функцией клеток Купфера является захват и переработка старых нефункциональных клеток крови. При этом разрушаются молекулы гемоглобина,

их глобиновые цепи повторно утилизируются, а гем расщепляется на железо и билирубин. Названы в честь Карла Вильгельма Купфера, впервые описавших их в 1876 году.

Макрофаги селезенки - в красной пульпе селезенки задерживаются моноциты, которые дифференцируются в макрофаги. Макрофаги красной пульпы разрушают и поглощают старые или поврежденные эритроциты. В строме белой пульпы кроме ретикулярных клеток присутствуют некоторые разновидности макрофагов, дендритные и интердигитальные клетки, которые выполняют функции антигенной презентации. На границе между белой и красной пульпой располагается маргинальная (краевая) зона лимфатического узелка. Для этой зоны характерно наличие специфических макрофагов, которые по ряду свойств отличаются от других макрофагов белой и красной пульпы. Эти клетки принимают участие в антибактериальной защите организма.

Макрофаги лимфатических узлов также как и другие тканевые макрофаги образуются из моноцитов крови; осуществляют противоопухолевый, противовирусный, противомикробный и противопаразитарный иммунитет, производя цитотоксины, интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (ФНО), интерферон. Макрофаги локализованы в строме.

Синусы лимфатических узлов не имеют свободной полости, она перегорожена трехмерной сетью, образованной ретикулярными клетками, благодаря этому лимфа медленно просачивается в выносящий лимфатический сосуд. Это способствует её очищению от инородных частиц благодаря макрофагам, которые располагаются по краю лимфоидных скоплений.

Клетки микроглии - специализированный класс глиальных клеток центральной нервной системы, которые яв-

ляются фагоцитами, уничтожающими инфекционные агенты и разрушающими нервные клетки. Происходят из моноцитов крови (потомки стволовой клетки крови), то есть характеризуются мезодермальным происхождением. В ходе воспалительного процесса микроглия активируется, причем форма клеток претерпевает сильные изменения - в активированном состоянии они выпускают многочисленные отростки, напоминая амёбы. Микроглия распознает различные агенты в своем окружении при помощи специализированных мембранных рецепторов. Микроглия также подавляет патогены при помощи выделения цитотоксических веществ. Показано, что в культуре клетки микроглии (как и другие фагоциты в ходе «респираторного взрыва») выделяют большие количества перекиси водорода и NO. Оба эти вещества могут убивать нейроны. Микроглия выделяет также специфические протеазы и цитокины (например, интерлейкин-1, который может вызывать демиелинизацию аксонов). Наконец, микроглия может повреждать нейроны при выделении избытков глутамата. Таким образом, чрезмерная активация микроглии может приводить к патологическим процессам и, в частности, к гибели нейронов.

Гистиоциты - макрофаги соединительной ткани, образующиеся из моноцитов, осуществляют противоопухолевый, противовирусный, противомикробный и противопаразитарный иммунитет, выделяют цитотоксины, интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (ФНО), интерферон.

Альвеолярные макрофаги находятся во внутреннем слое альвеолярной стенки характеризуются мезодермальным происхождением, не имеют гранул, но содержат много лизосом. Могут вызывать воспаление путём образования интерлейкина 1, интерлейкина 6 и фактора некроза опу-

холи. Присутствуют в нормальном секрете трахеобронхиального дерева, который представляет собой слизь, продуцируемую железами трахеи и крупных бронхов, содержащую клеточные элементы, в основном альвеолярные макрофаги и лимфоциты.

Макрофаги серозных полостей - клетки мезенхимальной природы (производные моноцитов) в животном организме, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц, находятся в серозных оболочках брюшной и плевральной полостей.

Макрофаги почек имеют те же основные свойства и происхождение, что и другие макрофаги организма.

Остеокласты (макрофаги костной ткани) - гигантские многоядерные клетки позвоночных животных, образующиеся из моноцитов крови и появляющиеся в местах рассасывания костных структур. Функция их заключается в удалении продуктов распада кости и лизисе минерализованных структур. В сочетании с остеобластами, остеокласты контролируют количество костной ткани (остеобласты создают новую костную ткань, а остеокласты разрушают старую).

Остеокласты обычно имеют от трёх до нескольких десятков ядер, множество лизосом. При выделении содержащихся в лизосомах гидролитических ферментов происходит резорбция основного вещества кости и обызвествленного хряща.

Клетки Лангерганса относятся к дендритным отростчатым клеткам, диффузно распределённым в лимфоидных органах. Клетки Лангерганса локализованы в основном в эпидермисе, где они находятся около 3 недель. В условиях повреждения кожи, развития воспаления и иммунных процессов клетки Лангерганса могут пере-

мещаться в дерму или мигрировать в лимфатические узлы. Эти клетки обладают слабой адгезивностью, малыми фагоцитарными способностями, но имеют выраженную способность связывать и обрабатывать антиген без осуществления презентации антигена Т-лимфоцитам. Клетки Лангерганса со связанным и переработанным антигеном (пептидом с антигенной детерминантой) мигрируют в регионарный лимфатический узел, где превращаются в интердигитальные клетки лимфатических узлов, которые способны стимулировать реакцию Т-хелперов на антигенсодержащий комплекс, т.е. осуществлять презентацию антигена.

Микрофаги:

Нейтрофилы (сегментоядерные нейтрофилы, нейтрофильные лейкоциты) - полиморфно-ядерные лейкоциты, короткоживущие клетки, способные к хемотаксису и фагоцитозу. В нейтрофилах различают три типа гранул:

- первичные, азурофильные, содержат набор разнообразных гидролаз - А, D, Е катепсины, 5-нуклеотидазу, бета-галактозидазу, арилсульфатазу, бета-глюкуронидазу, эластазу, коллагеназу, катионные белки, миелопероксидазу, лизоцим, кислые мукополисахариды;
- вторичные «специфические» гранулы содержат лактоферрин, лизоцим, щелочную фосфатазу, белок, связывающий витамин В12;
- третичные гранулы похожи на обычные лизосомы и содержат кислые гидролазы.

Таким образом, гранулы нейтрофилов содержат набор ферментов, достаточный для деградации всех или многих липидов, полисахаридов и белков чувствительных бактерий, что приводит к их значительному повреждению в считанные часы.

Нейтрофилы обычно находятся в кровеносном русле и являются наиболее распространённым типом фагоцитов, составляя 50-60 % от всех циркулирующих в крови белых кровяных клеток. Их диаметр около 10 микрометров и живут только в течение 5 дней. Как только поступает соответствующий сигнал, они в течение примерно 30 минут выходят из крови и достигают зоны инфекции. Они способны быстро поглощать чужеродный материал. Нейтрофилы не возвращаются в кровь; они превращаются в клетки гноя и погибают. Зрелые нейтрофилы меньше, чем моноциты и имеют сегментированные ядра с несколькими секциями; каждая секция соединяется с хроматиновыми нитями (нейтрофил может иметь 2-5 сегмента). Обычно нейтрофилы не выходят из костного мозга до наступления зрелости, но при инфекции высвобождаются в кровь предшественники нейтрофилов - миелоциты и промиелоциты.

Внутриклеточные гранулы нейтрофилов разрушают белки и обладают бактерицидными свойствами. Нейтрофилы способны выделять продукты, которые стимулируют моноциты и макрофаги. Нейтрофильные выделения усиливают фагоцитоз и образование реактивных форм кислорода, участвуя, таким образом, во внутриклеточном уничтожении. Выделения от первичных гранул нейтрофилов стимулируют фагоцитоз бактерий, покрытых IgG.

Эозинофилы (сегментоядерные эозинофилы, эозинофильные лейкоциты) - подвид гранулоцитарных лейкоцитов крови.

Эозинофилы названы так потому, что при окраске по Романовскому интенсивно окрашиваются кислым красителем эозином и не окрашиваются основными красителями, в отличие от базофилов (окрашиваются только

основными красителями) и от нейтрофилов (поглощают оба типа красителей).

Эозинофилы способны к активному амебоидному движению, к экстравазации (проникновению за пределы стенок кровеносных сосудов) и к хемотаксису (преимущественному движению в направлении очага воспаления или повреждения ткани).

Эозинофилы, как и нейтрофилы, способны к фагоцитозу, причём являются микрофагами, то есть способны, в отличие от макрофагов, поглощать лишь относительно мелкие чужеродные частицы или клетки.

Эозинофилы способны поглощать и связывать гистамин и ряд других медиаторов аллергии и воспаления. Они также обладают способностью при необходимости высвобождать эти вещества, подобно базофилам. То есть эозинофилы способны играть как про-аллергическую, так и защитную анти-аллергическую роль. Процентное содержание эозинофилов в крови увеличивается при аллергических состояниях.

Эозинофилы менее многочисленны, чем нейтрофилы. Большая часть эозинофилов недолго остаётся в крови и, попадая в ткани, длительное время находится там.

Эозинофилы также обладают цитотоксической активностью в отношении многих видов паразитов, в частности гельминтов, и играют важную роль в защите организма хозяина от паразитарных инвазий.

НК-лимфоциты (естественные киллеры, натуральные киллеры) - большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, зараженных вирусами. В настоящее время НК-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов. НК выполняют цитотоксические и цитокин-продуцирующие функции. НК являются одним из важнейших компонентов клеточного врождённого иммуни-

тета.

НК формируются в результате дифференцировки лимфобластов (общих предшественников всех лимфоцитов). Они не имеют Т-клеточных рецепторов, CD3 или поверхностных иммуноглобулинов.

Эти клетки были названными естественными киллерами, поскольку, по ранним представлениям, они не требовали активации для уничтожения клеток, не несущих маркеров главного комплекса гистосовместимости I типа.

Основная функция НК - уничтожение клеток организма, не несущих на своей поверхности МНС1 и таким образом недоступных для действия основного компонента противовирусного иммунитета - Т-киллеров. Уменьшение количества МНС1 на поверхности клетки может быть следствием трансформации клетки в раковую или действием вирусов, таких как папилломавирус и ВИЧ.

Базофилы и тучные клетки. Синтезируют и выделяют медиаторы - гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, которые повышают проницаемость сосудов и участвуют в воспалении. Базофилы циркулируют в крови, время их жизни составляет всего несколько суток. Тучные клетки, которых значительно больше, чем базофилов, находятся в тканях. Базофилы и тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы иммуноглобулина IgE и играют важнейшую роль в аллергических реакциях немедленного типа.

Тучные клетки могут взаимодействовать с дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами. Тучные клетки выделяют МНС молекулы класса II и могут принимать участие в презентации антигена; однако, роль тучных клеток в презентации антигена ещё не достаточно изучена. Тучные клетки способны поглощать, убивать гра-

мортицательные бактерии (например, сальмонеллы) и обрабатывать их антигены. Они специализируются на обработке белков на поверхности бактерий, которые участвуют в прикреплении к тканям. Кроме этих функций, тучные клетки образуют цитокины, которые запускают реакцию воспаления. Это важная часть уничтожения микробов, потому что цитокины привлекают больше фагоцитов к зоне инфекции.

Вспомогательные клетки

Тромбоциты участвуют в выполнении иммунологических функций в основном в качестве депо активных соединений, содержащихся в гранулах (серотонин, катионные белки, пептид-гидролазы и др.), принимающих активное участие в механизмах воспаления. Освобождение биологически активных соединений из тромбоцитов происходит при участии иммунных комплексов, фактора, активизирующего тромбоциты, и других агентов, образующихся при иммунных процессах и воспалении.

Эндотелиальные клетки способны замещать макрофаги в представлении антигена Т-клеткам, секретировать ИЛ-1 и экспрессировать на своей поверхности продукты МНС II класса. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы, способные узнавать циркулирующие с кровотоком лейкоциты, обеспечивая их адгезию – прилипание.

Фибробласты секретируют ИЛ-6, стимулирующий пролиферацию В-клеток и выработку иммуноглобулинов и β -ИНФ, тормозящий репликацию вирусов. Фибробласты синтезируют компоненты капсулы и межклеточного вещества тимуса, участвуют в образовании барьера, препятствующего проникновению антигенов в орган и в то же время пропускающего лимфоидные клетки в кровяное русло.

Контрольные вопросы.

1. Перечислите факторы естественной резистентности.
2. Какова роль кожи в обеспечении индивидуальности и целостности организма?
3. В чем состоят основные функции слизистых оболочек в иммунной системе?
4. Дайте определение гуморальному неспецифическому иммунитету.
5. Назовите функции системы комплемента в организме.
6. Каков химический состав комплемента?
7. Назовите два главных пути активации комплемента.
8. Перечислите пять групп эффекторных механизмов комплемента.
9. Назовите функции белка пропердина.
10. Какова роль лизоцима в защите организма от генетически чужеродных структур?
11. Дайте определение интерферону.
12. Какие клетки относят к тканевым фагоцитам?
13. Опишите стадии завершённого фагоцитоза.
14. Каково значение миелопероксидазы в неспецифическом иммунитете?
15. Назовите иммунные функции клеток Лангенганса и тромбоцитов.

2.2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

Иммунитет - это невосприимчивость организма к инфекционным и другим чужеродным агентам (антигенам), обусловленная наличием в крови и тканях специальных защитных веществ - антител. Известны два основных вида иммунитета (иммунного ответа) к антигену - гуморальный и клеточный.

2.2.1. ГУМОРАЛЬНЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

Иммунные реакции подразделяют на два типа: гуморальные и клеточные. Первый тип основан на наличии антител, а второй - на действии активированных тимусзависимых лимфоцитов. Для иммунного ответа гуморального типа характерна выработка антител, которые одновременно являются эффекторами В-системы иммунитета. Различают два типа гуморального иммунного ответа: Т-зависимый и Т-независимый.

Антитела. Представляют собой специфические соединения иммуноглобулины (белковые вещества), образующиеся в организме в ответ на чужеродный белок (антиген), проникший в него. Все антитела специфичны и оказывают действие только против определенного антигена (инфекции). Антитела могут сохраняться в организме длительное время, защищая его.

Иммуноглобулины - это гликопротеины, секретируемые плазматическими клетками. Выработка антител происходит, как правило, после антигенной стимуляции. Известны 5 классов иммуноглобулинов - IgA, IgG, IgM, IgD и IgE.

В основе строения молекул иммуноглобулинов лежит Y-образная структура, состоящая из двух тяжелых и двух легких цепей, соединенных дисульфидными мостиками (рис. 13). Антитела имеют антигенсвязывающие Fab-фрагменты и фрагмент Fc, который не связывает антигены, но может реагировать с макрофагами, лимфоцитами и факторами комплемента.

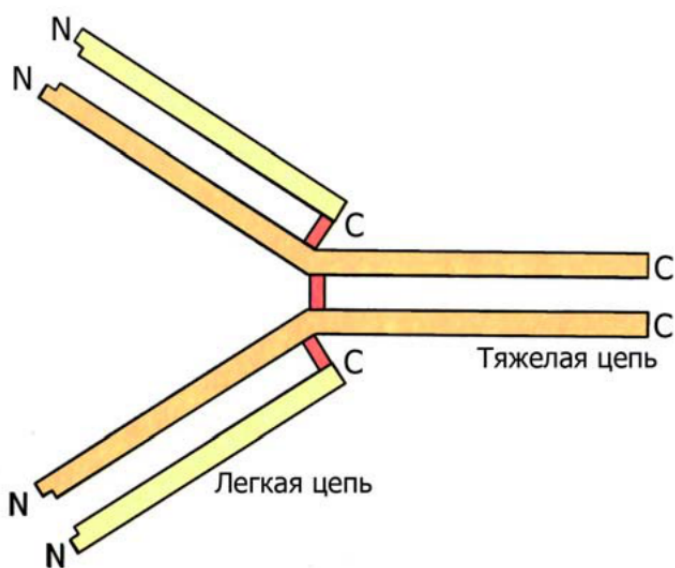


Рис. 13. Структура основной четырехцепочечной единицы иммуноглобулиновых молекул

Основная структурная единица иммуноглобулинов состоит из двух одинаковых легких и двух одинаковых тяжелых полипептидных цепей, соединенных вместе дисульфидными связями. Обратите внимание на положение аминоконцевых (N) и карбоксиконцевых (C) участков пептидных цепей. (А. Ройт и соавт., 2000)

Рецепторы для иммуноглобулинов присутствуют на поверхности мононуклеарных лейкоцитов, нейтрофилов, нормальных клеток-киллеров, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Взаимодействуя с Fc-областью иммуноглобулинов разных изотипов, рецепторы стимулируют, например, фагоцитоз, противоопухолевую цитотоксическую активность и дегрануляцию тучных клеток.

Иммуноглобулины различаются по типу полипептидных цепей и функциям.

Для распознавания всего многообразия антигенов окружающей среды иммунная система вырабатывает не менее 10⁸ антител разной специфичности. Специфичность антител, т. е. способность распознавать какой-либо один определенный антиген, определяется аминокислотной последовательностью вариабельных областей полипептидных цепей, которые кодируются ДНК. Так, в зрелом В-лимфоците участок ДНК, кодирующий вариабельность областей полипептидных цепей, состоит из 5 генов.

Все иммуноглобулины - это тетрамеры, состоящие из четырех полипептидных цепей. Две из них представлены длинными (около 450 аминокислотных остатков), или тяжелыми (heavy), H-цепями, а две другие - короткими (около 220 аминокислотных остатков), или легкими (light), L-цепями. Легкие цепи являются общими для всех классов и подклассов иммуноглобулинов и могут произвольно сочетаться с любой тяжелой цепью. У большинства позвоночных легкие цепи разделяются по антигенным свойствам на два типа - «каппа» (с-тип) и «лямбда» (l-тип).

Изучение первичной структуры полипептидных цепей иммуноглобулинов показало, что N-концевые участки тяжелых и легких цепей, включающие около

100 аминокислотных остатков, обладают уникальной структурой и аминокислотной последовательностью. Они представляют собой переменные области (V-область) тяжелых (V_H) и легких (V_L) цепей. Указанные переменные области, с одной стороны, образуют антигенсвязывающие центры антител, а с другой - определяют их многообразие. Остальная (C-концевая) последовательность тяжелой и легкой цепей идентична у всех молекул данного класса или подкласса, но различна у молекул, относящихся к разным классам и подклассам. Она носит название *константная область* (C-область). В зависимости от структуры константной области тяжелых цепей молекулы иммуноглобулинов делят на классы (IgA, IgM, IgG, IgD и IgE). Тяжелые цепи иммуноглобулинов каждого класса различаются по своим физико-химическим, антигенным и иммунологическим свойствам. Эти цепи обозначаются греческими буквами в соответствии с латинским обозначением класса иммуноглобулинов: IgA (а-цепь), IgM (m-цепь), IgG (g-цепь), IgD (d-цепь) и IgE (е-цепь).

В N-концевой части H- и L-цепей иммуноглобулинов имеются участки, отличающиеся чрезвычайно высокой переменностью (гиперпеременные участки): H1; H2; H3; L1; L2; L3. Каждый из них содержит около шести аминокислотных остатков. Вместе эти участки образуют антигенсвязывающий центр.

Цепи иммуноглобулинов состоят из доменов - структурных единиц, содержащих около 110 остатков аминокислот. Тяжелые цепи образуют четыре домена: один переменный и три константных, обозначаемые C_{H1} ; C_{H2} ; C_{H3} . Легкие цепи содержат по два домена - переменный (V_L) и константный (C_L). Каждый домен представляет собой плотно упакованную глобулу, так как аминокислотные последовательности обладают опреде-

ленным сходством друг с другом. И эти участки полипептидной цепи замыкаются внутрицепочной дисульфидной связью.

Каждый из Fab-фрагментов состоит из одной L-цепи (V_L - и C_L -домены) и половины одной H-цепи (V_H - и C_H -домены), а Fc-фрагмент образован остатками двух H-цепей, включающих C_H2 и C_H3 домены.

Классы иммуноглобулинов различаются по своим химическим и биологическим свойствам. Так, их различная скорость полимеризации выражается в том, что IgG существуют в виде мономера с молекулярной массой 160000, тогда как IgA состоит из одной или двух, а IgM, как правило, из пяти соответствующих субъединиц.

Биологические и иммунологические различия между классами иммуноглобулинов имеют большое практическое значение, так как они обуславливают характер реакции, следующей за образованием комплекса «антиген – антитело».

Защитное действие антител может выражаться в прямом повреждении микроорганизмов или в нейтрализации синтезируемого ими токсина. Нейтрализация токсина состоит в прямой блокаде токсифорной группы антителами (антигенные и токсинные детерминанты идентичны). Однако связывание токсина и антитела может вызывать и пространственные изменения конфигурации, которые делают невозможной адсорбцию токсина на субстрате клетке, чувствительной к токсину.

Антителам присущи следующие основные биологические свойства.

1. Специфичность - способность Ig реагировать только с определенным антигеном, что обусловлено наличием у них антидетерминант, контактирующих с соответствующими детерминантами.

2. Валентность - количество антидетерминант в молекуле антитела. Чаще всего антитела бивалентны, но существуют 5- и даже 10-валентные.

3. Аффинность, аффинитет - прочность соединения между детерминантами (эпитопом) антигена и антидетерминантами (паратопом) антитела.

4. Авидность - прочность связи антигена с антителом. Благодаря поливалентности антигена связь между двумя антигенами осуществляется при помощи нескольких антител.

5. Гетерогенность - неоднородность, обусловленная наличием трех видов антигенных детерминант:

А. Изотипические, характеризующие принадлежность Ig к определенному классу;

Б. Аллотипические, соответствующие аллельным вариантам иммуноглобулина;

В. Идиотипические, отражающие индивидуальные особенности иммуноглобулина.

Антитела отличаются друг от друга не только по способности связывать разные антигены, но и по своим физико-химическим свойствам, структурно все они сходны. Эта высокоспециализированная группа белков, построена из полипептидных цепей двух основных типов (легких и тяжелых).

Иммуноглобулины синтезируются в пузырьках пластинчатого аппарата (Гольджи) В-лимфоцитов. По мере созревания пузырек подходит к поверхности клетки, при контакте с ней происходит разрыв наружной мембраны клетки и мембраны пузырька. Свободные иммуноглобулины поступают в плазму, а связанные с мембраной остаются на поверхности клетки. Таким образом, итоговой фазой В-клеточного иммунитета является продукция Ig-антител, которая происходит постоянно. Одновременно в организме синтезируются до 10⁵-10⁷

антител различной специфичности. Интактный В-лимфоцит синтезирует в один час примерно 250-500 молекул IgM и большую часть их отдает в экстрацеллюлярную жидкость. После специфической антигенной стимуляции и трансформации лимфоцитов в плазматические клетки этот синтез возрастает в тысячи раз.

Наиболее полно изучено строение антител, представленных иммуноглобулинами класса G.

IgG - основные иммуноглобулины плазмы крови. На их долю приходится 70 – 75% общего количества сывороточных иммуноглобулинов. Молекула IgG имеет молекулярную массу 146000. Иммуноглобулины G равномерно распределены между внутри- и внесосудистыми пулами и составляют большинство антител вторичного иммунного ответа, а также основную часть антитоксинов. Обладают максимальной способностью проникать в ткани. Поэтому наиболее эффективно связывают и удаляют антигены (нейтрализация, опсонизация, агглютинация антигенов, разрушение бактерий, гемолиз). Вырабатываются как при первичном, так и при вторичном иммунном ответе. Это основной класс иммуноглобулинов, вырабатываемых при вторичном иммунном ответе.

Молекула IgG под действием протеолитического фермента папаина расщепляется на три больших фрагмента. Два из них идентичны и обладают свойством взаимодействовать с одной молекулой антигена. Они были обозначены как Fab-фрагменты (Fragment antigen binding), связывающие антиген. Третий фрагмент, содержащий углеводный компонент, был получен при изучении его свойств в кристаллическом состоянии, за что и назван Fc-фрагментом (Fragment cristalline). В дальнейшем было показано, что Fc-фрагмент взаимодействует с мембранами клеток, выполняя транспорт-

ную функцию, фиксацию Cq1 компонента комплемента и т. д.

Иммуноглобулины класса G оказывают сильное нейтрализующее действие на токсины и вирусы, а также способны к преципитации, обладают опсонизирующим действием (опсоны греч. *opsonion* - снабжение пищей - антитела, в присутствии комплемента стимулирующие поглощение чужеродных частиц, бактерий, вирусов и их разрушение лейкоцитами), усиливая фагоцитоз. При умеренном нагревании IgG может связываться с антителом, т. е. начинается реакция, названная *связыванием комплемента*, ответственность за которую несет Fc-фрагмент. При этом кроме непосредственной нейтрализации вирусов и токсинов IgG способствуют также зависящему от комплемента фагоцитозу и внутриклеточной инактивации микроорганизмов. На долю IgG приходится около 80 % всех иммуноглобулинов.

Более сложной, чем при нейтрализации токсинов, представляется роль антител в разрушении и удалении самого возбудителя. У некоторых грамотрицательных бактерий антитела в связи с неспецифически реагирующими факторами комплемента сыворотки могут вызывать бактериолиз. Антитела и комплемент, однако, не вызывают цитолиз непосредственно, а лишь изменяют вначале поверхность бактериальной клетки таким образом, что она становится доступной действию имеющегося в организме фермента лизоцима. Лизоцим реагирует с мурамилпептидом клеточной стенки и вызывает разрыв в одном или нескольких местах поверхности. Повышение давления внутри клетки приводит к тому, что микроорганизм с поврежденной стенкой лопается.

Другой путь возможного действия антител - опсонизация заключается в изменении поверхности микробной клетки таким образом, что она становится более удоб-

ной для поглощения ее фагоцитами. Как и бактериолиз, опсонизация протекает на фоне активации комплемента, вызванной реакцией «антиген – антитело». В отличие от цитолиза, требующего для своего осуществления присутствия на бактериальной клетке всех девяти факторов комплемента, в опсонизации участвуют только четыре компонента комплемента (C1-C4).

Особенно выражено опсонизирующее действие антител при колиинфекции новорожденных домашних животных. Большое значение имеют опсонизирующие антитела и для защиты против диплококков и стрептококков. Гладкая поверхность капсулы у диплококков мешает их поглощению фагоцитами. Лишь когда под действием антител их поверхность меняется, т. е. становится шероховатой, они могут быть фагоцитированы и затем уничтожены внутри клетки. Стрептококки поддаются фагоцитозу даже при отсутствии специфических антител, но из-за присутствия особого белка, названного М-антигеном, инактивируются не полностью. Часть их снова выходит из фагоцитов и продолжает размножаться дальше. Антитела, направленные против М-антигена патогенного типа стрептококков, способствуют внутриклеточной инактивации этих микроорганизмов.

IgA - иммуноглобулины, находящиеся в секрете слизистых оболочек (в стенке кишечника новорожденных специальный механизм обеспечивает переход IgA в кровь), молозиве (основной иммуноглобулин) и крови. Они осуществляют нейтрализацию антигена на уровне слизистых оболочек, т. е. обеспечивают местную защитную реакцию. Составляют 10-15 % всех иммуноглобулинов сыворотки. В сыворотке крови человека более чем на 80% представлены в виде мономера. Однако в сыворотке большинства других млекопитающих присутствуют чаще всего как димер. Молекулярная

масса 400000. Преобладают в экстравазкулярных секретах. Большая часть IgA в слюне, слезах, пищеварительных соках, секретах слизистой носа находится в виде секреторного IgA (SIgA), т. е. полимерной формы, состоящей из двух IgA-мономеров, соединяющей молекулы гликопротеина, называемого секреторным компонентом. Биологическая роль секреторного компонента сводится к повышению устойчивости IgA от разрушения протеолитическими ферментами.

IgM - иммуноглобулины, проникающие в ткани (исключение - не проходят через плаценту). IgM составляют примерно 3-10 % иммуноглобулинов сыворотки крови. Молекулярная масса всей молекулы 950000. В сыворотке молекулы IgM существуют в виде пентамера. Пять мономерных субъединиц расположены радиально, причем Fc-фрагменты направлены к центру круга, а Fab-фрагменты - кнаружи. Осуществляют нейтрализацию, опсонизацию и агглютиниризацию антигенов, вызывают разрушение микроорганизмов бактерий, гемолиз (обеспечивают первую линию защиты организма). Являются естественными антителами к эритроцитарным антигенам А, В и др. Они - антигенраспознающий рецептор В-лимфоцитов и составляют основную долю иммуноглобулинов, вырабатываемых при первичном иммунном ответе.

Ведущее место в реакциях бактериолиза и опсонизации принадлежит IgM. Этот класс иммуноглобулинов является самым «древним» в филогенетическом отношении. В ходе иммунного ответа вначале также появляются антитела IgM - класса. У новорожденных первые антитела принадлежат к IgM.

Поскольку IgM в полной мере не способны к нейтрализации токсинов, то животные раннего постнатального периода наиболее подвержены токсикоинфекциям.

Характерная особенность структуры IgM определяется тем, что она призвана оказывать особое защитное действие против микроорганизмов и других крупных антигенов, имеющих на своей поверхности антигенную мозаику из повторяющихся детерминантов. Антитела IgM связывают соответствующий антиген каждым из своих пяти участков связывания. Такие повторы антигенных детерминантов характерны для О-антигенов из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, жгутиков бактерий и вирусов, имеющих капсиды. Даже если каждый отдельный участок связывания проявляет лишь небольшую авидность, общая авидность всей молекулы повышается из-за суммирования нескольких таких связей.

Если антитела IgM реагируют таким образом с антигеном, то при нахождении антигена близко к поверхности клетки комплемент настолько активируется, что вызывает локализованное повреждение нижележащей клеточной мембраны. Так, единственная молекула IgM в силу активирования комплемента может вызвать лизис клетки (например, бактерии или эритроцита). Антитела класса IgG, напротив, могут вызвать клеточный лизис путем активирования комплемента только в том случае, когда две молекулы антитела вступают в реакцию на поверхности клетки очень близко друг от друга, но для этого необходимо очень много (тысячи) молекул IgG.

Если антиген не связан с поверхностью клетки, а существует в свободном виде с множеством детерминантов, то антитела IgM не имеют никаких преимуществ перед IgG. Напротив, их участки связывания, характеризующиеся низкой авидностью, не могут все связываться с одной и той же молекулой антитела и легко диссоциируют. Поэтому антитела IgG более эффектив-

ны при нейтрализации бактериальных токсинов и при защите клеток от адсорбирования на них вируса.

Сравнение активности антител IgG и IgM по отношению к одному и тому же поверхностному антигену сальмонелл показало, что на основе соотношения масс последние в 20 раз активнее при агглютинации (лат. *agglutinatio* - склеивание в глыбки (комочки) микробов, эритроцитов или других клеток и выпадение их в осадок в присутствии электролитов) сальмонелл, более чем в 100 раз активнее в инаktivации микробной клетки с участием комплемента и более чем в 1000 раз эффективнее в опсонизации микроорганизмов и других клеток.

Сывороточные антитела IgA в отличие от IgM и IgG не способны к связыванию комплемента и поэтому не могут вызывать ни иммуноприлипания, ни цитолиза или конглютинации. Считают, что этому классу иммуноглобулинов принадлежит функция защиты организма от проникновения возбудителя и развития инфекции. Этот класс иммуноглобулинов участвует в элиминации пищевых и других чужеродных антигенов, которые могут проникнуть в организм через слизистые оболочки, а также в регуляции иммунного ответа на эти антигены.

IgD - иммуноглобулины, находящиеся на мембранах В-лимфоцитов. Выполняют роль рецепторов, обеспечивающих распознавание антигенов. Участвуют в развитии местного иммунитета. Молекулярная масса 180000. Это мономеры; их содержание в крови составляет 0,03-0,04 г/л, или до 1% общего количества иммуноглобулинов. В сутки их синтезируется от 1 до 5 мг/кг, а период полураспада колеблется в пределах 2-8 сут. IgD участвуют в развитии местного иммунитета, обладают антивирусной активностью, в редких случаях активируют комплемент. Плазматические клетки, секретирующие

IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани. IgD выявляются на В-клетках, отсутствуют на моноцитах, нейтрофилах и Т-лимфоцитах. Полагают, что IgD участвуют в дифференцировке В-клеток, способствуют развитию антиидиотипического ответа, участвуют в аутоиммунных процессах.

Основная масса IgM и IgD находится в плазме, а IgG и IgA распределяются примерно в одинаковых соотношениях между плазмой и межсосудистой тканью.

IgE - иммуноглобулины, фиксированные на мембранах тучных клеток и базофилах. Связываются с антигеном с высвобождением медиаторов воспаления. Повышают проницаемость сосудов при контакте с антигеном, участвуют в аллергических реакциях немедленного типа. Молекулярная масса 200000. Это момеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало - 0,00005-0,0003 г/л, или 0,002 % общего количества Ig. За сутки их синтезируется 0,02 мг/кг; период полураспада в сыворотке крови составляет 2-3 сут, а в коже 9-14 сут. К классу IgE относится основная масса аллергических антител-реагинов. Уровень их значительно повышается у организмов, страдающих аллергией и зараженных гельминтами. IgE связываются с Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов. При контакте с аллергеном образуются мостики IgE - антиген - IgE, что сопровождается поступлением ионов кальция в клетку-мишень, активацией в ней биохимических процессов и выделением биологически активных веществ, вызывающих аллергические реакции немедленного типа. Эозинофильный хемотаксический фактор, выделяемый тучными клетками, способствует аккумуляции эозинофилов и деструкции гельминтов. Предполагается также, что IgE, покрывая тело паразита, аккумулирует макрофаги благодаря Fc-рецепторам этих клеток.

Цитокины приобретенного иммунитета. Все цитокины, обуславливающие специфический иммунитет, подразделяют на три группы:

- регулирующие активацию, рост и дифференциацию лимфоцитов;
- активирующие неспецифические эффекторные клетки воспаления;
- стимулирующие гемопоэз.

