

Под ***иммунитетом*** понимают совокупность биологических явлений, направленных на сохранение постоянства внутренней среды и защиту организма от инфекционных и других генетически чужеродных для него агентов.

ИММУНИТЕТ

Видовой
(врожденный, наследственный,
генетическим, конституционный)

Активный
(естественный, искусственный)

Гуморальный

Местный

Стерильный

- Антитоксический
- Противобактериальный
- Противовирусный
- Противогрибковый
- Противоопухолевый
- Трансплантационный
- Противогельминтный

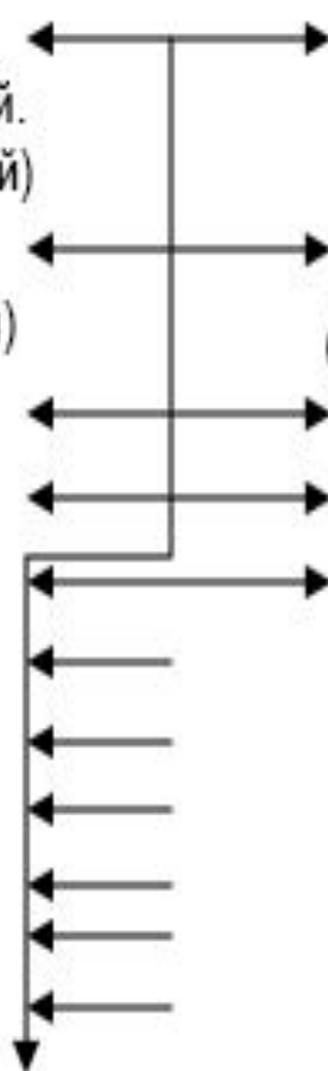
Приобретенный

Пассивный
(естественный, искусственный)

Клеточный

Общий

Нестерильный



Иммунитет может быть:

- инфекционным,
- противоопухолевым,
- трансплантационным.

Иммунитет обеспечивается работой иммунной системы, в основе его лежат специфические механизмы.

Виды инфекционного иммунитета:

- антибактериальный,
- антитоксический,
- противовирусный,
- противогрибковый,
- антипротозойный.

Инфекционный иммунитет может быть **стерильным** (возбудителя в организме нет, а устойчивость к нему есть); **нестерильным** (возбудитель находится в организме).

Различают :

- врожденный и приобретенный,
- активный и пассивный,
- видовой и индивидуальный иммунитет.

Таблица 7.1. Факторы естественного и приобретенного иммунитета

**Естественный иммунитет
(неспецифическая резистентность)**

- Кожа и слизистые оболочки: сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, пищеварительные ферменты
- Гуморальные и клеточные факторы защиты: лизоцим, секреты кожи и слизистых оболочек, комплемент, фибронектин, интерфероны, белки острой фазы, естественные антитела, фагоциты (неспецифический фагоцитоз), НК-клетки, нормальная микрофлора тела

**Приобретенный (адаптивный, специфический)
иммунитет и формы иммунного реагирования**

- Клеточные и гуморальные факторы защиты:
В-лимфоциты, Т-хелперы (Th1, Th2), цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), иммунный фагоцитоз, антитела (иммуноглобулины)
- Формы иммунного реагирования:
 1. Антителообразование
 2. Иммунный фагоцитоз
 3. Киллерная функция лимфоцитов
 4. Аллергические реакции (ГНТ, ГЗТ)
 5. Иммунологическая память
 6. Иммунологическая толерантность

Врожденный иммунитет к инфекционным заболеваниям имеется с рождения. Может быть **видовым** и **индивидуальным**.

- **Видовой иммунитет** — невосприимчивость одного вида животных или человека к микроорганизмам, вызывающим заболевания у других видов. Он генетически детерминирован у человека как биологического вида, т.е. человек не болеет зоонозными заболеваниями. Видовой иммунитет всегда активный.
- **Индивидуальный врожденный иммунитет** пассивный, так как обеспечивается передачей иммуноглобулинов плоду от матери через плаценту. Таким образом, новорожденный защищен от инфекций, которыми переболела мать.

- **Приобретенным иммунитетом** называют такую невосприимчивость организма человека к инфекционным агентам, которая формируется в процессе его индивидуального развития и характеризуется строгой специфичностью. Он всегда индивидуальный. Он может быть **естественным** и **искусственным**.
- **Естественный иммунитет** может быть активным и пассивным. Активный формируется после перенесенной инфекции; постинфекционный иммунитет может сохраняться в течение длительного времени, иногда в течение всей жизни. Пассивный – ребенку с молоком матери передаются иммуноглобулины класса А и I.
- **Искусственный иммунитет** можно создавать активно и пассивно. Активный формируется введением антигенных препаратов, вакцин, анатоксинов. Пассивный иммунитет формируется введением готовых сывороток и иммуноглобулинов, т.е. готовых антител.



Рис. 7.1. Иммунная система человека

Органы иммунной системы делят на:

1) первичные (центральные) — вилочковая железа, костный мозг — являются местами дифференцировки популяций лимфоцитов;

2) вторичные (периферические) — селезенка, лимфатические узлы, миндалины, ассоциированная с кишечником и бронхами лимфоидная ткань заселяются В- и Т-лимфоцитами из центральных органов иммунной системы. После контакта с антигеном в этих органах лимфоциты включаются в рециркуляцию.

