

ОБЩАЯ

ИММУНОЛОГИЯ

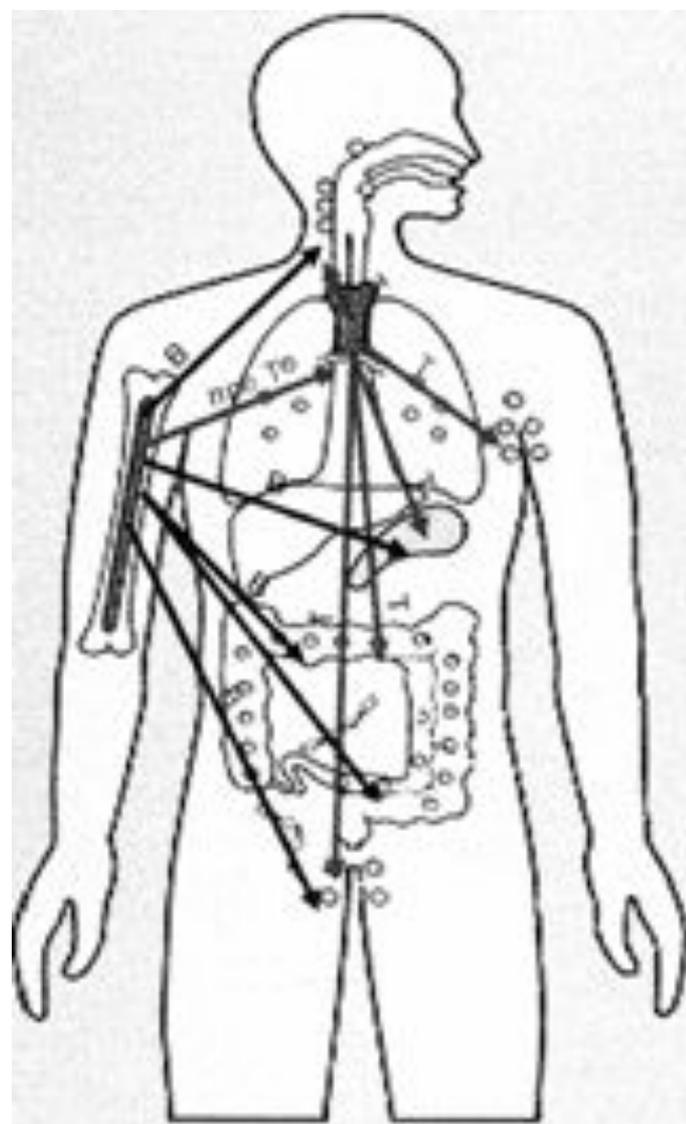
- **Иммунология** – наука об иммунитете;
изучает строение и функции иммунной системы организма человека как в условиях нормы, так и при патологических состояниях.

- **Иммунитет** – способ защиты организма от генетически чужеродных веществ (экзогенного и эндогенного происхождения), направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, то есть структурной и функциональной целостности организма, биологической (антигенной) индивидуальности каждого организма и вида в целом.

ИММУННАЯ СИСТЕМА

ОРГАНЫ	Центральные (первичные)	Периферические (вторичные)
	Тимус, костный мозг, эмбриональная печень, сумка Фабрициуса (у птиц)	Селезенка, лимфатические узлы, бляшки Пейера, миндалины, аппендикс
СОСУДЫ	Основные	Вспомогательные
	лимфатические	кровеносные
КЛЕТКИ	Основные	Вспомогательные
	Т- и В- лимфоциты	макрофаги

Центральные органы иммунной системы



Периферические органы иммунной системы

Органы иммунной системы:

- **Центральные:** костный мозг- кроветворный орган, вилочковая железа (тимус), лимфоидная ткань кишечника- осуществляют образование и созревание иммунокомпетентных клеток.
- **Периферические:** селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани в собственном слое слизистых оболочек кишечного типа - обеспечивают адекватный иммунный ответ на антигенную стимуляцию- “обработку” антигена, его распознавание и клональную пролиферацию лимфоцитов (антиген- зависимую дифференцировку).
- **Имунокомпетентные клетки** продуцируются костным мозгом как клетки- предшественники, которые становятся лимфоцитами.
- Лимфоциты подразделяют на два класса- Т и В.

Предшественники Т- лимфоцитов мигрируют в тимус, где созревают в клетки, способные участвовать в иммунном ответе.

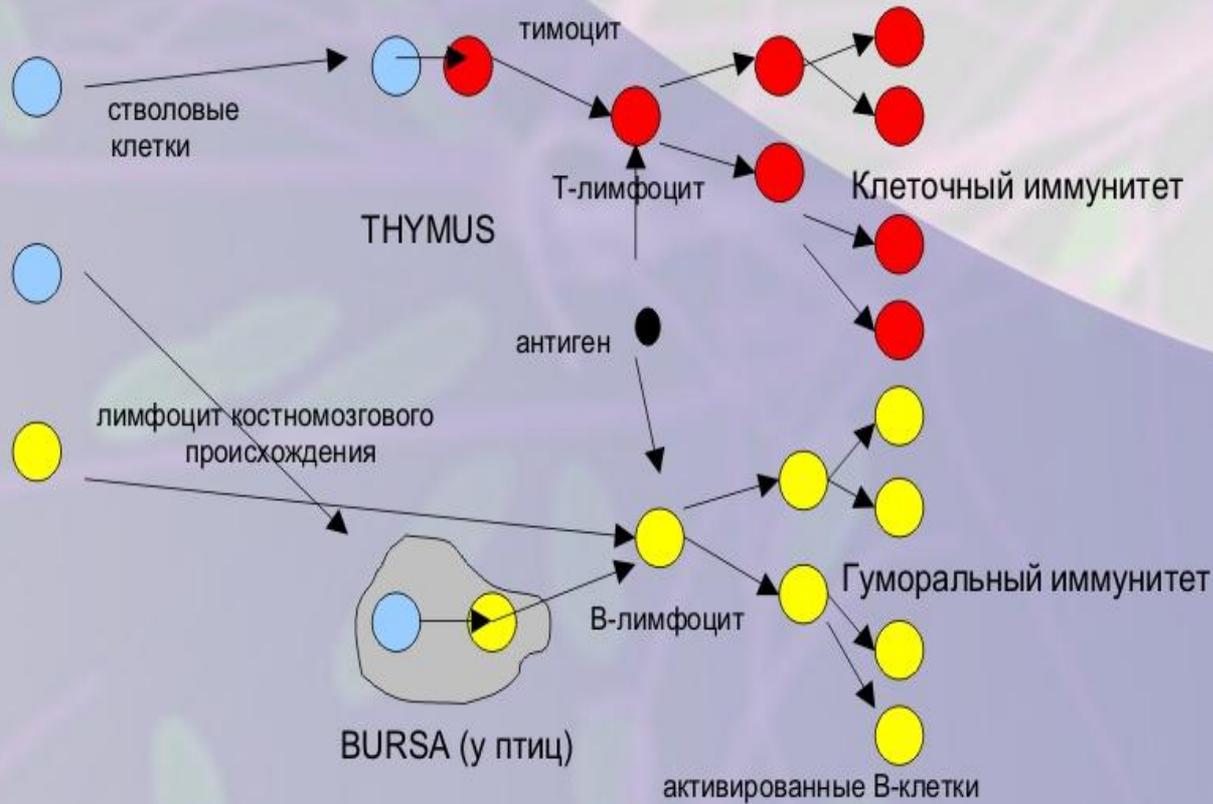
У человека В- лимфоциты созревают в костном мозге (у птиц в сумке Фабрициуса - бурса).

Зрелые В- и Т- лимфоциты заселяют периферические лимфоузлы.

ОНТОГЕНЕЗ ЛИМФОЦИТОВ

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ ОРГАНЫ

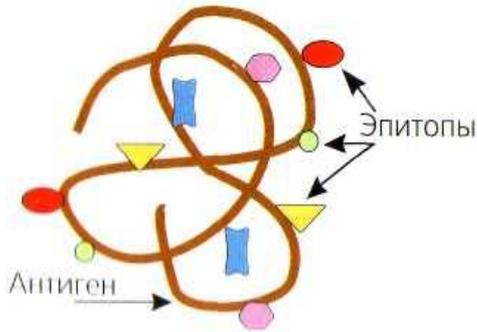
активированные Т-клетки



Нобелевские лауреаты по иммунологии

Беринг Э.	1901	Германия	Создание антидифтерийной сыворотки
Мечников И.И.	1908	Россия	Открытие фагоцита – первой клетки иммунной системы
Эрлих П.	1908	Германия	Создание метода количественного определения антител
Рише Ш.	1913	Франция	Открытие анафилаксии и механизма ее возникновения
Бордэ Ж.	1919	Бельгия	Открытие комплемента
Ландштейнер К	1930	США	Открытие групп крови
Форсман В.	1957	Германия	Разработка антигистаминных средств
Бобе Д.		Италия	
Бернет М.	1960	Австралия	Формулирование клональной теории синтеза антител
Медовар П.	1960	Англия	Открытие функции Т-лимфоцитов и механизмов отторжения органов
Бенасерраф Б.	1980	США	Открытие комплекса гистосовместимости, играющего роль в отторжении пересаженных органов и тканей
Снелл Дж.		США	
Доссе Ж.		Франция	
Тонегава С.	1987	США	Открытие генных механизмов синтеза защитных антител
Хитчингс Дж.	1988	США	Создание азидотимидина (АЗТ) – лекарственного средства против СПИДа
Элион Г.		США	
Блэк Дж.	1988	Англия	Создание антигистаминовых блокаторов
Муррей Дж.	1990	США	Пересадка первой почки человеку

Антигены- вещества, несущие признаки генетической чужеродности и вызывающие развитие иммунных реакций



• Свойства антигенов:

- **чужеродность**,
- **иммуногенность** - способность вызывать иммунный ответ,
- **антигенность** - способность АГ избирательно взаимодействовать со специфическими антителами или антиген- распознающими рецепторами лимфоцитов.

Антигенами могут быть белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты в комбинации между собой или липидами. Наибольшей иммуногенностью обладают белковые антигены (бактериальные экзотоксины, вирусная нейраминидаза).

• Полные антигены всегда проявляют иммуногенные и антигенные свойства.

• Неполные (**гаптены**) - не способны самостоятельно вызывать иммунный ответ.

Гаптены обладают антигенностью, что обуславливает их специфичность, способность избирательно взаимодействовать с антителами или рецепторами лимфоцитов, определяться иммунологическими реакциями.

Гаптены могут стать иммуногенными (полными) при связывании с иммуногенным носителем- белком (**шлеппер**).

За специфичность антигена отвечает гаптенная часть, за иммуногенность – носитель

- **Иммуногенность** зависит от молекулярного веса, подвижности молекул антигена, формы, структуры, способности к изменению, степени гетерогенности антигена (чужеродность для макроорганизма), степени эволюционной дивергенции молекул, уникальности и необычности структуры.
- **Чужеродность** определяется молекулярной массой, размерами и строением биополимера, его макромолекулярностью и жесткостью структуры.
- **Наиболее иммуногены - белки и другие высокомолекулярные вещества с более высоким молекулярным весом.**
- Жесткость структуры связана с наличием ароматических колец в составе аминокислотных последовательностей.
- **Антигенность** белков является проявлением их чужеродности, а специфичность зависит от аминокислотной последовательности белков, вторичной, третичной и четвертичной (от общей конформации белковой молекулы) структуры, от поверхностно расположенных детерминантных групп и концевых аминокислотных остатков.

Последовательность аминокислот в полипептидных цепочках - генетически детерминированный признак.