К *первой группе* относят интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-4 (ИЛ-4), трансформирующий рост-фактор β (ТРФ- β).

ИЛ-2. Ключевая роль из них принадлежит ИЛ-2. Вырабатывается он Т-хелперами и Т-супрессорами при воздействии антигенов. Представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 14-17 кД. Пик его секреции наступает через 4 ч. Синтез ИЛ-2 снижается по мере разрушения антигена и прекращается при полной его элиминации. Высокие концентрации ИЛ-2 ускоряют рост нормальных киллеров и усиливают их цитолитический эффект, стимулируют образование на Т-клетках специфических к нему рецепторов, связываясь с которыми, активируют их созревание. Кроме того, ИЛ-2 активирует рост В-клеток и повышает синтез антител. Чувствительны к нему и незрелые Т-лимфоциты, для которых он может являться фактором роста. Обнаружены рецепторы к ИЛ-2 и у мононуклеарных фагоцитов. Воздействие ИЛ-2 повышает чувствительность незрелых костномозговых клеток ко многим цитокинам.

ИЛ-4 - полипептид с молекулярной массой 20 кД, продуцируется Т-хелперами. Оказывает медиаторное действие на четыре типа клеток, являясь фактором роста и дифференциации В-лимфоцитов (вначале стимулирует образование IgG и IgM, а впоследствии IgE), актива-

тором и стимулятором различных субпопуляций Т-клеток в тимусе, фактором роста стволовых клеток, а в синергизме с ИЛ-3 - стимулятором их пролиферации, активатором макрофагов.

ТРФ-β - полипептид с молекулярной массой около 28 кД, продуцируется многими клетками. Являясь антагонистом целого ряда цитокинов, как правило, ингибирует рост клеток, в частности подавляет процесс пролиферации Т-лимфоцитов и приостанавливает иммунный ответ при некоторых опухолях, тормозит активацию макрофагов, регулирует взаимодействие полиморфно-ядерных лейкоцитов при воспалительных процессах, индуцирует развитие капилляров, переключает процесс антителообразования на выработку IgAS.

Вторая группа цитокинов включает в себя гамма-интерферон (*γ-ИНФ*), лимфотоксин и интерлейкин-5 (*ИЛ-5*). Все они являются полипептидами с молекулярной массой 20-25 кД.

γ-ИНФ продуцируется Т-хелперами и почти всеми супрессорами. Является активатором мононуклеарных фагоцитов. Стимулирует процесс переваривания поглощенных микроорганизмов и опухолевых клеток. Индуцирует экспрессию антигенов *МНС*, способствует распознаванию чужеродных антигенов, созреванию и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, стимулирует процесс образования антител. Активирует нейтрофилы, нормальные киллеры, эндотелиальные клетки.

Лимфотоксин вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. Имеет сходство с фактором некроза опухолей и общие с ним рецепторы. Стимулирует лизис клеток-мишеней, активирует нейтрофилы и эндотелиальные клетки, повышает проницаемость капилляров.

ИЛ-5 секретируется активированными Т-хелперами и стволовыми клетками. В синергизме с *ИЛ-2* и *ИЛ-4*

стимулирует рост и дифференциацию В-клеток. Повышает синтез антител, особенно IgA. Обладает исключительной способностью активировать рост и дифференциацию эозинофилов и таким образом усиливает их гельминтоцидное действие.

К *третьей группе* относятся два интерлейкина - ИЛ-3 и ИЛ-7 и три колониестимулирующих фактора КСФ - гранулоцитарно-0-макрофагальный (ГМ), моноцитарно-макрофагальный (М) и гранулоцитарный (Г). Все цитокины, стимулирующие гемопоэз, являются полипептидами с молекулярной массой 20-40 кД.

ИЛ-3 продуцируется Т-клетками, индуцируют рост и дифференциацию незрелых костномозговых клеток в разные типы клеток миелоидного ряда

ИЛ-7 - образуется фибробластами и стромальными костномозговыми клетками, вызывает дифференциацию гемопоэтических клеток-предшественников в В-лимфоциты.

КСФ - ГМ КСФ, М КСФ и Г КСФ продуцируется мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами. ГМ КСФ индуцируют рост и дифференциацию незрелых костномозговых клеток в разные типы клеток миелоидного ряда и ускоряет процесс созревания предшественников гранулоцитов и мононуклеарных макрофагов. М КСФ вызывает дифференциацию гемопоэтических клеток-предшественников в мононуклеарные фагоциты, Г КСФ - в нейтрофилы.

При иммунном ответе обычно действуют механизмы как гуморального, так и клеточного иммунитета. Гуморальный иммунный ответ быстрее клеточного. Как в гуморальной, так и в клеточной системе вторичные иммунные ответы протекают быстрее и интенсивнее, чем первичные.

2.2.2. КЛЕТОЧНЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

Клеточный иммунитет связан с образованием специализированных клеток, реагирующих с антигеном посредством его связывания и последующего разрушения. Иммунная реакция опосредована клетками - цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами. Цитотоксические Т-лимфоциты непосредственно контактируют с чужеродными клетками и разрушают их, а Т-хелперы вырабатывают биологически активные вещества - *цитокины*, активирующие макрофаги. По способности вырабатывать разные цитокины и участвовать в регуляции клеточного и гуморального иммунитета Т-хелперы подразделяют на Th1 и Th2. Первые вырабатывают интерферон- γ и интерлейкин-2, стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги, вторые - интерлейкины-4, -5, -6, стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, а также синтез антител разных классов.

Т-лимфоциты участвуют в реакциях клеточного иммунитета: аллергических реакциях замедленного типа, реакции отторжения трансплантата и др., обеспечивают противоопухолевый иммунитет. Они происходят из полипотентных костномозговых клеток. Дифференциация стволовых клеток в Т-лимфоциты осуществляется под влиянием тимозина, тимостимулина, тимопоэтинов и других гормонов, продуцируемых эпителиальными клетками или тельцами Гассала. В процессе созревания у пре-Т-лимфоцитов (претимических лимфоцитов) поэтапно реорганизуется антигенная структура цитомембран. Заканчивается дифференциация появлением у зрелых Т-лимфоцитов специфического рецепторного аппарата распознавания антигенов. Образовав-

шиеся Т-лимфоциты через лимфу и кровь колонизируют тимусзависимые паракортикальные зоны лимфатических узлов или соответствующие зоны лимфоидных фолликулов селезенки. Популяция Т-лимфоцитов весьма многочисленна. Их количество в периферической крови колеблется от 60 до 80 % общей численности лимфоидных клеток. Им принадлежит ведущая роль в трансплантационном, противоопухолевом и противовирусном иммунитете, гиперчувствительности замедленного типа и в аутоиммунных процессах. Зрелые Т-лимфоциты по форме напоминают малые лимфоциты крови, их ядро подковообразное, плотное и интенсивно окрашенное, цитоплазма в виде узкого ободка, диаметр 6,0-6,5 мкм. Т-клетки подразделяют на ряд следующих субпопуляций.

Цитотоксические Т-клетки, или Т-киллеры. Киллерные клетки формируются после экспозиции с аллогенными, опухолевыми клетками или вирусами. Активность Т-киллеров зависит от функции Т-индукторов. Эта популяция Т-клеток продуцирует растворимый фактор, необходимый для дифференцировки Т-киллеров. При повторном контакте с аллогенными или опухолевыми клетками, теперь уже клетками-мишенями, киллеры при близком контакте с последними освобождают цитотоксические лимфокины, называемые *лимфотоксинами*, которые нарушают мембранную проницаемость клеток-мишеней и вызывают их гибель.

Т-хелперы. Эти клетки генетически запрограммированы «помогать», т.е. индуцировать размножение и (или) дифференцировку клеток других типов. Их называют Т-хелперами и Т-индукторами. Например, они индуцируют секрецию антител В-клетками и стимулируют моноциты, тучные клетки и предшественников Т-киллеров к участию в клеточных иммунных реакциях.

Т-хелперы активируют эффекторные, а Т-индукторы - регуляторные клетки (рис. 3).

Т-хелперы как минимум выполняют следующие функции:

- узнают антиген главного комплекса гистосовместимости;
- узнают иммуноглобулины;
- секретируют лимфокины.

Часть Т-клеток осуществляет свою «хелперную» функцию через освобождение «дальнодействующих» факторов - интерлейкина-2 и фактора, замещающего Т-клетки. Эти факторы называются *лимфокинами*. Они активируют или способствуют активации других Т- или В-клеток. Эти же клетки могут индуцировать реакции гиперчувствительности замедленного типа. Th1 (Tx1) усиливают образование Т-лимфоцитов в Т-киллеры во вторичных лимфоидных органах. Th2 (Tx2) способны активировать часть В-лимфоцитов к распознаванию антигена и превращению их в соответствующие плазматические клетки и клетки памяти.

Т-индукторы супрессии - это Т-клетки, индуцирующие превращение других Т-клеток в Т-супрессоры.

Супрессорные Т-клетки - клетки, генетически запрограммированные для супрессорной активности. Утрата супрессорной активности наблюдается при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и других аутоиммунных процессах.

При повышении супрессорной активности отмечено угнетение процесса созревания иммунокомпетентных клеток, что приводит к развитию иммунодефицита. Временное повышение активности Т-супрессоров наблюдается при некоторых вирусных заболеваниях, а также хронических бактериальных инфекциях.

Т-клетки памяти не делятся, но имеют более высокое сродство к антигену по сравнению с другими Т-клетками. При повторном поступлении в организм антигена Т-клетки памяти распознают его, приобретают способность к делению и превращаются в Т-киллеры.

Т-клетки связывают антигены, если они ассоциированы с расположенными на поверхности животных клеток определенными антигенными структурами, которые называются главным *комплексом гистосовместимости*.

В-лимфоциты вырабатывают антитела к антигенам и являются эффекторами гуморального иммунитета. Происходят В-клетки от стволовых клеток. Созревают поэтапно - первоначально в костном мозге, затем в селезенке. Предшественники В-лимфоцитов (пре-В-лимфоциты) появляются на 16-е сутки внутриутробного развития плода. На самой ранней стадии созревания на цитоплазматической мембране В-клеток экспрессируются иммуноглобулины М, несколько позже в комплексе с ними появляются иммуноглобулины G или A, а к моменту рождения, когда происходит полное созревание В-лимфоцитов, - иммуноглобулины D. В-лимфоциты являются предшественниками антителообразующих клеток. Так как большинство антигенов тимусзависимые, то для трансформации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие обычно недостаточно одного антигенного стимула. При попадании таких антигенов В-лимфоциты дифференцируются в плазмочиты с помощью Т-хелперов при участии макрофагов и стромальных ретикулярных отростчатых клеток. При этом хелперы выделяют цитокины - гуморальные эффекторы, которые и активируют пролиферацию В-лимфоцитов. Встречаются, однако, и Т-независимые антигены, такие, как, например, бактериальные липополисахариды, полисахарид стрептококка. Полимеризованные белки жгу-

тиков могут стимулировать антителообразование без Т-хелперов. Правда, иммунный ответ на Т-независимые антигены ограничивается продукцией иммуноглобулинов М, и повторное их воздействие на организм не сопровождается, как обычно, усиленной выработкой антител.

Пул В-лимфоцитов в организме значительный. Больше всего их в групповых лимфатических фолликулах, костном мозге, крови и селезенке (40-60 %), в лимфатических узлах и грудном лимфатическом протоке (25 %). Практически нет В-лимфоцитов только в тимусе. Диаметр зрелых В-лимфоцитов 8,5 мкм. Ободок цитоплазмы шире, а ядро светлее, чем у Т-лимфоцитов. Поверхность В-лимфоцитов покрыта густым слоем отростков - антигенраспознающих рецепторов, которые по структуре представляют собой мономеры иммуноглобулинов М. Независимо от природы и силы антигена, который вызвал трансформацию В-лимфоцитов, образующиеся плазмocyты продуцируют антитела. Таким образом, антигенный стимул надо рассматривать как пусковой сигнал для выработки генетически запрограммированного синтеза антител. В-клетки периферической крови включают субпопуляции, по-разному реагирующие на сигналы Т-лимфоцитов. В-клетки I типа (менее зрелые лимфоциты) реагируют на хелперные действия Т-лимфоцитов только в процессе прямого межклеточного контакта. В-клетки II типа (более зрелые лимфоциты) чувствительны к растворимым факторам Т-клеток.

Итоговой фазой В-клеточного иммунитета является постоянная продукция иммуноглобулинов-антител. Синтез иммуноглобулинов происходит в пузырьках пластинчатого аппарата Гольджи. Одновременно в организме синтезируется до 10^5 - 10^7 антител различной специфичности. Интактные В-лимфоциты синтезируют

за 1 ч примерно 250-500 молекул IgM и большую часть их отдают в экстрацеллюлярную жидкость. После специфической антигенной стимуляции и трансформации лимфоцитов в плазматические клетки этот синтез возрастает в тысячи раз.

В-супрессоры и *В-хелперы* соответственно ослабляют или усиливают образование антител.

В-клетки памяти неспособны к выработке антител, они могут жить много месяцев и даже лет без деления, постоянно перемещаясь между кровью и периферическими лимфоидными органами. В-клетки памяти более быстро распознают антиген при повторном его поступлении в организм, после чего клетки памяти приобретают способность к делению и превращаются в плазматические, секретирующие антитела.

2.2.3. АНТИГЕНЫ

Антигены (греч. anti - против, genes - порождающий) - высокомолекулярные соединения, которые, специфически стимулируя иммунокомпетентные клетки, вызывают иммунную реакцию и взаимодействуют с продуктами этой реакции: антителами и активированными лимфоцитами.

Это вещества, которые несут признаки чужеродной для организма генетической информации и вызывают иммунный ответ. При попадании в организм вызывают образование специфических нейтрализующих их антител. Распознаются в организме Т-лимфоцитами и специфическими антителами. Антигены обычно представляют собой высокомолекулярные соединения (микробный белок, белки других видов животных и др.), состоящие из макромолекулы-носителя молекулярной массой

более 10 тыс. (белки или полисахариды) и структурных компонентов (детерминант) на поверхности молекулы. Они обычно поступают в организм через слизистые оболочки дыхательной и пищеварительной систем.

Антигенными свойствами могут обладать чужеродные белки (сыворотки, экстракты тканей), другие высокомолекулярные и более простые соединения. Правда, низкомолекулярные вещества сами по себе вызывать образование антител не могут, но вступают в реакцию взаимодействия с иммуноглобулинами, которые вырабатывались под воздействием конъюгированных с ними высокомолекулярных соединений (белков). Высокомолекулярные соединения, индуцирующие антителообразование и взаимодействующие с иммуноглобулинами, называют иммуногенами, а низкомолекулярные, только реагирующие с антителами, - гаптенами (греч. hapto - схватываю).

В современной иммунологии антигенами называют иммуногены и гаптены, которые, активируя иммунокомпетентные клетки, вызывают образование иммуноглобулинов и развитие многих других иммунологических (защитных) процессов.

Классификация антигенов

1. По происхождению:

- естественные (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, бактериальные эндо- и экзотоксины, антигены клеток тканей и крови);
- искусственные (динитрофенилированные белки и углеводы);
- синтетические (синтезированные полиаминокислоты, полипептиды).

2. По химической природе:

- белки (гормоны, ферменты, сывороточные, яичные, молочные белки);
- углеводы (декстран, леван);
- нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК);
- конъюгированные антигены (динитрофенилированные белки);
- полипептиды (полимеры альфа-аминокислот, кополимеры глутамина и аланина);
- липиды (холестерин, лецитин, которые могут выступать в роли гаптена, а соединившись с белками сыворотки крови, приобретают антигенные свойства). Сами по себе гаптены неиммуногенны, однако, будучи связанными с соответствующим носителем, способны вызывать реакции иммунного ответа.

3. По *генетическому отношению* «донор – реципиент»:

- аутоантигены (происходят из тканей собственного организма);
- изоантигены (происходят от генетически идентичного - сингенного донора);
- аллоантигены (происходят от неродственного донора того же вида);
- ксеноантигены (происходят от донора другого вида).

В тех случаях, когда антигены вызывают иммунный ответ, их называют *иммуногенами*. Антигены, приводящие к снижению реактивности организма к этому антигену (толерантности), называют *толерогеноми*.

Иммуногенность антигена зависит от целого ряда факторов:

1. Молекулярной массы. Низкомолекулярные вещества (моносахариды, аминокислоты, липиды) не являются иммуногенами. Вещества с молекулярной массой 5-10 кД обладают слабовыраженными иммуногенными

свойствами. Сильными иммуногенами являются вещества с молекулярной массой в несколько миллионов дальтон.

2. Химической неоднородности.

3. Генетической чужеродности. Иммуноген должен обладать генетически чужеродными свойствами по отношению к данному организму.

4. Дозы антигена. Низкие дозы вызывают выработку небольшого количества антител с высокой аффинностью. С увеличением дозы вводимого антигена выраженность иммунного ответа повышается. Однако следует учитывать, что большие дозы могут вызывать состояние иммунологической толерантности (специфической ареактивности).

5. Способа введения антигена. Предпочтительнее антиген вводить внутрикожно или подкожно.

6. Применения адъювантов - веществ, усиливающих иммуногенность антигена.

Сильными иммуногенами являются чужеродные протеины, гликопротеиды, липопротеиды и другие белки в комплексе с гаптенами, сложные полисахариды капсул пневмококка, липополисахариды энтеробактерий, нуклеиновые кислоты соматических клеток, многие искусственные высокополимерные соединения.

Формирование иммунного ответа зависит и от генетически обусловленной способности организма реагировать на чужеродные вещества. Известно, что иммунный ответ к определенному антигену контролируется генами (*immune respons*), расположенными в D/DR области главного комплекса гистосовместимости (МНС). Антигены МНС экспрессированы на поверхности всех ядерных клеток организма. Свое название они получили в связи со способностью вызывать сильную реакцию отторжения при пересадке тканей. У человека она обо-

значается HLA (human leukocyte antigens), у мышей - H-2, у собак- DLA, у свиней - SLA. В антигенном распознавании участвуют антигены МНС классов I и II.

Молекулы МНС класса I представляют собой мембранные гликопротеины, обнаруженные на поверхности практически всех клеток и состоящие из одной полипептидной альфа-цепи с молекулярной массой 45000 и связанной с ней нековалентно легкой цепью с молекулярной массой 12000. Молекулы МНС класса I определяют специфичность узнавания мишени аллогенными клетками-киллерами и распознаются вместе с вирусными, опухолевыми и другими мембранными антигенами цитотоксическими Т-клетками. Молекулы МНС класса II также являются мембранными гликопротеинами и состоят из двух гомологичных полипептидных цепей с молекулярной массой соответственно 33000-35000 (тяжелая альфа-цепь) и 27000-29000 (легкая бета-цепь). Вместе с обычными антигенами эти молекулы распознаются хелперными Т-клетками и другими Т-клетками, в частности, участвующими в реакции гиперчувствительности, и теми, которые вырабатывают ИЛ-2 и усиливают, таким образом, ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. К белкам МНС класса III относят белки системы комплемента: С2 и С3, фактор В.

2.2.4. АКТИВАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Уникальным свойством антигена, проникшего в организм, является его способность специфически связываться с лимфоцитами и активировать их.

Согласно клонально-селекционной теории, выдвинутой в 1959 г. Бернетом, при нормальном развитии в организме возникает набор из тысяч очень небольших по объему субпопуляций лимфоцитов, имеющих на наруж-

ной мембране рецепторы лишь к одной какой-то детерминанте. Иммунный ответ оказывается специфическим в силу того, что проникший в организм антиген избирательно связывается только с теми клетками, на поверхности которых имеются соответствующие рецепторы. С остальными клетками этот антиген не взаимодействует.

Связывание антигена индуцирует активацию лимфоцита, то есть запускает ряд процессов, приводящих к клеточному делению и дифференцировке. В процессе дифференцировки лимфоцитов происходит развитие таких эффекторных функций, как антителообразование у В-клеток и появление цитотоксической активности у части Т-клеток. Под активацией лимфоцитов понимается достаточно сложный процесс перехода клетки из фазы G0 в фазу G1, вызванный взаимодействием со стимулирующим агентом (например, антигеном или митогеном). Термин «покоящийся лимфоцит» относится к лимфоцитам, которые находятся в фазе G0 (в этой фазе клеточного цикла клетки не делятся), характеризующейся низким уровнем метаболической активности, т. е. низкой скоростью синтеза белков и РНК при отсутствии синтеза ДНК. Реагирующие с антигеном клетки согласно клонально-селекционной теории Бернета обычно находятся в покоем состоянии до получения стимулирующего сигнала.

При взаимодействии с антигеном в ранее «покоившихся лимфоцитах» наряду с метаболическими изменениями, характерными для делящихся клеток, происходят процессы созревания, различные в разных субпопуляциях лимфоцитов. В итоге каждая субпопуляция приобретает набор присущих только ей поверхностных антигенов и специфических функций.

Последовательность процессов активации лимфоцитов в общем виде может быть представлена следующим

образом. Рецепторы на поверхности лимфоцита связывают стимулирующий лиганд (например, антиген) и сшиваются друг с другом, образуя небольшие локальные кластеры сшитых рецепторов, которые становятся наиболее эффективными в передаче активирующего сигнала.

Локальные кластеры повышают проницаемость мембраны лимфоцита для одновалентных катионов, поступающих внутрь клетки, что приводит к деполяризации мембраны и локальному увеличению концентрации Na^+ -, K^+ - АТФазы. Вследствие сшивки рецепторов лимфоцита активируется мембранная метилтрансфераза, которая катализирует образование достаточного количества монометилфосфатидилэтаноламина, повышающего текучесть мембраны и вызывающего ее локальную перестройку. В результате этого открываются каналы, через которые ионы Ca^{2+} проникают (диффундируют) в лимфоцит. Вследствие такого локального увеличения концентрации Ca^{2+} с внутренней стороны мембраны активируется фосфолипаза А2, катализирующая образование лизолецитина и арахидоновой кислоты из фосфатидилхолина. Эти реакции происходят в течение первых 30 мин после контакта лимфоцита с антигеном.

Одновременно ионы Ca^{2+} активируют и другой цитоплазматический фермент, расщепляющий фосфатидилинозитол (по крайней мере в Т-клетках). Высвобождающаяся арахидоновая кислота при участии липоксигеназы и циклоксигеназы расщепляется с образованием лейкотриенов и простагландинов (одни продукты каскада арахидоновой кислоты регулируют синтез РНК и ДНК, другие - влияют на поглощение ионов Ca^{2+} или активность аденилатциклазы).

Лизолецитин с помощью ионов Ca^{2+} активирует гуанилатциклазу, а активность аденилатциклазы уменьша-

ется вследствие ее соседства с $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазой}$, конкурирующей с ней за АТФ. Все это приводит к временному увеличению концентрации цГМФ, активирующего протеинкиназы, трансферазы жирных кислот и ферменты, увеличивающие синтез мембранных фосфолипидов. Важное значение также имеет активация протеинкиназ, способствующих биосинтезу матричной РНК, полиаминов и переносу метильных групп.

Поскольку транспорт глюкозы в клетку является Ca^{2+} -зависимым процессом, то поток ионов Ca^{2+} играет важную роль в увеличении скорости ее транспорта, т. е. поставки исходного материала для обеспечения множества энергозависимых синтетических процессов. Повышенный транспорт аминокислот и нуклеотидов в клетку вызывает повышенное образование липосом, увеличение синтеза рибосомной и матричной РНК и синтеза белка в целом.

Поток ионов Ca^{2+} активирует сериновую эстеразу, вызывающую повышение клеточной подвижности благодаря изменениям в системе циклических нуклеотидов. Кроме того, сериновая эстераза опосредованно активирует ядерную аденилатциклазу. Увеличение в ядре концентрации цАМФ вызывает активацию киназ, специфически фосфорилирующих кислые негистоновые белки, регулирующие транскрипцию и синтез ДНК. Это приводит к синтезу РНК и ДНК, начинающемуся на 3-и сутки и достигающему максимума на 4-6-е сутки.

Среди факторов, влияющих на активацию лимфоцитов, следует отметить следующие:

- антигены, к которым имеются специфические рецепторы на лимфоцитах; популяцию таких лимфоцитов называют антигенсвязывающими клетками;

- антитела к иммуноглобулинам; сшивка поверхностных иммуноглобулинов В-клеток с бивалентными антителами к этим иммуноглобулинам;
- интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-2;
- инсулин; он опосредованно, через активацию аденилатциклазы, активирует лимфоциты.

Ингибирующее влияние на лимфоциты оказывают следующие факторы:

- липиды; наибольшей ингибирующей способностью из липопротеидов обладают липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), обуславливающие разобщение между потоком ионов Ca^{2+} в клетку и концентрацией образующихся при этом циклических нуклеотидов;
- фрагменты компонентов системы комплемента C3e, C3c и C3d; они ингибируют пролиферацию Т-клеток и синтез антител в ответ на стимуляцию с помощью антигена.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) - это группа генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в распознавании чужеродного и развитии иммунного ответа. Антигены МНС подразделяют на антигены классов I и II. *Антигены МНС класса I* участвуют в распознавании трансформированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. *Антигены МНС класса II* обеспечивают взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами в процессе иммунного ответа. Т-хелперы распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами, соединения с антигенами МНС класса II и появления этого комплекса на поверхности макрофага (рис. 14). Способность Т-лимфоцитов распознавать чу-

жородные антигены только в комплексе с антигенами МНС называют *ограничением по МНС*.

Если в иммунных реакциях гуморального типа антитела выступают в роли эффекторов, то иммунный ответ клеточного типа базируется на активности Т-лимфоцитов. Часть из них оказывает непосредственное воздействие на антиген (например, клетки-киллеры), а другие влияют опосредованно через медиаторы иммунного ответа (лимфокины).

Т-лимфоциты, так же как и В-клетки, несут на мембране антигенспецифические рецепторы, принципиально отличные от иммуноглобулиновых рецепторов В-клеток. Наиболее вероятна следующая структура: В- и Т-клеточные рецепторы аналогичны в V-участке тяжелых цепей, легкие цепи у Т-рецепторов, вероятно, отсутствуют, а С-участки тяжелых цепей имеют иммуноглобулиновый характер. Однако эти иммуноглобулины образуют особый класс и не могут выступать в качестве антител. Таким образом, рецепторы представляют собой димеры из двух тяжелых цепей.

В индукции клеточного иммунного ответа важную роль (как и в реакциях гуморального типа) играют макрофаги, перерабатывающие антиген, который затем активирует Т-лимфоцит. Кроме того, макрофаги выделяют медиаторы, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Если Т-лимфоцит присоединил соответствующий антиген, то в присутствии необходимых факторов (факторы макрофагов, кооперация клеток и т. д.) начинается пролиферация, в результате которой возникает клон специфических Т-клеток. Параллельно с этим продолжается клеточная дифференцировка на Т-эффекторы или Т-клетки памяти.

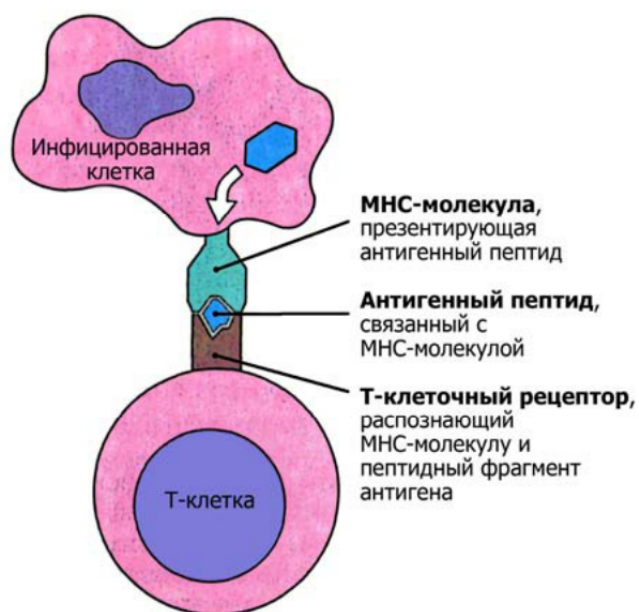


Рис. 14. Распознавание антигена Т-клеткой

Т-клетки распознают антигены вначале локализованные внутриклеточно, а затем появляющиеся на поверхности других клеток, например, вирусные пептиды из инфицированных клеток. Распознавание происходит путем специфического связывания с антигенными пептидами, презентированными на клеточной поверхности МНС-молекулами – продуктами генов главного комплекса гистосовместимости (МНС). Распознавание уникального комплекса + МНС-молекула Т-клетки осуществляют посредством своих антигенспецифичных рецепторов (ТкР). В отличие от В-клеток, распознающих определенный участок молекулы антигена, Т-клетки распознают эпитоп, образованный аминокислотными остатками антигенного пептида и МНС-молекулы. (А. Ройт и соавт., 2000)

Иммунизацию, вызванную контактом с антигеном и связанную с развитием иммунного ответа клеточного типа, принято называть *сенсibilизацией*. Этот термин используется как для обозначения самого процесса, так и для характеристики обусловленного им состояния.

Большой интерес вызывает изучение взаимодействия субпопуляций Т-клеток. Субпопуляции каких Т-лимфоцитов кооперируются в иммунном ответе? В первую очередь так называемые клетки-индукторы - Т-лимфоциты, активированные обработанным антигеном и макрофагальными факторами. Эти лимфоциты приобретают способность к выработке интерлейкина-2 (ИЛ-2), который стимулирует другие Т-клетки (предшественники клеток-киллеров, супрессоров, хелперов) в том случае, если примерно за сутки до этого антиген и макрофагальные факторы стимулировали их к выработке соответствующих ИЛ-2-рецепторов. В других случаях активированные антигеном Т-лимфоциты оказывают стимулирующее (хелперы) или ингибирующее (супрессоры) действие на клетки-индукторы.

- Иммунные реакции клеточного типа играют важную роль во многих защитных реакциях организма, а также при различных видах патологии. К ним можно отнести:
- реакции клеточного типа на внутриклеточные микроорганизмы, прежде всего вирусы, грибы и бактерии;
- цитотоксические эффекты лимфоцитов на пересаженные клетки тканей и органов;
- разрушение опухолевых клеток активированными Т-лимфоцитами;

- реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), клеточно-опосредованные формы аллергических реакций;
- реакции клеточного типа при аутоиммунных расстройствах.

Эти разнообразные реакции клеточного типа объединяет одно общее свойство: Т-лимфоциты в этих реакциях выступают в конечном итоге в качестве клеток-индукторов, которые в отличие от плазматических клеток при определенных условиях могут опять превращаться в малые лимфоциты - клетки памяти. Действие Т-лимфоцитов-эффекторов может базироваться как на прямой цитотоксичности (киллеры), так и на активности выделяемых лимфоцитами лимфокинов, влияющих на соответствующие клетки-мишени, вызывая изменение их активности (рис. 15).

Вещества, активирующие и координирующие взаимодействие Т-клеток, ранее называли лимфокинами (греч. *kíneo* - возбуждать) или интерлейкинами (лат. *inter* - взаимно и греч. *leukos* - белые); стимулирующие В-клетки или макрофаги - факторами; индуцирующие образование и дифференциацию других кроветворных клеток - гемопоэтинами (греч. *haima* кровь и *poiesis* - выработка). Сейчас их всех принято называть цитокинами.

Цитокины по структуре - протеины, по эффекту действия - медиаторы. Вырабатываются при иммунных реакциях, регулируют и стимулируют их. Обладают потенцирующим и аддитивным действием, т. е. стимулируют образование идентичных и других видов цитокинов. Быстро синтезируются и выделяясь, они в короткие сроки расходуются. При угасании иммунной реакции синтез цитокинов прекращается. Цитокины полифункциональны: повышают метаболизм и регулируют деле-

ние клеток-мишеней; стимулируют рост и дифференциацию незрелых лимфоцитов и костномозговых клеток, оказывая влияние также и на созревшие клетки.

Различают цитокины, обуславливающие приобретенный и естественный иммунитет.

Несмотря на то что механизмы активации лимфоцитов различных популяций характеризуются определенной общностью, следует отметить и те особенности, которые наблюдаются при активации Т- и В-лимфоцитов, имеющих различные поверхностные маркеры, с помощью которых эти клетки взаимодействуют с внешними факторами.

Активация В-лимфоцитов. В-лимфоциты реагируют на три различных типа антигенов:

1. *Тимуснезависимый антиген типа 1* (например, бактериальный липополисахарид).

2. *Тимуснезависимый антиген типа 2* (например, некоторые линейные антигены, имеющие часто повторяющуюся, определенным образом организованную детерминанту, - полимеры D-аминокислот, поливинилпирролидон, полисахарид пневмококков).

Эти антигены, длительно персистируя на поверхности специализированных макрофагов краевого лимфатического узла и селезенки, специфически связываются с иммуноглобулиновыми рецепторами В-клеток. Таким образом, оба тимуснезависимых антигена способны непосредственно, т. е. без участия Т-клеток, стимулировать В-лимфоциты и вызывать преимущественно синтез IgM. Индуцируемый ими иммунный ответ практически не сопровождается формированием клеток памяти.