- **Вилочковая железа (тимус)** играет ведущую роль в регуляции популяции Т-лимфоцитов. Тимус поставляет лимфоциты, в которых для роста и развития лимфоидных органов и клеточных популяций в различных тканях нуждается эмбрион.
- Дифференцируясь, лимфоциты благодаря освобождению гуморальных веществ получают антигенные маркеры.
- Кортикальный слой густо заполнен лимфоцитами, на которые воздействуют тимические факторы. В мозговом слое находятся зрелые Т-лимфоциты, покидающие вилочковую железу и включающиеся в циркуляцию в качестве Т-хелперов, Т-киллеров, Т-супрессоров.

- **Костный мозг** поставляет клетки-предшественники для различных популяций лимфоцитов и макрофагов, в нем протекают специфические иммунные реакции. Он служит основным источником сывороточных иммуноглобулинов.
- **Селезенка** заселяется лимфоцитами в позднем эмбриональном периоде после рождения. В белой пульпе имеются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны, которые заселяются Т- и В-лимфоцитами. Попадающие в организм антигены индуцируют образование лимфобластов в тимусзависимой зоне селезенки, а в тимуснезависимой зоне отмечаются пролиферация лимфоцитов и образование плазматических клеток.

- **Лимфоциты** поступают в лимфатические узлы по афферентным лимфатическим сосудам. Перемещение лимфоцитов между тканями, кровеносным руслом и лимфоузлами позволяет антиген-чувствительным клеткам обнаруживать антиген и скапливаться в тех местах, где происходит иммунная реакция, а распространение по организму клеток памяти и их потомков позволяет лимфоидной системе организовать генерализованный иммунный ответ.
- Лимфатические фолликулы пищеварительного тракта и дыхательной системы служат главными входными воротами для антигенов. В этих органах наблюдается тесная связь между лимфоидными клетками и эндотелием, как и в центральных органах иммунной системы.

Клетки иммунной системы.

Иммунокомпетентными клетками организма человека являются Т- и В-лимфоциты.