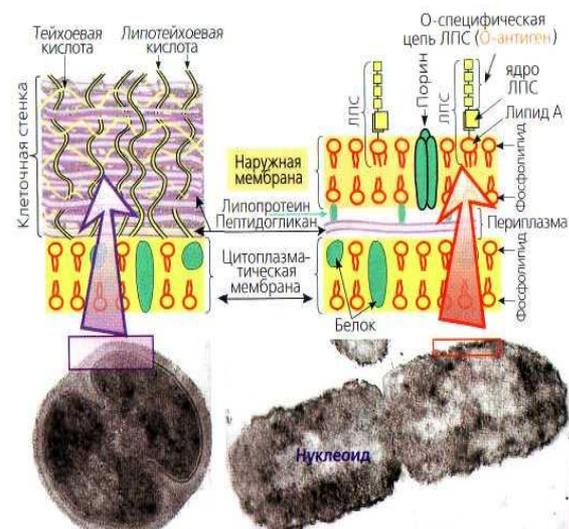
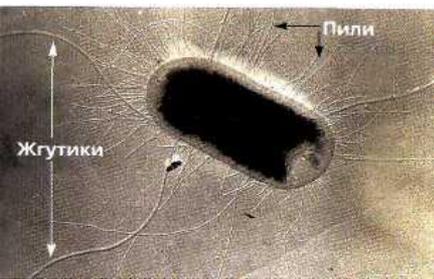
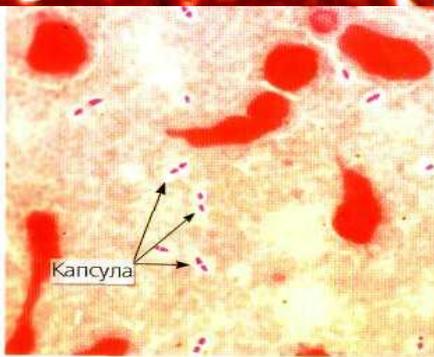
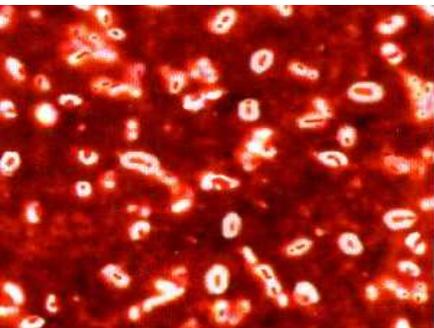
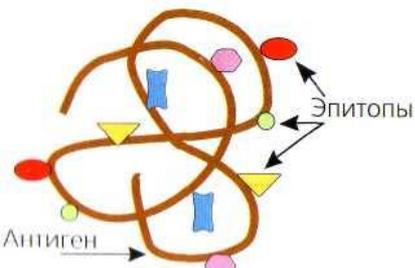
- Коллоидное состояние и растворимость - обязательные свойства антигенов.

- Специфичность антигенов зависит от особых участков молекул белков и полисахаридов - **эпитопов**.

Эпитопы или антигенные детерминанты- фрагменты молекул антигена, вызывающие иммунный ответ и определяющие его специфичность. Антигенные детерминанты избирательно реагируют с антителами или антиген-распознающими рецепторами клетки.

- Структура многих антигенных детерминант известна. У белков это обычно фрагменты из 8- 20 выступающих на поверхности аминокислотных остатков, у полисахаридов- выступающие О- боковые дезоксисахаридные цепи в составе ЛПС, у вируса гриппа- гемагглютинин, у вируса иммунодефицита человека- мембранный гликопептид.
- Эпитопы качественно отличаются, к каждому образуются “свой” антитела.

Антигены, содержащие одну антигенную детерминанту - моновалентные, ряд эпитопов- поливалентные.



Антигены бактерий

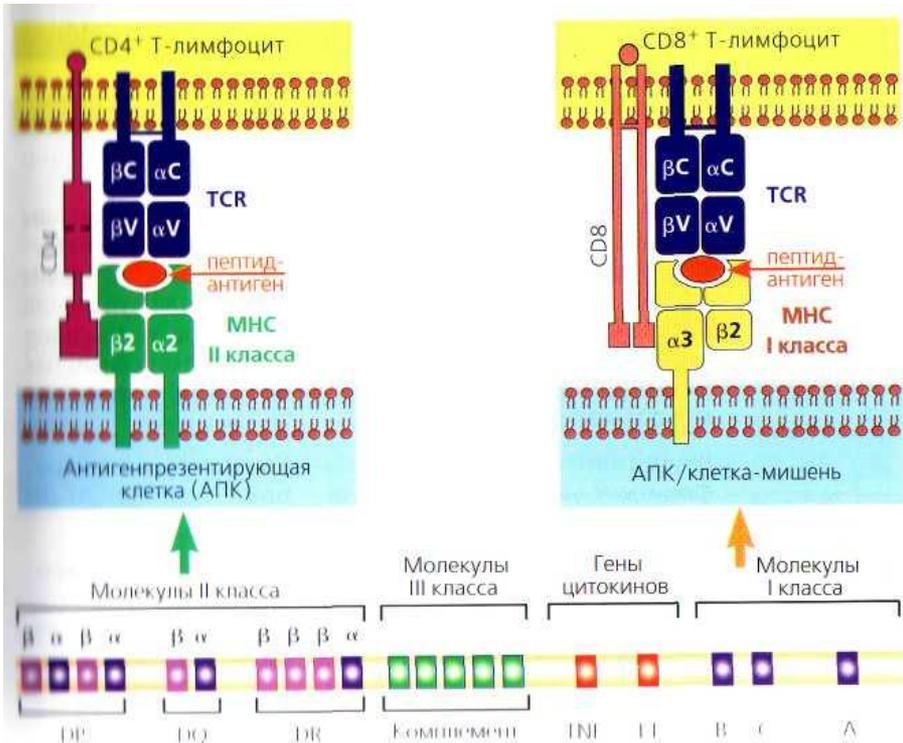
- выделяют родовую, видовую, групповую и типовую специфичность антигенов. Точная дифференциация осуществляется с использованием моноклональных антител (МКА), распознающих только одну антигенную детерминанту.

- Антигенными свойствами обладают жгутики, капсула, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, рибосомы, компоненты цитоплазмы, токсины, ферменты.
- **Бактериальные антигены:**
 - **соматические или О- антигены** (у Гр- бактерий специфичность определяется дезоксисахарами полисахаридов ЛПС);
 - **жгутиковые или Н- антигены** (белковые);
 - **поверхностные или капсульные К- антигены.**
- **Протективные антигены** – обеспечивают защиту (протекцию) против соответствующих инфекций (используется для создания вакцин).
- **Суперантигены** (некоторые экзотоксины, например стафилококковый) вызывают чрезмерно сильную иммунную реакцию, часто приводят к побочным реакциям, развитию иммунодефицита или аутоиммунных реакций.

Основные типы антигенной специфичности (зависят от специфичности эпитопов)

1. **Видовая**- характерна для всех особей одного вида (общие эпитопы).
2. **Групповая**- внутри вида (изоантигены, которые характерны для отдельных групп, пример- группы крови АВО).
3. **Гетероспецифичность** - наличие общих антигенных детерминант у организмов различных таксономических групп. Имеются перекрестно-реагирующие антигены у бактерий и тканей макроорганизма.
 - а. **Антиген Форсмана**- типичный перекрестно- реагирующий антиген, выявлен в эритроцитах кошек, собак, овец, почке морской свинки.
 - б. **Rh- система** эритроцитов. У человека *Rh*- антигены агглютинируют антитела к эритроцитам обезьян *Macacus rhesus*.
 - в. Известны общие антигенные детерминанты эритроцитов человека и палочки чумы, вирусов оспы и гриппа.
 - г. Белок А стрептококка и ткани миокарда (клапанный аппарат).
- **Антигенная мимикрия** - обманывает иммунную систему, защищает микроорганизмы от ее воздействия, блокируя системы, распознающие чужеродные структуры.
4. **Патологическая**. При патологических изменениях тканей происходят изменения химических соединений и изменяет нормальную антигенную специфичность (“ожоговые”, “лучевые”, “раковые” антигены с измененной видовой специфичностью).

- **Аутоантигены** - вещества организма, к которым могут возникать иммунные реакции (**аутоиммунные реакции**), направленные против определенных тканей организма. Это относится к органам и тканям, в норме не подвергающимся воздействию иммунной системы в связи с наличием барьеров (мозг, хрусталик, паращитовидные железы).
5. **Стадиоспецифичность** - антигены, характерные для определенных стадий развития, связанные с морфогенезом (альфа- фетопротейн характерен для эмбрионального развития, синтез во взрослом состоянии резко увеличивается при раковых заболеваниях печени).



Клетки иммунной системы:

лимфоциты, макрофаги и другие антиген-представляющие клетки

Основные иммунокомпетентные клетки иммунной системы:

T- и B- лимфоциты.

По функциональным свойствам иммунокомпетентные клетки разделяют на **эффекторные и регуляторные.**

Взаимодействие клеток в иммунном ответе осуществляется с помощью **гуморальных медиаторов - цитокинов.**

Лимфоциты

В организме лимфоциты постоянно рециркулируют между зонами скопления лимфоидной ткани. Расположение лимфоцитов в лимфоидных органах и их миграция по кровеносному и лимфатическому руслу строго упорядочены и связаны с функциями различных субпопуляций. Лимфоциты имеют общую морфологическую характеристику, однако их функции, поверхностные CD (от *cluster differentiation*) маркеры, индивидуальное (клональное) происхождение, различны.

В-ЛИМФОЦИТ

Лимфоциты костномозгового происхождения, являющиеся предшественниками антителообразующих клеток (плазмоцитов)

Характеристика В-лимфоцитов

1. Имеют специфические поверхностные антигены и иммуноглобулиновые детерминанты, а также рецепторы для Fc фрагмента молекулы IgG, третьего компонента комплемента и вируса Эпштейна-Барр.
2. Обладают невыраженной рециркулирующей способностью
3. Слабо стимулируются (бласттрансформация) митогенами (ФГА, конвалин А) и хорошо липополисахаридом
4. Взаимодействуют с гаптенной частью молекулы антигена
5. Образуют «розетки» с иммунными комплексами
6. Продуцируют иммуноглобулины после антигенного стимула
7. Кооперируют в процессе иммунного ответа с Т-лимфоцитами и макрофагами
8. Участвуют в формировании гуморального иммунитета, иммунологической памяти и толерантности

Т-ЛИМФОЦИТ

Популяция клеток тимусного происхождения, осуществляющая главную регуляцию клеточного и гуморального иммунитета.

Классификация Т-клеток

КИЛЛЕРЫ - Оказывают цитотоксическое действие на клетки мишени.

ХЕЛПЕРЫ - Способствуют антителообразованию, активизируют функции других лимфоцитов и макрофагов.

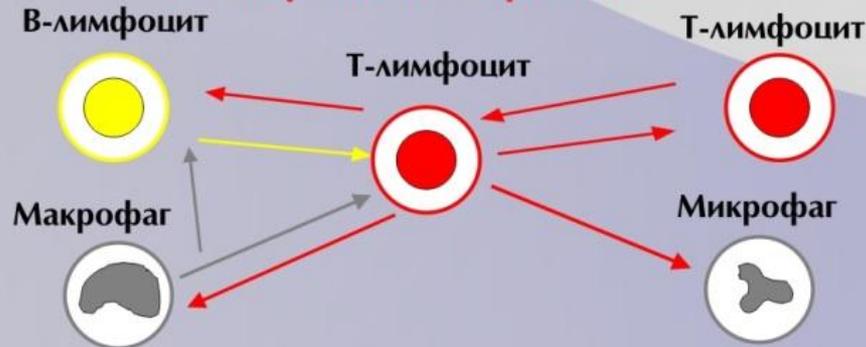
СУПРЕССОРЫ - Тормозят антителогенез, подавляют функции других лимфоцитов.

Характеристика Т-лимфоцитов

1. Имеют специфические поверхностные антигены и рецепторы.
2. Обладают высокой рециркулирующей способностью
3. Стимулируются (бласттрансформация) митогенами (ФГА, конканавалин А), полными и комплексными антигенами.
4. Образуют розетки с эритроцитами барана.
5. Продуцируют лимфокины.
6. Участвуют в формировании иммунологической памяти и толерантности.
7. Являются эффекторами клеточного иммунитета (ГЗТ, отторжение трансплантатов и опухолей).

Контролируют синтез высокоаффинных антител классов IgG и IgE.