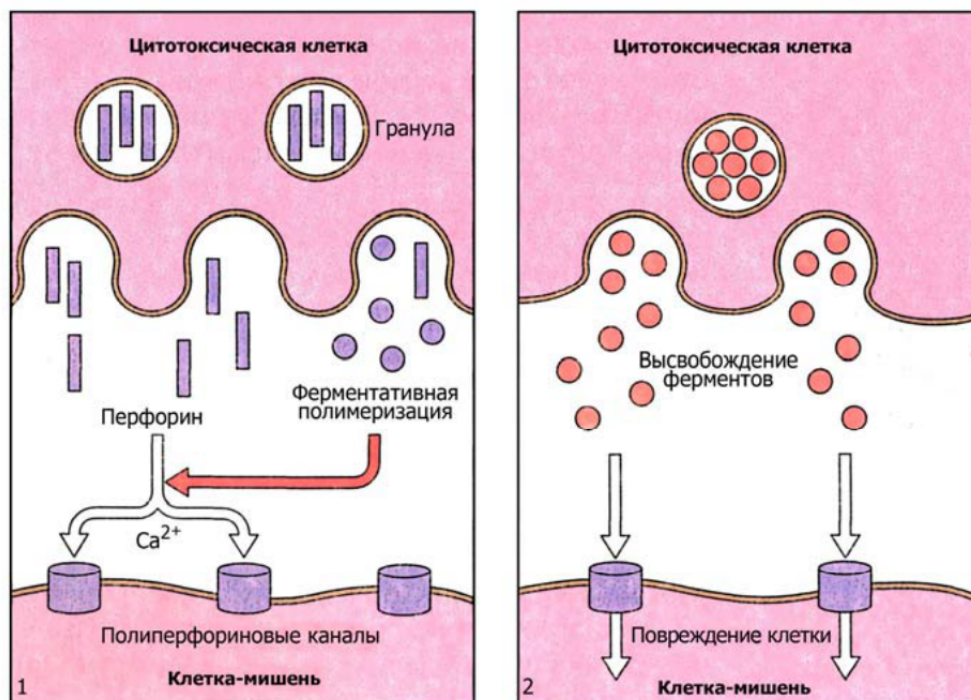


Рис. 15. Механизмы разрушения клеток-мишеней содержащим гранул цитотоксических клеток

При дегрануляции цитотоксических лимфоидных клеток перфорин и разнообразные ферменты (гранзимы) высвобождаются в непосредственной близости от цитоплазматической мембраны клетки-мишени. Затем происходит зависящая от Ca^{2+} ферментативная полимеризация перфорина с образованием полиперфориновых каналов в мембране мишени (1). Через эти каналы внутрь клетки проникают выделяемые цитотоксической клеткой гидролитические ферменты и прочие токсические вещества, вызывающие повреждения (2). (А. Ройт и соавт., 2000)

3. *Тимусзависимый антиген.* Многие антигены относятся к группе тимусзависимых. В отсутствие Т-лимфоцитов эти антигены лишены иммуногенности - связавшись с В-клеточным рецептором, они, подобно гаптенам, не способны активировать В-клетку. Одна антигенная детерминанта тимусзависимого антигена свя-

зывается с В-клеткой, а остальные - с Т-хелпером, активируя его. Т-хелперы должны распознавать детерминанты носителя на поверхности реагирующей В-клетки.

Антиген, связавшийся с поверхностными IgA-клетками, попадает в эндосомы вместе с молекулами МНС класса II, а затем возвращается на поверхность АПК в процессированной форме. Он ассоциирован с молекулами МНС класса II и доступен для распознавания специфическими Т-хелперами. Носитель процессируется в В-клетках, запрограммированных на синтез антител к гаптену. После стимуляции Т-хелперами, распознающими процессированный носитель, В-клеткам удастся выполнить свою программу, т. е. начать производить антитела, реагирующие с гаптеном.

Механизм активации клеток. Связывание поверхностных рецепторов (IgM) В-клеток с антигеном или антителами к этим рецепторам вызывает совокупность последовательных реакций, аналогичных реакциям при активации Т-клеток (поступление в В-лимфоцит ионов Ca^{2+} и активация протеинкиназ) - это один механизм. Другой, имеющий важное значение для Т-зависимых антигенов, - это увеличение экспрессии поверхностных молекул МНС класса II уже на самых ранних этапах активации В-клеток. С молекулами МНС класса II и процессированным антигеном связывается Т-хелпер, который продуцирует факторы (например, BSF-1- от англ. B-cell stimulatory factor), обуславливающие переход В-клеток в фазу G-1 клеточного цикла. Как и активированная Т-клетка, стимулированный В-лимфоцит приобретает многочисленные поверхностные рецепторы для ростовых факторов, выделяемых Т-хелперами, в этом состоянии он готов к пролиферации – основному процессу в следующей фазе иммунного ответа (рис. 16).

Первыми начинают делиться Т-хелперы, на поверхности которых экспрессируются высокоаффинные рецепторы к ИЛ-2. Эти клетки пролиферируют в ответ либо на собственный ИЛ-2, либо на ИЛ-2, продуцируемый субпопуляцией Т-хелперов. Пролиферацию В-клеточного клона обеспечивают Т-клеточные растворимые факторы, в частности BSF-1 (фактор роста В-клеток, именуемый чаще интерлейкином-4), выделяемые активированными Т-клетками.

Под влиянием других факторов (например, BCDF - от англ. B-cell differentiation factor) происходит созревание клона В-лимфобластов и ускорение их преобразования в плазматические клетки с высоким уровнем секреции IgM. Другой дифференцировочный фактор BCDF (также синтезируется активированными Т-хелперами) переключает синтез с IgM на IgG и индуцирует те изменения, которые необходимы для обеспечения высокой скорости синтеза антител.

Активация Т-лимфоцитов. Для активации необходимо два сигнала. Роль первого сигнала может выполнять антиген (или митоген), связанный с молекулой МНС класса II на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Тройное взаимодействие между антигеном, гликопротеином МНС и рецептором Т-лимфоцита генерирует сигнал, передаваемый через комплекс рецептора с молекулой CD-3 (это мембраносвязанный белковый комплекс, представляющий собой антигенспецифический Т-клеточный рецептор периферических Т-лимфоцитов), и одновременно обеспечивает воздействие на клетку высокой локальной концентрации ИЛ- 1 (второй сигнал), продуцируемого антигенпрезентирующей клеткой.

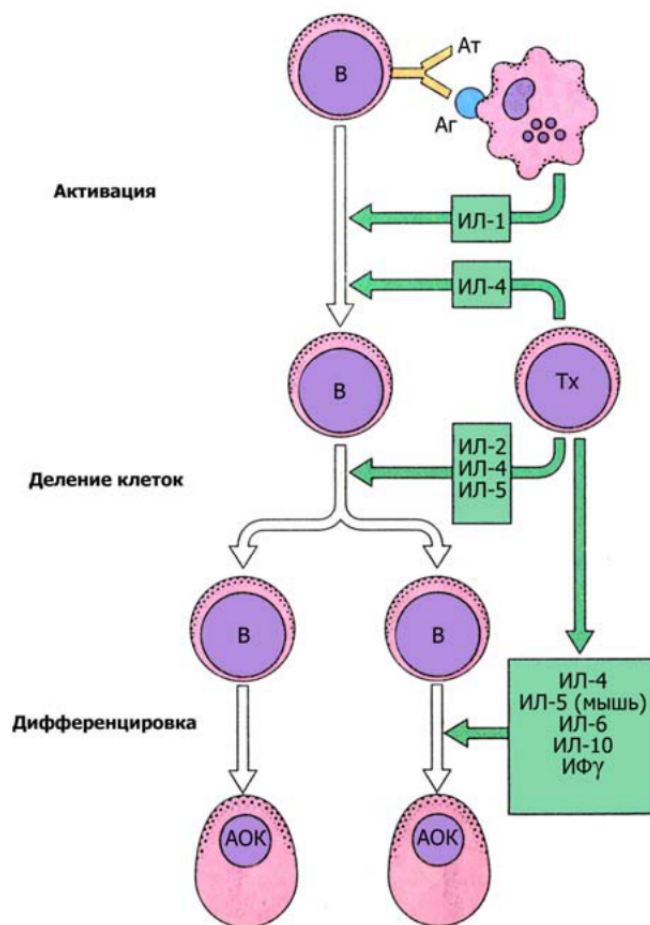


Рис. 16. Стадии активации и развития В-клеток

В-клетки активируются антигеном (Аг), представленном на антигенпрезентирующих клетках (АПК), например макрофагах в присутствии ИЛ-4 и ИЛ-1. Это индуцирует экспрессию рецепторов для ИЛ-2 и других цитокинов. ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-5 (у мыши) вызывают деление клеток. На рисунке показан только один цикл клеточного деления, хотя обычно клетки делятся многократно. На дифференцировку лимфоцитов в антителообразующие клетки (АОК) ИЛ-4, ИЛ-5 (у мыши), ИЛ-6, ИЛ-10 и ИФγ. (Ат – антитело). (А. Ройт и соавт., 2000)

Активированные Т-клетки секретируют:

ИЛ-2, стимулирующий деление клеток, имеющих рецептор к ИЛ-2;

- лимфокин BSF -1, активирующий В-клетки;
- лимфокин BSF -2, стимулирующий клональную экспансию активированных В-лимфоцитов;
- лимфокин BCDF - фактор дифференцировки В-клеток, способствующий созреванию клеток с высокой скоростью секреции IgM;

лимфокин BCDF - фактор, вызывающий переключение с синтеза IgM на IgG и высокую скорость секреции последнего.

2.2.5. ЭТАПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Формирование иммунного ответа происходит в несколько этапов.

Первый этап - распознавание антигена лимфоцитами. Поступивший в организм Т-независимый антиген связывается с рецепторами лимфоцита, представляющими собой IgM, встроенные в мембрану В-лимфоцита. Это служит сигналом к дальнейшей пролиферации и дифференцировке. Важную роль в процессе распознавания антигена играют и другие рецепторы, например рецептор к Fc-фрагменту Ig. В зависимости от природы антигена происходят характерные изменения антигенных рецепторов: связывающийся мультивалентный антиген или комплекс «антиген - антитело» вызывают в течение нескольких минут перегруппировку рецепторов, равномерно распределенных на поверхности клетки, на одном из полюсов клетки (образуются так называемые «шапочки»). Затем лимфоцит освобождает свою мембрану от этих «шапочек», содержащих антигенсвяз-

зывающие рецепторы, либо отторгая их, либо поглощая путем пиноцитоза. Спустя несколько часов утраченные мембраной лимфоцита антигенсвязывающие рецепторы вновь синтезируются и встраиваются в мембрану.

На **втором этапе** происходит межклеточная кооперация - к индукции иммунного ответа подключаются антигенпрезентирующие клетки (АПК): макрофаги, моноциты, дендрциты, интерстициальные клетки, клетки Лангерганса, эпидермис, эндотелий, а также Т-лимфоциты. Поскольку не все антигены после связывания с рецепторами В-лимфоцитов могут индуцировать их пролиферацию и дифференцировку, в большинстве случаев для индукции иммунного ответа необходима межклеточная кооперация.

Антиген поглощают и перерабатывают преимущественно клетки, способные к фагоцитозу и пиноцитозу. АПК с помощью лизосомальных гидролаз расщепляют антиген, а затем выводят на свою поверхность продукты этого расщепления (антигенные детерминанты, которые значительно более иммуногенны, чем нативный антиген) и соединяют их с белками антигенной природы главного комплекса гистосовместимости МНС (англ. major histocompatibility complex) класса II в пределах одного вида (рис. 17).

Затем АПК осуществляет презентацию этого комплекса Т-лимфоциту (рис. 18). Субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-индукторов) имеют специализированные рецепторы для антигенов МНС класса II. Презентация антигена АПК приводит к межклеточной кооперации и формированию двойного сигнала. АПК несут антигены и белок МНС класса II, а Т-лимфоциты имеют рецепторы для обеих структур, благодаря чему

АПК и Т-лимфоциты связываются рецепторами двух типов.

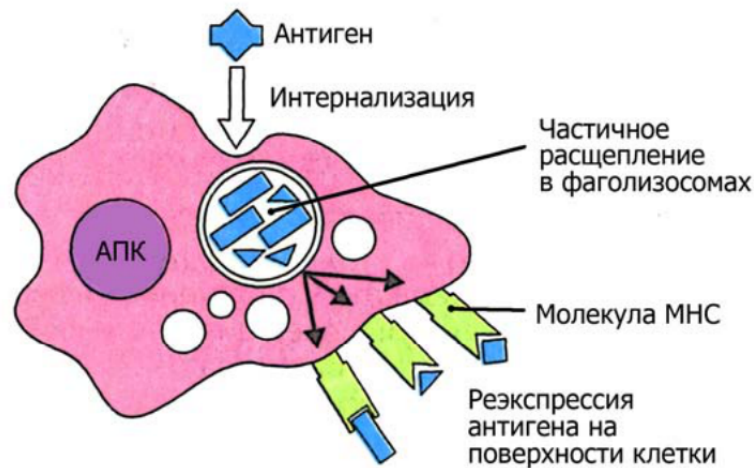


Рис. 17. Процессинг антигена

Экзогенные антигены захватываются антигенпрезентирующими клетками (АПК), а затем расщепляются их протеолитическими фрагментами в специализированных внутриклеточных компартментах. Антигенные пептиды образуют комплексы с молекулами МНС класса II в везикулах, которые, направляясь к поверхности клетки, движутся навстречу эндоцитарным везикулам. (А. Ройт и соавт., 2000)

В кооперации А-клеток и Т-лимфоцитов участвуют медиаторы - ИЛ-1 и интерферон. ИЛ-1 вырабатывается макрофагами (АПК) и выступает в роли дополнительного сигнала для Т-индукторов и Т-хелперов, а интерфе-

рон, вырабатываемый Т-лимфоцитами, активируют макрофаги.

Таким образом, большинство антигенов становятся иммуногенными только после переработки макрофагами и представления лимфоцитами.

Иммунный ответ на Т-зависимые антигены начинается с активации Т-индукторов. После переработки Т-зависимого антигена АПК осуществляет его презентацию Т-индуктору, который вслед за этим начинает вырабатывать и секретировать ИЛ-2 - универсальный стимул для активации эффекторных Т-лимфоцитов независимо от их типа (Т-хелпер, цитотоксическая Т-клетка).

Действие ИЛ-2 направлено в основном на клетки-предшественники соответствующих эффекторных лимфоцитов, вызывая дифференцировку и пролиферацию антигенстимулированного клона. Презентация антигена приводит к стимуляции индукторных клеток и экспрессии рецепторов для ИЛ-2, а продукция ИЛ-2, в свою очередь, способствует их собственной активации.

Презентирующие антиген АПК взаимодействуют с антигенспецифическими лимфоцитами через их рецепторы и стимулируют Т-индукторы и предшественники эффекторных Т-лимфоцитов. Стимулированные индукторы начинают продуцировать ИЛ-2, активируя таким образом кооперирующихся с ними через АПК антигенстимулированных предшественников других типов Т-клеток (покоящиеся, не стимулированные лимфоциты не несут на своей поверхности рецепторов к ИЛ-2 и не могут быть им активированы).

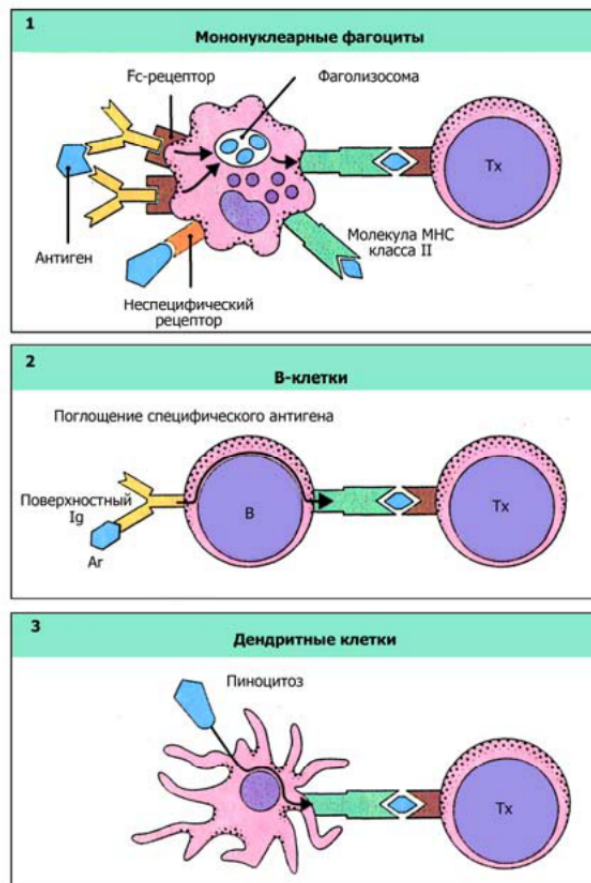


Рис. 18. Презентация (представление) антигена

Мононуклеарные фагоциты (1), В-клетки (2), и дендритные клетки (3) могут презентировать антиген хелперным Т-клеткам (Tx), рестриктированным по антигенам МНС класса II. Макрофаги поглощают антиген с помощью неспецифических рецепторов или в виде иммунных комплексов и процессируют его, после чего образующиеся антигенные фрагменты возвращаются на поверхность клетки в ассоциации с молекулами класса II. Активированные В-клетки могут захватывать антиген посредством своих поверхностных иммуноглобулинов, затем поглощать его и презентировать в комплексе с молекулами класса II. Дендритные клетки конструктивно экспрессируют молекулы класса II и поглощают антиген путем пиноцитоза. (А. Ройт и соавт., 2000)

Оптимальный иммунный ответ реализуется только при взаимодействии Т- и В-клеток: В-лимфоциты распознают детерминанты гаптена, а Т-клетки - носителя. Вторичная иммунная реакция на гаптен возможна только в случае, если после контакта с антигеном образуются клетки памяти, специфичные как к гаптену, так и к носителю (к носителю специфичны Т-хелперные клетки). Взаимодействие Т-хелпера с В-лимфоцитом осуществляется следующим образом. Известно, что Т- и В-лимфоциты связаны друг с другом антигенным мостиком. При этом определенную роль может играть особое представление антигена через Т-клетку, что служит стимулом для В-клетки. По аналогии с АПК В-клетки тоже могут осуществлять презентацию антигена в комплексе с белками МНС класса II, а поскольку Т-лимфоциты (индукторы и хелперы) несут эти структурные рецепторы, то между Т- и В-лимфоцитами возникает достаточно прочная связь, а такая кооперация служит сигналом для В-клетки.

Кроме того, на В-клетки действуют также растворимые медиаторы Т-хелперов - антигенспецифические и антигеннеспецифические хелперные факторы. Антигеннеспецифические хелперные факторы вырабатываются и секретируются стимулированными антигеном и активированными ИЛ-2 Т-лимфоцитами. Фактор действует непосредственно на В-лимфоциты, стимулированные антигеном. Его действие облегчается благодаря формирующемуся антигеном мостику, соединяющему В-лимфоцит с Т-лимфоцитом.

Активация В-лимфоцитов Т-клетками может происходить и при участии макрофагов, осуществляющих презентацию антигена, в частности, антигенспецифические В- и Т-лимфоциты посредством рецепторов связы-

ваются с одним и тем же макрофагом, что обеспечивает оптимальные условия для межклеточной кооперации.

Аналогичная ситуация возникает и в том случае, когда макрофаги с помощью собственных Fc-рецепторов связывают антитела. Это происходит прежде всего при вторичном иммунном ответе, поскольку при первичном антитела еще отсутствуют.

На **третьем этапе** благодаря клеточной кооперации начинается биосинтез антител: активируются структурные гены, кодирующие синтез константного и переменного фрагментов иммуноглобулинов.

Биосинтез тяжелых (H) и легких (L) цепей иммуноглобулинов происходит на полисомах. Вся полипептидная цепь сразу синтезируется в соответствии со структурой мРНК. L-цепь синтезируется в течение 30-45 с, а H-цепь в два раза дольше. H- и L- цепи выделяются в эндоплазматический ретикулум, где они быстро объединяются в полную молекулу иммуноглобулина.

Сначала образуются мономерные молекулы, это справедливо и для IgM, и IgA. Если синтез отдельных цепей и их соединение в целую молекулу протекают довольно быстро, то транспортировка этой молекулы к мембране клетки и встраивание углеводов продолжается полчаса, причем последние углеводы могут встраиваться непосредственно перед секрецией иммуноглобулина или во время транспортировки молекулы через мембрану. Антителообразующие клетки вырабатывают также и J-цепи, которые необходимы только для полимерных иммуноглобулинов. Образование полимера, например IgM, происходит непосредственно перед началом секреции и сопровождается встраиванием J-цепи.

Регуляция выработки антител. Первичный иммунный ответ. Как правило, иммунный ответ складывается из трех этапов.

В латентной фазе циркулируют в крови лишь свободные антигены, а антитела отсутствуют, поскольку все образующиеся в эту фазу антитела связываются с антигенами в иммунные комплексы, которые элиминируются (выводятся) организмом. Эта фаза длится около недели.

Далее следует log-фаза. Она характеризуется синтезом специфических антител и нарастанием их количества в сыворотке крови. По достижении максимального уровня (пик-фаза) синтез антител может прекратиться, а вследствие катаболизма Ig их общая концентрация начинает снижаться.

Вторичный иммунный ответ возникает при повторном контакте организма с антигеном. По сравнению с первичным он отличается более короткой латентной фазой, интенсивным антителообразованием и более высоким максимальным уровнем антител, который сохраняется в крови несколько месяцев. Это явление имеет важное значение для клиники, так как достигнутый высокий уровень иммунитета обеспечивает организму лучшую защиту. Во многом это обусловлено образованием долгоживущих клеток памяти (малые лимфоциты), которые вовлекаются в пролиферацию и синтез антител при повторном контакте с антигеном.

Дальнейшее введение антигена после вторичных реакций также повышает титр антител. Продолжительность этого процесса зависит и от самого антигена, то есть от того, какое количество таких гипериммунизаций необходимо провести, чтобы достичь максимального титра антител. После достижения максимальной концентрации дальнейшее введение антигена может приве-

сти к снижению титра антител, что связано либо с механизмом регуляции по типу обратной связи, либо с выработкой клеток-супрессоров.

В процессе иммунного ответа меняется уровень антител. Тимуснезависимые антигены стимулируют синтез только IgM. Тимусзависимые антигены сначала индуцируют выработку преимущественно высокомолекулярных антител (IgM), а затем низкомолекулярных Ig (IgG и IgA), причем при первичном иммунном ответе выработка IgM значительно опережает по времени синтез IgG, а фаза выработки IgG оказывается более продолжительной.

При вторичном иммунном ответе синтез IgM и IgG начинается почти одновременно, причем IgG синтезируется более активно. Эти различия обусловлены разной степенью дифференцировки В-лимфоцитов к началу реакции. До контакта с антигеном в крови присутствуют клетки, которые первоначально могут синтезировать только IgM-антитела. Под действием Т-лимфоцитов происходит переключение синтеза с IgM на IgG и IgA. Параллельно в ходе первичного иммунного ответа появляются классоспецифические клетки памяти для IgM, IgG, IgA, IgE, но не для IgD. При повторном контакте с антигеном активируются эти клетки памяти, усиливается их пролиферация с последующим биосинтезом определенного класса Ig.

2.2.6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ «АНТИГЕН – АНТИТЕЛО», ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Комплементарные, т. е. взаимно соответствующие друг другу антиген и антитела образуют иммунный

комплекс «антиген – антитело» (рис. 19). Прочность таких структур определяют высокая избирательность и большая площадь взаимодействия на уровне атомных группировок или зарядов по принципу «ключ – замок». Взаимодействие осуществляется благодаря гидрофобным водородным электростатическим связям и силам Ван-дер-Ваальса. Антиген при этом соединяется своей антигенной детерминантой, антитело – своим активным центром. При избытке антигенов или антител образуются растворимые комплексы, при эквивалентном соотношении – нерастворимый преципитат.

Антиген, как правило, крупнее молекулы антитела, поэтому последняя может распознавать только отдельные участки антигена, которые называют *детерминантами*. Большинство антигенов имеет на поверхности целый набор различных антигенных детерминант, каждая из которых стимулирует иммунный ответ. Не все они одинаковы по активности: одни более иммуногенны и реакция на них доминирует в общем ответе. Даже одиночная детерминанта активизирует, как правило, разные клоны клеток с поверхностными рецепторами (антителами), которые обладают разным сродством к данной детерминанте. Следовательно, иммунный ответ на большинство антигенов является *поликлональным*. Вместе с тем образовавшиеся антитела могут вступать в реакцию не только с гомологичным антигеном, но и с родственными ему гетерологичными антигенами.

Реакции неспецифического взаимодействия антител сыворотки крови с антигенами проявляются в следующих формах: *агглютинация* – склеивание антигенных частиц между собой; *преципитация* – агрегация частиц с образованием нерастворимых комплексов; *лизис* – растворение клеток под влиянием антител в присутствии

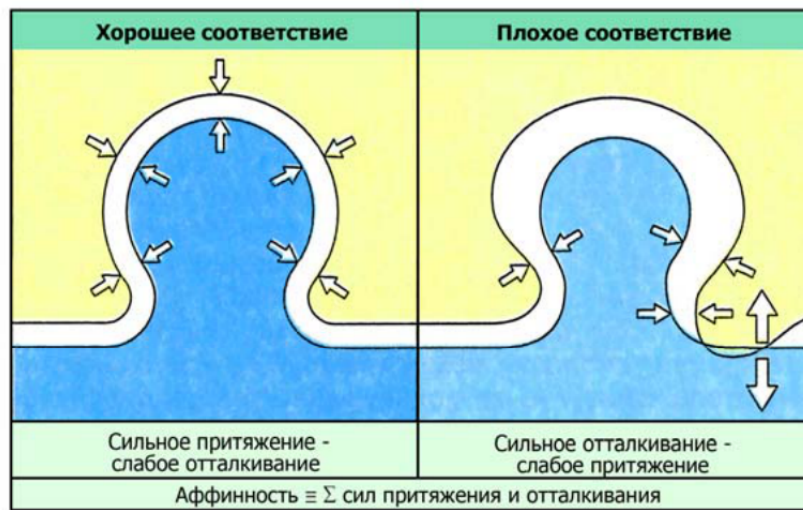


Рис. 19. Аффинность антител

Аффинность антитела к антигену – это результирующая, возникающих между ними сил притяжения и отталкивания. Высокоаффинные антитела точно комплементарны по конформации антигену, а низкоаффинные, напротив, неточно. (А. Ройт и соавт., 2000)

комплемента; *цитотоксичность* - гибель клеток под влиянием антител - цитотоксинов; *нейтрализация* - обезвреживание токсинов белковой природы; *опсонизация* - усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов под влиянием антител или комплемента.

Обычный иммунный ответ выявляется через несколько суток после связывания антигена с В-лимфоцитом. Он представляет собой интегральную реакцию организма на антиген вследствие сложных взаимодействий между клетками разных типов.

Биологическое действие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), обусловленное разнообразием их строения и свойств, имеет множество проявлений: от стимуляции иммунной системы до индуцирования процессов иммуносупрессии и повреждения тканей.

Иммунные комплексы (ИК) являются постоянными сывороточными факторами крови человека и животных и обеспечивают нормальное течение иммунологических процессов в здоровом организме. Образование в организме иммунных комплексов, представляющих собой соединение антигенного начала со специфическими антителами, отражает интенсивность гуморального иммунного ответа на внедрение и развитие инфекции. Уровень продукции циркулирующих иммунных комплексов взаимосвязан с фазами иммунного ответа и клиническим течением инфекционно-воспалительных процессов. Более того, экспериментальные исследования свидетельствуют о прогностической значимости нормативного уровня ЦИК, как важного показателя завершенности воспалительного процесса, отсутствия персистенции возбудителя и специфической реакции «антиген-антитело».

Все антигены различного генеза, вызывающие синтез антител, являются индукторами образования иммунных комплексов. Этим можно объяснить столь широкое их присутствие при многих, различающихся по этиологии и патогенезу, заболеваниях человека и животных.

Биологические свойства и иммунопатологическая роль иммунных комплексов в организме человека и животных. Иммунные комплексы – физиологический продукт реакции «антиген-антитело», являющийся частью защитных иммунных механизмов и присутствующий при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях: от непосредственно иммунокомплексных до локальных воспалительных процессов. Образование иммунных комплексов представляет собой один из компонентов нормального иммунного ответа. Однако при избыточном накоплении ЦИК, воз-

никающем при чрезмерной продукции или ингибировании процессов их удаления из организма, возможен переход в сторону патологии, который в равной мере обусловлен повышенной биологической активностью иммунных комплексов.

В организме человека и животных иммунные комплексы могут находиться в двух состояниях: иммобилизованном (ИК связаны с клетками тканей организма) и мобилизованном (в кровотоке). Последние, как было упомянуто выше, называют циркулирующими иммунными комплексами.

Природа иммунного комплекса зависит от ряда факторов. К их числу относятся следующие:

1. Качественный состав иммунного комплекса. Кроме антигенов с антителами в состав ИК могут входить компоненты системы комплемента и антиглобулиновые факторы, присоединение которых изменяет свойства ИК.

2. Биофизические свойства антигенов. От количества и плотности антигенных детерминант в молекуле антигена зависят молекулярная масса и связанные с ней свойства иммунного комплекса (например, чтобы взаимодействовать с комплементом ИК должны быть достаточно крупны, а молекула с одной единственной детерминантой способна образовывать мелкие комплексы только с одной молекулой антитела). Заряд антигена определяет локализацию комплекса.

3. Класс иммуноглобулинов (антител) определяет валентность иммунного комплекса и, следовательно, их размер.

4. Аффинность взаимодействия между антигеном и Fab-фрагментом молекулы антитела. Низкоаффинные антитела из-за неспособности выводить из организма

антигены обуславливают их длительную персистенцию в организме.

5. Количественное соотношение антигена и антител и их концентрация. При избытке антигена комплексы имеют небольшой размер, при избытке антител остающиеся растворимыми комплексы достигают больших размеров.

6. Изменения иммунных комплексов, происходящие после их образования и отложения. В процессе диссоциации и реассоциации количественные и качественные характеристики антигена и антител, составляющих комплекс, могут изменяться. Это может оказывать влияние на биологические свойства иммунных комплексов и стабильность их патологических эффектов (Доклад ВОЗ, 1977)

Большая часть иммунных комплексов быстро удаляется из циркулирующей крови ретикулогистиоцитарной системой, объединяющей различные гетерогенные группы клеток организма, в частности купферовские клетки, которые способны к активному фагоцитозу. Передача ИК мононуклеарной фагоцитарной системе и последующая их переработка препятствуют потенциально вредным действиям ИК в тканях.

Иммунные комплексы как физиологический продукт взаимодействия антигенов с соответствующими антителами являются обязательным компонентом нормального иммунного ответа.

Иммунологическая активность комплексов «антиген-антитело» зависит от их физико-химических и биологических свойств и выражается в способности воздействовать на эффекторные клетки иммунной системы посредством различных клеточных рецепторов (Fc-рецепторы, рецепторы комплемента, антигенные рецеп-

торы). ИК могут обладать как иммуностимулирующими, так и иммуносупрессирующими свойствами.

Комплексы, способные активировать систему комплемента и реагировать с клетками крови, имеющими рецепторы для связывания иммуноглобулинов (Fc-рецепторы) или комплемента, являются наиболее патогенными.

Основной механизм повреждающего действия иммунных комплексов является «комплемент- и нейтрофилозависимым». Связанные с комплементом ИК, проявляя хемотаксические свойства, вызывают скопления нейтрофилов в очагах поражения и выход из них гидролитических ферментов, разрушающих ткани организма. Экспериментальной моделью данного повреждения является феномен Артюса.

Повреждения, вызываемые иммунными комплексами, могут развиваться и независимо от присутствия нейтрофилов и комплемента (поражения почек при сывороточной болезни и токсическом нефрите). Повидимому, факторы, предрасполагающие в данном случае к повреждению иммунными комплексами почек, не являются иммунологическими (например, обильное снабжение почек кровью).

Иммунные комплексы выводятся из циркуляции клетками ретикулогистиоцитарной системы. Печень и селезенка являются основными органами, принимающими участие в удалении ЦИК.

Иммунные комплексы и иммунные нарушения в организме человека и животных, обусловленные негативным влиянием экологических факторов. Проведение эколого-иммунологических исследований заслуживает особого внимания ученых и практиков с позиций оценки изменений состояния иммунитета под влиянием различных антропогенных факторов, что осо-

бенно актуально в последнее время в связи с общим ухудшением среды обитания и развитием вредных производств.

Исследованиями ученых-медиков было установлено, что у людей, длительно контактирующих с вредными экологическими факторами, изменения иммунного ответа носят стадийный характер. Стадийность изменений в иммунной системе людей, подверженных воздействию антропогенных факторов, связана с разной чувствительностью основных компонентов иммунной системы (Т-супрессоров, В-лимфоцитов и Т-хелперов) к иммунотропному воздействию. В начальной стадии процесса, в результате снижения активности Т-супрессоров, происходит активация В-лимфоцитов и, как следствие, увеличение продукции иммуноглобулинов всех классов. При этом какие-либо клинические проявления отсутствуют. При более глубоких изменениях в иммунокомпетентной системе синтез иммуноглобулинов основных классов приходит к норме или отмечается снижение их продукции. При таких количественных изменениях в иммунной системе часто происходит развитие вторичной иммунологической недостаточности, проявляющейся, прежде всего, «инфекционным синдромом».

Выявленные изменения наблюдались при воздействии на организм иммунотропных факторов химической природы. Но эти же изменения в целом характеризуют и воздействие физических (гамма-облучение) и ряда биологических факторов (бактерии, вирусы и другие) на здоровый организм. Таким образом, реакция иммунной системы организма на воздействие неблагоприятных факторов является стереотипной.