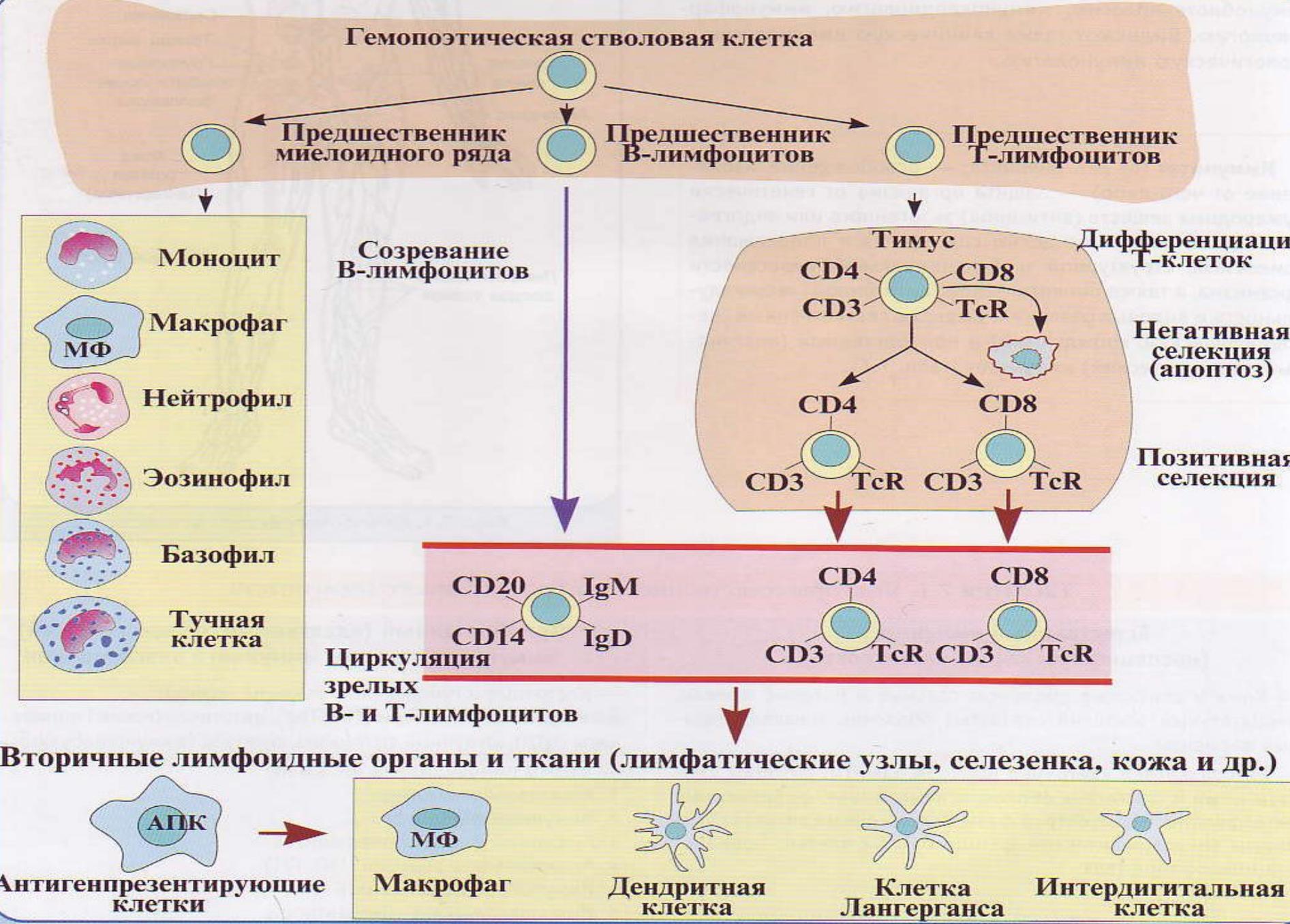


Рис. 7.2. Развитие клеток иммунной системы

Т-лимфоциты возникают в эмбриональном тимусе. В постэмбриональном периоде после созревания Т-лимфоциты расселяются в Т-зонах периферической лимфоидной ткани. После стимуляции (активации) определенным антигеном Т-лимфоциты преобразовываются в большие трансформированные Т-лимфоциты, из которых затем возникает исполнительное звено Т-клеток.

Т-клетки участвуют в:

- 1) клеточном иммунитете;
- 2) регулировании активности В-клеток;
- 3) гиперчувствительности замедленного четвертого типа.

Различают следующие субпопуляции Т-лимфоцитов:

1) **Т-хелперы** — запрограммированы индуцировать размножение и дифференцировку клеток других типов. Они индуцируют секрецию антител В-лимфоцитами и стимулируют моноциты, тучные клетки и предшественники Т-киллеров к участию в клеточных иммунных реакциях. Это субпопуляция активируется антигенами, ассоциируемыми с продуктами генов МНС класса II- молекулами класса II, представленными преимущественно на поверхности В-клеток и макрофагов;

2) **супрессорные Т-клетки** генетически запрограммированы для супрессорной активности, отвечают преимущественно на продукты геномов МНС класса I. Они связывают антиген и секретируют факторы, инактивирующие Т-хелперы;

3) **Т-киллеры.** Узнают антиген в комплексе с собственными МНС-молекулами класса I. Они секретируют цитотоксические лимфокины.

Основная функция **В-лимфоцитов** заключается в том, что в ответ на антиген они способны размножаться и дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

В-лимфоциты разделяют на две субпопуляции: **B_1** и **B_2** .

- **B_1 -лимфоциты** проходят первичную дифференцировку в пейеровых бляшках, затем обнаруживаются на поверхности серозных полостей. В ходе гуморального иммунного ответа способны превращаться в плазмочиты, которые синтезируют только IgM. Для их превращения не всегда нужны Т-хелперы.
- **B_2 – лимфоциты** проходят дифференцировку в костном мозге, затем в красной пульпе селезенки и лимфоузлах. Их превращение в плазмочиты идет с участием Т-хелперов. Такие плазмочиты способны синтезировать все классы Ig человека.

В-клетки памяти — это долгоживущие В-лимфоциты, произошедшие из зрелых В-клеток в результате стимуляции антигеном при участии Т-лимфоцитов. При повторной стимуляции антигеном эти клетки активируются гораздо легче, чем исходные В-клетки. Они обеспечивают (при участии Т-клеток) быстрый синтез большого количества антител при повторном проникновении антигена в организм.

Макрофаги отличаются от лимфоцитов, но также играют важную роль в иммунном ответе. Они могут быть:

- 1) антигенообрабатывающими клетками при возникновении ответа;
- 2) фагоцитами в виде исполнительного звена.