Кооперация Т-лимфоцитов



МАКРОФАГ

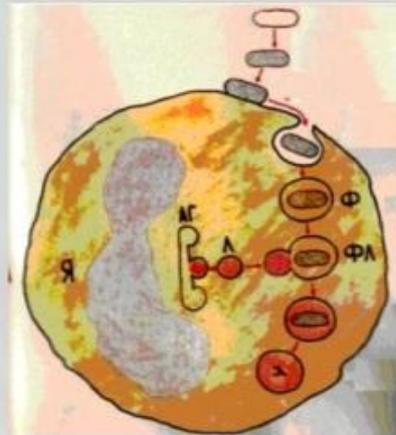
Клетки осуществляющие эндоцитоз, способные перерабатывать антиген, хранить и передавать антигенную информацию.

Характеристика макрофагов

1. Прилипают к поверхности стекла.
2. Осуществляют простой и иммунный фагоцитоз.
3. Имеют рецепторы для Fc-фрагмента.
4. Обладают радиорезистентностью.
5. Кооперируют в процессе иммунного ответа с Т- и В-лимфоцитами.
6. Перерабатывают антиген в супериммуногенную форму.

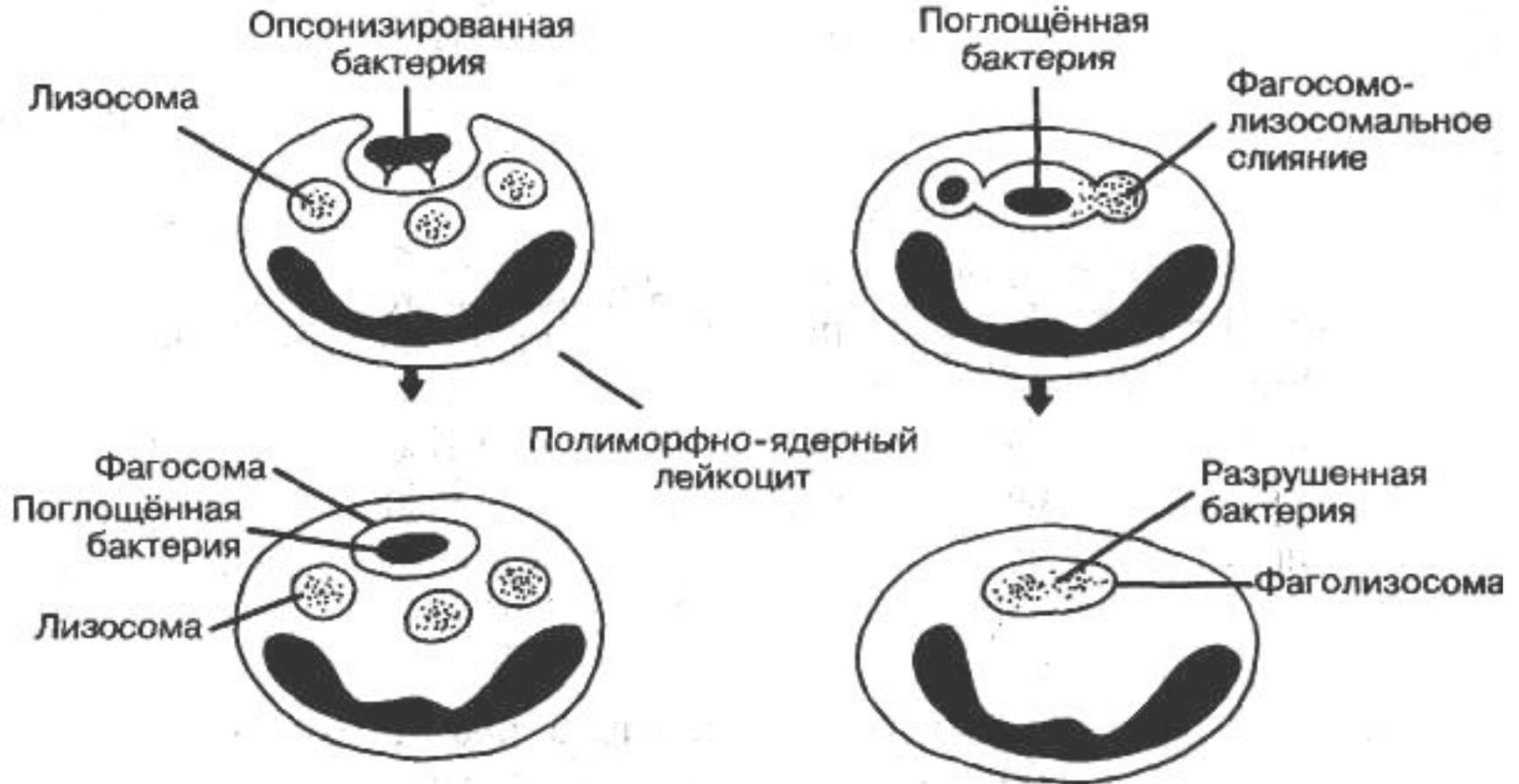
Механизм фагоцитоза

Я - ядро,
АГ - аппарат Гольджи,
Л - лизосома,
Ф - фагосома,
ФЛ - фаголизосома



объект фагоцитоза
опсонизация
иммунопредлипание
поглощение
дегрануляция
гибель
переваривание

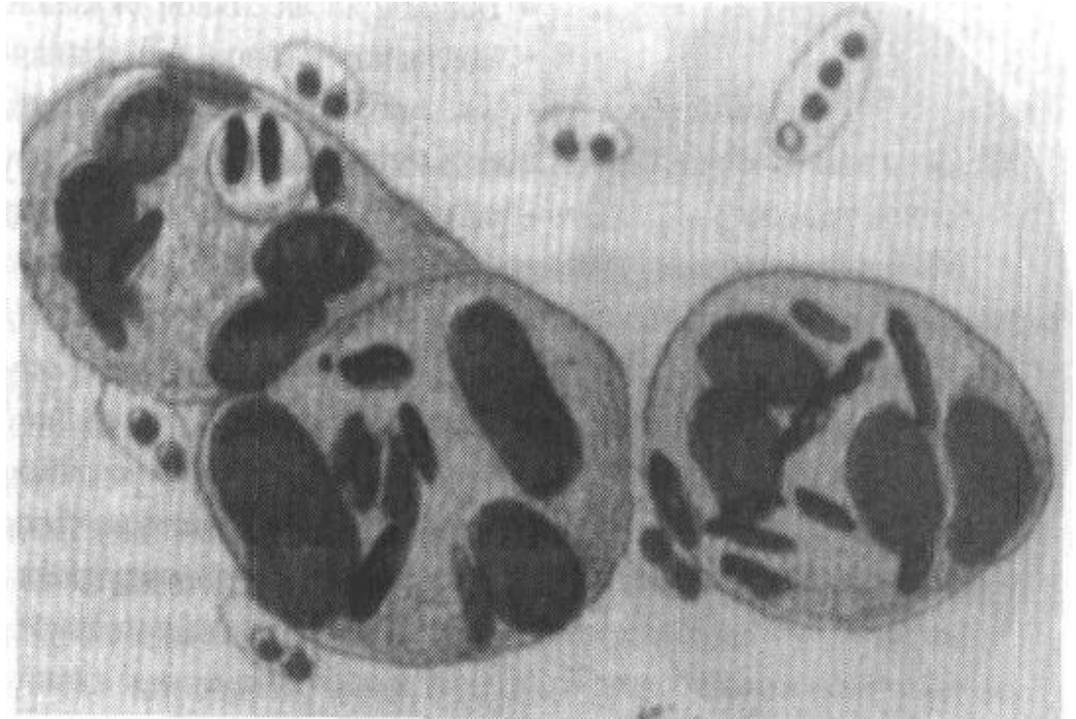
СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА



1. ХЕМОТАКСИС;
3. ПОГЛОЩЕНИЕ;
5. ПРОЦЕССИНГ;

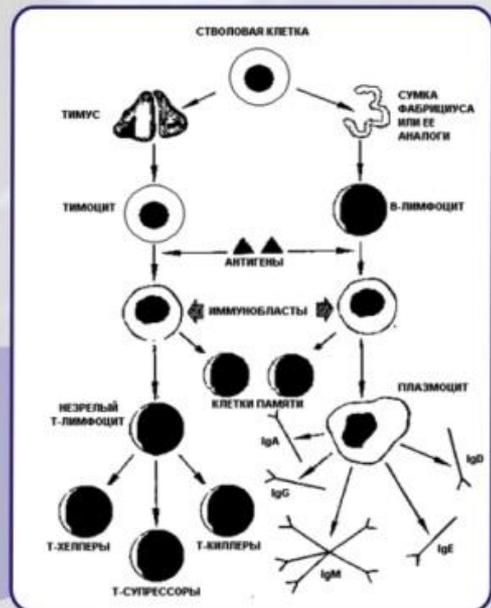
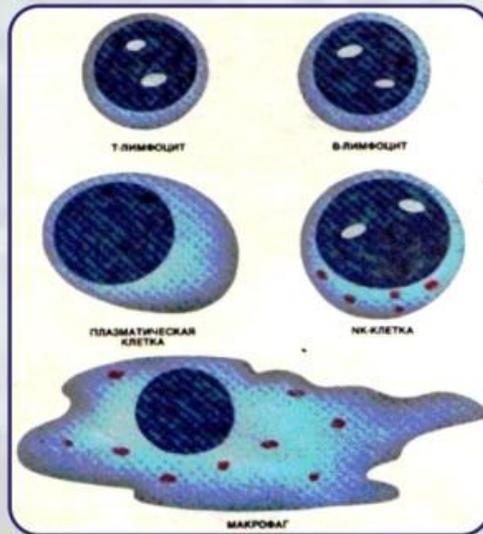
2. ПРИКРЕПЛЕНИЕ;
4. КИЛЛИНГ;
6. ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА

И.И. Мечников (1845-1916) лауреат Нобелевской премии (1908)



Фагоцитоз. Зарисовка поглощения бактерий микрофагами (полиморфно-ядерными лейкоцитами) морской свинки, сделанная И.И. Мечниковым. Клетки эффективно поглощают *Proteus vulgaris*, но не капсулированные стрептококки (находятся вне фагоцитов).

ОСНОВНЫЕ КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ВЫПОЛНЯЮТ РАЗНООБРАЗНЫЕ ФУНКЦИИ.



Т-лимфоциты специфично взаимодействуют с антигенами. Цитотоксические Т-клетки убивают инфицированные клетки, а Т-хелперы секретируют цитокины, которые усиливают иммунный ответ.

В-лимфоциты после стимуляции антигеном претерпевают дифференцировку и превращаются в плазматические клетки, секретирующие антитела, связывающиеся с антигенами. НК-клетки не обладают антигенной специфичностью, они атакуют любой проникший в организм микроб.

Макрофаги поглощают чужеродные агенты и представляют антигены Т-лимфоцитам, что инициирует антигенспецифичный иммунный ответ.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Глобулины, продуцируемые плазмочитами при попадании в организм антигена, способные специфически взаимодействовать с данным антигеном.