Продолжая логический ход рассуждений авторов, можно предположить, что последовательные изменения в количестве и функциональной активности Т-

супрессоров, В-лимфоцитов и Т-хелперов не могут не отразиться на уровне ЦИК. В начальной стадии это неизбежно ведет к увеличению их уровня, при более глубоких процессах (вторичная иммунологическая недостаточность) содержание ЦИК может либо уменьшаться (вследствии иммунодепрессии), либо оставаться на прежнем, высоком уровне (при функциональной недостаточности систем, элиминирующих иммунные комплексы).

Образование ЦИК в сыворотке крови, подверженно-го экологическому прессингу организма, обусловлено как прямым воздействием негативных факторов, заключающемся в повышенной антигенной нагрузке, так и опосредованным, связанным с увеличением числа ауто-иммунных, аллергических, а также хронических заболеваний.

Одним из основных и наиболее распространенных экологических факторов, оказывающих влияние на иммунную систему организма, является радиационное загрязнение среды обитания. Воздействие ионизирующего излучения способно как повышать функциональную активность ряда подсистем иммунитета, в том числе макрофагальной системы, так и увеличивать антигенную нагрузку на иммунную систему за счет повреждения тканей организма и снижения гистогематического барьера. Опыты, проведенные на крысах М.В. Васиным и Ю.Н. Черновым (1991), выявили 2-3-кратное снижение уровня ЦИК в сыворотке крови животных в первые 10-20 мин. после их облучения с последующим его восстановлением в течение часа. Возможно, что резкое снижение уровня ЦИК связано с их фиксацией и дальнейшим метаболизмом клетками макрофагальной системы организма. Повышение скорости элиминации ЦИК из крови в таком случае является следствием активации макро-

фагов печени и селезенки под действием ионизирующего излучения. Однако при длительной радиационной экспозиции малыми дозами происходят более глубокие изменения в иммунной системе.

Стабильное увеличение уровня иммунных комплексов у крупного рогатого скота экологически неблагополучных территорий по сравнению с животными более благополучных в этом отношении зон следует рассматривать как присущий данным животным устойчивый фенотипический признак, вызванный, по-видимому, повышенной активацией гуморального звена иммунной системы в результате прямого (повышенная антигенная нагрузка) и опосредованного (увеличение числа аутоиммунных и аллергических процессов) воздействий экологических факторов.

В некоторых случаях в результате глубокой иммунодепрессии и снижения синтеза иммуноглобулинов у животных экологически неблагополучных районов может происходить снижение количества иммунных комплексов. Феномен повышения уровня ЦИК в сыворотке крови имеет двоякое значение. С одной стороны, иммунные комплексы обуславливают патологические изменения в тканях, а с другой – их наличие свидетельствует об активном функционировании иммунокомпетентной системы.

Антигены, поступающие в организм извне или в нем образующиеся, постоянно стимулируют иммунную систему и создают с соответствующими антителами фоновый уровень ЦИК, на котором протекает специфический иммунный ответ при различных патологических и физиологических состояниях. Важнейшую роль в данном процессе играют экзоантигены не только бактериально-вирусной природы, но и антигены окружающей среды. Подтверждением этому являются описанные выше раз-

личия в формировании иммунной системы у крупного рогатого скота разных экологических зон (иммунодефицит гуморального звена иммунной системы у новорожденных и более раннее образование повышенного уровня ИК у животных экологически неблагополучных зон).

Контрольные вопросы.

1. Какие клетки участвуют в клеточном специфическом иммунитете?
2. В чем состоят функции цитотоксических клеток?
3. Какую роль в иммунном ответе играют супрессорные клетки?
4. Что называют антигеном?
5. Дайте определение гаптену.
6. На какие группы подразделяют антигены по химической природе, по происхождению, по генетическому отношению?
7. От каких факторов зависит иммуногенность антигена?
8. Перечислите факторы, активирующие лимфоциты.
9. Какие факторы ингибируют лимфоциты?
10. Назовите этапы формирования иммунного ответа.
11. Дайте определение иммуноглобулинам.
12. Перечислите известные классы иммуноглобулинов и их основные функции.
13. Чем определяется специфичность антител?
14. Опишите строение антител.
15. Перечислите основные биологические свойства антител.
16. С рецепторами каких клеток взаимодействуют иммуноглобулины?

17. Дайте определение главному комплексу гистосовместимости (ГКГС, МНС).
18. Дайте определение цитокинам .
19. Какова роль цитокинов в иммунном ответе?
20. В чем основные отличительные особенности гуморального и клеточного иммунитета?
21. Перечислите биологические свойства иммунных комплексов.
22. Каким образом иммунные комплексы выводятся из организма?

3. ВОСПАЛЕНИЕ

Под воспалением (inflammation, от лат. inflammare – воспаление) следует понимать сложную защитно-приспособительную реакцию организма в ответ на действие вредящего фактора (внедрение инфицирующего агента, введение антигена или физическое повреждение тканей), характеризующуюся наличием функциональных и структурных сосудисто-тканевых изменений (рис. 20).

Для воспаления характерны три основных проявления:

1) увеличение кровоснабжения инфицированной области;

2) возрастание проницаемости кровеносных капилляров, благодаря сокращению эпителиальных клеток; за счет этого из капилляров выходят крупные молекулы и таким образом растворимые медиаторы иммунитета достигают очага инфекции;

3) миграция лейкоцитов из венул в окружающие ткани и хемотаксис. В самом раннем периоде воспаления в очаге инфекции больше всего нейтрофилов, но позднее к нему мигрируют также моноциты и лимфоциты.

Увеличение кровоснабжения. Обусловлено артериальной гиперемией, при развитии которой расширяется просвет артериол, прекапилляров, капиллярного русла. В кровоток вовлекаются резервные сосуды. Усиление микроциркуляции является результатом стимуляции вазодилататоров. Нервно-рефлекторное влияние на стенки сосудов сочетается с гуморальным, когда проявляют

активность такие вазоактивные вещества, как ацетилхолин, гистамин.

Возрастание проницаемости капилляров и выход медиаторов иммунитета в ткани. Молекулы плазмы крови попадают в воспалительный экссудат главным образом из капилляров, где кровяное давление выше. Этот процесс обеспечивается двумя механизмами: усилением кровенаполнения капилляров в области воспаления и увеличением проницаемости капилляров.

Проницаемость капилляров повышается вследствие втягивания (ретракции) клеток эндотелия и, возможно, также усиления транспорта везикул сквозь эндотелий. Это обеспечивает поступление в очаг воспаления более крупных молекул, чем те, которые обычно могут проникать сквозь эпителий. Таким образом, в очаг воспаления поступают антитела, компоненты комплемента и другие ферментные системы плазмы крови.

Миграция лейкоцитов в очаг воспаления. Клетки иммунной системы в норме рассеяны по всем тканям тела, но если возникает очаг инфекции, эти клетки и их продукты выделения концентрируются именно в нем. Обеспечивающий это процесс называют воспалительной реакцией.

Ключевой момент миграции клеток - их прилипание (распластывание, адгезия) к сосудистому эндотелию венул воспаленных тканей в результате взаимодействия особых молекул на поверхности лейкоцитов и активированных эндотелиальных клеток. Проникнув в ткани, клетки мигрируют в направлении очага инфекции под влиянием химического притяжения, называемого хемотаксисом (рис. 21).

Фагоцитам свойственно активно мигрировать по градиенту концентрации определенных (хемотаксических) соединений. Особенно сильный хемотаксис вызывается фрагментом одного из компонентов комплемента, C5a, привлекающего нейтрофилы и моноциты. При нанесении на кожу *in vivo* препарата очищенного C5a

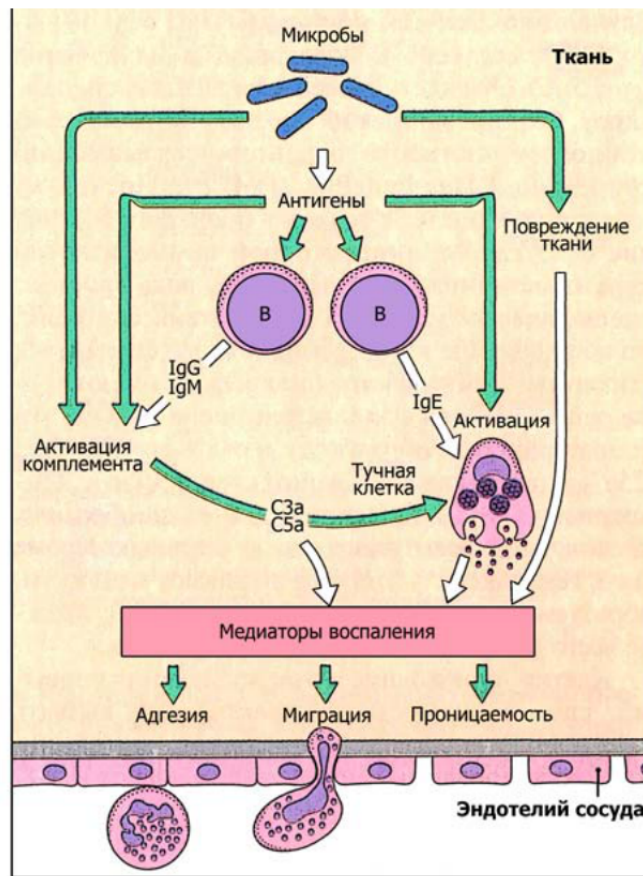


Рис. 20. Иммунный ответ при остром воспалении

Приобретенный иммунитет влияет на воспалительные процессы через систему комплемента. Антигены (например, микробного происхождения) стимулируют В-клетки для продукции антител, в том числе IgE, связывающихся с тучными клетками, а также IgG и IgM, активирующих комплемент. Кроме того, комплемент может активироваться и без участия антител (в частности, микробами) по альтернативному пути. Сенсибилизированные антителами тучные клетки, встретившись с антигеном, выделяют из своих гранул медиаторы и эйкозаноиды (продукты метаболизма арахидоновой кислоты, такие как лейкотриены и простагландины). Вместе с комплементом (который непосредственно своими субкомпонентами C3a и C5a может вызывать дегрануляцию тучных клеток) эти медиаторы индуцируют ограниченный очаг воспаления, способствуя накоплению в нем лейкоцитов и продуктов активации ферментных систем плазмы. (А. Ройт и соавт., 2000)

можно вскоре наблюдать прилипание нейтрофилов к эндотелию расположенных вблизи венул. Проскальзывая затем между эндотелиальными клетками, нейтрофилы проникают через базальную мембрану венул в ткани. Связавшись с опсонированным микробом, фагоцитарная клетка поглощает его. Достигая очага инфекции или воспаления, лейкоциты ранней волны миграции выделяют медиаторы, которые обеспечивают дальнейшее накопление и активацию клеток. Однако роль главного регулятора воспалительных реакций, инициированных иммунной системой, как и иммунного ответа вообще, принадлежит самому антигену. Поэтому очаг хронической инфекции или аутоиммунных реакций (где антиген не удастся устранить окончательно) существенно отличается по клеточному составу инфильтрата от очагов воспаления, быстро освобождаемых от антигена.

Регуляция воспаления. Воспаление регулируется хемокинами, ферментными системами плазмы, цитокинами, а также продуктами метаболизма тучных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов. Развитие воспалительного процесса происходит при участии: 1) хемокинов, 2) продуктов активации ферментных систем плазмы и 3) вазоактивных медиаторов, выделяемых лейкоцитами (тучная клетка, базофил - гистамин; базофилы, нейтрофилы, макрофаги - фактор активации тромбоцитов; моноциты и лимфоциты - ИЛ-8). Воспалительные реакции разного типа регулируются различными медиаторами. Немедленный ответ зависит от быстродействующих вазоактивных аминов и продуктов кининовой системы. Позднее привлечение и активация лейкоцитов происходят под действием вновь синтезированных медиаторов, таких как лейкотриены.

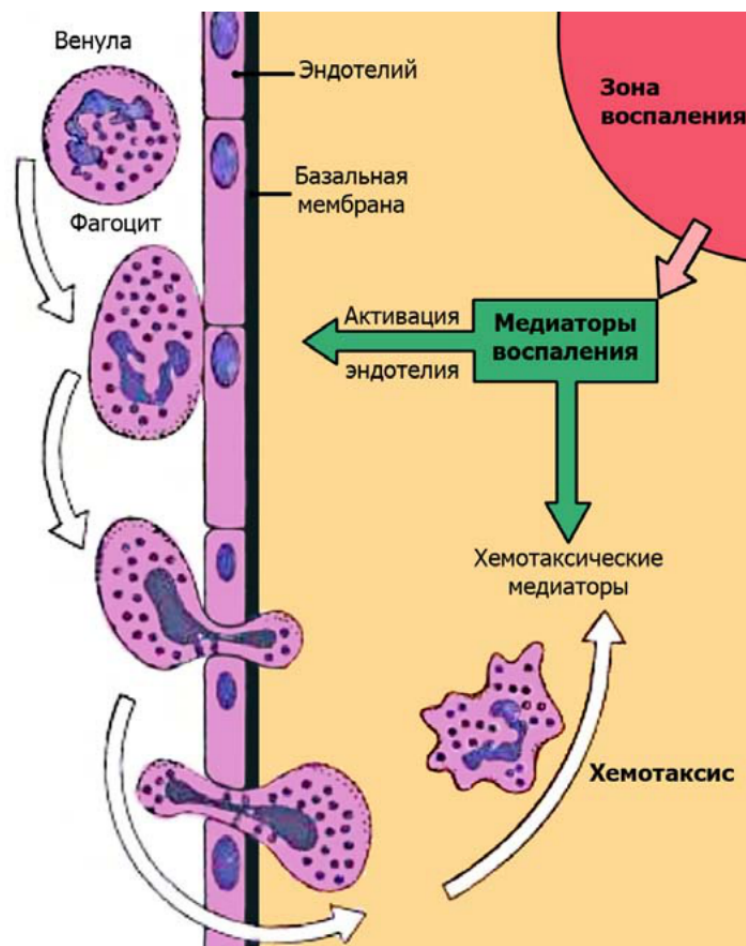


Рис. 21. Хемотаксис

Инфекционный агент вызывает в зоне воспаления повреждение тканей и активацию комплемента. Это в свою очередь приводит к высвобождению медиаторов воспаления. Медиаторы воспаления диффундируют к близлежащим венулам, где вызывают прилипание фагоцитов к эндотелию. Прилипшие фагоциты проникают своими псевдоподиями между эндотелиальными клетками и растворяют базальную мембрану. Затем они покидают кровеносные сосуды и движутся по градиенту концентрации хемотаксических медиаторов к зоне воспаления (хемотаксис). (А. Ройт и соавт., 2000)

Существенная роль в гемостазе и регуляции воспаления принадлежит четырем главным ферментным системам плазмы крови: системе свертывания, системе фибринолиза (плазминовая система), системе кининов и системе комплемента. Система комплемента опосредует многообразные взаимодействия между иммунным ответом и воспалением. К кининовой системе относятся медиаторы брадикинин и лизилбрадикинин (каллидин). Брадикинин - это функционально весьма сильный вазоактивный нонапептид, вызывающий увеличение просвета венул и сосудистой проницаемости, а также сокращение гладких мышц. Он образуется в результате активации фактора Хагемана (XII), относящегося к системе свертывания крови, тогда как для образования каллидина необходимы активация плазминовой системы или участие ферментов, выделяемых поврежденными тканями.

Вспомогательные клетки воспаления: тучные клетки, базофилы и тромбоциты служат важным источником вазоактивных медиаторов - гистамина и 5-гидрокситриптамина (серотонина), вызывающих вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудов. Многие из провоспалительных эффектов C3a и C5a обусловлены их способностью вызывать высвобождение содержимого гранул из тучных клеток. Об этом свидетельствует факт подавления данных эффектов антигистаминными препаратами. Кроме того, тучные клетки и базофилы могут стать непосредственной причиной воспаления, вызванного специфическим иммунным ответом, так как IgE сенсibiliзирует их для дегрануляции при встрече с антигеном. Тучные клетки служат также важным источником медленно реагирующих медиаторов воспаления, в том числе лейкотриенов, простагландинов

и тромбоксанов. Тромбоциты, как и тучные клетки, могут быть активированы продуктами иммунной системы - иммунными комплексами или фактором активации тромбоцитов, выделяемым нейтрофилами, базофилами и макрофагами. Предполагается, что этот механизм важен в реакциях гиперчувствительности II и III типов.

Подобно другим медиаторам цитокины служат для межклеточной сигнализации при развитии воспалительного процесса. На его начальных стадиях местные тканевые клетки могут выделять такие цитокины, как ИЛ-1 и ИЛ-6. Как только в очаге воспаления появляются лимфоциты и мононуклеарные фагоциты, они могут, активируясь под действием антигена, выделять свои собственные цитокины (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-4, ИФγ), которые, воздействуя на эндотелий местных сосудов, дополнительно усиливают клеточную миграцию. Другие цитокины, например ИЛ-8, могут оказывать хемотаксическое или активирующее действие на прибывающие клетки.

Контрольные вопросы.

1. Какие основные проявления характерны для воспаления?
2. Каким образом растворимые медиаторы иммунитета достигают очага инфекции?
3. Опишите процесс миграции лейкоцитов в очаг воспаления.
4. Какими химическими веществами регулируется воспаление?

4. РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Характер иммунного ответа зависит от многих факторов, в том числе от типа антигена, его дозы и пути поступления, от свойств антигенпрезентирующих клеток и генетических особенностей организма, а также от предшествующего контакта иммунной системы с данным антигеном.

Иммунный ответ регулируется разнообразными механизмами, которые обеспечивают восстановление исходного состояния иммунной системы, после того как реакция на данный антиген перестает быть необходимой.

4.1. НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Уже давно известно, что стрессовые ситуации могут служить причиной подавления иммунных функций организма, например снижения его способности преодолевать инфекции. Имеются многочисленные данные, указывающие на взаимодействие между нервной, эндокринной и иммунной системами (рис. 22). Процессы, происходящие в центральной нервной системе, могут отражаться на иммунной функции.

Большая часть лимфоидных тканей имеет прямую симпатическую иннервацию - как кровеносных сосудов, проходящих через лимфоидную ткань, так и непосредственно самих лимфоцитов.

Нервная система прямо или опосредованно контролирует секрецию различных гормонов, в частности кортикостероидов, гормона роста, тироксина и адреналина.

Лимфоциты экспрессируют рецепторы для многих гормонов, медиаторов и нейропептидов, включая рецепторы для стероидов, катехоламинов (адреналина и норадреналина), энкефалинов, эндорфинов, вещества

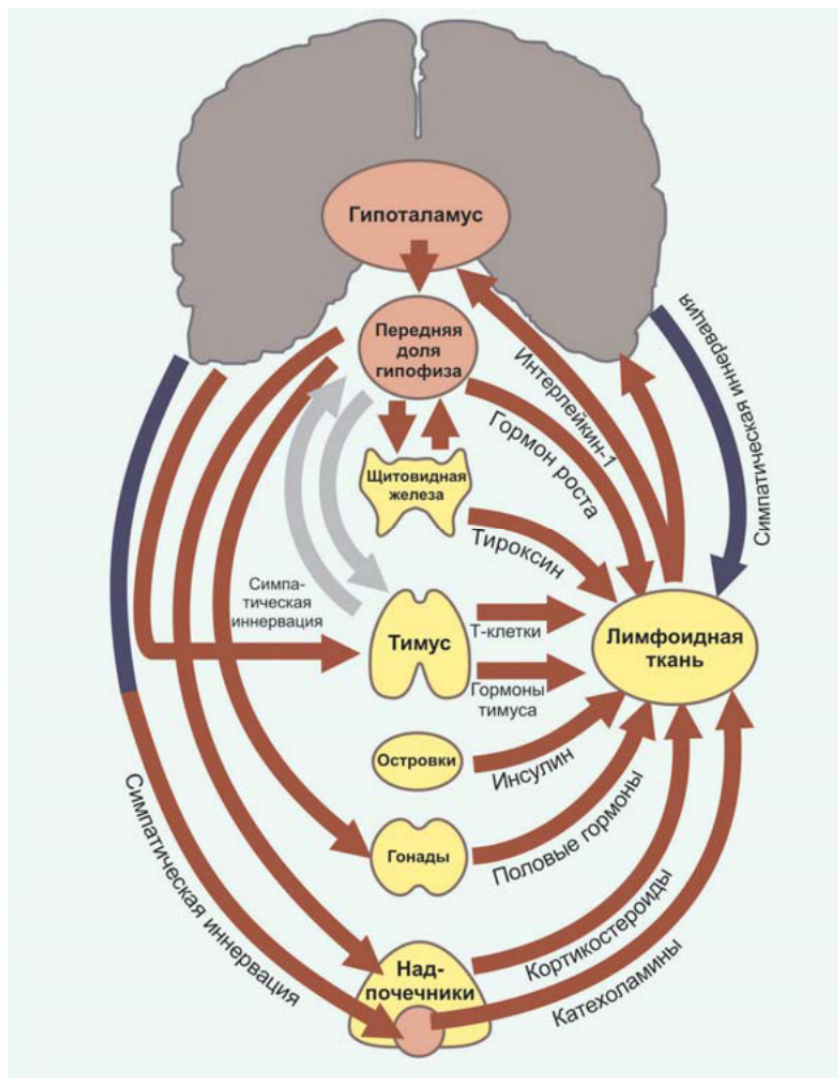


Рис. 22. Взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами

Некоторые из возможных связей между эндокринной, нервной и иммунной системами. Белыми стрелками показаны предполагаемые связи, эффекторные молекулы которых не установлены. (А. Ройт и соавт., 2000)

Р и вазоактивного интестинального пептида (ВИП). Степень экспрессии рецепторов и клеточная реактивность различны у разных популяций лимфоцитов и мо-

ноцитов, в связи с чем эффект разных медиаторов также варьируется в зависимости от условий. Однако применительно к иммунной системе особое значение имеет регуляция, опосредованная кортикостероидами, эндорфинами и энкефалинами - агентами, которые высвобождаются при стрессе и обладают иммуносупрессивным действием *in vivo*. Эффекты эндорфинов *in vitro* существенно различаются в зависимости от экспериментальной системы и дозы; в одних дозах они оказывают супрессивное влияние, в других - усиливают иммунный ответ. Однако одним из важных факторов, регулирующих иммунный ответ по механизму обратной связи, служат, несомненно, кортикостероиды. Установлено, что сами лимфоциты способны реагировать на кортикотропин-рилизинг-гормон, синтезируя собственный АКТГ, который, в свою очередь, индуцирует секрецию кортикостероидов.

По имеющимся данным, кортикостероиды ингибируют продукцию цитокинов Тх1-клетками, не влияя на Тх2-ответ. Кроме того, они индуцируют образование ТФРβ, который может подавлять иммунный ответ. Предполагается, что низким уровнем кортикостероидов в плазме у крыс линии Lewis обусловлена повышенная предрасположенность этих животных к возникновению различных аутоиммунных процессов: после индукции экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) спонтанное выздоровление крыс связано с повышением содержания в крови кортикостероидов; адреналэктомированные животные не выздоравливают. Значение стероидов в предрасположенности к заболеванию продемонстрировано также на крысах линии PVG: в норме животные этой линии резистентны к ЭАЭ, однако становятся чувствительными к нему после адреналэктомии.

Взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами не является однонаправленным. Уста-

новлено, что цитокины, В частности ИЛ-1 и ИЛ-6, действуют в обоих направлениях, играя роль модуляторов взаимодействия этих двух систем. Данные цитокины служат мощными стимуляторами продукции кортикостероидов надпочечниками благодаря своему влиянию на кортикотропин-рилизинг-гормон. Помимо того, что ИЛ-1 продуцируют макрофаги, а ИЛ-6 – Т-лимфоциты, способностью к синтезу обоих этих цитокинов обладают нейроны и клетки глии, а также клетки, локализованные в гипофизе и надпочечниках. Это еще раз подчеркивает важную роль данных цитокинов как медиаторов двунаправленного действия при реакции организма на стресс.

4.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

Главный комплекс гистосовместимости. У каждого вида млекопитающих существует группа сцепленных генетических локусов, контролирующих иммунный ответ на аллотрансплантаты и имеющих решающее значение в определении их судьбы. Ввиду своей центральной роли в совместимости тканей эта группа локусов и получила название главный комплекс гистосовместимости (ГКГС), или МНС (от англ. major histocompatibility complex). МНС является центральным генетическим аппаратом для функционирования иммунной системы. Его гены контролируют не только ответ на аллотрансплантаты, но и взаимодействие клеток в иммунном ответе, высоту иммунного ответа на тот или иной антиген, синтез некоторых компонентов комплемента и других молекул.

Антигены МНС класса I экспрессированы практически на всех ядерных клетках, особенно на лимфоидных (до 10^4 - 10^5 молекул на одну клетку); они участвуют в трансплантационном иммунитете, важны для включе-

ния Т-клеточного иммунного ответа против инфицированных вирусом клеток и раковых клеток, несущих трансплантационные антигены.

Антигены МНС класса II имеют более ограниченное распространение; они экспрессированы на В-лимфоцитах, макрофагах и других антигенпредставляющих клетках, взаимодействующих с Т-лимфоцитами.

Антигены класса I экспрессированы практически на всех клетках организма, кроме ранних эмбриональных клеток - нормальных и злокачественных. В наибольшем количестве они представлены на лимфоцитах, клетках эпителия и эндотелия, занимая около 1 % клеточной поверхности. При этом число молекул одной специфичности приближается к 7000 и достаточно постоянно: через 6-7 ч после их удаления происходит практически полное восстановление их числа.

Как и у мышей, антигены МНС класса I у человека выступают главным образом в качестве рецепторов для чужеродных антигенов, распознаваемых Т-клетками как чужеродные лишь в комплексе с собственными антигенами, выполняя ведущую роль в иммунном ответе, тогда как антигены класса II выполняют функцию распознавания в основном лишь в системе иммунокомпетентных клеток.

Генетически обусловленные влияния на иммунный ответ. Согласно современным представлениям, в МНС локализованы не только гены, контролирующие синтез главных трансплантационных антигенов, но и гены, определяющие интенсивность иммунного ответа на тот или иной антиген. Генетический контроль приобретенного иммунитета осуществляется Ir-генами (от англ. immune response genes), обеспечивающими интенсивность иммунного ответа, регулирование клеточного взаимодействия, кодирование первичной структуры иммуноглобулинов и рецепторов лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что интенсивность иммунного отве-

та на различные антигены зависит от генотипа организма. Ig-гены наследуются по доминантному типу. Следовательно, при скрещивании между собой гетерозиготных высоко- и низкореактивных животных получают высокореактивное (на определенный антиген) потомство. Тому или иному антигену соответствует определенный ген, при наличии которого развивается сильный иммунный ответ на конкретный антиген. При отсутствии гена происходит снижение иммунной реактивности на данный антиген.

Локализация Ig-генов, синтез контролируемых ими продуктов, конкретный механизм генетической регуляции иммунного ответа исследованы главным образом на чистых (сингенных) линиях мышей, которых выведено около 200. Особи одной линии генетически полностью идентичны (как и однояйцевые близнецы), гомозиготны (на парных хромосомах у них расположены полностью идентичные гены). Среди множества линий имеются такие, которые отличаются между собой только по незначительному числу генов, например, только по комплексу генов, контролирующим специфичность трансплантационных антигенов (так называемые близкородственные, конгенные линии). На конгенных линиях установлено, что гены иммунного ответа находятся на хромосоме рядом с генами, ответственными за синтез трансплантационных антигенов. Оказалось, что Ig-гены контролируют синтез Ia-белков, гликопротеинов, связанных главным образом с поверхностью клеток и принимающих участие в иммунном реагировании с В-, Т-лимфоцитами и макрофагами. Ia-белки в настоящее время отождествляют с антигенами МНС класса II (Пол, 1987; Медуницын, 1999), с участием которых происходит активация Т-клеток, пролиферирующих под влиянием антигена, Т-хелперов, стимулирующих образование антител, созревание Т-киллеров, Т-эффекторов ГЧЗТ, некоторых Т-супрессоров, В-клеток. Таким обра-

зом, Ig-гены контролируют тимусзависимое антителообразование, развитие ГЧЗТ, пролиферацию Т-клеток.

Образование комплекса антигена с Ia-белками происходит не всегда, так как оно зависит от структурных особенностей и антигена, и Ia-белка. У не отвечающих на данный антиген особей комплекса «АГ - Ia-белок» не образуется, так как данная особь не имеет Ig-гена, соответствующего данному антигену, но Ig-ген данной особи через образование соответствующего ему Ia-белка обеспечивает сильный ответ к другому антигену. Следовательно, индивидуальная иммунологическая реактивность к какому-либо антигену зависит от наличия или отсутствия Ig-генов к конкретному антигену. Этим можно объяснить и неодинаковый исход вакцинации для разных людей и для разных животных, а также в принципе необходимость разработки индивидуальных доз вакцинации (для ареактивных, низко-, средне- и высокореактивных особей). Причиной слабой иммунной реакции на антиген может быть и отсутствие соответствующего клона Т-лимфоцитов для распознавания антигена.

Наиболее изучена роль Ig-генов в макрофагах. Фрагмент антигена на поверхности макрофага связан в единый комплекс с Ia-белком - продуктом Ig-гена, и только в таком комплексе Т-хелпер в иммунном процессе распознает антигенный фрагмент, представленный ему макрофагом. Встреча Т- и В-лимфоцитов на поверхности макрофага - реальное проявление самых начальных этапов клеточного взаимодействия при иммунном ответе. Непосредственное воздействие свободного, не связанного с макрофагом антигена (из-за отсутствия соответствующего данному антигену Ia-белка) на Т-и В-клетки приводит к состоянию толерантности (иммунологической неответственности).

Помимо макрофагов источниками Ia-антигенов служат В-клетки, клетки Лангерганса, дендритные и другие

антигенпредставляющие клетки. Увеличение концентрации Ia-антигенов на вспомогательных клетках и числа Ia-клеток наблюдается при фагоцитозе, антигенной стимуляции при различных инфекционных заболеваниях.

Ig-гены, как правило, контролируют ответ на «простые» антигены: полимеры аминокислот (линейные и с разветвленной цепью), белки с небольшой молекулярной массой (инсулин, цитохром С), аллоантигены (антигены гистосовместимости, иммуноглобулины), содержащие ограниченное число детерминант. Поэтому некоторые не совсем простые белки являются простыми в антигенном отношении. Иммунная система отвечает на них по типу «все или ничего», т. е. или отвечает максимально возможной реакцией, или не отвечает совсем. Из этого следует, что на сложные антигены не распространяется контроль Ig-генов по типу «все или ничего», поскольку такие антигены представляют иммунной системе много антигенных детерминант (Пол, 1988).

Р. В. Петров (1981) на основе исследований в области генетики иммунного ответа сформулировал принцип конкретности иммунного ответа, в соответствии с которым организм может быть высокореагирующим на один антиген и низкореагирующим на другой. Наоборот, один и тот же антиген вызывает иммунный ответ разной высоты (от нуля до очень высокого) у разных генотипов в зависимости от его набора генов иммунного ответа – Ig-генов, что может вызвать далеко идущие последствия для больших групп населения. В частности, если по каким-то эволюционным причинам большая часть человеческой популяции несет гены слабого типа, например к вирусу гриппа, то никакие прививки существующими вакцинами не обеспечат развитие иммунитета у этого большинства лиц. Принцип конкретности иммунного ответа породил необходимость поиска новых путей исследований, среди которых Р. В. Петров

наиболее перспективным определил путь фенотипической коррекции, т. е. нахождения способов превращения генетически низкореагирующих особей в высокореагирующих, и выразил надежду, что именно на этом пути будут найдены способы создания иммунитета против непобежденных инфекций, аллергий и способы противораковой вакцинации.

Однако следует иметь в виду, что контроль иммунного ответа, осуществляемый Ig-генами, является лишь частным случаем контроля клеточных взаимодействий генами главного комплекса гистосовместимости.

Известно, что существуют зависимые от генотипа видовые, породные и индивидуальные проявления естественной резистентности. Хотя специфический (т.е. приобретенный) иммунитет не передается по наследству, существует зависимость от генотипа интенсивности иммунного ответа на различные антигены, причем гены иммунного ответа (Ig-гены) наследуются по доминантному типу.

Врожденные дефекты иммунной системы. Возможны генетически детерминированные дефекты определенных звеньев иммунной системы и неспецифических факторов. Встречаются врожденные дефекты иммунной системы с поражением клеточного звена. Среди дефектов неспецифических факторов встречаются генетически обусловленные дефекты различных компонентов комплемента, а также дефекты фагоцитоза. У фагоцитов возможны недостаточность активных форм кислорода, ферментов, отсутствие способности к формированию фаголизосом. Наиболее общими симптомами, свидетельствующими о возможном дефиците в иммунной системе, являются частые инфекции, быстро принимающие рецидивирующее и хроническое течение.

В пределах нормы реакции данного генотипа животных на конкретный антиген возможно фенотипическое (модификационное) изменение иммунной реактивности

животного под влиянием факторов внешней среды и путем антропогенного воздействия.

4.3. ВЛИЯНИЕ АНТИГЕНА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

Основная роль в определении длительности и интенсивности иммунного ответа принадлежит антигену. Антиген является инициатором и движущей силой всех реакций приобретенного иммунитета. Иммунная система возникла для распознавания и разрушения чужеродных антигенов, а также устранения источника их образования - бактерий, инфицированных вирусом клеток и т.д. Антигенный стимул активирует генетическую программу различных специализированных клеток иммунной системы, обеспечивающих чаще всего каскадный процесс иммунного ответа.