Первоначальная защитная реакция

Презентация антигена

Эффекторные функции

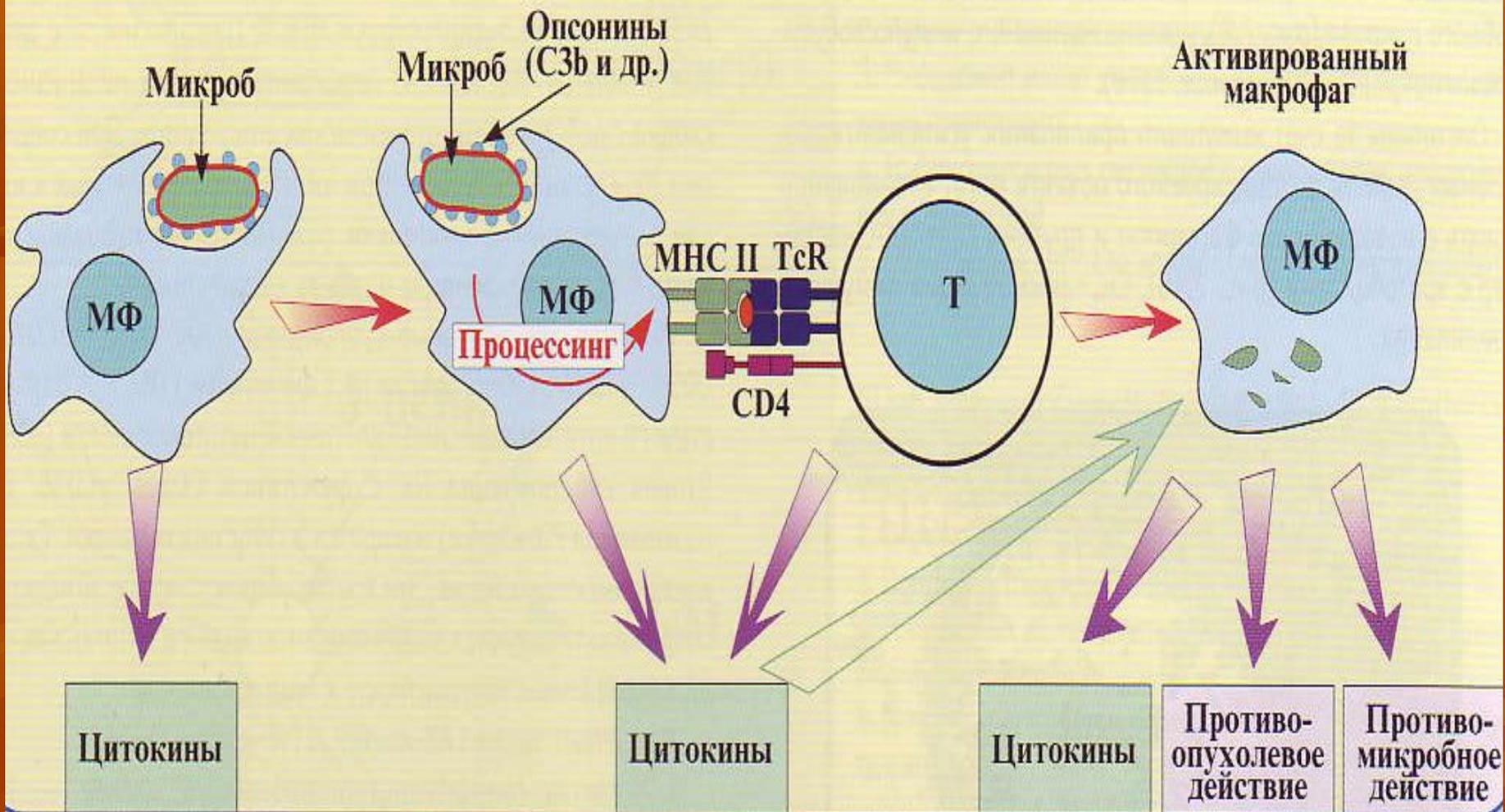


Рис. 7.7. Центральная роль макрофага в иммунитете

Формы иммунного ответа.

Иммунный ответ — это цепь последовательных сложных кооперативных процессов, идущих в иммунной системе в ответ на действие антигена в организме.

Различают:

- 1) первичный иммунный ответ (возникает при первой встрече с антигеном);
- 2) вторичный иммунный ответ (возникает при повторной встрече с антигеном);

Любой иммунный ответ состоит из двух фаз:

- 1) **индуктивной**; представление и распознавание антигена. Возникает сложная кооперация клеток с последующей пролиферацией и дифференцировкой;
- 2) **продуктивной**; обнаруживаются продукты иммунного ответа.

- При первичном иммунном ответе индуктивная фаза может длиться неделю,
- при вторичном – до 3 дней за счет клеток памяти.

В иммунном ответе антигены, попавшие в организм, взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками (макрофагами), которые экспрессируют антигенные детерминанты на поверхности клетки и доставляют информацию об антигене в периферические органы иммунной системы, где происходит стимуляция Т-хелперов.

Далее иммунный ответ возможен в виде одного из трех вариантов:

- 1) клеточный иммунный ответ;
- 2) гуморальный иммунный ответ;
- 3) иммунологическая толерантность.

Клеточный иммунный ответ – это функция Т-лимфоцитов. Происходит образование эффекторных клеток – Т-киллеров, способных уничтожать клетки, имеющие антигенную структуру путем прямой цитотоксичности и путем синтеза лимфокинов, которые участвуют в процессах взаимодействия клеток (макрофагов, Т-клеток, В-клеток) при иммунном ответе. В регуляции иммунного ответа участвуют два подтипа Т-клеток: Т-хелперы-усиливают иммунный ответ; Т-супрессоры оказывают противоположное влияние.