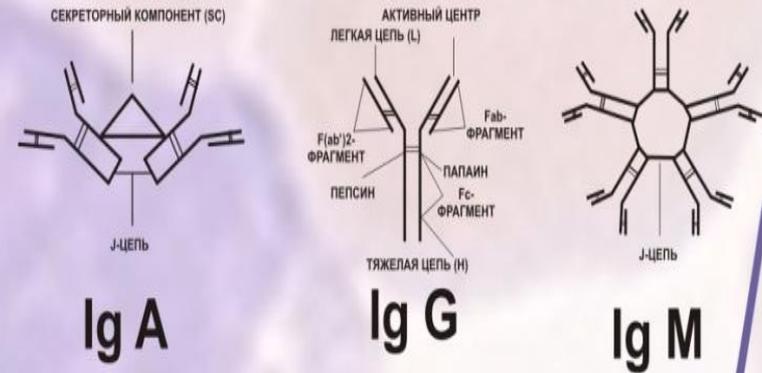
Классификация иммуноглобулинов:

1. ПОВЕРХНОСТНЫЕ – связаны с наружной мембраной В-лимфоцитов
2. СЫВОРОТОЧНЫЕ – содержатся в сыворотке крови и лимфе
3. СЕКРЕТОРНЫЕ – содержатся в секреторных жидкостях

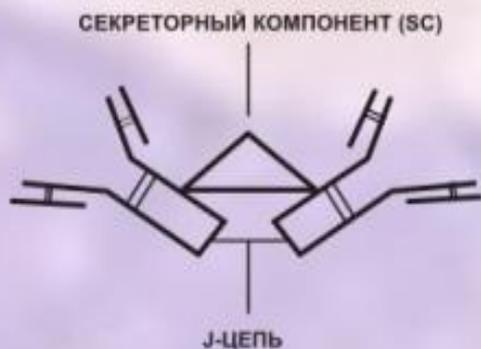
Классы и подклассы иммуноглобулинов:

IgD, IgM, IgG (G1, G2, G3, G4), IgA (A1, A2), IgE

Структура молекулы иммуноглобулинов:



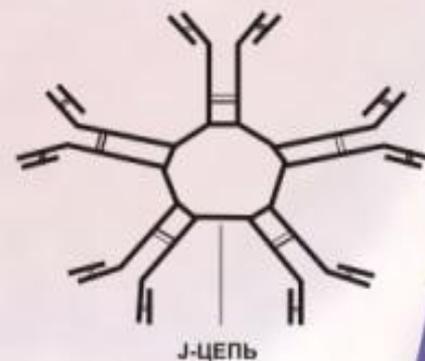
Структура молекулы иммуноглобулинов:



Ig A



Ig G

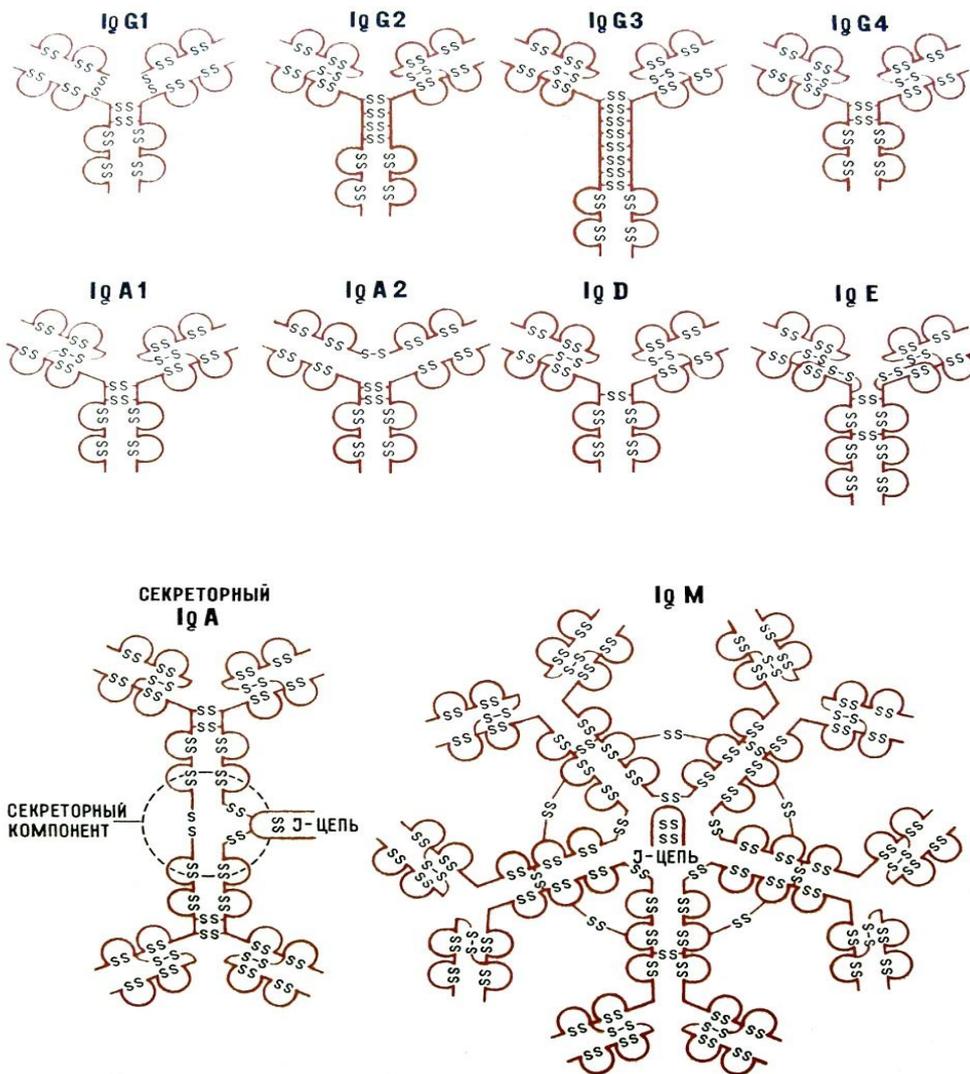


Ig M

Молекула антител имеет Y-образную форму и состоит из двух тяжелых (H) и двух легких (L) цепей, связанных дисульфидными мостиками. Каждая молекула антител имеет два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента Fab (fragment antigen binding), определяющих антительную специфичность, и один Fc (fragment constant) фрагмент, который не связывает антиген, но обладает эффекторными биологическими функциями. Он взаимодействует со "своим" рецептором в мембране различных типов клеток (макрофаг, тучная клетка, нейтрофил).

Концевые участки легких и тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина переменны по составу (аминокислотным последовательностям) и обозначаются как VL и VH области. В их составе выделяют гиперпеременные участки, которые определяют структуру *активного центра антител* (*антигенсвязывающий центр* или *паратоп*). Именно с ним взаимодействует антигенная детерминанта (эпитоп) антигена. Антигенсвязывающий центр антител комплементарен эпитопу антигена по принципу "ключ - замок" и образован гиперпеременными областями L- и H-цепей. Антитело свяжется антигеном (ключ попадет в замок) только в том случае, если детерминантная группа антигена полностью вместится в щель активного центра антител.

СТРУКТУРА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ



Основные биологические характеристики антител.

- 1. Специфичность** - способность взаимодействия с определенным (своим) антигеном (соответствие эпитопа антигена и активного центра антител).
- 2. Валентность** - количество способных реагировать с антигеном активных центров (это связано с молекулярной организацией- моно- или полимер). Иммуноглобулины могут быть *двухвалентными* (IgG) или *поливалентными* (пентамер IgM имеет 10 активных центров). Двух- и более валентные антитела называются *полными антителами*. *Неполные антитела* имеют только один участвующий во взаимодействии с антигеном активный центр (блокирующий эффект на иммунологические реакции, например, на агглютинационные тесты). Их выявляют в антиглобулиновой пробе Кумбса, реакции угнетения связывания комплемента.
- 3. Аффинность** - прочность связи между эпитопом антигена и активным центром антител, зависит от их пространственного соответствия.
- 4. Авидность** - интегральная характеристика силы связи между антигеном и антителами, с учетом взаимодействия всех активных центров антител с эпитопами. Поскольку антигены часто поливалентны, связь между отдельными молекулами антигена осуществляется с помощью нескольких антител.
- 5. Гетерогенность** - обусловлена антигенными свойствами антител

Характеристика основных классов иммуноглобулинов

Ig G. Мономеры, включают четыре субкласса. Концентрация в крови- от 8 до 17 г/л, период полураспада- около 3- 4 недель.

Это основной класс иммуноглобулинов, защищающих организм от бактерий, токсинов и вирусов.

В наибольшем количестве IgG- антитела вырабатываются на стадии выздоровления после инфекционного заболевания (поздние или 7S антитела), при вторичном иммунном ответе.

IgG1 и IgG4 специфически (через *Fab*- фрагменты) связывают возбудителей (**опсонизация**), благодаря Fc- фрагментам IgG взаимодействуют с Fc- рецепторам фагоцитов, способствуя фагоцитозу и лизису микроорганизмов.

IgG способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент.

Только IgG способны транспортироваться через плаценту от матери к плоду (проходить через плацентарный барьер) и обеспечивать защиту материнскими антителами плода и новорожденного. В отличие от IgM-антител, IgG- антитела относятся к категории поздних- появляются позже и более длительно выявляются в крови.

IgM. Молекула представляет собой полимерный Ig из пяти субъединиц, соединенных дисульфидными связями и дополнительной J- цепью, имеет 10 антиген- связывающих центров.

Филогенетически это наиболее древний иммуноглобулин.

IgM- наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм. Наличие **IgM**- антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе).

IgM- антитела преимущественно к антигенам грамотрицательных бактерий, жгутиковым антигенам.

IgM- основной класс иммуноглобулинов, синтезируемых у новорожденных и младенцев. **IgM** у новорожденных- это показатель внутриутробного заражения (краснуха, ЦМВ, токсоплазмоз и другие внутриутробные инфекции), поскольку материнские IgM через плаценту не проходят.

Концентрация **IgM** в крови 0,5- 2,0 г/л (ниже, чем **IgG**) период полураспада - около недели. **IgM** способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент, активизировать фагоцитоз, связывать эндотоксины грамотрицательных бактерий.

IgM обладают большей, чем **IgG** авидностью (10 активных центров), аффинность (сродство к антигену) меньше, чем у **IgG**.

IgA. Выделяют сывороточные IgA (мономер) и секреторные IgA (IgAs).

Сывороточные IgA составляют 1,4- 4,2 г/л. Секреторные IgAs находятся в слюне, пищеварительных соках, секрете слизистой носа, в молозиве. Они являются первой линией защиты слизистых, обеспечивая их местный иммунитет. IgAs состоят из Ig мономера, J-цепи и гликопротеина (секреторного компонента). Выделяют два изотипа- IgA1 преобладает в сыворотке, субкласс IgA2 - в экстравазкулярных секретах.

Секреторный компонент вырабатывается эпителиальными клетками слизистых оболочек и присоединяется к молекуле *IgA* в момент прохождения последней через эпителиальные клетки. Он повышает устойчивость молекул IgAs к действию протеолитических ферментов. Основная роль IgA- обеспечение местного иммунитета слизистых. Они препятствуют прикреплению бактерий к слизистым, обеспечивают транспорт полимерных иммунных комплексов с IgA, нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и систему комплемента.

IgE. Представляет мономер, в сыворотке крови находится в низких концентрациях. Основная роль- своими Fc- фрагментами прикрепляется к тучным клеткам (мастоцитам) и базофилам и опосредует *реакции гиперчувствительности немедленного типа*. К IgE относятся “антитела аллергии”- *реагины*. Уровень IgE повышается при аллергических состояниях, гельминтозах.

Антигенсвязывающие *Fab*- фрагменты молекулы IgE специфически взаимодействует с антигеном (аллергеном), сформировавшийся иммунный комплекс взаимодействует с рецепторами Fc- фрагментов IgE, встроенных в клеточную мембрану базофила или тучной клетки. Это является сигналом для выделения гистамина, других биологически активных веществ и развертывания острой аллергической реакции.

IgD. Мономеры IgD обнаруживают на поверхности развивающихся В- лимфоцитов, в сыворотке находятся в крайне низких концентрациях. Их биологическая роль точно не установлена. Полагают, что IgD участвуют в дифференциации В- клеток, способствуют развитию антиидиотипического ответа, участвуют в аутоиммунных процессах.

Кооперация клеток в иммунном ответе

В формировании иммунного ответа включаются все звенья иммунной системы: системы макрофагов, Т- и В- лимфоцитов, комплемента, интерферонов и главная система гистосовместимости.

Выделяют следующие этапы межклеточной кооперации:

- 1. Поглощение и процессинг антигена макрофагом.**
- 2. Представление процессированного антигена макрофагом с помощью белка главной системы гистосовместимости класса 2 Т- хелперам.**
- 3. Узнавание антигена Т- хелперами и их активация.**
- 4. Узнавание антигена и активация В- лимфоцитов.**
- 5. Дифференциация В- лимфоцитов в плазматические клетки, синтез антител.**
- 6. Взаимодействие антител с антигеном, активация систем комплемента и макрофагов, интерферонов.**
- 7. Представление при участии белков МНС класса 1 чужеродных антигенов Т- киллерам, разрушение инфицированных чужеродными антигенами клеток Т- киллерами.**
- 8. Индукция Т- и В- клеток иммунной памяти, способных специфически распознавать антиген и участвовать во вторичном иммунном ответе (антигенстимулированные лимфоциты).**

Клетки иммунной памяти. Поддержание долгоживущих и метаболически малоактивных клеток памяти, рециркулирующих в организме, является основой длительного сохранения приобретенного иммунитета. Состояние иммунной памяти обусловлено не только длительностью жизни Т- и В- клеток памяти, но и их антигенной стимуляцией. Длительное сохранение антигенов в организме обеспечивается дендритными клетками (депо антигенов), сохраняющими их на своей поверхности.