Присутствие антигена обуславливает непрерывное вовлечение клонов лимфоцитов в иммунный процесс. При этом реализация генетической программы осуществляется через механизмы прямых и обратных связей, положительных и отрицательных регуляторных влияний, которые модифицируют характер и силу конечного ответа. Выведение антигена из организма ведет к прекращению иммунного ответа. Индуцирующими факторами, активаторами иммунной системы помимо антигена могут быть гормоны и цитокины – продукты активации клеток антигеном.

На разных этапах иммунного ответа в его регуляции участвуют образуемые плазматическими клетками антитела, влияние которых на иммунный процесс зависит от их соотношения с антигеном и динамики изменений состава иммунных комплексов. На начальном этапе гуморального ответа в составе иммунных комплексов АГ - АТ преобладают антигены, а антитела представлены главным образом IgM. В связи с преобладанием в им-

мунных комплексах антигенов в них содержатся свободные эпитопы, что обуславливает большую иммуногенность этих комплексов по сравнению со свободными антигенами; иммунные комплексы через Fc-фрагменты антител захватываются макрофагами (Fc-рецепторами), что стимулирует усиление иммунного ответа.

Внутрисистемная иммунная регуляция качественного постоянства внутренней среды организма осуществляется при спокойном функционировании иммунной системы у клинически здоровых людей и животных, обеспечивая уничтожение постоянно проникающих в организм небольших количеств микроорганизмов и постоянно образующихся неполноценных и стареющих собственных клеток.

Кооперация специфических и неспецифических факторов защиты и внутрисистемной регуляции иммунного ответа имеет место уже в участке поступления антигена в организм.

Активация Т- и В-лимфоцитов происходит в результате эффективного связывания антигенного материала их антигенспецифическими рецепторами. Рецепторы Т-клеток взаимодействуют не с нативным антигеном, а с образовавшимися в результате его процессинга пептидными фрагментами, ассоциированными с молекулами МНС класса I или II. На результат иммунного ответа существенно влияют природа антигена, его доза и способ введения.

Тип иммунного ответа зависит от природы антигена. Различные антигены индуцируют иммунные ответы разных типов. Полисахаридные капсульные антигены бактерий обычно вызывают только гуморальный ответ (образование IgM), тогда как их белковые антигены - и клеточный, и гуморальный ответы. Микроорганизмы, локализующиеся внутри клеток организма-хозяина, в частности некоторые бактерии, паразиты и вирусы, индуцируют клеточный иммунный ответ, а растворимые

белковые антигены гуморальный. Клеточный иммунный ответ вызывают и такие антигены, как кремнийсодержащие соединения.

Эффективный иммунный ответ обеспечивает элиминацию антигена из организма. После этого лимфоциты возвращаются в состояние покоя (для поддержания пролиферации Т- и В-клеток необходим постоянный контакт с антигеном). Однако некоторые антигены (например, компоненты внутриклеточно локализуемых микроорганизмов) могут не столь эффективно удаляться из организма, что приводит к продолжению иммунного ответа в течение длительного времени с патологическими последствиями для организма.

В больших дозах антиген может индуцировать толерантность. Введение очень высокой дозы антигена нередко вызывает развитие специфической Т-клеточной, а иногда и В-клеточной толерантности. Подобный феномен часто наблюдается в случае инъекции антигена новорожденным мышам. Долгое время причиной этого считали незрелость иммунной системы. Однако теперь установлено, что у новорожденных мышей могут развиваться и полноценные иммунные реакции; отсутствие же иммунного ответа в ряде случаев связано не с незрелостью Т-клеток, а с так называемым иммунным отклонением, при котором доминирует образование протективных цитокинов II типа вместо протективных цитокинов I типа. Как установлено, Т-независимые полисахаридные антигены при введении в больших дозах индуцируют толерантность В-клеток.

В зависимости от пути поступления антигена иммунный ответ может возникнуть или отсутствовать. Как установлено, немаловажное значение для возникновения иммунного ответа имеет способ введения антигена. Антигены, введенные подкожно или внутрикожно, вызывают иммунный ответ, тогда как при внутривенной инъекции, приеме внутрь или применении в виде аэро-

золя они могут индуцировать толерантность либо иммунное отклонение. (В последнем случае вместо ответа, опосредуемого Т-лимфоцитами $CD4^+$ одного типа, возникает реакция, опосредуемая Т-лимфоцитами $CD4^+$ другого типа.) Например, грызуны в случае приема овальбумина (ОА) или основного белка миелина (ОБМ) с кормом не реагируют на последующую стимуляцию соответствующим антигеном. Более того, применение ОБМ защищает животных от развития аутоиммунного заболевания - экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ). Этот феномен может быть использован с терапевтической целью при аллергических расстройствах; недавно проведенные исследования показали, что пероральное введение Т-клеточного эпитопа аллергена Der p1 клеща домашней пыли может обеспечить толерантность к нативному антигену. Механизмом толерантности при этом может быть как анергия, так и иммунное отклонение.

Подобные наблюдения были сделаны и при использовании антигенов в форме аэрозолей. Эксперименты, проведенные на мышах, показали, что введение энцефалитогенного пептида интраназально в виде аэрозоля снижает интенсивность развития ЭАЭ, который возникает при последующем обычном (подкожном) способе введения пептида. Этот факт также может иметь значение для разработки методов лечебного воздействия, поскольку ингибировать ответ способен не только данный антиген, применяемый в виде аэрозоля, но и другие антигены, вызывающие ЭАЭ.

4.4. ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ПОВТОРНОМ КОНТАКТЕ С АНТИГЕНОМ

Иммунологическая толерантность. Иммунологическая толерантность - это состояние ареактивности в отношении того или иного антигена; ее индуцирует предшествующий контакт с этим антигеном. Активно функционирующие механизмы толерантности необходимы для предупреждения воспалительных реакций в ответ на многие безвредные антигены, попадающие в организм с воздухом и пищей и действующие на слизистую оболочку дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Однако наиболее важна толерантность к собственным антигенам организма; она предотвращает иммунный ответ против собственных тканей. Между тем возможность такого ответа существует, поскольку иммунная система продуцирует самые разнообразные антигенспецифические рецепторы, в том числе способные реагировать с аутоантигенами. Поэтому клетки, имеющие подобные рецепторы, должны быть функционально или физически элиминированы.

Способность организма предотвращать развитие иммунных реакций, направленных против собственных антигенов, не является генетически запрограммированной, а развивается в онтогенезе.

Однако способность отличать собственные антигены от чужеродных определяется не только структурой их молекул как таковых. Наряду со структурными особенностями эпитопов важное значение имеют и другие факторы: стадия дифференцировки лимфоцита при его первом контакте со специфическим эпитопом; участок организма, где происходит этот контакт; природа клеток, презентующих эпитопы, и число лимфоцитов, реагирующих на данные эпитопы.

В 1953 г. П. Медавар и сотрудники индуцировали у мышей толерантность к аллогенному (т. е. не идентичному, но от животного того же вида) кожному транс-

плантату путем введения аллогенных клеток новорожденным особям. Подобная толерантность легко объяснима с позиций клонально-селекционной теории Ф. Бернета (1957), согласно которой данный иммуноцит (в частности, В- или Т-клетка) при участии антигена проходит отбор, после чего делится, давая клон дочерних клеток той же специфичности. Один из постулатов этой теории гласит, что при контакте с теми или иными антигенами после рождения специфичные к ним клоны лимфоцитов активируются, тогда как при контакте до рождения происходит делеция специфичных к данным антигенам клонов (они были названы Ф. Бернетом «запрещенными клонами»). Из теории следует, что весь репертуар специфичностей должен быть создан в эмбриональном периоде, однако в действительности дифференцировка лимфоцитов продолжается еще долгое время после рождения. Таким образом, ключевым фактором, определяющим иммунореактивность, является не стадия развития организма, а степень зрелости лимфоцита в тот момент, когда он встречается с антигеном. Такое предположение было высказано в 1959 г. Дж. Ледербергом в его модифицированной трактовке клонально-селекционной теории: незрелые лимфоциты, контактирующие с антигеном, подвергаются клональной делеции, а зрелые активируются.

Механизмы толерантности необходимы, поскольку иммунная система продуцирует огромное число разнообразных антигенспецифических рецепторов и некоторые из них оказываются специфичными к собственным антигенам организма; толерантность предотвращает нежелательные реакции против собственных органов и тканей.

Толерантность можно индуцировать искусственно различными способами, и некоторые из них применимы в медицине для предотвращения отторжения чужерод-

ных трансплантатов и лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Гиперчувствительность. Гиперчувствительностью называют чрезмерное или неадекватное проявление реакций приобретенного иммунитета. В основе гиперчувствительности лежит полезный в норме для организма иммунный ответ, но в данном случае действующий неадекватно, иногда с развитием воспаления и повреждением тканей. Реакции гиперчувствительности могут провоцироваться многими антигенами, и причины их различны. Гиперчувствительность проявляется не при первом, а, как правило, лишь при последующих контактах с антигеном. Р. Кумбсом и другими исследователями выделены четыре типа гиперчувствительности (типы I, II, III и IV), но на практике они необязательно встречаются порознь. Реакции первых трех типов опосредуются антителами; реакции четвертого - преимущественно Т-клетками и макрофагами..

Гиперчувствительность I (немедленного) типа развивается в том случае, когда IgE-ответ направлен против в норме безвредных антигенов внешней среды, таких как цветочная пыльца, домашняя пыль или слущенные частицы эпителия (перхоть) животных. Сенсибилизированные IgE тучные клетки выделяют при этом биологически активные медиаторы, которые вызывают острую воспалительную реакцию с симптомами астмы или ринита. В процессе эволюции антитела класса IgE появились, возможно, для защиты организма от гельминтов. Продукцию IgE в ответ на аллергены с последующим развитием аллергической реакции можно рассматривать как нежелательный побочный эффект. IgE связывается специфическими рецепторами тучных клеток. При взаимодействии связанного IgE с аллергеном тучные клетки выделяют медиаторы (аутокоиды, цитокины), которые и вызывают клинические симптомы аллергии. Типичные примеры аллергических реакций -

поллиноз, астма, атопическая экзема, лекарственная аллергия и анафилаксия.

Гиперчувствительность II типа, называемая также антителозависимой цитотоксической, возникает, когда антитела, обычно класса IgG, связываются на поверхности клеток с ауто- или чужеродным антигеном, вызывая в результате фагоцитоз, активацию киллерных клеток или комплементопосредованный лизис.

Гиперчувствительность III типа развивается при образовании большого количества иммунных комплексов или при нарушении их элиминации ретикулоэндотелиальной системой; обе эти причины вызывают реакции, сходные с сывороточной болезнью.

Гиперчувствительность IV, или замедленного, типа (ГЗТ) наиболее резко проявляется в тех случаях, когда макрофаги поглощают чужеродный материал (например, возбудителей туберкулеза), но не способны его элиминировать. При этом происходит стимуляция синтеза Т-клетками цитокинов, вызывающих различные воспалительные реакции. Другими проявлениями реакций ГЗТ являются отторжение трансплантата и аллергический контактный дерматит.

4.5. ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Иммунодефицит беременных связан, прежде всего, с ингибирующим действием гормонов кортикостероидов и биологически активных веществ желтого тела и плаценты (прогестерона и др.), действующих на центральные органы иммунной системы. При этом в популяции Т-лимфоцитов повышается доля Т-супрессоров, подавляющих образование цитотоксических лимфоцитов и ингибирующих активацию В-лимфоцитов и, как следствие, антителообразование.

У новорожденных почти полностью отсутствует синтез антител в первые дни после рождения, что компенсируется поступлением в их организм готовых антител через плаценту и молозиво. Синтеза антител практически не происходит вследствие отсутствия в эмбриональный период антигенной стимуляции. После рождения требуется время для первичного иммунного ответа на поступающие в организм многочисленные и разнообразные антигены с образованием клеток памяти, плазматических клеток и синтезом специфических антител.

Возрастное снижение функции тимуса с последующим накоплением мутантных форм соматических клеток и развитием хронического аутоиммунного конфликта является, по-видимому, одной из главных причин недостаточности иммунитета при старении.

С возрастом снижается способность иммунной системы к ответу на экзогенные антигены, что снижает резистентность организма к инфекции и повышает риск возникновения злокачественных опухолей; в то же время повышается сенсibilизация иммунной системы к аутоантителам, что способствует увеличению аутоиммунной патологии.

4.6. ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Нарушения условий содержания. При несоблюдении зоогигиенических правил содержания и кормления животных возможны за счет выделений потовых и сальных желез и скопления грязи создание условий для развития условно-патогенных микроорганизмов на поверхности кожи животных и как следствие процессов гниения, расчесов кожи, нарушение механических и химических факторов защиты, «открытие» так называемых «ворот инфекции». При этом возможны за счет размно-

жения условно-патогенных микроорганизмов в окружающей среде и их поступления в организм животных изменение микробиоценоза в пищеварительном тракте и возникновение различных заболеваний, в том числе острых кишечных, а при сочетании с низкой температурой в помещении и сквозняками - острых респираторных заболеваний.

Достаточная двигательная активность стимулирует сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную, эндокринную системы, улучшает кровообращение, активизирует внутриклеточные процессы, опосредуемые гормонами и другими биологически активными веществами, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, в том числе иммунной системы, синтез белков, цитокинов, простагландинов, факторов роста и т.д., повышая тем самым резистентность животных.

Нарушения питания. Для нормального функционирования всех звеньев защиты организма – неспецифических факторов защиты, специфической системы иммунитета и механизмов их регуляции – необходимы: полноценное сбалансированное питание, соблюдение соответствующих зоогигиенических условий содержания животных, достаточная двигательная активность, рациональный режим дня, своевременные профилактические прививки против инфекционных болезней и т.д.

От качества питания, и особенно от содержания в корме достаточного количества незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, минеральных веществ, витаминов, его калорийности, в значительной мере зависит величина иммунного ответа на инфекцию и другие чужеродные агенты.

Пластические и энергетические компоненты корма необходимы для обеспечения непрерывно протекающих в организме процессов пролиферации, дифференцировки клеток иммунной системы, синтеза антител, рецеп-

торов иммуноактивных веществ, участвующих в иммунном ответе. При этом важно учитывать не только общую питательность рациона, но и его качественный состав.

Незаменимые аминокислоты необходимы для синтеза состоящих из аминокислот антител, цитокинов, компонентов комплемента, лизоцима, интерферона, процессов пролиферации Т-, В-лимфоцитов и вспомогательных клеток.

При недостатке в рационе полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой), которые иногда относят к группе витаминов F, возможно нарушение структуры и функции клеточных мембран, регуляции внутриклеточных процессов, а также клеточных реакций, индуцируемых внедрившимся в ткань патогеном. Как известно, производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), продуцируемые активизированными тучными клетками, базофилами и эозинофилами, участвуют в осуществлении местной воспалительной реакции, увеличивая проницаемость капилляров в очаге воспаления и выполняя роль хемоаттрактантов для фагоцитов, тем самым способствуя устранению патогенных агентов из организма.

Для предотвращения иммунодефицитов и нарушения механизмов регуляции иммунного ответа необходимо наличие в рационе всех витаминов, и особенно тех, которые не синтезируются в организме животных.

В связи с тем что витамин А (ретинол) после превращения в организме в гормон - ретиноевую кислоту оказывает системные эффекты на рост и дифференцировку нервной, костной ткани эпителиальных покровов желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных, мочеполовых путей, кожи, конъюнктивы, роговицы, участвует в транскрипции м РНК, индуцировании синтеза белка, в том числе иммуноглобулинов и компонен-

тов мембран, а также необходим для нормального функционирования мембран, его недостаток существенно отражается на резистентности животных и человека.

Витамин D (кальциферол), превращаясь в организме животного в гормон (кальцитриол), участвует в регуляции иммунного ответа. Кальцитриол подавляет активность Тх1- лимфоцитов, участвует в стимуляции макрофагов (они имеют рецепторы для кальцитриола), индуцирует синтез белков, регулирующих транспорт кальция, необходимого для нормального функционирования клеток, в том числе участвующих в иммунном ответе.

Витамины группы E (α -, β -, γ -, δ -токоферолы) являются наиболее активными природными жирорастворимыми антиоксидантами. Входя в комплексе с непредельными жирными кислотами в состав клеточных мембран, токоферолы стабилизируют их, предотвращая окисление непредельных жирных кислот и витамина A, тем самым способствуя лучшему их использованию, а том числе в регуляции иммунного ответа. Имеются сведения об участии витаминов E в регуляции уровня транскрипции мРНК, синтеза белка, биологического окисления и образовании в клетках основного источника энергии - АТФ.

В известной мере недостаток любого витамина может вызвать различно выраженный иммунодефицит. В частности, при недостаточности витаминов B₆ и фолиевой кислоты происходит нарушение клеточного иммунитета, в том числе пролиферации лимфоцитов.

Для процессов биологического окисления и синтеза АТФ (основного источника энергии в клетке) необходимы витамины никотиновой кислоты (ее амид), рибофлавин, входящие в состав коферментов, и др. Для процессов пролиферации клеток иммунной системы существует необходимость поступления в организм витаминов B₆ (пиридоксина) и фолиевой кислоты. Индуктором

интерферона и одним из антиоксидантов является аскорбиновая кислота.

Для нормального функционирования клеток, участвующих в иммунном ответе, необходимы также различные макро- и микроэлементы, и особенно кальций, железо, медь, селен, цинк и др.

Алиментарные иммунодефициты у сельскохозяйственных животных наиболее выражены при истощении, вызванном недостаточным по общей питательности, особенно по белку, кормлением. Ускоряют развитие алиментарных иммунодефицитов содержание животных в сырых и холодных помещениях, чрезмерная работа, беременность, лактация. При длительном недоедании белковое голодание сочетается с витаминно-минеральным, что может привести к нарушениям обмена веществ, понижению нейроэндокринной регуляции различных функций в организме, атрофическим и дистрофическим изменениям органов и систем, в том числе к атрофии лимфоидной ткани. При этом резко угнетаются функции как неспецифических факторов резистентности, так и специфического иммунитета, т. е. все формы иммунной реактивности, и, как следствие, снижается сопротивляемость организма животных к инфекционным и паразитарным заболеваниям.

Аналогичные иммунодефицитные состояния возникают у животных при истощении, не связанном с недостаточностью питательных веществ в рационе, а обусловленном различными системными нарушениями в организме (опухолевые заболевания, хронические инфекции, почечные, эндокринные расстройства, множественные травмы и др.).

Различной выраженности иммунодефициты возможны при частичной (качественной) недостаточности питания.

При качественной недостаточности белкового питания, в том числе при недостатке в рационе незаменимых

аминокислот, возможны угнетение синтеза антител, цитокинов, компонентов комплемента, нарушение клеточной пролиферации, в том числе лимфоцитов.

При инфицировании животных, в рационе которых имеется недостаток селена и меди, вирусы могут мутировать и изменять свою вирулентность; при недостатке цинка происходят нарушение функции Т-клеток, снижение соотношения клеток с $CD4^+$ / $CD8^+$ -маркерами, ослабление кожных реакций ГЧЗТ; при недостатке железа нарушается функция ЕК-клеток, уменьшается способность нейтрофилов уничтожать бактерии и грибы вследствие снижения активности железозависимых ферментов, обеспечивающих функции лимфоцитов и фагоцитов.

Влияние вирусных заболеваний на иммунный ответ. Нарушения различных звеньев иммунной системы выявлены при многих вирусных инфекциях, в том числе при острых (корь, грипп, краснуха, паротит) и персистирующих (герпес), а также при вирусных инфекциях иммунной системы (ВИЧ, лейкоз крупного рогатого скота).

Механизмы формирования и продолжительности иммунодефицитных состояний при участии вирусов разнообразны, что можно проследить на примере иммунодефицитов, вызываемых вирусами гриппа, простого герпеса и семейства ретровирусов.

Вирус гриппа вызывает прежде всего снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, наиболее выраженное при заболевании, вызванном новым подтипом вируса А, полностью отличающимся по структуре гемагглютинаина и нейраминидазы от вирусов, с которыми заболевшие встречались ранее (Шварцман, 1978).

Прямое воздействие вируса гриппа на Т-лимфоциты вызывает в первую очередь поражение их рецепторного аппарата, что ведет к резкому нарушению функции Т-

лимфоцитов и утрате в значительной степени их способности к рециркуляции. Вирус гриппа может оказывать и опосредованное действие на иммунную систему, влияя на синтез кортикостероидных гормонов.

Иммунодефицит при гриппе усиливается повреждающим действием вируса гриппа на макрофаги и нейтрофилы. У поврежденных вирусом фагоцитов снижаются литическая активность и цитотоксичность, уменьшается число цитоплазматических гранул, подавляется хемотаксис.

Вирусная ДНК аккумулируется в ядре инфицированной клетки, где происходят ее депротенинизация, транскрипция и репликация с помощью клеточных и вирусных ферментов.

При простом герпесе у больных имеет место иммунодефицит, выражающийся в угнетении функциональной активности моноцитов, макрофагов (угнетение хемотаксиса, снижение антителозависимой цитотоксичности и фагоцитоза), иммунокомпетентных клеток и в нарушении регуляторных взаимоотношений в иммунной системе (увеличение числа супрессорных клеток и вырабатываемого ими супрессорного вирусспецифического фактора, подавляющего вызванную вирусом пролиферацию иммунокомпетентных клеток).

Вызвать рецидив могут переохлаждение, перегревание, беременность, большая доза алкоголя, психическая травма, другие инфекционные заболевания (например, грипп, ослабивший иммунную систему).

Вторичное появление эндогенных вирусных антигенов, связанное с рецидивами заболевания, в свою очередь, сильно подавляет иммунные реакции, создавая условия для активной, не сдерживаемой репликации вируса герпеса, для развития других инфекций, а также повышает риск возникновения злокачественных опухолей.

ВИЧ-инфекция вызывает дисфункцию В-системы иммунитета. Прямое и аутоиммунное повреждающее действие вируса на Т-хелперы и другие клетки ведет к постепенному их уменьшению в организме и, как следствие, к недостаточности Т-зависимых иммунных реакций, расстройству регуляции всей иммунной системы, прогрессивному снижению резистентности организма, развитию различных инфекционных заболеваний (кандидоз ротовой полости, опоясывающий лишай и другие генетические поражения, различные кожные и другие, в том числе тяжелые, оппортунистические инфекции) и злокачественных опухолей. Из опухолей наиболее часто развивается саркома Капоши – многоочаговая опухоль эндотелиального происхождения. С развитием этой опухоли ассоциирована инфекция, возбудителем которой является вирус герпеса человека.

Итак, при воздействии вирусной инфекции возможно развитие кратковременного (грипп, корь), периодически повторяющегося при реактивации латентных вирусов (герпес) и прогрессирующего с течением времени (ВИЧ-инфекция) иммунодефицита.

Влияние стресса на иммунный ответ. Стрессорные факторы (стрессоры) условно делят на физические (большие физические нагрузки, жара, холод, стихийные бедствия, травмы, хирургические операции, транспортировка животных), химические (интоксикация), биологические (инфекционный процесс) и психоэмоциональные (воздействующие на психику и вызывающие сильные эмоции). Стресс, являясь вначале адаптацией организма к неблагоприятным воздействиям, может перейти в стадию истощения, когда изменения, происходящие в организме, в том числе и в иммунной системе, зачастую становятся необратимыми.

Стресс проявляется центральными регуляторными перестройками, включающими эндокринные, нейроэндокринные, нейропептидные компоненты, сопровожда-

ющиеся значительными затратами энергии. Повышенный выброс в кровь катехоламинов способствует стимуляции гликогенолиза и быстрой мобилизации энергоресурсов на ранней стадии стресс-реакции; глюкокортикоиды на более поздних стадиях стимулируют образование углеводов (для энергетических целей) из расщепленных белков и свободных аминокислот.

При стрессе наряду с гиперактивацией системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», способствующей резкому повышению концентрации в крови катехоламинов и глюкокортикоидов, происходит значительное увеличение концентрации опиоидных пептидов (эндорфинов и энкефалинов), которые при стрессе могут снижать болевую чувствительность.

Иммунокомпетентные клетки обладают рецепторами ко многим медиаторам стресса: катехоламинам, серотонину, кортикостероидам, эндорфинам и др. Кортикостероиды на ранних стадиях стресса подавляют активность Т-супрессоров, тем самым, оказывая иммуностимулирующий эффект.

При чрезмерных стресс-нагрузках, когда функциональные и метаболические изменения от предыдущих воздействий не успевают нормализоваться, возникают нарушения, вызываемые избытком катехоламинов, кортикостероидов и опиоидных пептидов:

- уменьшение количества всех субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-киллеров, Т-супрессоров, Т-хелперов) и их функциональной активности;
- нарушение соотношения Т-, В-лимфоцитов и макрофагов;
- снижение функциональной активности макрофагов;
- подавление синтеза и секреции цитокинов (интерлейкинов, интерферонов и др.);
- угнетение фагоцитоза;

– активация антителозависимой цитотоксичности.

Уровень иммуноглобулинов при стрессе может сохраниться в пределах нормальных значений.

В большинстве случаев стрессорная реакция создает условия для развития вторичных иммунодефицитов, как правило, сопровождающихся инфекционной патологией и повышением риска возникновения злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний.

Стрессовые воздействия на материнский организм повышают содержание в молоке стресс-гормонов и стресс-медиаторов, вызывая соответствующие изменения в организме ребенка после приема молока.

Психоэмоциональный стресс может участвовать путем влияния на иммунную систему в развитии диффузного токсического зоба, сахарного диабета.

Прекращение стресса на определенном этапе может привести к восстановлению иммунных реакций.

Влияние экологических факторов на иммунный ответ. Иммунная система человека и животных может быть высокочувствительной индикаторной системой, чутко реагирующей на наличие в регионе экологически неблагоприятной ситуации и одновременно наиболее уязвимой к воздействию многих химических и физических факторов.

Даже кратковременный контакт с пестицидами группы фосфорорганических соединений сопровождается резким снижением количества Т-хелперов, Т-супрессоров, функциональной активности естественных киллеров. При длительном контакте с хлор- и фосфорорганическими пестицидами происходят угнетение пролиферации и миграции стволовых кроветворных клеток, снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, в меньшей степени В-лимфоцитов, угнетение кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов с макрофагами.

Чрезвычайно устойчивы во внешней среде полихлорциклические соединения типа диоксина (2, 3, 7, 8-тетрахлордибензопарадиоксин и др.), способные к кумуляции в организме и обладающие выраженными иммуноотропным, канцерогенным и эмбриотоксическим действиями. Диоксины вызывают атрофию тимуса, супрессию биосинтеза мРНК, угнетение пролиферации клеток, и, как следствие, иммуносупрессорное влияние, главным образом воздействуя через В-лимфоциты (снижение титра противoinфекционных и антиоксидантных антител).

Помимо пестицидов и диоксинов иммунодефицитные состояния могут вызывать многие средства бытовой химии, побочные продукты промышленного производства (бензпирены, диоксиды азота, соли тяжелых металлов и др.), лекарственные препараты (кортикостероиды, иммуносупрессорные, противоопухолевые средства, антибиотики и др.).

Независимо от химической природы первым патогенетическим звеном воздействия большинства химических факторов является мембраноповреждающий эффект, сопровождающийся нарушением функции каскада митохондриальных и микросомальных элементов – оксигеназ, гидрогеназ, участвующих в детоксикации и элиминации патогенного агента. Затем следуют остальные процессы, реализуемые на клеточном, органном и организменном уровнях.

При этом в основе патогенеза иммунологической недостаточности лежат механизмы, состоящие:

- из затруднения захвата антигена фагоцитами вследствие прямого токсического действия химического фактора на клетки и угнетения гуморальных факторов естественной резистентности;
- замедления обработки антигена и ухудшения передачи антигена в кооперативной клеточной системе макрофагами вследствие угнетения актив-

ности кислых гидролаз и изменения проницаемости лизосомных мембран;

- ингибирования продукции антител вследствие угнетения биосинтеза белков поступающими в организм антибиотиками, диоксинами и др.

Иммунная система – одна из наиболее чувствительных систем организма и к действию ионизирующей радиации. Повышение радиационного фона возможно при локальных и особенно при крупных авариях на атомных электростанциях, атомных двигательных установках на морских судах, в космосе.

Под действием ионизирующего излучения подавляются как специфические факторы иммунитета (изменения тимуса, костного мозга, селезенки, лимфоузлов, снижение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, лимфопения), так и неспецифические факторы (подавление фагоцитарной активности лейкоцитов, гранулоцитопения, снижение общей бактерицидной активности сыворотки крови, других жидких сред организма, бактерицидной активности крови, повышение проницаемости тканей, в частности эпителия дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в отношении различных антигенов, в том числе и микроорганизмов).

Снижение уровня общей резистентности организма проявляется в уменьшении минимальных инфицирующих доз микроорганизмов, увеличении числа случаев с тяжелым клиническим течением инфекционной болезни, обострением латентных форм инфекций.

Повышенные дозы ионизирующей радиации приводят к дистрофии лимфоидных тканей, играющих важную роль в обеспечении иммунного ответа организма.

По степени радиочувствительности иммунокомпетентные клетки располагаются от наиболее радиочувствительных к наименее радиочувствительным в следующем порядке: Т-супрессоры, Т-киллеры, В-клетки-предшественники, Т-хелперы, зрелые антителопродуци-

рующие клетки. Макрофаги (АПК), которые концентрируют антигены и служат местом взаимодействия Т- и В-клеток, относительно радиорезистентны. Они сохраняют свою способность перерабатывать антиген даже при дозах до 100 Гр, однако взаимодействие Т-клеток с В-клетками нарушается уже при дозе 5 Гр.

Эпителиальные ткани относятся к наиболее чувствительным, действие на них ионизирующей радиации и угнетающих факторов химической природы, в том числе алкоголя и цитотоксических препаратов, подавляет их барьерную функцию, которая в нормальном состоянии обеспечивается их морфологической структурой и бактерицидной активностью. Это влечет за собой интенсификацию процессов инфильтрации антигенов, в том числе микроорганизмов, во внутреннюю среду организма.

Снижение иммунитета при радиационных воздействиях происходит при дозах более 2 Гр, хотя кратковременные изменения обнаруживаются и при меньших дозах. Ранние стадии иммунологической реакции, включающие процесс распознавания антигена, более радиочувствительны, чем поздние, включающие сам синтез антител.

Следовательно, при воздействии различных химических и физических факторов, поражаются прежде всего центральные органы иммунной системы (костный мозг и тимус), в которых наиболее интенсивно протекают процессы пролиферации и дифференцировки различных популяций Т- и В-лимфоцитов. При этом наиболее чувствительны к воздействию неблагоприятных факторов Т-супрессоры, затем В-лимфоциты, а при более продолжительном воздействии фактора происходит снижение количества и функциональной активности Т-хелперов с дальнейшей прогрессией нарушений иммунной системы.

Последовательные изменения в количестве и функциональной активности Т-супрессоров, В-лимфоцитов и Т-хелперов обуславливают стадийность изменений в иммунной системе при воздействии химических, физических и ряда биологических факторов на здоровый организм. Эта триада изменений является стереотипной реакцией иммунной системы на воздействие неблагоприятных факторов (Хаитов и др., 1995).

Влияние иммуномодуляторов на резистентность. Все средства, воздействующие на иммунную систему, могут быть отнесены к иммуномодуляторам, так или иначе изменяющим активность иммунных процессов организма животных.

Одни иммуномодуляторы воздействуют на иммунную систему в сторону ее усиления (иммуностимуляторы), другие – в сторону ослабления (иммуносупрессоры); первые используются при лечении иммунодефицитных состояний, вторые – при аутоиммунной патологии и трансплантации аллогенных тканей. Эффект иммуномодуляторов зависит от их свойств и дозы, а также от исходного состояния иммунной системы.

Наиболее распространенными лекарственными препаратами, угнетающими иммунную систему и вследствие этого ослабляющими иммунные реакции, являются:

- кортикостероидные гормоны (глюкокортикоиды);
- антибиотики;
- вещества, подавляющие пролиферативные процессы и биосинтез нуклеиновых кислот, в том числе большинство противоопухолевых средств.

Применение глюкокортикоидов оказывает прямое влияние на миграцию и функции клеток, участвующих в иммунном ответе, а также существенно воздействует на синтез цитокинов. При прямом действии глюкокортикоиды вызывают лимфо- и моноцитопению (снижение

соответственно числа циркулирующих лимфоцитов и моноцитов); повышение количества циркулирующих нейтрофилов за счет поступления зрелых клеток из костного мозга и задержки их в циркуляции с одновременным быстрым и продолжительным падением числа циркулирующих эозинофилов и базофилов. Глюкокортикоиды ингибируют активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов. Число Т-клеток падает больше, чем В-клеток. Т-клетки лишаются способности отвечать на ИЛ-1 синтезом ИЛ-2.

Кроме того, глюкокортикоиды ингибируют продукцию цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α , ИФ γ (путем ингибирования транскрипции генов или ускорения расщепления мРНК). Основным следствием этих эффектов является угнетение активности Т-клеток (в равной степени Тх1 и Тх2) и клеток моноцитарно-макрофагальной системы, что ведет, в свою очередь, к угнетению функции В-лимфоцитов (на ранних стадиях созревания).

На зрелые В-лимфоциты глюкокортикоиды действуют слабо, однако при длительном введении высоких доз гормонов снижается содержание в крови антител всех классов. В то же время глюкокортикоиды в лечебных дозах не влияют на хемотоксическую, фагоцитарную и цитотоксическую активность полиморфно-ядерных лейкоцитов.