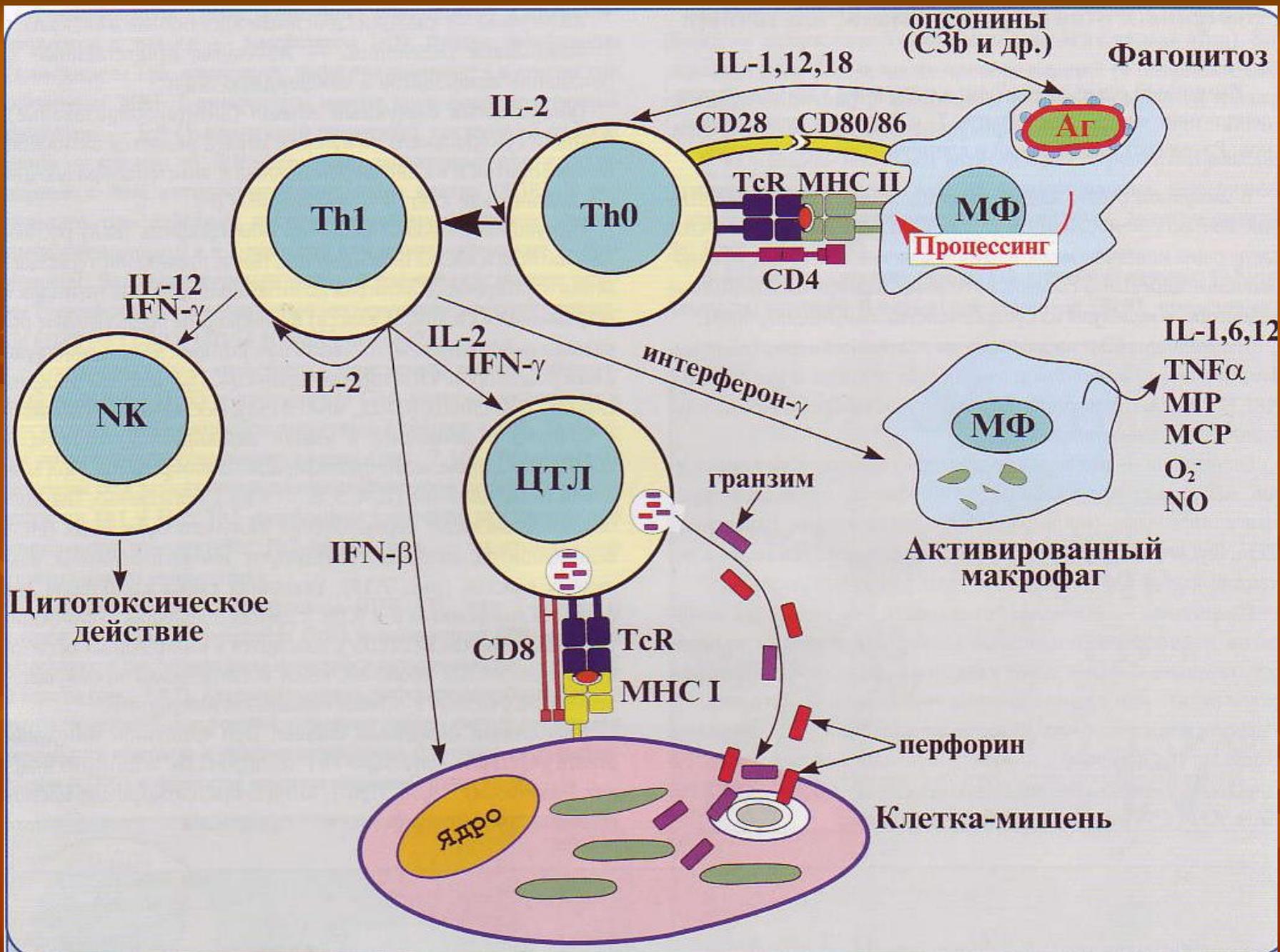


Рис. 7.20. Схема клеточного иммунного ответа

- **Гуморальный иммунитет** – это функция В-клеток. Т-хелперы, получившие антигенную информацию, передают ее В-лимфоцитам. В-лимфоциты формируют клон антителопродуцирующих клеток. При этом происходит преобразование В-клеток в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины (антитела), которые имеют специфическую активность против внедрившегося антигена.