Дендритные клетки - популяции отростчатых клеток лимфоидной ткани костномозгового (моноцитарного) генеза, представляющая антигенные пептиды Т- лимфоцитам и сохраняющая антигены на своей поверхности. К ним относятся фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезенки, клетки Лангерханса кожи и дыхательных путей, М- клетки лимфатических фолликулов пищеварительного тракта, дендритные эпителиальные клетки тимуса.

Первичный и вторичный иммунный ответ.

Первичный ответ- при первичном контакте с возбудителем (антигеном), вторичный- при повторном контакте.

Основные отличия:

- продолжительность скрытого периода (больше- при первичном);
- скорость нарастания антител (быстрее- при вторичном);
- количество синтезируемых антител (больше- при повторном контакте);
- последовательность синтеза антител различных классов (при первичном более длительно преобладают IgM, при вторичном- быстро синтезируются и преобладают IgG-антитела).

Вторичный иммунный ответ обусловлен формированием *клеток иммунной памяти*. Пример вторичного иммунного ответа- встреча с возбудителем после вакцинации.

I. Классификация в зависимости от природы антигена

1. Противоинфекционный иммунитет:

- **Антибактериальный:**
- **а) Стерильный** - микроорганизмы из организма удаляются, а иммунитет сохраняется (при подавляющем большинстве инфекций);
- **б) Нестерильный** – для поддержания иммунитета необходимо присутствие в организме небольшого количества микроорганизмов (например, при туберкулёзе).
- **Антитоксический** – направлен против факторов патогенности микробов – токсинов.
- **Противовирусный** – против вирусов,
- **Противогрибковый** – против грибов,
- **Противопаразитарный** – против патогенных простейших и гельминтов.

2. Неинфекционный иммунитет:

Неинфекционный иммунитет:

- **Трансплантационный иммунитет** – возникает при пересадке органов, тканей, переливании крови, лейкоцитарной массы. Этот вид иммунитета связан с уникальностью набора антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на поверхности клеток у каждого индивидуума. Набор этих антигенов идентичен только у однояйцевых близнецов.
- **Противоопухолевый иммунитет** (изучается онкоиммунологией) – реакции иммунной системы на антигены опухолевых клеток.
 - **Репродуктивный иммунитет** - реакции иммунной системы матери на антигены плода, так как он генетически чужероден, то есть содержит антигены отца (например, при несовместимости матери и плода по Rh-фактору).
- **Аутоиммунитет** – иммунный ответ на собственные молекулы, клетки, которые распознаются как «чужеродные» и повреждаются, уничтожаются, при этом развиваются аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка (СКВ), ревматизм, ревматоидный артрит, склеродермия, рассеянный склероз и др.

II. Классификация видов иммунитета в зависимости от происхождения

1. Врождённый, видовой, естественный

иммунитет - генетически обусловленная невосприимчивость организмов одного вида к возбудителям болезней организмов других видов (например, животные не болеют некоторыми заболеваниями человека – сифилисом, гонореей, дизентерией), и, наоборот, люди не болеют чумкой собак, куриной холерой).

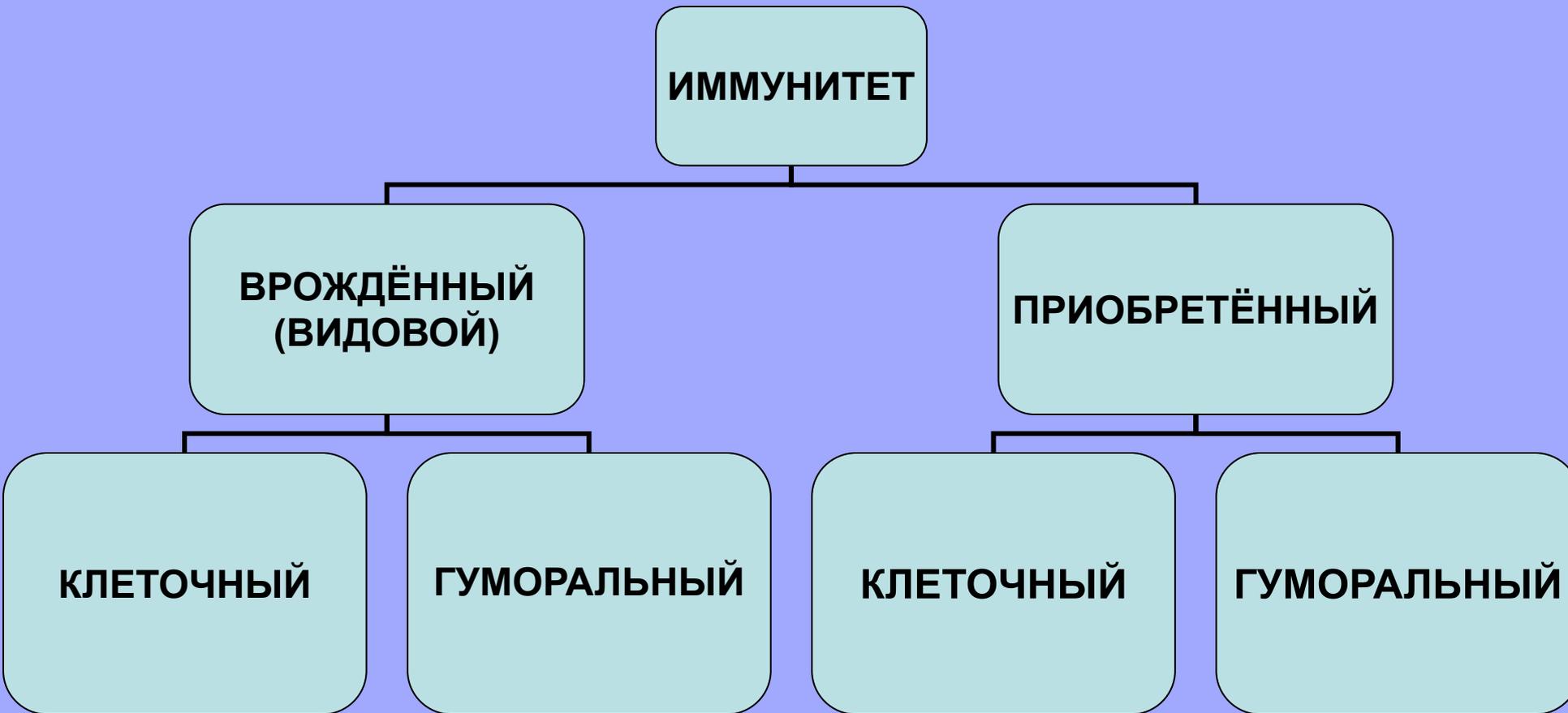
2. Приобретённый иммунитет – возникает в течение жизни человека. Приобретённый иммунитет бывает естественный и искусственный, а каждый из них может быть активным или пассивным.

- Естественный активный иммунитет – это постинфекционный иммунитет.
- Естественный пассивный иммунитет – при передаче готовых защитных факторов (антител, лимфоцитов, цитокинов) через плаценту (трансплацентарный) или с грудным молоком (sIgA).
- Искусственный активный иммунитет – индуцируется после введения в организм биопрепаратов, содержащих антигены – вакцины и анатоксины.
- Искусственный пассивный иммунитет – создаётся после введения готовых антител в составе лечебно-профилактических сывороток и иммуноглобулинов.

Классификация иммунитета по распространённости

- Общий – обусловлен сывороточными антителами, клетками ИС в крови, лимфе и тканях.
- Местный – иммунитет определённого биотопа организма, например, полости рта, верхних дыхательных путей, конъюнктивы, влагалища, кишечника и т. д. создаёт невосприимчивость во входных воротах инфекций за счёт факторов врождённого иммунитета (фагоциты, лизоцим, комплемент и др.), а также приобретённого иммунитета: а) клеточных (лимфоциты – например, в слизистой оболочке кишечника на 100 эпителиальных клеток приходится 40 лимфоцитов) и гуморальных (sIgA), содержащегося в слюне, слёзной жидкости, молозиве, грудном молоке, кишечной, бронхиальной слизи.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНИТЕТА ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ



**ВРОЖДЁННЫЙ
(ВИДОВОЙ)
ИММУНИТЕТ**

КЛЕТОЧНЫЙ

. ФАГОЦИТЫ

• НК-клетки

ГУМОРАЛЬНЫЙ

- СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА**
- ЛИЗОЦИМ**
- ЛАКТОФЕРРИН**
- КАТИОННЫЕ БЕЛКИ**
- КАТЕПСИН G**
- БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ**
- ИНТЕРФЕРОНЫ**

**ПРИОБРЕТЁННЫЙ
ИММУНИТЕТ**

КЛЕТОЧНЫЙ

Т-лимфоциты:

- Т-хелперы,
- Т-эфффекторы
(ЦТЛ – Т-киллеры,
Т_{ГЗТ}-клетки)

ГУМОРАЛЬНЫЙ

АНТИТЕЛА

(IgG, IgA, IgM, IgE, IgD)

ФАКТОРЫ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА

- 1) Внешние барьеры;
- 2) Внутренние барьеры;
- 3) Клеточные;
- 4) Гуморальные

Внешние барьеры

кожа и слизистые оболочки (барьерная функция; слущивание поверхностных слоёв эпителия; движение наружу ресничек мерцательного эпителия верхних дыхательных путей; кислая реакция секретов потовых и сальных желез, содержащих молочную, жирные кислоты, нормальное значение рН кожи 5,5, что подавляет размножение бактерий; кислотность желудочного сока [у устьев обкладочных клеток рН составляет 1-2 единицы, в желудочном соке (в зависимости от уровня кислотопродуцирующей функции) – 3-6 и более] и т.д.);

Внутренние барьеры

- лимфатические узлы, лимфатические сосуды;
- гисто-гематические барьеры (препятствуют проникновению микробов из крови в глаз, репродуктивную систему (плацентарный барьер), головной мозг (гемато-энцефалический барьер));
- мембраны клеток являются барьером для посторонних частиц и молекул.