При использовании антибиотиков возможны побочные эффекты. В частности, применение антибиотиков может привести к исчезновению из организма животных чувствительных к ним сапрофитных микроорганизмов. Вместо них в организме начинают размножаться более устойчивые к антибиотикам условно-патогенные бактерии и грибы, которые в определенных условиях могут вызывать вторичные инфекции. Кроме того, некоторые антибиотики действуют непосредственно на клетки, участвующие в иммунном ответе,

угнетая продукцию цитокинов и антител (актиномицины, пуромидин, стрептомицин, левомицетин, циклоспорин и др.). В частности, актиномицины угнетают транскрипцию мРНК, синтез антител, особенно при введении за 4-8 ч до инъекции антигена. Многие антибиотики, угнетающие пролиферацию лимфоидных клеток, обладают ингибирующим действием и на другие быстропролиферирующие ткани, в том числе на опухолевые, и используются в качестве противоопухолевых препаратов (актиномицин Д, андриамицин, блеомицин, рубомицин, метотрексат, циклорасфан, циторабин, проспидин, азатиоприн, циклоспарин и др.). Некоторые из них в настоящее время используются при лечении аутоиммунных заболеваний (метотрексат, циклофосфан, цитарабин, проспидин), другие для подавления иммунного ответа при трансплантации органов и тканей (азатиоприн, циклоспорин).

Наиболее широкое распространение получил циклоспорин – антибиотик, выделенный из некоторых видов грибов, состоящий из 11 аминокислотных остатков. Циклоспорин избирательно изменяет функции лимфоцитов путем обратимого подавления образования и секреции лимфокинов (ИЛ-2 и фактора роста Т-клеток), а также их связывания со специфическими рецепторами, в результате чего происходит подавление пролиферации и дифференцировки Т-клеток, участвующих в отторжении трансплантата.

Антиопухолевым и одновременно угнетающим иммунный ответ действием обладают антиметаболиты, конкурирующие с естественными метаболитами: 6-меркаптопурин (аналог пуриновых оснований), 5-фторудацил и 5-бромуранил (аналоги пиримидиновых оснований), которые, включаясь в нуклеиновые кислоты вместо пуриновых и пиримидиновых оснований, инактивируют нуклеиновые кислоты. Антиметаболит метотрексат – аналог фолиевой кислоты, включаясь вместо

нее в состав ферментов, нарушает синтез пуриновых и пиримидиновых оснований.

Иммунодефицитные состояния у животных также вызывают некоторые алкалоиды [розевин (винбластин), конхамин, колхицин (угнетают лейко- и лимфопоэз)] и алкилирующие препараты (нитрозолметилмочевина, циклофосфан, хлорбутан, сарколизин), которые образуют ковалентные связи со структурами ДНК (пуринами, пиримидинами), блокируя ее функции.

Многие ядовитые вещества обладают иммуносупрессивным эффектом. Например, 1,2-дихлорэтан нарушает кооперацию Т- и В-лимфоцитов преимущественно вследствие иммунотоксического эффекта продуктов его биотрансформации.

Интерферонстимулирующей активностью обладают витамины С, А, группы В, дибазол, левамизол, метилурацил, В-активин, тимусные препараты, риботан, нуклеинат натрия и др. Функцию натуральных киллеров активируют ацикловир (зовиракс), интерфероны, левамизол, нуклеинат натрия, полиэлектролиты, тимусные препараты и др. В большей степени подвергаются стимуляции препаратами общего действия клетки с расстроенным метаболизмом.

Некоторые препараты – нуклеинит натрия, тимусные производные (Т-активин, тималин), В-активин (миелопид), липополисахариды, риботан, левамизол (декарис), интерфероны, полиэлектролиты – могут стимулировать все основные звенья иммунологической реактивности (специфические и неспецифические факторы). Иммуномодулятор полиоксидоний корректирует нарушения иммунного гомеостаза.

Эндокринная система – важная в регуляции иммунологического гомеостаза. Сами гормоны не могут индуцировать иммунный ответ, но могут его усилить или ослабить. Стимулирующее влияние на активность лимфоидных клеток в физиологических условиях ока-

зывают гормоны щитовидной, поджелудочной желез, эпифиз; тормозящее – гормоны надпочечников и половых желез.

Тесная взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем регуляции обуславливает иммуномодулирующее действие на различные звенья иммунной системы факторов и препаратов, повышающих общий тонус нервной системы и регулируемую функцию эндокринных желез: достаточная двигательная активность, рациональный режим дня, ультрафиолетовое, электромагнитное, лазерное излучения в определенных дозах; пантокрин, препараты женьшеня, элеутерококка, лимонника, заманихи, аралии, расторопши и др.

Наиболее известны из лекарственных растений, применяемых для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов, представители семейства аралиевых - женьшень и элеутерококк.

Женьшень обыкновенный оказывает выраженное стимулирующее действие на функции центральной нервной системы, усиливает активность плюрипотентных стволовых клеток костного мозга, Т-киллеров и антителообразующих клеток в селезенке, стимулирует синтез антител.

Элеутерококк колючий применяют чаще в виде экстракта. Он оказывает на организм антистрессорное действие, способствуя тем самым нормализации иммунологических реакций, обладает иммуностропным эффектом, который связан с нормализацией биоэнергетики плюрипотентных стволовых и зрелых иммунокомпетентных клеток. На фоне сниженной реактивности элеутерококк повышает сопротивляемость организма к ряду физических, химических и биологических факторов, способен нормализовать показатели клеточного и гуморального иммунитета, системы неспецифической защиты, стимулировать продукцию эндогенного интерферона. Продолжительность применения элеутерококка, согласно

наблюдениям В. А. Смирнова и В. Л. Пастушенкова (2000), должна быть не менее 2-3 мес.

Женьшень и элеутерококк являются адаптогенами и эффективными средствами при профилактике радиационных поражений, а также для восстановления кроветворения при радиационной иммунодепрессии.

Экстракт корня солодки стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез антител и ИФ-γ. Растительными индукторами интерферонов являются также арника, мать-и-мачеха, омела белая, кубышка желтая.

Лук, чеснок, редька, свекла содержат фитонциды - лизоцимоподобные вещества.

Анис, гвоздика, корни герани, лаванда стимулируют выработку лизоцима в организме животных и человека. В них содержатся эфирные масла, экстрагируемые жирами, обладающие бактерицидной активностью против кокковых микроорганизмов, синегнойной палочки, сальмонелл, сибирской язвы, а также вирусов гриппа А. Фитонциды иногда считают растительными антибиотиками; они обладают разносторонним иммуотропным действием, оказывая влияние на фагоциты, стимулируя выработку ИФ (Смирнов, Пастушенков, 2000).

Трава горца птичьего, надземная часть клевера, корни барбариса, цветки бузины черной, зверобой, ягоды можжевельника являются корректорами нарушений фагоцитоза; крапива двудомная, касатик молочный, яснотка, майоран садовый – корректорами нарушений клеточного звена иммунитета; солодка голая (корень), бересклет европейский, шлемник байкальский – корректорами нарушений гуморального иммунитета (В-системы иммунитета).

В связи с многокомпонентностью и различной выраженностью антигенности и иммуногенности микроорганизмы привлекли к себе внимание как потенциальный источник безвредных иммуномодулирующих субстан-

ций, в том числе для создания противоопухолевых препаратов с иммуотропным действием.

В настоящее время среди иммуномодуляторов микробного происхождения (преимущественно иммуностимулирующего действия) различают:

- вакцинный препарат на основе живых микобактерий - *M.tuberculosis* (БЦЖ), применяемый в качестве адъюванта и иммуностимулятора; бронхомунал - препарат лиофилизированных микроорганизмов (чаще всего встречающихся в верхних дыхательных путях) и др.;
- очищенные бактериальные лизаты и препараты из фильтратов культур микроорганизмов (бестин, пицибанил, биостим, бронхо-Ваксом и др.), обладающие свойствами слабых вакцин и общим иммуностимулирующим действием;
- мембранные фракции разной степени очистки, в том числе полисахаридные (трогенал, продигиозан и др.).

Иммуномодуляторы микробного происхождения и их аналоги повышают активность фагоцитов, естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, увеличивают секрецию цитокинов.

Ультрафиолетовое облучение повышает приток лимфоцитов в облученную ткань, особенно нейтрофильных гранулоцитов. После УФ-облучения поверхности кожи выделяется большое количество ацетилхолина и гистамина, в результате чего расширяются просветы капилляров и увеличивается их кровенаполнение, повышается содержание воды в коже и активируются местные обменные процессы. Одним из ценных биологических свойств УФ-облучения с длиной волны 280-320 нм является активация процессов образования витамина D из стероидов, содержащихся в коже.

Наиболее физиологичными регуляторами гомеостатических процессов, в том числе в иммунной системе,

являются эндогенные биорегуляторы - олигопептиды, синтезируемые лимфоцитами и вспомогательными клетками иммунной системы. Эндогенные иммуномодуляторы рассматриваются как наиболее перспективные терапевтические средства в регуляции иммунитета, воспаления, некоторых других функций организма (Смирнов и др., 2000). Они могут быть использованы с целью профилактики и лечения дефектов иммунной системы в качестве иммуномодуляторов в соответствии с выполняемыми ими в организме функциями

Восстановление иммунореактивности организмами возможно при введении в организм недостающих ему медиаторов, полученных из материалов от здоровых животных или путем синтеза. Эти препараты эффективны в очень малых дозах, относительно безопасны для организма, так как они не накапливаются в организме, а утилизируются в результате естественных обменных процессов, нетоксичны и не вызывают побочных эффектов. К эндогенным биостимуляторам, полученным на основе биологически активных веществ природного происхождения, относятся, прежде всего В-активин и препараты тимуса.

К эндогенным иммуномодуляторам относят также препараты, аналогичные колониестимулирующим факторам (лейкомакс и др.) и беталейкину (рекомбинантные и синтетические препараты ИЛ-1, ИЛ-2 и других интерлейкинов). Но эти препараты пока не нашли широкого применения в ветеринарии и требуют дальнейшего изучения их влияния на организм сельскохозяйственных животных.

К эндогенным иммуномодуляторам могут быть отнесены спленин (препарат, полученный из селезенки), лизоцим, а также нуклеинат натрия.

Аналогично тимическим факторам на Т-систему действуют левамизол (декарис), который индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, экс-

прессию рецептов на них, ускоряет развитие ГЧЗТ, усиливает активность моноцитов. Непосредственно на В-систему он не действует, но, усиливая активность Т-лимфоцитов, опосредованно влияет и на антителогенез.

Достаточно давно известны в практике синтетические препараты и метилурацил, стимулирующие лейкопоэз, ускоряющие размножение и рост клеток в костном мозге и, как следствие, усиление фагоцитоза (если он был снижен) и антителогенеза. Их назначение показано при лейкопениях разного рода, вялотекущих воспалительных процессах.

Проведен ряд исследований по изучению воздействия на лабораторных животных иммуностимулятора полиоксидония. Так, сочетанное действие дихлорэтана и тяжелой механической травмы в условиях эксперимента вызывало иммуносупрессирующий и гепатотоксический эффект. Применение препарата практически полностью восстанавливает нарушения иммунного гомеостаза.

Имеется целый ряд препаратов, иммуномодулирующее действие которых является их дополнительным свойством. В их числе гепарин (в низких дозах), некоторые антибиотики и др. Однако следует помнить, что многие из них, например, большинство антибиотиков, являются иммуносупрессорами.

Для специфической профилактики и лечения используют активную (введение вакцин или анатоксина), пассивную (введение сыворотки и иммуноглобулинов), а также пассивно-активную (вначале вводят иммунную сыворотку, а затем вакцину или анатоксин) иммунизацию животных.

Вакцинопрофилактика по сравнению с пассивной иммунизацией обеспечивает защиту на более длительный срок.

Иммунизация сывороткой животных, которым раньше не вводили вакцины в связи с противопоказани-

ями, а также больных животных, находящихся в тяжелом состоянии, проводится в первую очередь.

В качестве специфической иммунотерапии применяют антитоксические иммуноглобулины и сыворотки (противостолбнячную сыворотку) и иммуноглобулины (антистафилококковый и др.), фаготерапию (стафилококковая инфекция, сальмонеллез).

Успешно используется лактобифидол для профилактики дисбактериозов у телят, поросят, цыплят, собак и кошек. Лактобифидол (бифидобактерин) создан на основе бифидо- и лактобактерий, составляющих большую часть среди резистентной микрофлоры кишечника.

Необходимо также обратить внимание на необходимость крайне осторожного применения иммуномодуляторов, особенно гормональных препаратов и цитокинов, для коррекции иммунного статуса организма, так как исследования отдаленных последствий применения многих иммуномодуляторов при нарушениях иммунных реакций далеко не достаточны и требуют дальнейших наблюдений и поисков более безопасных и эффективных методов иммунорекции.

Контрольные вопросы.

1. Как нервная и эндокринная системы влияют на иммунный ответ?
2. В чем выражается регуляторное влияние антигенов МНС при иммунном ответе?
3. От чего зависит тип иммунного ответа?
4. Дайте определение иммунологической толерантности.
5. Как изменяется иммунный ответ при беременности, в период новорожденности, у старых животных?
6. Перечислите фенотипические факторы, влияющие на иммунный ответ.
7. Может ли изменение условий содержания животных влиять на резистентность?

8. Как качество и количество пищи влияет на функционирование звеньев защиты организма?
9. Раскройте роль витаминов в профилактике нарушений механизмов регуляции иммунного ответа.
10. Объясните механизм воздействия возбудителей некоторых вирусных инфекций (грипп, герпес, ВИЧ-инфекция) на иммунную систему.
11. Почему длительный стресс угнетает иммунные реакции?
12. Опишите механизм влияния экологических факторов на иммунную систему.
13. Назовите препараты, ослабляющие иммунные реакции.
14. Какие препараты могут усиливать иммунный ответ?

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Авидность – мера прочности связывания антител с антигеном, определяемая как аффинностью взаимодействия между эпитопами и паратопами, так и валентностью антител и антигена.

Агаммаглобулинонемия X-сцепленная - иммунодефицитное состояние, связанное с дефектом гена, контролирующего синтез тирозинкиназы; при этой форме иммунодефицита развитие В-клеток завершается формированием пре-В-клеток; зрелые В-клетки и антитела не образуются.

Агглютинация - реакция агрегации клеток или корпускулярных частиц (например, липосом); в иммунологии используется для описания взаимодействия клеток со специфическими антителами, где антитела выступают в качестве связующего звена между клетками; реакция взаимодействия эритроцитов с соответствующими антителами получила название гемагглютинации.

Адаптивный (приобретенный) иммунный ответ - специфический по отношению к антигену ответ, осуществляемый клонами Т- и В-клеток, имеющих соответствующие антигенраспознающие рецепторы.

Адгезивные молекулы - белки, экспрессирующиеся в основном на клеточной поверхности и обеспечивающие взаимодействия между клетками или между клетками и внеклеточным матриксом; неспецифические по отношению к иммунному ответу, они помогают его формированию, организуя миграцию клеток или усиливая межклеточные контакты в процессе распознавания антигена.

Адоптивный иммунитет (от англ. *adoptiv* - **восприимчивый**) - иммунитет, вызываемый у интактного реципиента переносом лимфоидных клеток от активно иммунизированного донора.

Адьювант - вещество, усиливающее иммунный ответ при одновременном его введении с антигеном в виде общей смеси или комплекса.

Аллели - варианты одного и того же гена, расположенные на гомологичных хромосомах; определяют полиморфизм особей вида по тому или иному признаку.

Аллельное исключение – феномен экспрессии только одного аллеля гена – из отцовской или материнской хромосомы. Характерен для генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора.

Аллерген - антиген внешней среды, инициирующий аллергическую реакцию гиперчувствительности немедленного типа.

Аллергическая астма – бронхоспазм, провоцируемый вдыхаемым аллергеном.

Аллергическая реакция – первоначально этим термином называли измененную форму реакции организма при повторном контакте с антигеном. В настоящее время его применяют для обозначения реакций гиперчувствительности I типа.

Аллергический ринит - аллергическая реакция в слизистой полости носа.

Аллореактивность - термин, используемый в основном для описания реакции Т-клеток на аллоантигены МНС.

Аллотипы — аллельные варианты белков, различающиеся по антигенной специфичности у разных особей одного и того же вида.

Аллоантигены - антигены клеток и тканей, отличающиеся от иммунизируемого реципиента на внутривидовом (индивидуальном) уровне.

Аллогенная ингибция (гибридная резистентность) - явление подавления роста и развития клеток и тканей в генетически чужеродном микроокружении при отсутствии процессов отторжения иммунологической природы.

Аллотрансплантация - пересадка органов или тканей между генетически отличающимися особями одного и того же вида или между особями разных инбредных линий определенного вида.

Альвеолярные (легочные) макрофаги - вид фагоцитов; не имеют гранул, но содержат много лизосом; находятся во внутреннем слое альвеолярной стенки; продолжительность жизни от 4 до 5 дней; происходят из моноцитов крови.

Альтернативный путь активации комплемента — процесс активации системы комплемента с участием компонента С3 и факторов В, D, Р, Н и I, взаимодействующих в непосредственной близости к активируемой поверхности с образованием С3-конвертазы альтернативного пути; активация происходит без участия антител; данный путь активации комплемента относится к факторам врожденного иммунитета.

Амплификация (лат. amplification распространение, увеличение) – одна из функций комплемента, заключающаяся в стимуляции воспалительной реакции.

Анафилаксия - антигенспецифическая иммунная реакция, опосредованная главным образом IgE-антителами, проявляется в расширении сосудов и сокращении гладких мышц; возникающее вследствие этого сужение бронхов может вызвать гибель животного.

Анафилатоксины - пептидные фрагменты компонентов комплемента (C3a и C5a), вызывающие дегрануляцию тучных клеток и сокращение гладкой мускулатуры.

Анергия - состояние неответственности к антигену Т- или В-клеток.

Анизоцитоз (гр. anisos неравный, kitos клетка) - морфологически (по размеру) неоднородный клеточный состав.

Антивирусные белки - белки, синтез которых индуцируют интерфероны; активируются при инфицировании клетки вирусом и ограничивают его размножение.

Антиген - структурно чужеродное для данного конкретного организма вещество, иммуноген или гаптен, который, активируя иммунокомпетентные клетки, вызывает образование иммуноглобулинов и развитие многих других иммунологических (защитных) процессов.

Антигенная детерминанта - см. Эпитоп.

Антигенные пептиды - связываемые молекулами МНС пептидные фрагменты белков, активирующие Т-клетки.

Антигенная специфичность - структурные особенности, отличающие определенный антиген от индивидуального, антигенного состава иммунизируемого организма; антигенная специфичность не подразумевает способность носителей этой специфичности вызывать иммунный ответ; гаптены обладают антигенной специфичностью, реагируя с предсуществующими антителами, но сами не могут вызвать их образование.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) - высокоспециализированные клетки, способные к поглощению и переработке антигена, а также представлению пептидных антигенных фрагментов на клеточной поверхности в комплексе с молекулами I или II классов МНС; основные антигенпрезентирующие клетки: макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты.

Антигенраспознающий В-клеточный рецептор (поверхностный иммуноглобулин - sIg) - поверхностная мономерная форма иммуноглобулина, относящегося к классу IgM; способен взаимодействовать со свободным антигеном, не связанным с какими-либо дополнительными молекулами.

Антигенраспознающий Т-клеточный рецептор (ТКР) – $\alpha\beta$ -гетеродимер, экспрессирующийся на поверхности Т-клеток в комплексе с однодоменными СЗ-белками; основная функция - распознавание иммуногена (антигенный пептид - молекулы I или II классов МНС) на поверхности антигенпрезентирующей или вирусинфицированной клетки.

Антигенсвязывающий участок (антигенкомбинирующий участок, активный центр антител) - N-концевой участок антител и антигенраспознающих ре-

цепторов, взаимодействующий с антигеном посредством прямого физического контакта; образуется тремя гипервариабельными петлями V-доменов тяжелой и легкой цепей.

Антигены – вещества, взаимодействующие со специфическими рецепторами Т- и В-клеток.

Антигены группы крови – серии аллотипически вариабельных молекул, экспрессируемых на поверхности эритроцитов (иногда и клеток тканей), которые могут быть антигенами-мишенями при трансфузионных реакциях; главные антигены представлены группой крови АВО и Rh-системой.

Антигены Т-зависимые/Т-независимые - для иммунного ответа на Т-зависимые антигены необходимо их распознавание как Т-, так и В-клетками; Т-независимые антигены могут индуцировать синтез антител, действуя непосредственно на В-клетки.

Антисыворотка - жидкая часть крови, которая содержит антитела против антигенов, использованных для иммунизации.

Антитела (иммуноглобулины) - молекулы, продуцируемые организмом в ответ на воздействие антигена и специфически связывающиеся с этим антигеном.

Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (АЗКЦ) - разрушение клеток-мишеней, покрытых антителами, эффекторными клетками, имеющими Fc-рецептор; в основном клетками-эффекторами являются натуральные киллеры, обладающие рецептором к Fc-фрагменту иммуноглобулинов.

АОК (антителообразующая клетка) - плазматическая клетка, секретирующая антитела.

Апоптоз - программированная клеточная смерть как нормальный физиологический процесс, сопровождающийся деградацией ядерной ДНК, дегенерацией ядра и последующим фагоцитозом погибшей клетки.

Армированные Т-клетки - лимфоциты, прошедшие постантигенный путь активации и способные к непосредственному выполнению своей функции.

Атопическая аллергия (атопия) – клинические симптомы, обусловленные гиперчувствительностью I типа, включая экзему, астму и ринит.

Аттенуированный патоген - патоген, сохранивший свою иммуногенность, но потерявший способность вызывать острое инфекционное заболевание; аттенуация патогена лежит в основе одного из способов получения вакцинного материала.

Аутоантигены - антигены собственных клеток, полимерных молекул конкретного индивидуума.

Аутоантитела - антитела, специфичные к собственным антигенам индивидуума.

Аутоиммунитет - явление разрушения собственных клеток и тканей организма аутоантителами или Т-клетками, примированными к собственным антигенам.

Аутоиммунная гемолитическая анемия - патологическое состояние, характеризующееся крайне низким содержанием эритроцитов в результате их разрушения соответствующими по специфичности аутоантителами.

Аутокринный - определение, относящееся к действию цитокина на продуцирующие его клетки.

Аутотрансплантация - пересадка ткани с одного участка тела на другой у того же самого индивидуума.

Аффинность - сила связывания (степень сродства) между антигенной детерминантой (эпитопом) и участком антитела (паратопом).

Базофилы - полиморфноядерные лейкоциты, циркулирующие в крови синтезируют и выделяют медиаторы - гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, которые повышают проницаемость сосудов и участвуют в воспалении; несут на своей поверхности рецепторы иммуноглобулина IgE и играют важнейшую роль в аллергических реакциях немедленного типа.

Белки острой фазы - сывороточные белки, уровень которых повышается при инфекциях или воспалительных процессах; принимают участие в ранней фазе защиты организма от инфекции; примеры: С-реактивный белок, белок, связывающий маннозу.

Большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) - лимфоциты определенного морфологического типа, обладающие большинством активностей К- и НК-клеток; имеют маркеры, как лимфоцитов, так и моноцитов/макрофагов.

Брадикинин — вазоактивный нонапептид, наиболее важный медиатор в кининовой системе.

Вазоактивные амины — секретируемые базофилами, тучными клетками и тромбоцитами продукты, например

гистамин и 5-гидрокситриптамин; действуют на эндотелий и локально на сосуды гладкой мускулатуры.

Венулы с высоким эндотелием – область венулы, откуда лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы.

Вариабельная область (V-область) - N-концевая часть иммуноглобулина или Т-клеточного рецептора, ответственная за антигенсвязывающую специфичность, которая формируется в результате взаимодействия V-доменов тяжелой и легкой цепей.

Вариабельность иммуноглобулинов - индивидуальная характеристика иммуноглобулинов, относящихся к одному и тому же классу или подклассу; обусловлена меняющейся от белка к белку последовательностью аминокислотных остатков в N-концевой части молекулы; отражает антигенсвязывающую специфичность иммуноглобулинов как антител.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) - инфекционный агент, вызывающий развитие синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД); ВИЧ является ретровирусом семейства лентивирусов, селективно инфицирующим CD4 Т-клетки, что приводит к их постепенному истощению.

Вирус Epstein-Barr (ЭБВ) – возбудитель лимфомы Беркитта и инфекционного мононуклеоза. Обладает способностью трансформировать В-клетки человека таким образом, что они образуют стабильные клеточные линии.

Воспаление - реакция организма на тканевое повреждение, инфекцию; характеризуется повышением проница-

емости сосудов, накоплением жидкости и клеток в месте инфекции или физического повреждения.

Воспалительные Т-клетки (Th1) - субпопуляция Т-клеток, способствующая внутриклеточному разрушению патогена макрофагами; основные цитокины, продуцируемые этими клетками - интерферон- γ и фактор некроза опухолей.

Вспомогательные клетки - клетки, которые оказывают помощь при развитии иммунного ответа, но сами не способны к распознаванию антигена; к ним относятся фагоциты, в первую очередь макрофаги, натуральные киллерные клетки, тучные клетки.

Вспышка клеточного дыхания – резкое усиление окислительных метаболических процессов в фагоцитах после поглощения опсонизированных частиц.

Вторичный иммунный ответ – иммунная реакция, возникающая после повторного или многократного воздействия данного антигена.

Гаплотип - набор сцепленных генов одной гаплоидной хромосомы; гаплотипы гомологичных хромосом идентичны; гаплотипы гетерологичных хромосом могут отличаться (например, у инбредных линий мышей, являющихся гомозиготными, гаплотипы по H-2-комплексу на гомологичных хромосомах идентичны; гибриды двух инбредных линий имеют H-2-гаплотипы от каждого из родителей).

Гаптен - (греч. hapto - схватываю) низкомолекулярное соединение, реагирующее с антителом. Сами по себе гаптены неиммуногенны, однако, будучи связанными с белками сыворотки крови, способны вызывать реакции

иммунного ответа (действуют как эпитоп).

Гемолитическая болезнь новорожденных - острое гемолитическое заболевание, вызванное Rh-несовместимостью между матерью и плодом; Rh-отрицательная мать в процессе беременности образует анти-Rh-антитела, атакующие Rh-положительные эритроциты плода, в результате в периферической крови развивающегося эмбриона накапливаются в значительном количестве незрелые эритробласты на фоне практически полного отсутствия зрелых форм.

Генетическая ассоциация – связь определенного генотипа с каким-либо процессом, например с тем или иным заболеванием.

Геном – вся совокупность генетического материала (генов) клетки.

Генотип – генетический материал, унаследованный особью от родителей; не всегда экспрессируется в полном объеме.

Гены иммунного ответа (Ig-гены) - гены, контролирующие силу иммунного ответа; локализованы в I-области главного комплекса гистосовместимости; фенотипическим продуктом Ig-генов являются молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости.

Гетерогенность иммуноглобулинов - свойство, обусловленное константной частью молекулы, т.е. теми структурными особенностями, которые позволяют делить все иммуноглобулины на классы (изотипы), подклассы, аллотипы и типы легких цепей.

Гетерологичный - термин, обозначающий межвидовые антигенные различия.

Гибридома - гибридная клеточная линия, полученная *in vitro* в результате слияния антителопродуцирующей клетки с миеломной, активно пролиферирующей клеткой, у которой отсутствует собственный синтез иммуноглобулинов; гибридома образует высокоаффинные антитела узкой специфичности.

Гигантские клетки - крупные многоядерные клетки, иногда обнаруживаемые при гранулематозных реакциях; предположительно образуется путем слияния макрофагов.

Гипервариабельные участки - положения в аминокислотной последовательности V-доменов, в которых наиболее часто встречаются замены аминокислот; эти замены от белка к белку собственно и определяют специфичность иммуноглобулинов и антигенраспознающих рецепторов.

Гипериммунизация - неоднократно повторяющаяся иммунизация организма с целью получить максимально возможный иммунный ответ.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) – замедленные кожные реакции при гиперчувствительности IV типа; время развития реакции - от нескольких часов до 1-2 суток после введения антигена.

Гиперчувствительность немедленного типа - реакция повышенной чувствительности, развивающаяся сразу же после проникновения в предварительно сенсибилизированный организм антигена (аллергена); реакция за-

висит от специфических к аллергену IgE и IgG, связанных с поверхностью тучных клеток и базофилов.

Гиперчувствительность, тип I - реакция повышенной чувствительности, развивающаяся при участии IgE.

Гиперчувствительность, тип II - реакция повышенной чувствительности, развивающаяся при участии IgG.

Гиперчувствительность, тип III - реакция повышенной чувствительности, обусловленная комплексом «антиген – антитело».

Гиперчувствительность, тип IV - реакция повышенной чувствительности, обусловленная Т-клетками.

Гистамин – основной вазоактивный амин, высвобождающийся из гранул тучных клеток и базофилов.

Гистиоциты – клетки соединительной ткани, выполняют фагоцитарную функцию.

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС; МНС) - имеющийся у всех млекопитающих комплекс генов, продукты которых в первую очередь ответственны за отторжение аллогенных трансплантатов и взаимодействие лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками; наиболее значимыми являются молекулы I класса, принимающие участие в генерации CD8 Т-клеток, и молекулы II класса, обеспечивающие развитие CD4 Т-клеток.

Гомологичные факторы рестрикции - компоненты комплемента, ограничивающие действие лизирующего комплекса на клетки организма хозяина.

Гранзимы - ферменты, содержащиеся в гранулах цитотоксических Т-клеток и больших гранулярных лимфоцитов.

Гранулематозная реакция - хронический воспалительный процесс (часто проявление гиперчувствительности IV типа), обусловленный длительной персистенцией антигена в тканях.

Гранулоциты - нейтрофилы, эозинофилы и базофилы.

Грудной проток - основной лимфатический сосуд, в который собирается лимфа из периферических тканей; отсюда она поступает в кровь в месте соединения протока с краниальной полой веной (с левой подключичной веной у человека).

Гуморальный - относящийся к внеклеточным жидкостям, включая сыворотку крови и лимфу.

Гуморальный иммунный ответ - специфический иммунный ответ, обусловленный антителами.

Делеция - удаление последовательности пар нуклеотидов, входящих в некодирующую (интронную) часть ДНК, расположенную между кодирующими последовательностями.

Дендритные (ветвистые) клетки - класс клеток, способных мигрировать в Т-клеточную зону лимфоидной ткани (лимфатические узлы и селезенку); особенно активны как АПК; наиболее сильные антигенспецифические стимуляторы Т-клеток.

Дефензины - группа продуцируемых нейтрофилами низкомолекулярных белков, обладающих антибактериальной активностью.

Диapedез - перемещение клеток крови (в основном лейкоцитов) из кровяного русла через эпителий сосудистой стенки в ткани.

Домен - область пептида, имеющая третичную структуру; домены имеются в молекулах иммуноглобулинов и МНС классов I и II.

Доминантные идиотипы - индивидуальные идиотипы, которые преобладают среди идиотипов антител, образующихся при иммунном ответе на данный антиген.

Донор - в трансплантологии или экспериментальной клеточной иммунологии организм, от которого получают материал для его введения в другой организм (реципиент).

Зародышевая линия - набор превращающихся в гаметы клеток, генетический материал которых еще не подвергся модификации в результате соматической рекомбинации или созревания.

Зимогены – неактивные предшественники ферментов.

Идиотип - антигенная характеристика вариабельной, антигенсвязывающей области иммуноглобулинов.

Изотипы - генетические варианты в пределах того или иного семейства белков или пептидов; все иммуноглобулины по структурным особенностям константной области тяжелых цепей делятся на пять изотипов (классов): IgM, IgG, IgA, IgE и IgD.

Иккосомы - иммунные комплексы, обнаруживаемые в виде мелких включений в фолликулярных дендритных клетках.

Иммунитет - способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы; фактор стабильности онтогенеза.

Иммунитет гуморальный – защита организма от антигенов, для которой характерна выработка антител, одновременно являющихся эффекторами В-системы иммунитета.

Иммунитет клеточный – защита организма от антигенов, которая базируется на активности Т-лимфоцитов.

Иммунитет неспецифический (врожденный) - представляет систему предсуществующих защитных реакций организма, присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство.

Иммунные комплексы - агрегаты антигена со специфическими антителами.

Иммуногенетика - раздел иммунологии, занятый изучением четырех основных проблем: 1) генетики гистосовместимости, 2) генетического контроля структуры иммуноглобулинов и других иммунологически значимых молекул (цитокинов, молекул МНС и др.), 3) генетического контроля силы иммунного ответа, 4) генетики антигенов.

Иммуногенность - свойство вызывать иммунные реакции, опосредованные В- или Т-клетками.

Иммуноглобулины - см. Антитела.

Иммуноглобулин А – антитело молекулярной массой 160 кД, мономер или димер, препятствует проникновению вирусов в организм, нейтрализует бактериальные токсины, составляет 10-15% всех иммуноглобулинов сыворотки, большая часть находится в секретах желез.

Иммуноглобулин D – антитело молекулярной массой 175 кД, мономер, участвует в развитии местного иммунитета, обладает антивирусной активностью, в редких случаях активирует комплемент, составляет 1% всех иммуноглобулинов сыворотки крови, выявляется на В-клетках.

Иммуноглобулин E – антитело молекулярной массой 190 кД, мономер, участвует в аллергических реакциях немедленного типа, в деструкции гельминтов, составляет 0,002% всех иммуноглобулинов сыворотки, фиксируется на мембранах тучных клеток и базофилов.

Иммуноглобулин G – антитело молекулярной массой 160 кД, мономер, нейтрализует токсины и вирусы, обладает опсонизирующим действием, при вторичном иммунном ответе синтезируется более активно, составляет 80% всех иммуноглобулинов сыворотки.