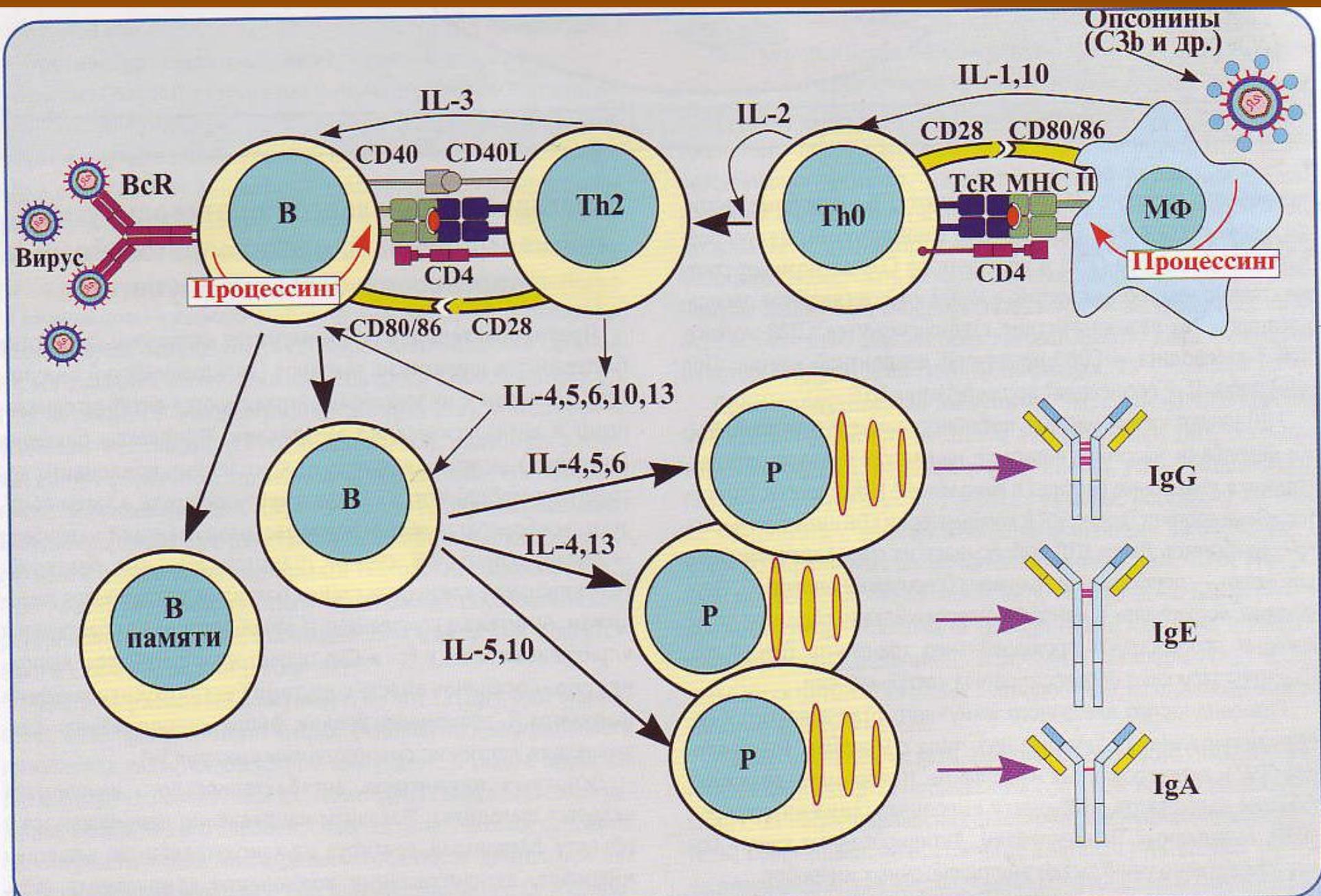


Рис. 7.19. Схема гуморального иммунного ответа

Образующиеся антитела вступают во взаимодействие с антигеном с образованием комплекса АГ-АТ, который запускает в действие неспецифические механизмы защитной реакции. Эти комплексы активируют систему комплемента. Взаимодействие комплекса АГ-АТ с тучными клетками приводит к дегрануляции и выделению медиаторов воспаления — гистамина и серотонина.

При низкой дозе антигена развивается иммунологическая толерантность. При этом антиген распознается, но в результате этого не происходит ни продукции клеток, ни развития гуморального иммунного ответа.

Иммунный ответ характеризуется:

- 1) **специфичностью** (реактивность направлена только на определенный агент, который называется антигеном);
- 2) **потенцированием** (способностью производить усиленный ответ при постоянном поступлении в организм одного и того же антигена);
- 3) **иммунологической памятью** (способностью распознавать и производить усиленный ответ против того же самого антигена при повторном его попадании в организм, даже если первое и последующие попадания происходят через большие промежутки времени).