Нормальная микрофлора организма

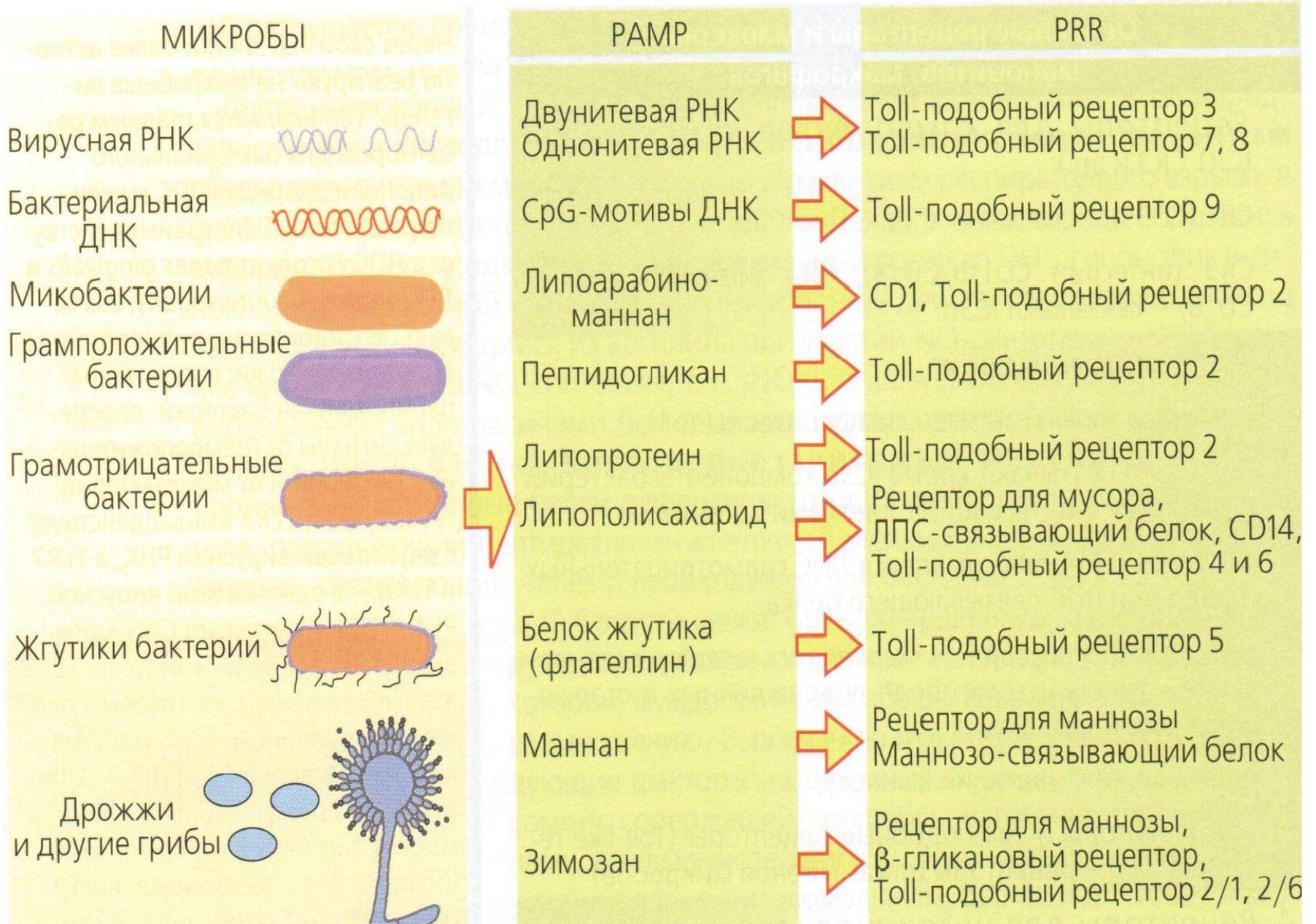
(включающая непатогенные и условно-патогенные микроорганизмы)

- 1) участвует в созревании и функционировании лимфоидной (иммунной) системы (гнотобионты при введении непатогенных бактерий гибнут);
- 2) обеспечивает **колонизационную резистентность** – то есть предупреждает заселение организма хозяина посторонними микроорганизмами за счёт: а) блокирования рецепторов клеток слизистых от адгезинов патогенных микробов (нормальная микрофлора формирует экологический барьер на поверхности слизистых оболочек), б) продукции бактерицидных веществ: лизоцима (например, *Lactobacillus fermentum*), органических кислот (например, лактобактерии и бифидобактерии создавая в кишечнике кислую среду, препятствуют размножению гнилостной и газообразующей микрофлоры), бактериоцинов – антибиотикоподобных веществ, подавляющих размножение других бактерий (например, *E. coli* образуют колицины, *Lactobacillus* sp. образуют лактоцины).

НК – клетки (Natural killers)

факторы врождённого иммунитета

- **Дифференцируются из общей лимфоидной клетки предшественника**
- **Составляют 2 - 15% всех мононуклеарных клеток крови, в тканях локализованы в печени (большинство), красной пульпе селезёнки, слизистых оболочках особенно репродуктивных органов**
- **Маркерные молекулы CD16 и CD56**
- **Цитотоксичность в отношении клеток-мишеней с помощью перфорин-гранзимового механизма**
- **Не формируют клеток иммунологической памяти**



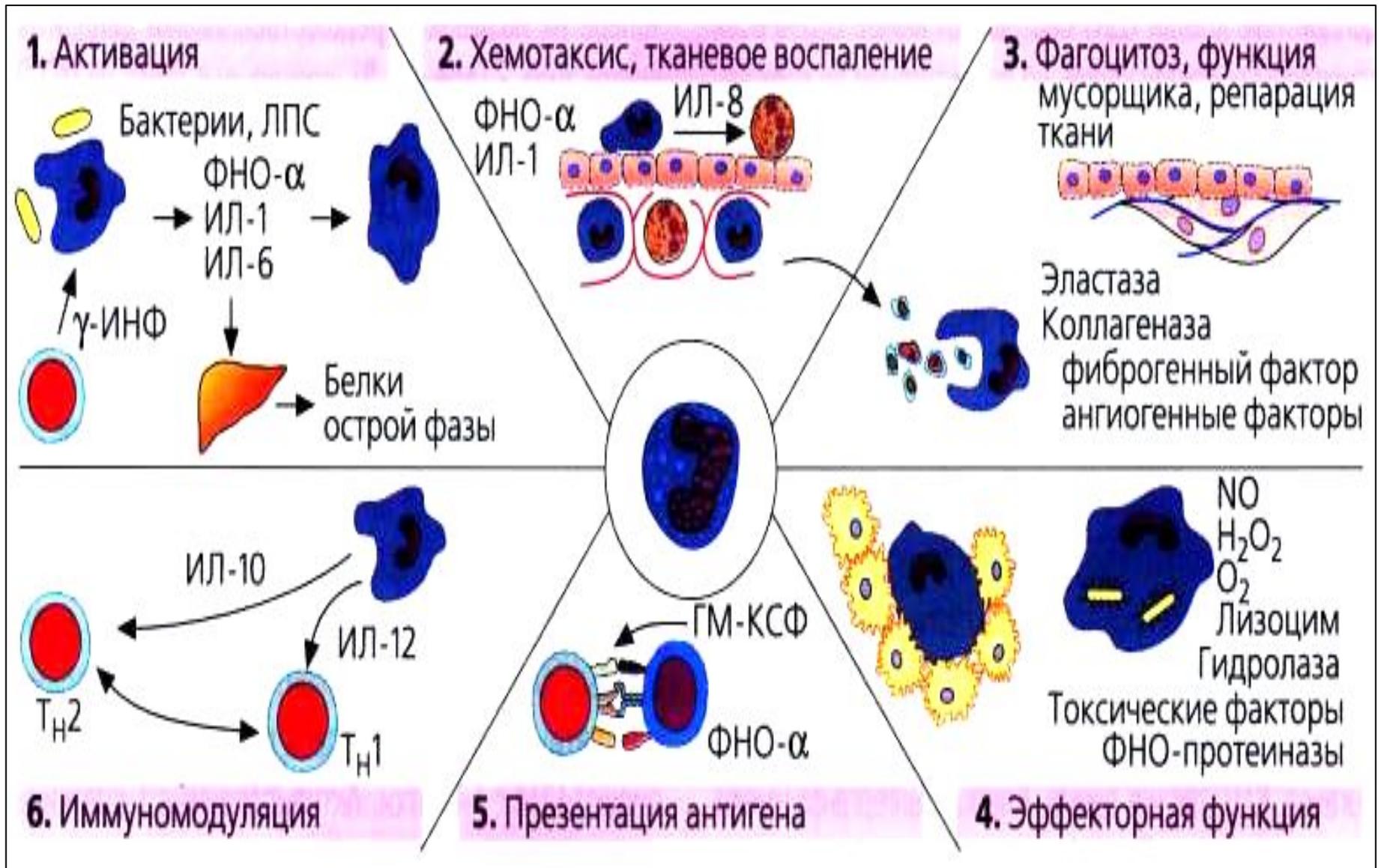
Фагоцитоз: 1) завершённый и 2) незавершённый

При незавершённом фагоцитозе факультативные и облигатные внутриклеточные паразиты не только сохраняют жизнеспособность, но даже размножаются внутри фагоцитов, а также становятся недоступными для действия антибиотиков и химиопрепаратов.

Основные механизмы незавершённости фагоцитоза и персистенции микробов:

- блокада слияния фагосом и лизосом (у токсоплазм, микоплазм, вирусов гриппа);
- резистентность к действию бактерицидных факторов лизосом (стафилококки, стрептококки группы А, гонококки);
- способность микроорганизмов быстро покидать фагосомы и находиться в цитоплазме (риккетсии).

ФУНКЦИИ ФАГОЦИТОВ



Макрофаги выполняют функции:

- Фагоцитоз (поглощение и уничтожение),
- Презентация антигена (Аг-представляющая),
- Секреторная функция – макрофаги продуцируют цитокины: ИЛ-1, 3, 6, 8, 10, 15, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), α - и β -интерфероны, простагландины, лейкотриены, факторы комплемента, ферменты.

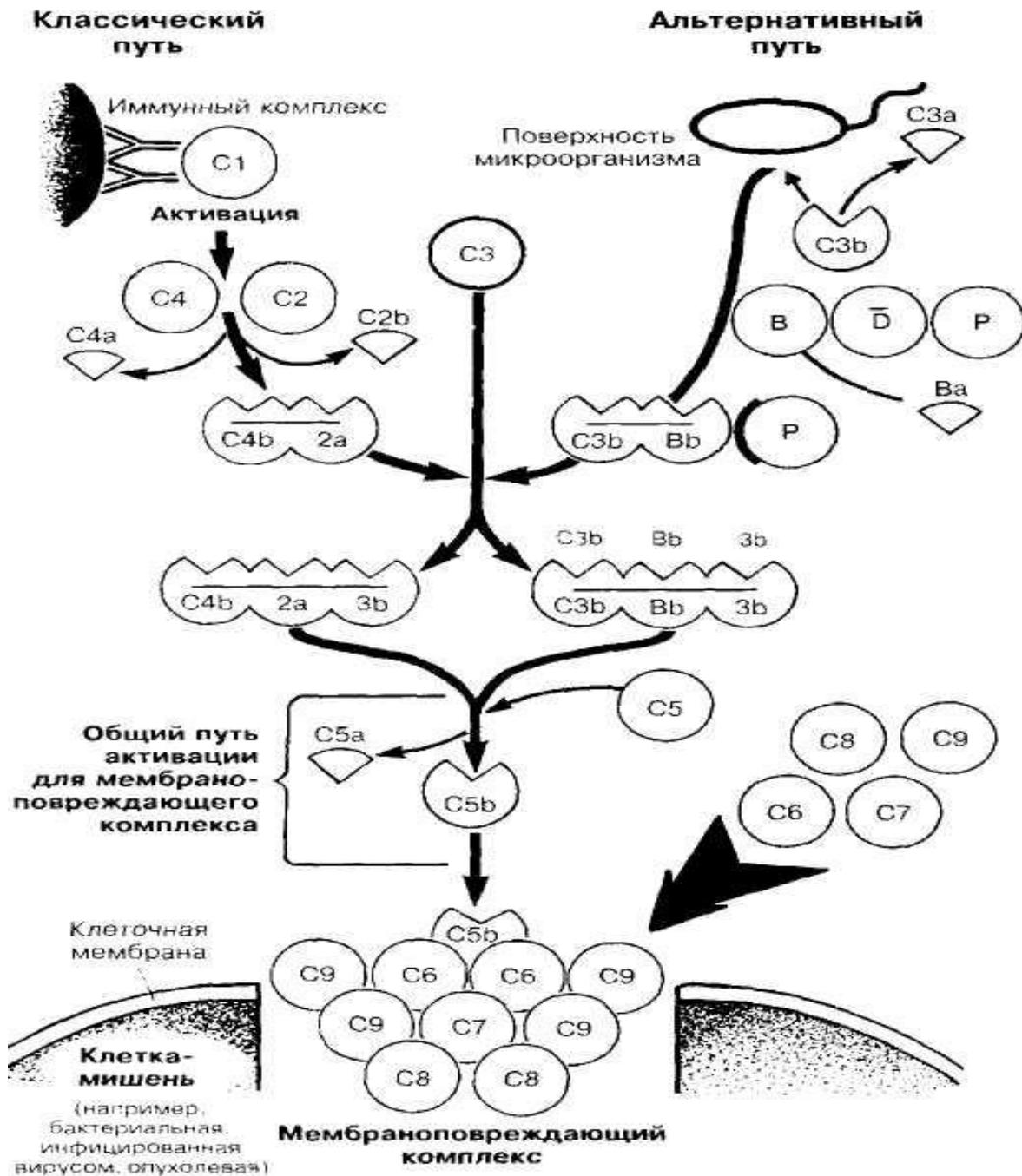
Гуморальные факторы врождённого иммунитета

- Комплемент
- Лактопероксидаза
- Лизоцим
- Белки острой фазы
- Интерферон (неспецифическая
антивирусная активность)

КОМПЛЕМЕНТОМ (C1-9) называют сложную систему белков сыворотки крови (более 20), обладающих ферментативной активностью. В условиях физиологической нормы компоненты комплемента находятся в неактивной форме. Активация системы комплемента протекает классическим, альтернативным и лектиновым путями в виде цепной реакции (каскада реакций). При этом каждый предыдущий компонент каскада активизирует несколько последующих за счёт их ферментативного расщепления. В результате активации образуется Мембрано-Атакующий Комплекс (МАК) – C5b-C9, формирующий поры в клетке-мишени, что приводит к её лизису.