Иммуноглобулин M – антитело молекулярной массой 950 кД, пентамер, занимает ведущее место в реакциях бактериолиза и опсонизации, в ходе иммунного ответа появляется первым, составляет 5-10% всех иммуноглобулинов сыворотки.

Иммунодефицит – нарушение в функционировании иммунной системы, приводящее к неспособности за-

щищать организм от генетически чужеродного материала.

Иммунологическая память - долговременное сохранение способности иммунной системы отвечать более сильной реакцией на повторную встречу с антигеном, вызвавшим первичный ответ.

Иммунология - медико-биологическая дисциплина, изучающая способы защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ (патогенов, трансплантатов, опухолевых клеток).

Инбредная линия - линия животных (в иммунологии главным образом мыши), все особи которой гомозиготны и генетически неотличимы друг от друга, как однояйцовые близнецы.

Интегрины (LFA-I) - обширное семейство молекул адгезии, присутствующих на клеточной поверхности; некоторые из них взаимодействуют с молекулами клеточной адгезии, другие с фрагментами комплемента, третьи с компонентами внеклеточного матрикса; выполняют важную роль в контактной связи лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками и при миграции лимфоцитов и лейкоцитов в ткани.

Интерлейкины (ИЛ-1 - ИЛ-18) - группа молекул, участвующих в передаче сигналов между клетками иммунной системы; основная функция - регуляция иммунитета.

Интерфероны (ИФН, ИНФ, ИФ) - группа молекул, посредством которых клетки иммунной системы обмениваются сигналами, а также подавляющая внутриклеточное размножение вирусов; интерферон- α и интерферон-

β продуцируются лейкоцитами, фибробластами, другими клетками; интерферон- γ - продукт CD4 Т-клеток воспаления, CD8 Т-клеток, натуральных киллеров; активируют макрофаги.

Интрон - некодирующий участок гена, расположенный между экзонами.

Кариотип - хромосомный набор соматических клеток, который может варьировать среди особей данного вида в зависимости от состава половых хромосом, а также от транслокаций между участками различных хромосом.

Каркасные сегменты - фрагменты V-областей антител, расположенные между гипервариабельными районами.

Киллерные Т-клетки - общее название для Т-лимфоцитов, способных к разрушению чужеродных клеток; основные киллерные клетки - цитотоксические CD8 Т-лимфоциты.

Кинины - группа вазоактивных медиаторов, образующихся при повреждении тканей.

Классический путь активации комплемента - активация комплемента комплексами антиген-антитело в участии компонентов C1, C2 и C4 и образованием C3-конвертазы классического пути.

Кластеры дифференцировки (сокр. англ. CD) - характерные молекулы клеточной поверхности, выявленные с помощью набора моноклональных антител к различным эпитопам одной молекулы.

Клетки бластные (гр. blastos росток) - клетки, способные к дифференцировке.

Клетки иммунокомпетентные (лат. *immunis* свободный от чего-либо, лат. *competentis* способный) - клетки, участвующие в иммунном ответе.

Клетки иммунологической памяти - долгоживущие лимфоциты, примированные соответствующим антигеном, но не прошедшие конечную дифференцировку в эффекторные клетки; при повторной стимуляции тем же антигеном реагируют быстрее, чем непримированные лимфоциты.

Клетки Купфера - фагоциты, локализованные в синусоидах печени (тканевые макрофаги печени); удаляют мертвые клетки из кровотока; их участие в инициации иммунного ответа не установлено; происходят из моноцитов крови.

Клетки Лангерганса - антигенпрезентирующие клетки кожи; мигрируют из эпидермиса в региональные лимфатические узлы, где дифференцируются в дендритные клетки; являются активными фагоцитами; происходят из моноцитов крови.

Клетки миелоидного ряда - фагоциты костномозгового происхождения, в том числе нейтрофилы, эозинофилы и моноциты.

Клетки микроглии - специализированный класс глиальных клеток центральной нервной системы, которые являются фагоцитами, уничтожающими инфекционные агенты; происходят из моноцитов.

Клетки нулевые - лимфоциты, отличающиеся от Т- и В-лимфоцитов тем, что не имеют соответствующих мембранных структур.

Клеточная иммунология - раздел иммунологии, занятый изучением клеточных основ иммунитета.

Клеточноопосредованный (клеточный) иммунитет – иммунные реакции, опосредуемые клетками, а не антителами или другими гуморальными факторами.

Клон - потомство клеток, возникшее от одного общего предшественника.

Клональная селекция - один из основных постулатов иммунологии, согласно которому данный антиген вызывает избирательную активацию, деление и дифференцировку только тех клеток, которые экспрессируют рецепторы, способные связываться с этим антигеном.

Клональное истощение - элиминация незрелых лимфоцитов, взаимодействующих с собственными антигенами; процесс, обеспечивающий толерантность к собственным антигенам (self-толерантность).

Кодоминантность - проявление у гетерозиготы признаков обоих аллелей; пример - гетерозиготы по генам I и/или II классов МНС одновременно экспрессируют молекулы, контролируемые каждым из аллелей.

Коллектины - группа высокомолекулярных белков, включающая конглютинин и маннан-связывающий лектин (МСЛ), которые могут опсонировать микробные клетки.

Колонистимулирующие факторы (КСФ) – группа цитокинов, регулирующих дифференцировку гемопоэтических клеток.

Комплемент (система комплемента) - группа белков, действующая совместно для удаления внеклеточных форм патогена; система активируется либо спонтанно определенными патогенами, либо комплексом «антиген – антитело»; активированные белки либо непосредственно разрушают патоген (киллерное действие), либо обеспечивают лучшее их поглощение фагоцитами (опсонизирующее действие); либо выполняют функцию хемотаксических факторов, привлекая в зону проникновения патогена клетки воспаления (см. также Альтернативный путь активации комплемента, Классический путь активации комплемента).

Конгенные линии - линии животных (в иммунологии - мыши), являющиеся генетически идентичными между собой за исключением одного какого-либо локуса; у конгенных линий мышей - различия по главному комплексу гистосовместимости.

Конканавалин А (КонА) - Т-клеточный митоген.

Контактная гиперчувствительность - замедленная воспалительная кожная реакция при гиперчувствительности IV типа.

Константная область (С-область) - инвариантная часть тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов, ответственная за их гетерогенность; а также α -, β -, γ - и δ -цепей Т-клеточного рецептора.

Конъюгат - реагент, состоящий из двух ковалентно связанных молекул, например флуоресцеина и иммуноглобулина.

Кора тимуса (кортикальная зона, корковое вещество) - гистологически внешняя зона каждой отдельно

взятой долики тимуса; место, где предшественники Т-клеточного пути развития пролиферируют, реорганизуют гены Т-клеточных рецепторов, подвергаются положительной селекции при взаимодействии с молекулами I или II классов МНС на кортикальных эпителиальных клетках.

Корецептор - белок клеточной поверхности, усиливающий взаимодействие антигенного рецептора с антигеном и принимающий участие в передаче сигнала внутрь клетки; CD4 и CD8 - корецепторы CD4 и CD8 Т-клеток соответственно; CD19 - корецептор В-клеток.

Костимулятор - белок клеточной поверхности антигенпрезентирующих клеток, исполняющий роль второго сигнала для антигенреактивных клеток; для Т-клеток костимулятором является CD28, для В-клеток - лиганд CD40.

Костный мозг - гемопоэтическая ткань трубчатых костей, где развиваются клетки крови: эритроциты, моноциты, полиморфно-ядерные лейкоциты, тромбоциты; центральный орган иммунитета в качестве основного места развития В-клеток у млекопитающих, а также источник родоначальных Т-клеточных элементов, мигрирующих в тимус.

Ксеногенный - определение, относящееся к межвидовым антигенным различиям.

Ксенотрансплантация - пересадка органов или тканей между особями, относящимися к разным видам.

Купферовские клетки - см. клетки Купфера.

Кэппинг – процесс агрегации молекул клеточной поверхности (обычно вызываемый антителами).

Лактоферрин – один из основных конституциональных гуморальных защитных факторов организма, низкомолекулярный белок, синтезируется полиморфно-ядерными лейкоцитами; подавляет рост бактерий, связывая железо и ингибируя железозависимые ферменты, участвующие в биологическом окислении.

Лейкемия - неограниченная пролиферация злокачественных белых клеток крови; может быть лимфоцитарной, миелоцитарной, моноцитарной.

Лейкотриены - фармакологически высокоактивные метаболиты арахидоновой кислоты; выделяются макрофагами, повышают проницаемость сосудов и участвуют в воспалении.

Лейкоцитоз - увеличение количества лейкоцитов в крови; обычно наблюдается при инфекционном процессе.

Лейкоциты - общее обозначение белых клеток крови, включающих лимфоциты, полиморфно-ядерные клетки, моноциты.

Лектин-зависимый путь - путь активации комплемента, инициируемый маннан-связывающим лектином (МСЛ) и пересекающийся с классическим путем активации.

Лиганд - соединяющая (связывающая) молекула.

Лизирующий мембрану комплекс (ЛМК) - комплекс, состоящий из терминальных компонентов C5 – C9 ком-

плементы (см. Литический путь активации комплемента); внедряется в клеточные мембраны.

Лизис свидетеля - опосредованный компонентом лизис клеток, находящихся в непосредственной близости к району активации комплемента, но не ответственных за его активацию.

Лизоцим - гидролитический фермент секретов слизи; способен разрушать пептидогликановый слой клеточной стенки бактерий; фактор неспецифической иммунной защиты.

Лимфатические сосуды - тонкостенные, содержащие лимфу сосуды, разветвленные по всему организму; внеклеточная жидкость и лимфоциты, которые накапливаются в тканях, собираются в лимфатических сосудах и, проходя через лимфатические узлы, поступают в основной лимфатический сосуд - грудной проток.

Лимфатические узлы - вторичные лимфоидные органы, широко распространенные по телу в местах соединения нескольких лимфатических сосудов; место индукции и развития адаптивного иммунитета, где встречаются антиген и антигенраспознающие лимфоциты.

Лимфобласты - лимфоциты с увеличенным количеством цитоплазмы, высоким уровнем РНК и активным белковым синтезом; образуются на определенных этапах дифференцировки лимфоцитов при их активации антигеном или митогеном.

Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником - скопления лимфоидных клеток в стенках желудочно-кишечного тракта.

Лимфокины – название для не относящихся к иммуноглобулинам молекул, продуцируемых лимфоцитами и выполняющих функцию передачи сигналов между клетками иммунной системы.

Лимфома - злокачественное перерождение лимфоцитов, размножающихся в лимфоидной ткани и не проникающих в кровь.

Лимфо-миелоидный комплекс - система органов и тканей, основная функция которых - обеспечение гемо (миело)- и лимфопоэза; в состав комплекса входят: костный мозг, тимус, селезенка, лимфоидные образования пищеварительного тракта, соединительная ткань; органы и ткани комплекса объединены сетью кровеносных и лимфатических сосудов, обеспечивающих межорганный обмен клеточными элементами.

Лимфотоксины – лимфокины киллерных клеток, которые нарушают мембранную проницаемость клеток-мишеней и вызывают их гибель.

Лимфоциты В (В-клетки) - лимфоциты, образующиеся в костном мозге взрослого организма и продуцирующие антитела; при антигенной активации В-клетки дифференцируются в плазмциты, продуцирующие антитела той специфичности, которой обладал антигенраспознающий рецептор.

Лимфоциты Т (Т-клетки) - один из классов лимфоцитов, в становлении которого ведущая роль принадлежит тимусу; главные участники Т-системы иммунитета, осуществляющей клеточную форму иммунной защиты; основной признак Т-клеток - наличие Т-клеточного антигенраспознающего гетеродимерного рецептора (ТКР),

ассоциированного с однодоменными C3 белками, а также маркера (антигена) Thy-1 (у мышей).

Липополисахарид (ЛПС) – компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который может действовать как В-клеточный митоген.

Литический путь активации комплемента – осуществляется компонентами C5 – C9 и ведет к лизису плазматической мембраны клеток.

Макрофаги - большие мононуклеарные клетки, широко представлены в тканях организма; производные костномозговых предшественников; играют критическую роль в развитии иммунитета; в неспецифическом врожденном иммунитете исполняют роль фагоцитирующих клеток с киллерной активностью, а также основных участников воспалительной реакции; активированные макрофаги способны уничтожать некоторые формы опухолевых клеток; в специфическом адаптивном иммунитете выполняют роль антигенпрезентирующих клеток и продуцируют группу цитокинов (монокинов) - эндогенных регуляторов иммунного ответа.

Макрофаги лимфатических узлов - макрофаги, которые располагаются по краю лимфоидных скоплений в синусе узла, способствуют очищению лимфы от чужеродных частиц; происходят из моноцитов крови.

Макрофаги почек – тканевые макрофаги, разрушающие чужеродные антигены в почках.

Макрофаги селезенки - специфические макрофаги, располагающиеся на границе между белой и красной пульпой селезенки, которые по ряду свойств отличаются от других макрофагов белой и красной пульпы;

принимают участие в антибактериальной защите организма; происходят из моноцитов крови.

Макрофаги серозных полостей – макрофаги, находящиеся в стенках серозных полостей; происходят из моноцитов крови.

Медулла (медуллярная зона или мозговое вещество) - центральная часть лимфоидных образований; место концентрации прошедших дифференцировку лимфоцитов.

Межклеточные адгезивные молекулы (ICAMs) - адгезивные молекулы клеточной поверхности, выполняющие роль лигандов для интегринов; играют критическую роль во взаимодействии лимфоцитов с антиген-презентирующими и эндотелиальными клетками; включены в состав суперсемейства иммуноглобулинов.

Миастения гравис - аутоиммунное заболевание, вызванное аутоантителами к ацетилхолиновому рецептору на клетках скелетной мускулатуры; в результате аутоиммунной атаки развивается нарушение мышечного сокращения.

Миелома - лимфома, образующаяся из лимфоцитов В-клеточной линии.

Миеломные белки - иммуноглобулины, продуцируемые злокачественными (миеломными) плазматическими клетками; поскольку миеломные клетки конкретного индивидуума представляют собой клон, продуцируемые ими иммуноглобулины относятся к категории моноклональных иммуноглобулинов.

Миелопероксидаза - пероксидаза нейтрофильных лей-

коцитов, железосодержащий белок, способный окислять субстраты различной химической природы и продуцировать альдегиды, хлорамины, синглетный кислород, свободные радикалы и другие высокоактивные антимикробные агенты, является биохимической основой иммунитета.

Микроглиальные клетки - специализированный класс глиальных клеток центральной нервной системы, которые являются фагоцитами, уничтожающими инфекционные агенты и разрушающими нервные клетки; в ходе воспалительного процесса выпускают многочисленные отростки, напоминая амёбы; также подавляют патогены при помощи выделения цитотоксических веществ; происходят из моноцитов крови.

Миндалины глотки - периферические органы иммунной системы, состоящие из лимфоидной ткани.

Митогены - вещества, вызывающие деление клеток, в частности лимфоцитов.

Молекулярная иммунология - раздел иммунологии, занятый изучением молекулярных механизмов иммунной защиты; основными объектами изучения молекулярной иммунологии являются: антитела (иммуноглобулины), антигенраспознающие рецепторы, молекулы МНС, цитокины, адгезины.

Монокины - цитокины, секретируемые макрофагами.

Моноклональные антитела - антитела, продуцируемые одним клоном В-клеток.

Моноциты - клетки крови с характерным бобовидным ядром; предшественники тканевых макрофагов.

Наивные лимфоциты - лимфоциты, прошедшие доантигенный путь развития, но не контактировавшие с антигеном; встреча с антигеном обеспечивает их дальнейшее постантигенное развитие с формированием функционально активных эффекторных клеток.

Натуральные киллеры (НК-клетки) - лимфоцитоподобные клетки, лишенные признаков Т- или В-клеток; способны к уничтожению некоторых опухолевых и вирусинфицированных клеток; являются важным фактором неспецифического (врожденного) иммунитета.

Нейтрализация - в иммунологии процесс инактивации специфическими антителами токсинов, вирусов.

Нейтрофилы - полиморфноядерные лейкоциты являются макрофагами, основная функция - фагоцитоз; действие нейтрофилов, как и макрофагов, неспецифично.

Некроз - гибель клеток или тканей в результате химического или физического повреждения, что отличает эту форму гибели клеток от апоптоза как биологически запрограммированной клеточной смерти.

Носители - в иммунологии высокомолекулярные белки, с которыми ковалентно связывают неиммуногенные антигены (гаптены) с целью получить специфический ответ на последние; спонтанное ковалентное взаимодействие может происходить и *in vivo* при приеме некоторых лекарств, которые образуют ковалентное взаимодействие с собственными белками пациента, что может быть причиной лекарственной аллергии.

Опсонизация - процесс, облегчающий фагоцитоз; обусловлен связыванием опсонинов (антител и компонента

C3b комплемента) с поверхностными антигенами бактерий.

Опсонины - (греч. opsonion - снабжение пищей) антитела, в присутствии комплемента стимулирующие поглощение чужеродных частиц, бактерий, вирусов и их разрушение лейкоцитами, усиливая фагоцитоз.

Опухолевые антигены - чужеродные для данного организма антигены, возникающие на злокачественно трансформированных клетках в результате действия канцерогенных соединений, инфицирования клеток онкогенными вирусами, точечных мутаций генов, контролирующих поверхностные клеточные белки.

Остеокласты – гигантские многоядерные клетки позвоночных животных, участвующие в лизисе минерализованных костных структур; являются профессиональными фагоцитами.

Отрицательная селекция - удаление из популяции прошедших положительный отбор тимоцитов тех клеток, которые распознают собственные (не-МНС) антигены; аналогичный процесс селекции В-клеток происходит в костном мозге.

Отторжение трансплантата - разрушение тканевого или органного трансплантата иммунокомпетентными клетками генетически отличающегося реципиента; основными клеточными эффекторами являются цитотоксические CD8 Т-клетки и CD4 Т-клетки воспаления.

Паракринный механизм - определение, относящееся к действию цитокина на клетки, расположенные на расстоянии от продуцирующих его клеток.

Патогенный организм - возбудитель заболевания.

Пейеровы бляшки - локальное тканевое скопление лимфоцитов в стенке кишечника.

Пептиды-антагонисты - аналоги антигенных пептидов, связывающихся с молекулами МНС и блокирующие активацию специфических Т-клеточных клонов.

Первичные лимфоидные ткани - ткани лимфоидных органов, в которых лимфоциты проходят начальные стадии созревания; к этим органам относятся эмбриональная печень, костный мозг взрослого организма, тимус, а также фабрициева сумка у птиц.

Первичный иммунный ответ - иммунная реакция (клеточная или гуморальная), развивающаяся после первого контакта с антигеном.

Первичный фолликул - гистологически выявляемая структура лимфоидной ткани, составленная из дендритных клеток и покоящихся В-лимфоцитов; первичные фолликулы являются местом формирования центров размножения (вторичных фолликулов) при антигенной стимуляции.

Переключение изотипа (класса) иммуноглобулинов - переход отдельных В-клеток на синтез антител другого класса, но той же специфичности; по мере развития иммунного ответа этот процесс приобретает общий характер.

Перекрестная реактивность - способность двух разных антигенов вызывать одинаковую реакцию за счет имеющих у них общих или сходных детерминант.

Перфорин - белок, продуцируемый цитотоксическими Т-клетками и натуральными киллерами; сохраняется в их гранулах до контакта с клетками-мишенями; на клетках-мишенях полимеризуется, образуя поры, которые разрушают мишени.

Пиноцитоз - поглощение и внутриклеточное разрушение макромолекулярных соединений (белков, полинуклеотидов, полисахаридов, вирусных частиц и др.) клетками, способными к эндоцитозу.

Плазматическая клетка (плазмоцит) - клетка, продуцирующая антитела; заключительная клеточная форма в В-клеточной линии дифференцировки.

Поверхностный иммуноглобулин - см. Антигенраспознающий В-клеточный рецептор.

Полигения - наличие нескольких неаллельных, обычно близкосцепленных генов, белковые продукты которых выполняют сходные функции.

Поликлональная активация - активация лимфоцитов митогенами.

Полиморфизм - наличие у вида нескольких аллельных форм одного и того же гена.

Положительная селекция - сохранение только тех дифференцирующихся в тимусе клеток, которые способны распознать собственные антигены гистосовместимости (молекулы I или II классов МНС), что обеспечивает их дальнейшее развитие; тимоциты, неспособные к подобному распознаванию погибают.

Презентация антигена - процесс приведения антигена на поверхность фагоцитирующей клетки в иммуногенной форме; связан с внутриклеточным разрушением антигена до пептидов и образованием комплекса таких пептидов с молекулами I или II классов МНС, который экспрессируется (представляется) на клеточной поверхности.

Примирование – первичная сенсibilизация клетки под действием антигена; активация наивных Т-клеток при первичной встрече с антигеном (понятие введено с тем, чтобы отличить первичное взаимодействие с антигеном от взаимодействия зрелых эффекторов с тем же антигеном).

Пропердин (фактор Р) - положительный регуляторный компонент альтернативного пути активации компонента; выступает в качестве стабилизатора C3/C5-конвертазы на поверхности бактериальной клетки.

Простагландины - фармакологически активные производные арахидоновой кислоты; способны модулировать подвижность клеток и их иммунный ответ.

Протеазомы - органеллы клетки, в которых происходит разрушение внутриклеточных белков, помеченных для этого убиквитином.

Процессинг антигена - процесс превращения антигена в доступную для распознавания лимфоцитами форму; внутриклеточное разрушение белков до отдельных пептидов, которые связываются с молекулами МНС, чтобы представить антиген в иммуногенной форме для Т-клеток.

Псевдогены - гены, структурно сходные с обычными генами, но неспособные экспрессироваться с образованием функционально активных продуктов.

Пул (англ. pool общий котел) - совокупность клеток.

Реакция Артюса - кожная реакция, при которой антиген, введенный внутрикожно, реагирует со специфическими антителами IgG во внеклеточном пространстве; в результате взаимодействия антигена с антителом активируется комплемент и усиливается миграция фагоцитирующих клеток в место введения антигена, что приводит к развитию локальной воспалительной реакции.

Реакция в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ) - пролиферативный ответ Т-клеток на аллоантигены МНС в культуре, содержащей клетки двух генетически отличающихся индивидуумов или клетки мышей двух разных линий.

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) – процесс, развивающийся в результате иммунной реакции аллогенных лимфоцитов донора против тканей реципиента, неспособного к иммунному ответу на антигены донорских клеток; в клинике наблюдается при трансплантации больным клеток костного мозга от МНС-несовместимого донора.

Ревматоидный артрит - общее воспалительное заболевание, которое, возможно, связано с аутоиммунным ответом; заболевание сопровождается образованием ревматоидного фактора (анти-IgG антител, относящихся классу IgM).

Резистентность (лат. resistere сопротивляться) - устойчивость организма к инфекционным заболеваниям.

Рекомбинантные линии - генетически идентичные линии, отличающиеся между собой только по некоторой части аллельного локуса, вплоть до одного гена; в иммунологии - рекомбинантные линии мышей, отличающиеся друг от друга по некоторым генам или даже по одному гену главного комплекса гистосовместимости.

Рекомбинация - перераспределение генетического материала в процессе мейоза; происходит также при соматической перестройке ДНК с образованием генов, кодирующих молекулы антител и Т-клеточных антигенных рецепторов.

Репертуар антител - общее количество вариантов антител, которые потенциально может продуцировать индивидум; для млекопитающих количество вариантов антител составляет величину $2,8 \cdot 10^8$.

Рестрикция по МНС-антигенам классов I/II - феномен, состоящий в том, что эффективная кооперация иммунокомпетентных клеток при многих иммунных реакциях возможна лишь в том случае, если эти клетки имеют общий МНС-гаплотип (локусов класса I или II).

Ретикулоэндотелиальная система - диффузная система фагоцитарных клеток, происходящих из стволовых клеток костного мозга; имеет тесную связь с соединительной тканью печени, селезенки, лимфоузлов и серозных полостей; в настоящее время это устаревший и редко используемый термин, предпочтительнее название система мононуклеарных фагоцитов.

Рецептор - молекула клеточной мембраны, специфически связывающая определенные внеклеточные молекулы.

Реципиент - в трансплантологии и экспериментальной клеточной иммунологии организм, воспринимающий ткани или клетки от другого организма (донора).

Секреторный компонент – полипептид, продуцируемый клетками секреторного эпителия некоторых типов; облегчает транспорт IgA через эпителий и защищает этот иммуноглобулин от действия пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта.

Селезенка - орган лимфо-миелоидного комплекса, представлен красной пульпой - местом удаления отмирающих клеток крови (в основном стареющих эритроцитов) и белой пульпой, включающей лимфоциты, которые отвечают на антиген, поступающий сюда с током крови.

Селектины - семейство адгезивных молекул клеточной поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток; принимают участие в хоминге наивных лимфоцитов в лимфоидные органы.

Сингенная трансплантация - пересадка органов или тканей между генетически идентичными особями одного вида (однояйцовые близнецы, особи одной и той же инбредной линии).

Синдром Гудпастера - аутоиммунное заболевание, вызванное аутоантителами к IV типу коллагена; в результате аутоиммунной атаки развивается острый васкулит, приводящий к летальному исходу.

Синдром обнаженных лимфоцитов - иммунодефицитное состояние, при котором молекулы II класса МНС не экспрессируются на клетках; пациенты с дан-

ной формой иммунодефицита имеют незначительное количество CD4 Т-клеток.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) - инфекционное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека и сопровождающееся резким снижением содержания CD4 Т-клеток.

Синдром DiGeorge - иммунодефицитное состояние, контролируемое рецессивным геном; характеризуется аплазией тимуса, отсутствием Т-клеток.

Синдром Wiskott-Aldrich - иммунодефицитное состояние, характеризующееся дефектом в продукции антител к полисахаридам; пациенты с данной формой иммунодефицита чувствительны к инфекциям, вызываемым пиогенными бактериями.

Синергизм - кооперативное воздействие.

Синтетические антигены - искусственно синтезированные полимеры аминокислот, углеводов.

Система мононуклеарных фагоцитов - система фиксированных и подвижных долгоживущих фагоцитарных клеток, родственных моноцитам крови и тканевым макрофагам.

Системная красная волчанка (СКВ) - классический пример системного аутоиммунного заболевания, при котором продуцируются антитела к ДНК, РНК, гистонам; образующиеся иммунные комплексы повреждают малые кровеносные сосуды.

Скарификационная проба - аппликация антигена на ограниченный участок кожи путем скарификации; тест на гиперчувствительность IV типа.

Созревание аффинности - повышение средней аффинности антител, часто наблюдаемое при вторичном иммунном ответе.

Соматическая рекомбинация - изменение расположения генов в геноме клетки в процессе митоза; по отношению к генам иммуноглобулинов (главным образом генных сегментов, контролирующих V-домены) - перегруппировка и слияние генов в одном локусе; образовавшийся локус не наследуется и является свойством только данного клона лимфоидных клеток.

Стволовая кроветворная клетка (СКК) - общий предшественник для всех ростков дифференцировки лимфо-миелопоэза, локализованный у взрослых в костном мозге.

Строма тимуса - эпителиальные и соединительнотканые клетки органа, формирующие микросреду, необходимую для дифференцировки Т-клеток; гистологически строма напоминает сеть, в ячейках которой расположены тимоциты.

Сумка Фабрициуса - лимфоэпителиальный орган, расположенный у птиц в клоаке; место активной генерации В-клеток; возможный аналог костного мозга млекопитающих как основного источника созревающих В-клеток периферии.

Суперсемейство иммуноглобулинов - молекулы, имеющие домены, гомологичные доменам иммуноглобулинов; в состав суперсемейства входят: иммуноглобули-

ны, молекулы I и II классов МНС, Т-клеточный рецептор, молекулы CD2, CD3, CD4 и CD8, ICAM, VCAM и некоторые Fc-рецепторы.

Супрессоры - Т-клетки, тормозящие дальнейшее развитие иммунного ответа или же направляющие его по другому пути.

Сцепление - близкое соседство двух генов в одной хромосоме и их совместное наследование.

Сцепленное распознавание - распознавание Т- и В-лимфоцитами своих эпитопов, которые физически сцеплены на одной и той же клетке или молекуле.

Тельца Гассала - свободные от тимоцитов, округлые скопления эпителиальных клеток в медуллярной зоне тимуса.

Теория сети - теория, впервые сформулированная Ерне, согласно которой Т- и В-клетки взаимно регулируют активность друг друга, распознавая идиотипы антигенных рецепторов.

Тимоциты - популяция дифференцирующихся лимфоцитов тимуса.

Тимоциты "двойные негативные" - субпопуляция незрелых, находящихся на ранней стадии внутритимусной дифференцировки клеток, у которых отсутствуют корецепторы CD4 и CD8.

Тимоциты "двойные позитивные" - субпопуляция тимоцитов, находящихся на промежуточной стадии внутритимусной дифференцировки клеток, у которых

одновременно экспрессируются два корецептора - CD4 и CD8.

Тимоциты "одинарные позитивные" - субпопуляция тимоцитов, находящихся на завершающей стадии внутритимусной дифференцировки, прошедших положительный отбор на способность реагировать с собственными антигенами гистосовместимости; фенотип клеток - либо $CD4^+CD8^-$, либо $CD4^-CD8^+$.

Тимус - лимфоэпителиальный орган, расположенный у млекопитающих за грудиной по средней линии грудной клетки; место развития Т-клеток от костномозгового предшественника.

Тимусзависимые антигены - антигены, которые обеспечивают развитие иммунного ответа только при участии Т-клеток.

Тимуснезависимые антигены - антигены, которые способны инициировать развитие иммунного ответа без помощи со стороны Т-клеток: известно два типа тимуснезависимых антигена; антигены типа I имеют в структуре участок с митогенной активностью, который заменяет собой второй сигнал, исходящий от Т-клеток при инициации ответа; антигены типа II характеризуются наличием повторяющихся гомологичных эпитопов, которые активируют В-клетки в результате перекрестного сцепления антигенраспознающих рецепторов этих клеток.

Тимэктомия - хирургическое удаление тимуса.

Толерантность иммунологическая - явление специфической иммунологической неответственности; индукци-

руемая неответчаемость к одному антигену не отменяет полноценного ответа к другим антигенам.

Толерогены - антигены клеток, белков, полисахаридов, вызывающие при определенных условиях введения в организм специфическую неответчаемость.

Трансгены - чужеродные гены, встроенные в геном того или иного организма, что позволяет с максимальной точностью изучать функцию таких генов и их фенотипических продуктов.

Трансплантационные антигены - антигены клеточной поверхности, контролируемые главным комплексом гистосовместимости.

Трансплантационный иммунитет - явление иммунного отторжения трансплантируемой чужеродной ткани или органа; в реакции отторжения принимает участие главным образом Т-система иммунитета.

Трансфекция - включение участка чужеродной ДНК в геном клетки.

Трансформация - морфологические изменения в лимфоцитарных клетках, связанные с началом клеточного деления. Этот термин обозначает также изменения, характерные для состояния автономного деления опухолевой клетки.

Трансформирующий фактор роста (ТФР) – группа цитокинов, способных стимулировать рост фибробластов; обычно оказывает также иммуносупрессивное действие.

Трансцитозис - транспорт молекул через эпителиальные клетки; примером может служить транспорт IgA из крови в носовую полость, просвет кишечника и др.

Тромбоциты - форменные элементы крови, которые участвуют в выполнении иммунологических функций в основном в качестве депо активных соединений, содержащихся в гранулах (серотонин, катионные белки, пептид-гидролазы и др.).

Тучные клетки - крупные клетки, с большим количеством гранул, содержащих медиаторы воспаления, локализованные в соединительной ткани, особенно вблизи кровеносных сосудов; играют ключевую роль в развитии аллергических реакций, благодаря наличию высокоаффинного рецептора к IgE; аллерген, который взаимодействует с IgE, представленным на поверхности клеток, инициирует выброс большого количества гистамина - ведущего фактора развития реакции немедленного типа.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой - заболевание, при котором нарушены самые ранние стадии внутритимусного развития Т-клеток; отсутствие Т-клеточного иммунитета, а также продукции антител к тимусзависимым антигенам; заболевание обусловлено дефектом в гене, контролирующем одну из полипептидных цепей рецепторов к некоторым цитокинам.

Участки комплементарности - часть V-области молекул антител и Т-клеточных рецепторов, ответственная за связывание антигена или комплекса антиген-МНС.

Фабрициева сумка - лимфоэпителиальный орган у птиц, в котором созревают В-лимфоциты; связан посредством короткого протока с клоакой.

Фагоцитоз - захват и внутриклеточное переваривание корпускулярного материала (бактерий, чужеродных и собственных отмирающих клеток, инертных частиц, таких как липосомы, китайская тушь и др.); основными клетками, способными к активному фагоцитозу, являются макрофаги, нейтрофилы.

Фактор, активирующий тромбоциты - фактор, секретируемый базофилами и вызывающий агрегацию тромбоцитов.

Фактор стволовых клеток - цитокин, называемый также фактором Стила; необходим для самых ранних стадий развития лейкоцитов в костном мозге.

Фактор торможения миграции - группа пептидов, образуемых лимфоцитами и способных ингибировать миграцию макрофагов.

Факторы некроза опухолей (ФНО) - группа провоспалительных цитокинов, кодируемых генами МНС.

Факторы В, Р, D и I - компоненты альтернативного пути активации комплемента.

Фенотип - экспрессируемые индивидом признаки.

Фибробласты - клетки соединительной ткани организма, секретируют ИЛ-6, стимулирующий пролиферацию В-клеток и выработку иммуноглобулинов и β -ИНФ, тормозящий репликацию вирусов.