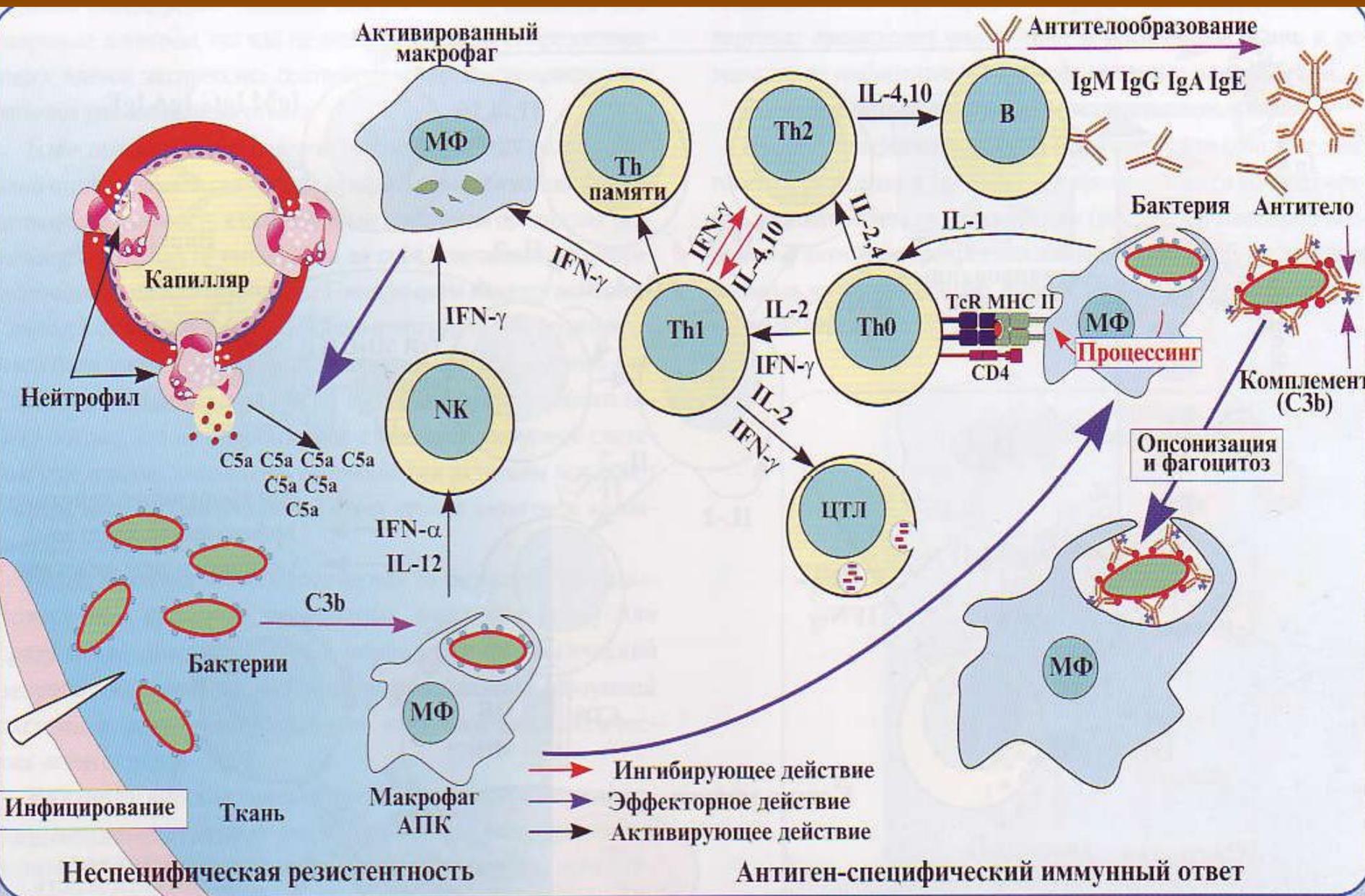


Рис. 33 Схема противобактериального иммунитета

Особенности иммунитета при бактериальных инфекциях

Иммунная реакция макроорганизма в ответ на бактериальную инфекцию в значительной степени определяется факторами патогенности микроба и, в первую очередь, его способностью к токсинообразованию.

Различают :

-  *антибактериальный* (против структурно-функциональных компонентов бактериальной клетки)
-  *антитоксический* (против белковых токсинов) иммунитет.

Основными факторами антибактериальной защиты в подавляющем большинстве случаев являются **антитела и фагоциты**.

Антитела эффективно инактивируют биологически активные молекулы бактериальной клетки (токсины, ферменты агрессии и др.), маркируют их, запускают механизм антителозависимого бактериолиза и участвуют в иммунном фагоцитозе.

Фагоциты осуществляют фагоцитоз, в том числе иммунный, внеклеточный киллинг патогена при помощи ион-радикалов и антителозависимый бактериолиз.

Ряд бактерий, относящихся к факультативным внутриклеточным паразитам, отличается повышенной устойчивостью к действию комплемента, лизоцима и фагоцитов (незавершенный фагоцитоз). К их числу относятся микобактерии, бруцеллы, сальмонеллы и некоторые другие. В отношении этих микробов антитела и фагоциты недостаточно эффективны, а сам инфекционный процесс имеет склонность к хроническому течению. В такой ситуации макроорганизм вынужден переключать нагрузку на клеточное звено иммунитета, что ведет к аллергизации организма по типу ГЗТ. Особое значение приобретают активированный макрофаг и естественный киллер, осуществляющие антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, а также $\gamma\delta$ T-лимфоцит.

Кроме перечисленных, на внедрившиеся бактерии воздействует весь арсенал факторов неспецифической резистентности. Среди них важная роль в борьбе с грамположительными микробами принадлежит лизоциму и белкам острой фазы (С-реактивному и маннозосвязывающему протеинам).

Напряженность специфического антибактериального иммунитета оценивают в серологических тестах по титру или динамике титра специфических антител, а также состоянию клеточной иммунореактивности (например, по результатам кожно-аллергической пробы).

Особенности противовирусного иммунитета

Иммунная защита макроорганизма при вирусных инфекциях имеет особенности, обусловленные двумя формами существования вируса: внеклеточной и внутриклеточной.

Основными факторами, обеспечивающими противовирусный иммунитет, являются специфические антитела, Т-киллеры, естественные киллеры, интерферон и сывороточные ингибиторы вирусных частиц.

Специфические противовирусные антитела способны взаимодействовать только с внеклеточным вирусом, внутриклеточные структуры прижизненно для них недоступны. Антитела нейтрализуют вирусную частицу, препятствуя ее адсорбции на клетке-мишени, инфицированию и генерализации процесса, а также связывают вирусные белки и нуклеиновые кислоты, которые попадают в межклеточную среду и секреты после разрушения зараженных вирусами клеток. Образовавшиеся иммунные комплексы элиминируются путем иммунного фагоцитоза. Специфическое связывание антител с вирусными белками, экспрессированными на ЦПМ инфицированных клеток, индуцирует цитотоксическую активность естественных киллеров

Клетки, инфицированные вирусом и приступившие к его репликации, экспрессируют вирусные белки на цитоплазматической мембране в составе молекул антигенов гистосовместимости — МНС 1 класса.

Это является сигналом для активации Т-киллеров, которые распознают зараженные вирусом клетки и уничтожают их.