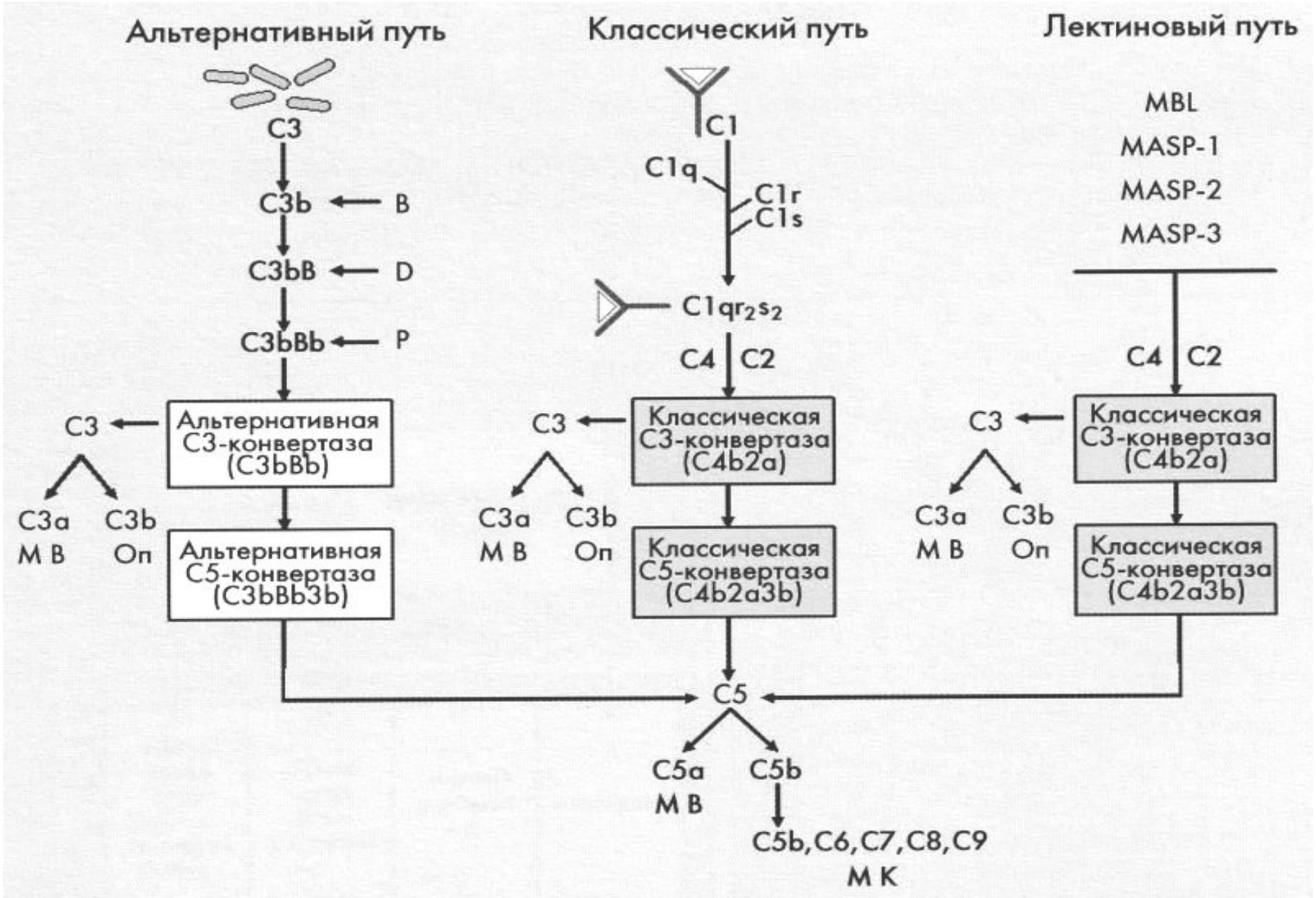
Функции компонентов комплемента

Функции	Обозначения
Связывание с комплексом Аг–АТ	C1q
Связывание с мембраной бактерий и опсонизация к фагоцитозу	C4b C3b
Протеазы, активирующие другие компоненты системы путём расщепления	C1r C1s C2b Bb D
Медиаторы воспаления (дегрануляция тучных клеток, сосудистые реакции)	C5a C3a C4a
Комплекс мембраноатакующих белков (перфорация мембраны клеток–мишеней)	C5b C6 C7 C8 C9
Рц для белков комплемента на клетках организма	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Комплементрегулирующие белки (ингибиторы активации, блокаторы активности)	C1inh C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59



АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕ- МЕНТА

КАСКАДНЫЙ МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА



СИСТЕМА ЛАКТОПЕРОКСИДАЗЫ включает 3 компонента:

- **ЛП** (фермент лактопероксидаза – гемсодержащий катионный белок) обнаружена во внешних секретах: слюне, слёзной жидкости, грудном молоке.
- **Ион тиоцианата (SCN⁻)** является “вездесущим” ионом организма человека. Он образуется в результате детоксикации цианидов в печени и почках.
- **Перекись водорода** – это наименее стабильный компонент системы. Наиболее вероятным эндогенным источником перекиси водорода являются полиморфно-ядерные лейкоциты, а в кишечнике, по-видимому, лактобациллам.

Неспецифическое антимикробное (бактерицидное) действие системы лактопероксидазы проявляется в том, что продукт лактопероксидазной реакции – ион гипотиоцианата (OSCN⁻) – окисляет сульфгидрильные группы белковых компонентов бактериальной клетки. Это приводит к изменению электрохимического состояния её оболочки, нарушению жизненно важных процессов обмена веществ, в частности гликолиза, и в конечном итоге к гибели микробов.

- Антимикробное действие системы лактопероксидазы выявлено в отношении стрептококков, стафилококков, псевдомонад, молочно-кислых бактерий, эшерихий, шигелл, сальмонелл. Среди стрептококков оральной микрофлоры, находящейся в постоянном контакте со слюной, содержащей систему ЛП, обнаружены штаммы, резистентные к её действию.

ЛИЗОЦИМ – фермент расщепляющий

1-4 β -гликозидные связи между N-ацетилглюкозамином и N-ацетилмурамовой кислотой пептидогликана клеточной стенки бактерий

- В норме содержится во всех биологических жидкостях (за исключением мочи и ликвора)
- В физиологических концентрациях эффективен против грамположительных бактерий

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ – обладают антимикробным действием, способствуют фагоцитозу, активации комплемента, защищают ткани от повреждения в воспалительном очаге. Белки острой фазы образуются в печени, их выработку стимулируют цитокины ИЛ-1, 6, α -ФНО.

- **С-реактивный белок** (СРБ - получил название благодаря способности связываться с С-полисахаридом *Streptococcus pneumoniae*) - СРБ взаимодействует с полисахаридами клеточной стенки бактерий, грибов и активирует комплемент, который лизирует микробы или их опсонизирует; СРБ присоединяется к фосфатидилхолину (ФЛ ЦПМ), например, нейтрофилов усиливая фагоцитоз; СРБ подавляет продукцию супероксиданиона и ферментов фагоцитами, таким образом защищая ткани от повреждения.

- **Церуллоплазмин** – белок, связывающий медь, бактериостатическое действие
- **Белки связывающие железо** – трансферрин, гаптоглобин, гемопексин, в результате при дефиците железа скорость размножения бактерий резко уменьшается; **Сывороточный Р-амилоид** (активирует комплемент)
- **Сывороточный А-амилоид** (по химической природе является липопротеином, хемоаттрактант для нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов – повышен при туберкулёзе, ревматоидном артрите);
- **Ингибиторы протеаз** – антитрипсин, антихимотрипсин, макроглобулин – препятствуют повреждению тканей протеазами гранулоцитов в очаге воспаления, при воспалении концентрация увеличивается в 2-3 раза;
- **Факторы свёртывания крови** - фибриноген и фактор фон Виллебранда – препятствуют распространению инфекции в результате образования сгустков в сосудах зоны воспаления.

Таблица 39. Некоторые защитные и другие биологически активные факторы, присутствующие в грудном молоке

Фактор	Функция
Секреторный иммуноглобулин А	Защищает эпителий кишечника от антигенов в полости кишечника и может активно стимулировать иммунную систему новорожденного
Лактоферрин	Конкурирует с бактериями за железо
Лизозим	Антибактериальный фермент: осуществляет лизис клеточных стенок
Бифидус-фактор	Стимулирует молочнокислые бактерии, такие, как бифидобактерии в толстой кишке
Макрофаги	Поглощают бактерии
Лимфоциты	Выделяют иммуноглобулины (В-клетки) и лимфокины (Т-клетки)
Ингибиторы протеазы	Тормозят переработку биологически активных белков в молоке
Комплемент	Помогает в лизисе бактерий
Интерферон	Противовирусный фактор
Олигосахариды	Ингибиторы склеивания бактерий с эпителием
Белки, связывающие В12 и фолат	Конкурируют с бактериями за эти витамины
Антистафилококковый фактор	Липид с антистафилококковым действием
Антилямблиозный фактор	Липид с антилямблиозным действием
Трофические факторы	Ускоряют развитие кишечника
Липаза, стимулируемая солями желчных кислот	Улучшает расщепление жиров у новорожденного
Докозагексазеновая и арахидоновая кислоты	Составляющие клеточных мембран в ткани головного мозга и нервной ткани
Антиоксиданты	Защищают от разрушения свободных

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ:

- АНТИМИКРОБНЫЙ ИММУНИТЕТ
- АНТИТОКСИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ
- ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУНИТЕТ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (АЛЛЕРГИЯ)
- АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

- **Гиперчувствительность** -
специфическая нежелательная
повышенная реакция на Аг(аллерген),
приводящая к развитию
патологических изменений в
организме.
- **Аллергия** - (от греч. *allos* – другой,
ergon - действие) – специфическая
повышенная чувствительность к
антигенам (аллергенам) в результате
неадекватной реакции иммунной
системы, *опосредованная IgE*.
- **Атопия** — IgE–опосредованная аллергия.

АЛЛЕРГЕН – антиген, вызывающий развитие реакции гиперчувствительности

- **Инфекционные** – Аг бактерий, вирусов, грибов, простейших.
- **Ингаляционные аллергены:**
 - а) растительного происхождения, например, пыльца растений, вызывает поллиноз в виде ринита, конъюнктивита и бронхоспазма;
 - б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.);
 - в) бытовые аллергены (пыль и др.).
- **Пищевые аллергены** – яйца, молоко, сыр, мясо, орехи, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки, смеси.
- **Лекарственные аллергены** – антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКТГ, ТСГ), сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др.
- **Промышленные** – полимеры, пестициды, металлы, др.