Фолликул Кларка - элементарная гистологическая единица коркового слоя тимуса; представляет собой плотное скопление тимоцитов, окруженное вытянутыми эпителиальными клетками.

Фолликулы солитарные - периферические органы иммунной системы расположенные в слизистой оболочке тощей кишки, представляют собой скопления лейкоцитов и клеток ретикулярной ткани.

Фолликулярные дендритные клетки - антигенпрезентирующие клетки, локализованные в В-зависимых областях лимфоидной ткани; длинные, ветвистые отростки позволяют им вступать в тесные контакты с В-клетками; наличие Fc-рецептора обеспечивает длительное сохранение на поверхности клеток комплекса «антиген – антигено».

Хелперные Т-клетки (Тх2) - субпопуляция Т-клеток, оказывающая помощь при развитии цитотоксических Т-лимфоцитов и В-клеткам в продукции антител; распознают антиген, ассоциированный с молекулами МНС класса II.

Хемокины - низкомолекулярные цитокины, принимающие участие в миграции и активации фагоцитирующих клеток и лимфоцитов; играют центральную роль в воспалительном ответе.

Хемотаксис - усиленная однонаправленная миграция клеток, в частности по градиенту концентрации некоторых хемотаксических факторов.

Химеризм - существование клеток генетически различных особей в одном организме.

Центральные органы иммунитета - места основного развития В- и Т-клеток; определяющим местом для дифференцировки В-клеток является костный мозг, для Т-клеток - тимус.

Центробласты - крупные, быстро делящиеся клетки, находящиеся в центрах размножения и относящиеся к В-клеточной линии развития; предшественники плазмочитов и В-клеток памяти.

Центроциты - малые, непролиферирующие В-клетки центров размножения, прямые потомки центробластов; созревают до активно продуцирующих иммуноглобулины плазмочитов и В-клеток памяти или подвергаются апоптозу в зависимости от характера рецепторного взаимодействия с антигеном на поверхности фолликулярных дендритных клеток.

Центры размножения - области вторичной лимфоидной ткани, где происходит дифференцировка В-клеток и переключение синтеза классов антител.

Цитокины – молекулы, секретируемые лейкоцитами и иногда другими клетками, опосредующие межклеточные взаимодействия при иммунном ответе; цитокины, продуцируемые лимфоцитами, часто называют лимфокинами; адресное действие цитокинов обеспечивается наличием соответствующих цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях.

Цитотоксины - белки, продуцируемые цитотоксическими Т-клетками, которые разрушают клетки-мишени; основными цитотоксическими белками являются перфорины и гранзимы (фрагментины).

Цитотоксические Т-клетки - Т-лимфоциты, способные лизировать инфицированные вирусом клетки-мишени, эксперссирующие антигенные пептиды в комплексе с молекулами МНС класса I.

Циркулирующие иммунные комплексы – постоянные сывороточные факторы крови человека и животных, представляющие собой соединение антигенного начала со специфическими антителами.

Шарнирный участок - область молекулы тяжелых цепей иммуноглобулинов, расположенная между Fc- и Fab-фрагментами; обеспечивает гибкость молекулы и дает возможность независимого функционирования двух антигенсвязывающих центров антитела; обычно кодируется отдельным экзоном.

Эволюционная иммунология - раздел иммунологии, занятый изучением трех основных вопросов: 1) возникновение и филогенетическое развитие способности к специфическому иммунному распознаванию чужеродности, 2) возникновение и филогенетическое развитие лимфоцитов, основная функция которых иммунная; эволюционное становление Т- и В-систем иммунитета, 3) роль исторически развивающегося иммунитета в прогрессивной эволюции животных.

Экзон - кодирующая последовательность нуклеотидов в гене; каждый экзон отделен от соседнего некодирующим участком (интроном).

Экспансия (пролиферация) клональная - размножение клеток, возникших от одного общего предшественника.

Экспериментальный аллергический энцефаломиелит - воспалительное заболевание центральной нервной системы, развивающееся после активной иммунизации мышей антигенами нервной ткани.

Эндогенные пирогены - цитокины, повышающие температуру тела в условиях развития инфекции или острой воспалительной реакции; примером могут служить интерлейкин-1, интерлейкин-6.

Эндотелий - клетки, выстилающие изнутри стенки кровеносных и лимфатических сосудов; способны замещать макрофаги в представлении антигена Т-клетками, секретировать ИЛ-1 и экспрессировать на своей поверхности продукты МНС II класса.

Эндотоксины - бактериальные токсины, которые выделяются только при повреждении клетки в отличие от экзотоксинов, продуцируемых бактериальной клеткой во внешнюю среду в условиях нормы.

Эндоцитоз - поглощение клеткой внеклеточного материала, осуществляемое путем пиноцитоза или фагоцитоза.

Эозинофилы - полиморфноядерные лейкоциты, играют важную роль в защите от гельминтов и простейших; они обезвреживают и разрушают токсины белкового происхождения, чужеродные белки. По свойствам сходны с нейтрофилами, но обладают меньшей фагоцитарной активностью; в норме эозинофилы угнетают воспаление.

Эпитоп (антигенная детерминанта) - часть молекулы антигена, взаимодействующая с антигенсвязывающим центром антител или Т-клеточного рецептора.

Эпитоп В-клеточный - часть молекулы антигена, соответствующая той пространственной организации, которая свойственна ей в нативном белке; антигенраспознающие рецепторы В-клеток и иммуноглобулины распознают нативную конформацию эпитопа, но не линейную последовательность аминокислотных остатков.

Эпитоп Т-клеточный - линейная последовательность аминокислотных остатков, составляющих часть антигена; не требует сохранения нативной конформации.

Эффекторные клетки - лимфоциты и фагоциты, которые после завершения дифференцировки могут осуществлять свои конечные функции.

Якорные аминокислотные остатки - аминокислотные остатки в составе антигенных пептидов, необходимые для их взаимодействия с участками связывания в молекуле МНС.

АПК – антигенпрезентирующие клетки.

В-клетки – см. Лимфоциты В.

В-система иммунитета - система органов, клеток и эффекторных молекул, осуществляющих гуморальную форму иммунного реагирования; центральным (первичным) органом системы является костный мозг - основное место генерации В-лимфоцитов; клеточный состав системы включает В-клетки различной степени зрелости, вплоть до заключительной клеточной формы в гистогенезе этих клеток - плазмочита, активно синтезирующего и секретирующего специфические антитела; эффекторные молекулы системы представлены пятью классами иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgE и IgD.

С-домен - составная часть константной области иммуноглобулинов и антигенраспознающих рецепторов; каждый домен включает более 100 аминокислотных остатков, замкнутых на себя дисульфидной (-S-S-) связью; С-домены не принимают участия в распознавании антигена, однако выполняют иные физиологические функции: связывание комплемента, взаимодействие с Fc-рецептором, прохождение через эндотелиальные барьеры.

С-область – см. Константная область.

CD-маркеры - поверхностные молекулы клеточной мембраны лейкоцитов и тромбоцитов, определяемые при помощи моноклональных антител; могут служить маркерами различных клеточных популяций.

CDRs (complementarily determining regions) – см. Участки комплементарности.

C1 – C9 - компоненты классического и литического путей активации комплемента, ответственные за развитие воспалительных реакций, опсонизацию частиц и лизис клеточных мембран.

Е-розетки - микроскопически выявляемые конгломераты (грозди), образуемые взаимодействием Т-клеток человека с эритроцитами барана; используются для анализа количества Т-клеток, а также для выделения этих клеток с помощью градиентного центрифугирования.

Fab-фрагмент иммуноглобулина (Fab - сокр. от англ. Fragment antigen binding) - антигенсвязывающая часть молекулы антитела; состоит из легкой цепи и N-концевой половины тяжелой цепи; может быть получен

путем ферментативного расщепления молекулы антитела.

Fc-рецепторы - молекулы поверхности разнообразных клеток, связывающиеся с Fc-фрагментом иммуноглобулинов; специфичны к определенному классу антител, избирательны по изотипу.

Fc-фрагмент иммуноглобулина (Fc - сокр. от англ. Fragment crystallizable) – часть молекулы антитела, которая не связывает антигены, но может реагировать с макрофагами, лимфоцитами и компонентом Cq1 комплекса; состоит из С-концевых половин тяжелых цепей иммуноглобулинов, соединенных между собой дисульфидными связями.

HLA-система - система лейкоцитарных антигенов человека (Human Leukocyte Antigen); главный комплекс гистосовместимости у человека.

J-цепь - мономорфный полипептид в составе полимерных молекул IgA и IgM; важный элемент их структуры.

К-клетки - популяция лимфоцитов, способных лизировать клетки-мишени в реакции антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности.

Ly-антигены – группа поверхностных клеточных маркеров, обнаруженных на Т-клетках мыши и позволяющих дифференцировать Т-клеточные субпопуляции; в настоящее время многие из них классифицированы как CD-маркеры.

МНС (сокр. от англ. major histocompatibility complex) - см. Главный комплекс гистосовместимости.

МНС-молекулы (антигены) классов I, II и III - молекулы, кодируемые генами МНС; молекулы класса I состоят из кодируемого МНС пептида, связанного с β_2 -микроглобулином; молекулы класса II представляют собой димеры из нековалентно связанных пептидных цепей; молекулы класса III составляют гетерогенную группу белков, включая компоненты комплемента.

НК-лимфоциты - см. натуральные киллеры.

Т-киллеры - лимфоциты, которые при близком контакте с клетками-мишенями освобождают цитотоксические лимфокины, называемые лимфотоксинами, нарушающие мембранную проницаемость клеток-мишеней и вызывающие их гибель.

Т-клетки - см. Лимфоциты Т.

Т-система иммунитета - система органов, клеток, эффекторных и регуляторных молекул, обеспечивающих клеточную форму иммунного реагирования; система включает тимус - место дифференцировки костномозговых предшественников Т-клеток (пре-Т-клеток), различные функционирующие субпопуляции собственно Т-клеток (хелперные CD4 Т-клетки, CD4 Т-клетки воспаления, цитотоксические и супрессорные CD8 Т-клетки), эффекторные, антигенраспознающие рецепторы, группу цитокинов, продуцируемых Т-клетками; основная функция связана с цитотоксическим разрушением генетически отличающихся клеток и тканей (чужеродных трансплантатов, опухолевых и вируstransформированных клеток), а также с участием в регуляции клеточного и гуморального иммунного ответа.

ТАР-I,2 (транспортёры, участвующие в процессинге антигена) - белки, связанные с мембраной эндоплазма-

тического ретикулума; основная их функция - перенос антигенного пептида из цитозоля во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума, где пептид соединяется с молекулами I класса МНС.

V-домен - переменная область тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов; включает около 100 аминокислотных остатков, замкнутых на себя дисульфидной (-S-S-) связью; при взаимодействии V-доменов тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов формируется антигенраспознающий участок.

V-область – см. Переменная область.

κ-цепи - один из двух изотипов легких цепей иммуноглобулинов.

λ-цепи - один из двух изотипов легких цепей иммуноглобулинов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адельман Д. Введение в иммунологию. Клиническая иммунология и аллергология. / под. ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Изд-во Практика, 2000. – 806 с.
2. Алимходжаева П.Р. Спонтанная и митогенчувствительная активность лимфоцитов периферической крови некоторых представителей позвоночных животных при действии гидрокортизона / П.Р. Алимходжаева, А.С. Усманова, Б.С. Гильдеева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т.133, № 5. – С.544 – 547.
3. Андреева А.А. Коррекция клеточного иммунитета // Животноводство России. – 2007. – №4. – С. 15 – 16.
4. Бакшеев А.Ф. Иммунный статус коров с различной продуктивностью и физиологическим состоянием / А.Ф. Бакшеев, Е.Г. Алексеева, Т.В. Мальцева // Материалы Сибирского международного ветеринарного конгресса, Новосибирск, 2005. – С. 291 – 292.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 584 с.
6. Банников А.Г. Основы экологии и охрана окружающей среды / А.Г. Банников, А.А. Вакулин, А.К. Рустамов. – М.: Колос, 1999. – 304 с.
7. Безель В.С. Популяционная экотоксикология / В.С. Безель, В.Н. Большаков, Е.Л. Воробейник – М.: Наука, 1994. – 80 с.
8. Бобкова М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция / М.Р. Бобкова. – М.: Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.
9. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л.Б. Борисов. – М.: МИА, 2005. – 736 с.
10. Бутенко Г.М. Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной систем (клинико-экспериментальное ис-

- следование) / Г.М. Бутенко, О.В. Коркушко, И.Ф. Лабунец и др. // Журн. АМН України. 2002. – Т. 8, № 3. – С. 457 – 471.
11. Бухарин О.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / О.В. Бухарин. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1984. – 214 с.
 12. Воронин Е.С. Иммунология: учеб. / Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых. – М.: Колос-Пресс, 2002. – 408 с.
 13. Галактионов В.Г. Иммунологический словарь: учеб. пособие / В.Г. Галактионов. – М.: Академия, 2005. – 142 с.
 14. Галактионов В.Г. Иммунология: учеб. / В.Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 528 с.
 15. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология: учеб. пособие / В.Г. Галактионов. – М.: Академкнига, 2003. – 408 с.
 16. Говалло В.И. Иммунология репродукции / В.И. Говалло. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
 17. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм / Е.Д. Гольдберг. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. – 468 с.
 18. Гомеостаз и инфекционный процесс: материалы второй Всероссийской конференции (20 – 21 мая 1998 г.) / под ред. М.Ю. Ледованова, И.А. Зайцевой. – Саратов, 1998. – 92 с.
 19. Горышина Е.Н. Сравнительная гистология тканей внутренней среды с основами иммунологии / Е.Н. Горышина, О.Ю. Чача. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1990. – 320 с.
 20. Дельвиг А.А. Клеточные и молекулярные основы презентации антигенов: монография / А.А. Дельвиг. – М.: Медицина, 2004. – 183 с.
 21. Долгушин И.И. Нейтрофилы и гомеостаз: монография / И.И. Долгушин. – Екатеринбург: Б.и., 2001. – 283 с.

22. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: МИА, 1999 – 604 с.
23. Дударева А.В. Характеристика цитокинового статуса и регуляторных Т-клеток при физиологической беременности и гестозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Дударева. – Новосибирск, 2007. – 22 с.
24. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2005. – 355 с.
25. Змушко Е.И. Клиническая иммунология / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. – СПб.: Питер, 2001. – 575 с.
26. Иванов Д.Ю. Нарушение иммунного гомеостаза при сочетанном действии дихлорэтана и тяжелой механической травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Ю. Иванов. – Саратов, 2007 – 23 с.
27. Ильинских Н.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Н.Н. Ильинских, В.В. Новицкий, Н.Н. Ванчугова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. – 270 с.
28. Иммунодефицитные состояния / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
29. Иммунология, микробиология, эпизоотология бруцеллеза и туберкулеза животных / Н.М. Колычев и др. – Омск: Изд-во ОмГАУ, 2007. – 377 с.
30. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П.Казначеев. – Новосибирск, 1980. – 196 с.
31. Калинина Н.М. Методы оценки иммунного статуса и их интерпретация: справочник по иммунотерапии / Н.М. Калинина СПб.: Изд-во Диалог, 2002. – 478 с.
32. Карпов С.П. Влияние антигенов на неспецифическую реактивность организма / С.П. Карпов, Н.В. Васильев, Т.С. Федеорова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1978. – 224 с.

33. Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринология тимуса: монография / И.М. Кветной, А.А. Ярилин, В.О. Полякова. – М.: Деан, 2005. – 158 с.
34. Кисленко В.Н. Ветеринарная микробиология и иммунология. Ч. 2: Иммунология: учеб. / В.Н. Кисленко, Н.М. Колычев. – М.: КолосС, 2007. – 224 с.
35. Клебанов М.А. Антибактериальная терапия больных туберкулезом: монография / М.А. Клебанов. – М.: Медицина, 1967. – 292 с.
36. Клиническая иммунология и аллергология: в 3-х томх. Т. 1. пер. с нем. / под ред. Л.Йегер. – М.: Мир, 1990. – 526 с.
37. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с.
38. Комаров Ф.Н. Хронобиология и хрономедицина / Ф.Н. Комаров, С.И. Раппопорт. – М.: Медицина, 2000. – 144 с.
39. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей / Н.А. Константинова. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.
40. Корнева Е.А. Гормоны и иммунная система / Е.А. Корнева, Э.А. Шхинек. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1988. – 214 с.
41. Коротяев Л.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / Л.И. Коротяев, С.А. Бабичев. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 781 с.
42. Кудяева О.Т. Влияние длительной физической тренировки на иммунные реакции *in vitro* и *in vivo* у экспериментальных животных / О.Т. Кудяева, О.П. Колесникова, И.Н. Оськина и др. // Иммунология. – 2007. – №2. – С. 102 – 105.
43. Кудряшова А.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода: автореф. дис. ... д-ра биологических наук / А.В. Кудряшова. – Москва, 2006. – 44 с.

44. Кульберг А.Я. Молекулярная иммунология / А.Я. Кульберг. – М.: Высшая школа, 1985. – 288 с.
45. Лабунец И.Ф. Влияние пептидных факторов эпифиза на возрастные изменения цирканнуальных ритмов функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у животных / И.Ф. Лабунец, Г.М. Бутенко // Иммунология – 2007. – №3. – С. 183 – 186.
46. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.; Ниж. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.
47. Логинов С.И. Иммунные комплексы у животных и человека: норма и патология / С.И. Логинов, П.Н. Смирнов, А.Н. Трунов; РАСХН. Сиб. отд-ние. ИЭВСиДВ. – Новосибирск, 1999. – 144 с.
48. Ломакин М.С. Иммунобиологический надзор: монография / М.С. Ломакин. – М.: Медицина, 1990. – 255 с.
49. Лысов В.Ф. Основы физиологии и этологии животных / В.Ф. Лысов, В.И. Максимов. – М.: КолосС, 2004. – 248 с.
50. Лютинский С.И. Патологическая физиология сельскохозяйственных животных / С.И. Лютинский. – М.: КолосС, 2002. – 496 с.
51. Макаров В.В. Основы инфекционной иммунологии / В.В. Макаров, А.А. Гусев, Е.В. Гусева. – Владимир; Москва: Фолиант, 2000. – 176 с.
52. Медуницын Н.В. Вакцинология: монография / Н.В. Медуницын. – М.: Триада-Х, 1999. – 272 с.
53. Микробиология и иммунология / под ред. А.А. Воробьева. – М.: Медицина, 2005. – 496 с.
54. Москалев А.В. Инфекционная иммунология. / А.В. Москалев. - СПб.: Фолиант, 2006. – 316 с.
55. Новиков Д.К. Оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, В.И. Новикова – М.: Изд-во МГУ, 1996. – 281

56. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
57. Пашенков М.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки / М.В. Пашенков, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 6. – С. 368 – 378.
58. Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров. – М.: Медицина, 1987. – 264 с.
59. Петров Р.В. Контроль и регуляция иммунного ответа: монография / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.М. Манько. – Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 1981. – 311 с.
60. Петров Р.В. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях: методические рекомендации / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин и др. // Иммунология. – 1992. – №6. – С. 51 – 62.
61. Пинегин Б.В. Все, что известно на сегодня о цитокинах / Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова, Р.М. Хаитов // Практикующий врач. – 1996. – № 3. – С. 13 – 16.
62. Пол У. Иммунология: в 3 т. пер. с англ. / У. Пол. – М.: Мир, 1988. – 806 с.
63. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология / А.Б. Полетаев. – М.: Изд-во МИА, 2007. – 184 с.
64. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях / Л.С. Резникова. – М., 1967. – 271с.
65. Робсон А. Основы медицинской иммунологии: пер с англ. / А. Робсон, А. Ройт, П. Делвз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
66. Ройт А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Миел – М.: Мир, 2000. – 592 с.
67. Руководство по иммунофармакологии: пер. с англ. / под ред. М.М. Дейла, Дж. К. Формена – М.: Медицина, 1998. – 332 с.

68. Румянцев С.Н. Конституциональный иммунитет и его молекулярно-экологические основы / С.Н. Румянцев. – Л.: Наука, 1983.
69. Русинова Д.С. Биохимическая и иммунологическая оценка гомеостаза при различных клинических вариантах вирусных гепатитов у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д.С. Русинова. – Екатеринбург, 2005. – 29 с.
70. Сапин М.Р. Иммунная система человека / М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген – М.: Медицина, 1996. – 304 с.
71. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
72. Серебров В.Ю. Роль тимуса в нейроэндокринной регуляции метаболического гомеостаза: дисс. докт. мед. н. / В.Ю. Серебров. – Томск, 1995. – 387 с.
73. Серых М.М. Общая и экологическая иммунология / М.М. Серых, О.Н. Макурина, А.М. Петров. – Самара: Самарский ун-т, 2000. – 175 с.
74. Сизякина Л.П. Справочник по клинической иммунологии. Сер. «Больной вопрос» / Л.П. Сизякина, И.И. Андреева. – Ростов н/Д.: Феникс, 2005. – 448 с.
75. Симонян Г.А. Ветеринарная гематология / Г.А. Симонян, Ф.Ф. Хисамутдинов. – М.: Колос, 1995. – 254 с.
76. Сиротинин И.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма / И.Н. Сиротинин. – М.: Медицина, 1981. – 235 с.
77. Слепушкин В.Д. Эпифиз, иммунитет и рак / В.Д. Слепушкин, В.Н. Анисимов, В.Х. Хавинсон. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. – 146 с.
78. Смирнов В.А. Иммунодефицитные состояния / В.А. Смирнов, И.С. Фрейдлин, В.Л. Пастушенков. – СПб: Фолиант, 2000. – 568 с.
79. Смирнов П.Н. Оценка естественной резистентности крупного рогатого скота и овец: метод. реком. / П.Н. Смирнов. – Новосибирск, 1989. – 20 с.

80. Скопичев В.Г. Физиология животных и этология / В.Г. Скопичев. – М.: КолосС, 2004. – 720 с.
81. Стефани Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
82. Стойчаков В.Б. Инфекционная иммунология / В.Б. Стойчаков, А.В. Москалев. – СПб.: Фолиант, 2006. – 174 с.
83. Сухих Г.Т. Иммунология беременности: монография / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.
84. Тетрашвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше // Иммунология. – 2008. – № 2. – С. 124 – 129.
85. Титов Л.П. Иммунология. Терминологический словарь / Л.П. Титов. – М.: МИА, 2008. – 512 с.
86. Торбек В.Э. Морфогенез тимуса: монография / В.Э. Торбек. – М.: Изд-во РУДН, 1995. – 116 с.
87. Труфакин В.А. Хронобиология иммунной системы / В.А. Труфакин, А.В. Шурлыгина, Т.И. Дергачева и др. // Вести. РАМН. - 1999. № 4. - С. 40-43.
88. Тузова-Юсковец Р.В. Классическая и современная иммунология / Р.В. Тузова-Юсковец, Н.А. Ковалев. – Минск: Белорусская наука, 2006. – 692 с.
89. Ульянкина Т.И. Зарождение иммунологии / Т.И. Ульянкина. – М.: Наука, 1994. – 319 с.
90. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противoinфекционной защите организма // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 7. – С. 19 – 25.
91. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

92. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.А. Ильина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2008. – 656 с.
93. Хаитов Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В.Пинегин, Х.И.Истамов – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.
94. Харди Р. Гомеостаз. пер. с англ. / Р. Харди. – М.: Мир, 1986. – 77 с.
95. Чиркин В.В. Вторичные иммунодефициты: монография / В.В. Чиркин. – М.: Медицина, 1999. – 248 с.
96. Шварцман Я.С. Местный иммунитет / Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон. – Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 1978. – 223 с.
97. Шмидт Р. Физиология человека: в 3 т. пер. с англ. / Р. Шмидт, Г. Тевс – М.: Мир, 1996. – 834 с.
98. Ярилин А.А. Иммунитет и радиация / А.А. Ярилин. – М.: Знание, 1991. – 62 с.
99. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
100. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7 – 14.
101. Abbas G. Cellular and Molecular Immunology / G. Abbas, K. Abul. – W.B. Saunders Company, 2009. – 566 p.
102. Akira S. Interleukin-6 in biology and medicine / S. Akira, T. Taga, T. Kishimoto // Adv. Immunol. 1993. – Vol. 54. – P. 1 – 78.
103. Arai K. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses / K. Arai et al. – Annu. Rev. Biochem. – 1990. – 783 p.
104. Bentley G.A. The structure of T cell antigen receptor / G.A. Bentley, R.A. Mariuzza // Annu. Rev. Immunol. 1996. – Vol.15. № 3 – P. 563 – 590.
105. Burton J.L. Variation in serum concentrations of immunoglobulins G, A, and M in Canadian Holstein-

- Friesian calves / J.L. Burton, B.W. Kennedy, E.B. Burnside, B.N. Wilkie and J.H. Burton // J.H. J. Dairy Sci. – 1989. – Vol. 72. – P. 135 – 149.
106. Buttgereit F. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects / F. Buttgereit, G.-R. Burmester, M.D. Brand // Immunol. Today. – 2000. – Vol. 21. № 4. – P. 192 – 199.
 107. Caradang G. The effect of hydrocortisone on the production of lymphokines by human peripheral blood mononuclear / G. Caradang // J. Interferon Res. – 1986. – Vol.6. № 4. – P.337 – 347.
 108. Clark E.A. Haw B and T cells talk to each other / E.A. Clark, J.A. Ledbetter // Nature. – 1994. – Vol. 367. – P. 425 – 426.
 109. Clark I.A. Nitric oxide and parasitic disease / I.A. Clark, K.A. Rocket // Adv. Parasitol. – 1996. – Vol. 37. – P. 1 – 58.
 110. Cohen M.C. Cytokine function. A study in biologic diversity / M.C. Cohen, S. Cohen // Am. J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 105. – P. 589 – 598.
 111. Colten H.R. Complement deficiencies / H.R. Colten, F.S. Rosen // Annu Rev. Immunol. – 1992. – Vol.10. № 5. – P.809 – 834.
 112. DeFranco A.L. Structure and function of the B cell antigen receptor // Annu Rev. Cell. Biol. – 1993. – Vol. 9. – P. 377 – 410.
 113. Du Pasquier L. Phylogeny of B cell development / L. Du Pasquier // Curr. Opin. Immunol. – 1993. – Vol. 5. – P. 185 – 193.
 114. Farries T.C. Evolution of the complement system / T.C. Farries, J.P. Atkinson // Immunol.Today. – 1991. – Vol.12. №2. – P. 295 – 300.
 115. Frank M.M. The role of complement in inflammation and phagocytosis / M.M. Frank, L.F. Fries // Immunol.Today. – 1991. – Vol.12. №2. – P. 322 – 326.

116. Gabriel Ph. Overproduction of monokines by leukocytes after stimulation with lipopolysaccharide in the elderly / Ph. Gabriel, E. Cakman, L. Rink // *Exp. Gerontol.* – 2002. – Vol.37. № 2-3. – P.235 – 247.
117. Humphreys T. Invertebrate immune recognition, natural immunity and the evolution of positive selection / T. Humphreys, E.L. Reinherz // *Immunol.Today.* – 1994. – Vol.15. – P. 316 – 320.
118. Janeway Ch.A. *Immunobiology.* / Ch.A. Janeway, P. Travers. – L., 1994. – 204 p.
119. Jones H.E. Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection / H.E. Jones // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1993. – Vol.28. – P. 12 – 18.
120. Kammerer U. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD 209) in the deciduas of early human pregnancy / U. Kammerer, A.O. Eggert, M. Kapp et al. // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 887 – 896.
121. Kaufmann S.H. Immunity to intracellular bacteria / S.H. Kaufmann // *Annu. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 129 – 163.
122. Kerr M.A. The structure and function of Human IgA // *Biochem. J.* – 1990. – Vol.271. – P. 285 – 296.
123. Kishimoto T. Cytokine signal transduction / T. Kishimoto, T. Taga, S. Akira // *Cell.* – 1994. – Vol.76. – P. 253 – 262.
124. Lane P. Development of B cell memory and effector function/ P. Lane // *Curr. Opin. Immunol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 331 – 336.
125. Levinson J. *Review of Medical Microbiology and Immunology* / J. Levinson, E. Warren. – McGraw-Hill Medical Publishing, 2008. – 672 p.
126. Madden D. The three dimensional structure of peptide-MHC complexes // *Annu. Rev. Immunol.* – 1995. – Vol. 13. № 4. – P. 587 – 622.

127. Mason D. The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat / D. Mason, I. MacPhee, F. Antoni // *Immunology*. – 1990. – Vol. 70. – P. 1 – 5.
128. McCauley I. Changes in the proportion and absolute number of T lymphocytes in piglets from birth until after weaning and in adults / I. McCauley, P.E. Hartmann // *Res. Vet. Sci.* – 1984. – Vol. 37. № 1. – P. 52–57.
129. Molinero P. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin alphas and thymulin concentrations in rats and in humans / P. Molinero, M. Soutto, S. Benot et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – Vol. 103. № 2. – P. 180 – 188.
130. Pascual V. Human immunoglobulin heavy-chain variable region genes: organization, polymorphism, and expression / V. Pascual, J.D. Carpa // *Adv. Immunol.* – 1991. – № 49. – P. 1 – 74.
131. Peters J.Y. Dendritic cells: from ontogenetic orphans to myelomonocytic descendants / J.Y. Peters, R. Gieseler, B. Thiele, F. Steinbach // *Immunol. Today*. – 1996. – Vol. 17. № 2. – P. 273 – 278.
132. Rast J.P. α , β , γ and δ T cell antigen receptor genes arose early in vertebrate phylogeny / J.P. Rast, M.R. Anderson, S.J. Strong et al. // *Immunity*. – 1997. – Vol. 6. № 1. – P. 1 – 11.
133. Ravetch J.V. New tricks for old molecules / J.V. Ravetch, D.H. Margulies // *Nature*. – 1994. – Vol. 372. – P. 323 – 324.
134. Reiner S.L. The regulation of immunity to *Leishmania major* / S.L. Reiner, R.M. Locksley // *Annu. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 13. – P. 151 – 177.
135. Reth M. The B-cell antigen receptor complex and coreceptors // *Immunol. Today*. – 1995. – Vol. 16. № 3. – P. 310 – 313.

136. Ridge J.P. Neonatal tolerance revisited: turning newborn T cells with dendritic cells / J.P. Ridge, E.J. Fuchs, P. Matzinger // *Science*. – 1996. – Vol. 271. – P. 1723 – 1726.
137. Robey E. Selectiv events in T cell development / E. Robey, B.J. Fowlkes // *Annu. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 12. – P. 675 – 705.
138. Rovagnani S. Cytokine production by human T cell in disease states // *Annu. Rev. Immunol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 227 – 257.
139. Rumsay A.J. A case for cytokines as effector molecules in the resolution on virus ifection // *Immunol. Today*. – 1993. – Vol. 14. – P. 155.
140. Saintz R.M. Melatonin regulates glucocorticoids receptor an answer to its antiapoptotic action in thymus / R.M. Saintz, J.C. Mayo, R.J. Reiter et al. // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13. № 12. – P. 1547 – 1556.
141. Savino W. Neuroendocrine control of thymus physiology / W. Savino, M. Dardenne // *Endocrine Rev.* – 2000. – Vol.21. № 4. – P. 412 – 443.
142. Schwartz R.H. Models of T cell anergy: is there common molecular mechanism? // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 184. – P. 1 – 8.
143. Secombes C.J. Enhancement of fish phagocyte activity // *Fish Shellfish Immunol.* – 1994. – Vol. 4. – P. 421 – 436.
144. Selye H. The stress of life / H. Selye. – New York, 1956. – 247 p.
145. Stewart J. Immunoglobulins did not arise in evolution to fight infection // *Immunol. Today*. – 1992. – Vol. 134. – P. 396 – 399.
146. Tanaka S. Assay of classical and alternative patuway activities of murine complement using antibody – sensitized rabbit erythrocytes / S. Tanaka, T. Suzuki and K. Nishioka // *J. of Immunol. Meth.* – 1986. – Vol. 86. – P. 161 – 170.

147. Tsukahara Sh. Age-related changes and its differences in histoarchitecture of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of F344/N/ rats / Sh. Tsukahara, Sh. Tanaka, I. Kouzo et al. // *Exp. Gerontol.* – 2005. – Vol. 40, № 3. – P. 147-155.
148. Tulp A. Isolation and characterization of the intracellular MHC class II compartment / A. Tulp, D. Verwoerd, B. Dobberstein et al. // *Nature.* – 1994. Vol. 369. – P. 120 – 126.
149. Wagner S.D. Somatic hypermutation of immunoglobulin genes / S.D. Wagner, M.S. Neuberger // *Annu. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 441 – 457.
150. York I.A. Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex / I.A. York, K.L. Rock // *Annu. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 369 – 396.
151. Zimmer V. Natural Killer Cells: At the Forefront of Modern Immunology / V. Zimmer, D. Jacques. – Springer, 2009. – 428 p.

С.Н. МАНЕР
Е.С. ДЕМЕНТЬЕВА
О.М. ГОРШКОВА

ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Учебное пособие

Редактор Т.К. Коробкова
Компьютерная вёрстка Ю.А. Быченков

Подписано в печать 19 мая 2010 г. Формат 60х84 ¹/₁₆.
Объем 8,15 уч.-изд. л., 12,5 усл. печ. л.
Тираж 100 экз. Заказ № 298.

Отпечатано в издательстве
Новосибирского государственного аграрного университета
630039, Новосибирск, ул. Добролюбова, 160, каб. 106.
Тел./факс (383) 267-09-10. E-mail: 2134539@mail.ru