Мощным противовирусным действием обладает интерферон. Он не действует непосредственно на внутриклеточный вирус, а связывается с рецептором на мембране клетки и индуцирует ферментные системы, подавляющие в ней все биосинтетические процессы.

Сывороточные ингибиторы неспецифически связываются с вирусной частицей и нейтрализуют ее, препятствуя тем самым адсорбции вируса на клетках-мишенях.

Напряженность противовирусного иммунитета оценивают преимущественно в серологических тестах — по нарастанию титра специфических антител в парных сыворотках в процессе болезни. Иногда определяют концентрацию интерферона в сыворотке крови.

Особенности противогрибкового иммунитета

Антигены грибов имеют относительно низкую иммуногенность: они практически не индуцируют антителообразование (титры специфических антител остаются низкими), но стимулируют клеточное звено иммунитета. Между тем, **основными действующими факторами** *противогрибкового иммунитета* являются **активированные макрофаги**, которые осуществляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность грибов.

При микозах наблюдается аллергизация макроорганизма. Кожные и глубокие микозы сопровождаются, как правило, ГЗТ. Грибковые поражения слизистых дыхательных и мочеполовых путей вызывают аллергизацию по типу ГНТ (реакция I типа). Напряженность противогрибкового иммунитета оценивается по результатам кожно-аллергических проб с грибковыми аллергенами.

Особенности иммунитета при протозойных инвазиях

Противопаразитарный иммунитет изучен слабо. Известно, что паразитарная инвазия сопровождается формированием в макроорганизме гуморального и клеточного иммунитета. В крови определяются специфические антитела классов **M** и **G**, которые чаще всего не обладают протективным действием. Однако они активируют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность с участием макрофагов, а в случае внутриклеточного паразитирования — естественных киллеров и $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. Паразитарные инвазии сопровождаются аллергизацией макроорганизма — отмечается усиление ГЗТ на протозойные антигены.

Характер иммунитета определяется противопаразитарного структурно-функциональными особенностями паразита и его жизненного цикла при инвазии макроорганизма. Многие паразиты обладают высокой антигенной изменчивостью, что позволяет им избегать действия факторов иммунитета. Например, каждой стадии развития малярийного плазмодия соответствуют свои специфические антигены.

Напряженность противопаразитарного иммунитета оценивается в серологических тестах по титру специфических антител и в кожно-аллергических пробах с протозойным антигеном.

Иммунитет против новообразований

В сложноорганизованном организме, наряду с нормальными физиологическими процессами, направленными на поддержание гомеостаза, с определенной частотой происходят и дезинтегрирующие события, обусловленные ошибками и старением сложноорганизованной биологической системы. В частности, появляются мутантные и опухолевые клетки.

- *Мутантные* клетки возникают в результате нелетального действия химических, физических и биологических канцерогенов. К последним относятся разнообразные инфекционные агенты — облигатные внутриклеточные паразиты, и, в первую очередь, вирусы. Мутантные клетки отличаются от нормальных метаболическими процессами и антигенным составом, в частности, имеют измененные антигены гистосовместимости. Поэтому они активируют гуморальное и клеточное звенья иммунитета, осуществляющие надзорную функцию.

Важную роль в этом процессе играют специфические антитела (запускают комплемент-опосредованную реакцию и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность) и Т-киллеры. осуществляющие антителонезависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Противоопухолевый иммунитет имеет свои особенности, связанные с низкой иммуногенностью раковых клеток. Эти клетки практически не отличаются от нормальных, интактных морфологических элементов собственного организма. Специфический антигенный «репертуар» опухолевых клеток также скуден. В число опухоль-ассоциированных антигенов входит группа раковоэмбриональных антигенов, продукты онкогенов, некоторые вирусные антигены и гиперэкспрессируемые нормальные белки.

Слабому иммунологическому распознаванию опухолевых клеток способствует отсутствие воспалительной реакции в месте онкогенеза, а также их иммуносупрессивная активность — биосинтез ряда «негативных» цитокинов (β -ТФР и др.), а также экранирование раковых клеток противоопухолевыми антителами.

Механизм противоопухолевого иммунитета до сих пор слабо изучен. Считается, что основную роль в нем играют активированные макрофаги; определенное значение имеют также естественные киллеры. Защитная функция гуморального иммунитета во многом спорная — специфические антитела могут экранировать антигены опухолевых клеток, не вызывая их цитолиза.

Вместе с тем, в последнее время получила распространение иммунодиагностика рака, которая основана на определении в сыворотке крови раковоэмбриональных и опухоль-ассоциированных антигенов. Таким путем в настоящее время удается диагностировать некоторые формы рака печени, желудка, кишечника и др.

Между состоянием иммунной защиты и развитием новообразований существует тесная связь. Об этом свидетельствует повышенная заболеваемость злокачественными новообразованиями индивидуумов с иммунодефицитами и престарелых в связи с понижением активности иммунной системы. Иммуносупрессивная химиотерапия также нередко сопровождается пролиферативными процессами. Поэтому в лечении опухолей нашли применение иммуномодуляторы (интерлейкины, интерфероны), а также адъюванты (мурамилдипептиды, вакцина БЦЖ и др.).