Аллергия (от греч *allos* - другой) -• специфическая повышенная чувствительность к антигенам (аллергенам), в результате неадекватной реакции иммунной системы

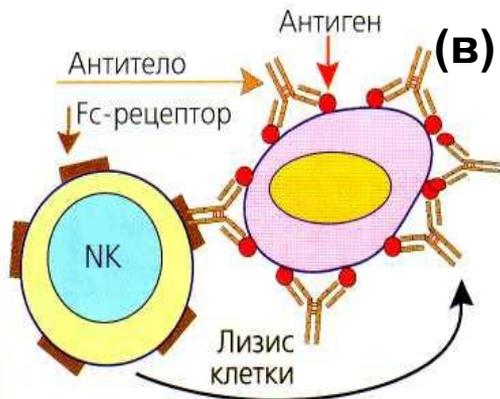
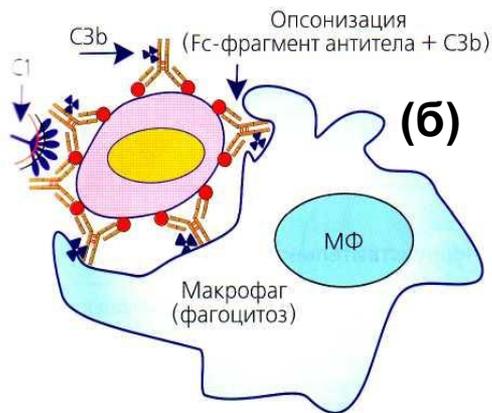
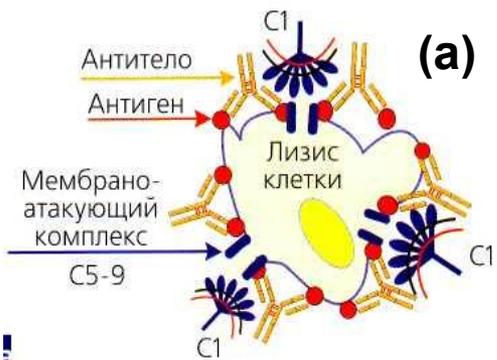
- Аллергия может проявляться по типу гиперчувствительности немедленного типа и гиперчувствительности замедленного типа.
- **Гиперчувствительность немедленного типа** - гиперчувствительность, обусловленная антителами (IgE, IgG, IgM) против аллергенов.
- Развивается через несколько минут или часов после воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки.
- Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов.

К ГНТ относятся I, II и III типы гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу):

- I тип - анафилактический, обусловленный действием IgE;
- II тип - цитотоксический, обусловленный действием IgG, IgM;
- III тип - иммунокомплексный, развивающийся при образовании иммунного комплекса IgG, IgM с антигенами.

Гиперчувствительность замедленного типа относится к IV типу .

- Обусловлена взаимодействием антигена (аллергена) с макрофагами и TH1 -лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет.
- Развивается через 1-3 сут после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани, в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами



II тип — цитотоксический.

Антиген, расположенный на клетке, «узнается» антителами классов IgG, IgM.

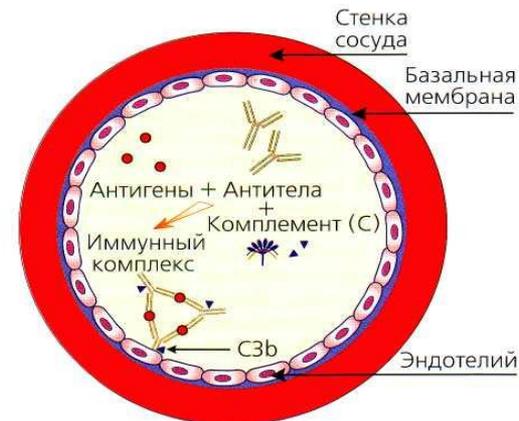
При взаимодействии типа клетка-антиген-антитело происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям:

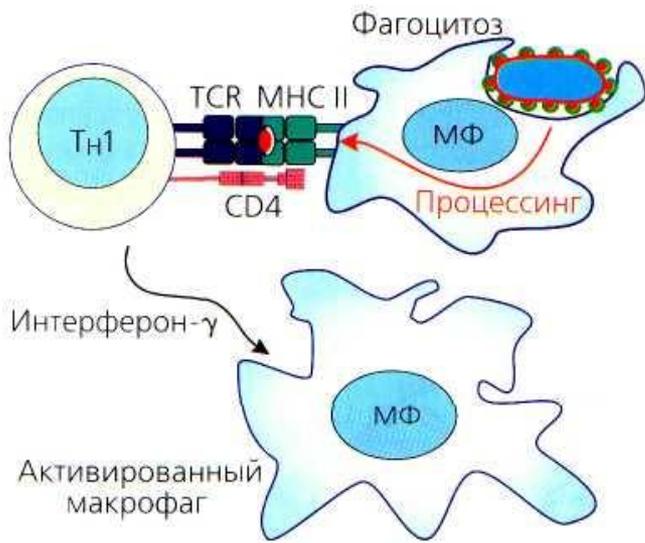
- комплементзависимый цитолиз (а);
- фагоцитоз (б);
- антителозависимая клеточная цитотоксичность (в)

III тип — иммунокомплексный.

Антитела классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, которые активируют комплемент.

При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т. е. структурах, имеющих Fc-рецепторы.

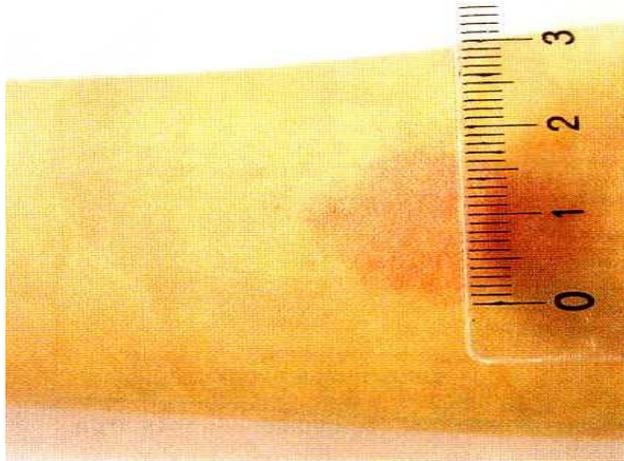




IV тип - гиперчувствительность замедленного типа

Обусловлен взаимодействием антигена с макрофагами и ТН1 -лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет.

- Развивается через 1-3 сут после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами.
- ГЗТ вызывается CD4+ Т-лимфоцитами (субпопуляция ТН1) и CD8+ Т-лимфоцитами, которые секретируют цитокины (ИФН-γ), активирующие макрофаги, и индуцируют воспаление (ФНО).
- При некоторых нарушениях CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты непосредственно убивают клетку-мишень, несущую комплекс МНГ I + антиген (аллерген).



Иммунологическая толерантность

- - отсутствие иммунного ответа при наличии в организме антигенов (толерогенов), доступных лимфоцитам.
- Наиболее толерогенными являются растворимые антигены, т. к. не вызывают у макрофагов (АПК) экспрессию соответствующих стимулирующих молекул для иммунного ответа.
- **Естественная иммунологическая толерантность** (син. ауто толерантность) - толерантность к антигенам (аутоантигенам) собственных тканей и клеток.
- Она обусловлена отрицательной селекцией аутореактивных клонов лимфоцитов.
- Толерантность к собственным антигенам организма развивается в процессе онтогенеза за счет уничтожения аутореактивных клонов лимфоцитов.
- Т-лимфоциты подвергаются отрицательной селекции в тимусе, а большинство В-лимфоцитов - в костном мозге.
- При травме, длительной инфекции эти антигены опадают в кровь и вызывают иммунный ответ против антигенов «забарьерного органа».

- **Искусственная иммунологическая толерантность** возможна при введении чужеродных антигенов плоду или сразу после рождения (т. е. в период «иммунологической незрелости»), при разрушении или подавлении иммунной системы в результате облучения, введения цитотоксических агентов и др.
- **Иммунологическая толерантность развивается по следующим направлениям:**
- **делеция клона лимфоцитов**, связавших антиген своими рецепторами и (вместо активации) погибающих в результате сигнала на апоптоз;
- **анергия клона лимфоцитов** из-за отсутствия активации лимфоцитов, связавших антиген своими Т- или В-клеточными рецепторами.

Типы гиперчувствительности и соответствующие им аллергические и некоторые инфекционные болезни

Тип гиперчувствительности	Болезни
I тип (анафилактический)	Анафилактический шок, атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит и конъюнктивит, поллиноз, крапивница, ангиоэдема, пищевая и инсектная аллергия
II тип (цитотоксический)	Лекарственная аллергия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая болезнь новорожденных при резус-несовместимости, гломерулонефрит (повреждение базальной мембраны почечных клубочков)
III тип (иммунокомплексный)	Сывороточная болезнь, экзогенный аллергический альвеолит, реакция Артюса
IV тип (гиперчувствительность замедленного типа)	Контактный дерматит, контактный конъюнктивит, бруцеллез, туберкулез, лепра, листериоз, лейшманиоз, токсоплазмоз, кандидоз.

Особенности противогрибкового иммунитета

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

1) **Факторы клеточного иммунитета** (как врожденного, так и приобретенного) составляет основу противовирусного иммунитета:

- NK-клетки
- ЦТЛ (цитотоксические лимфоциты)

Осуществляют уничтожение **вирус-инфицированных клеток** с помощью: 1) перфорин-гранзимового механизма и 2) путем индукции их апоптоза.

2) **Факторы приобретенного гуморального иммунитета** (антитела), взаимодействуют с **внеклеточными вирусами**, нарушая прикрепление вирусов и генерализацию вирусной инфекции:

- нарушают их адгезию к чувствительным клеткам (блокируют начальный этап инфекционного процесса);
 - ***slgA*** – фактор гуморального приобретенного местного иммунитета во входных воротах инфекций
- образуя иммунные комплексы, делают вирусы доступными для фагоцитоза

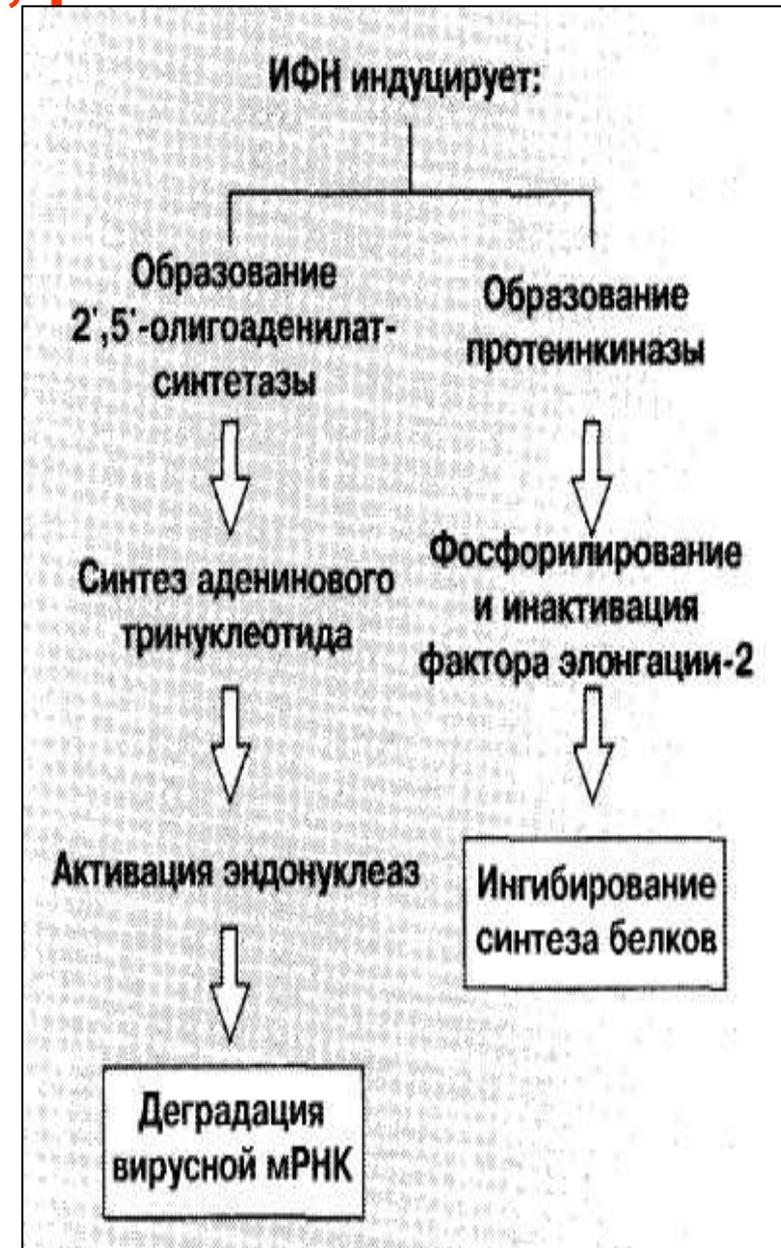
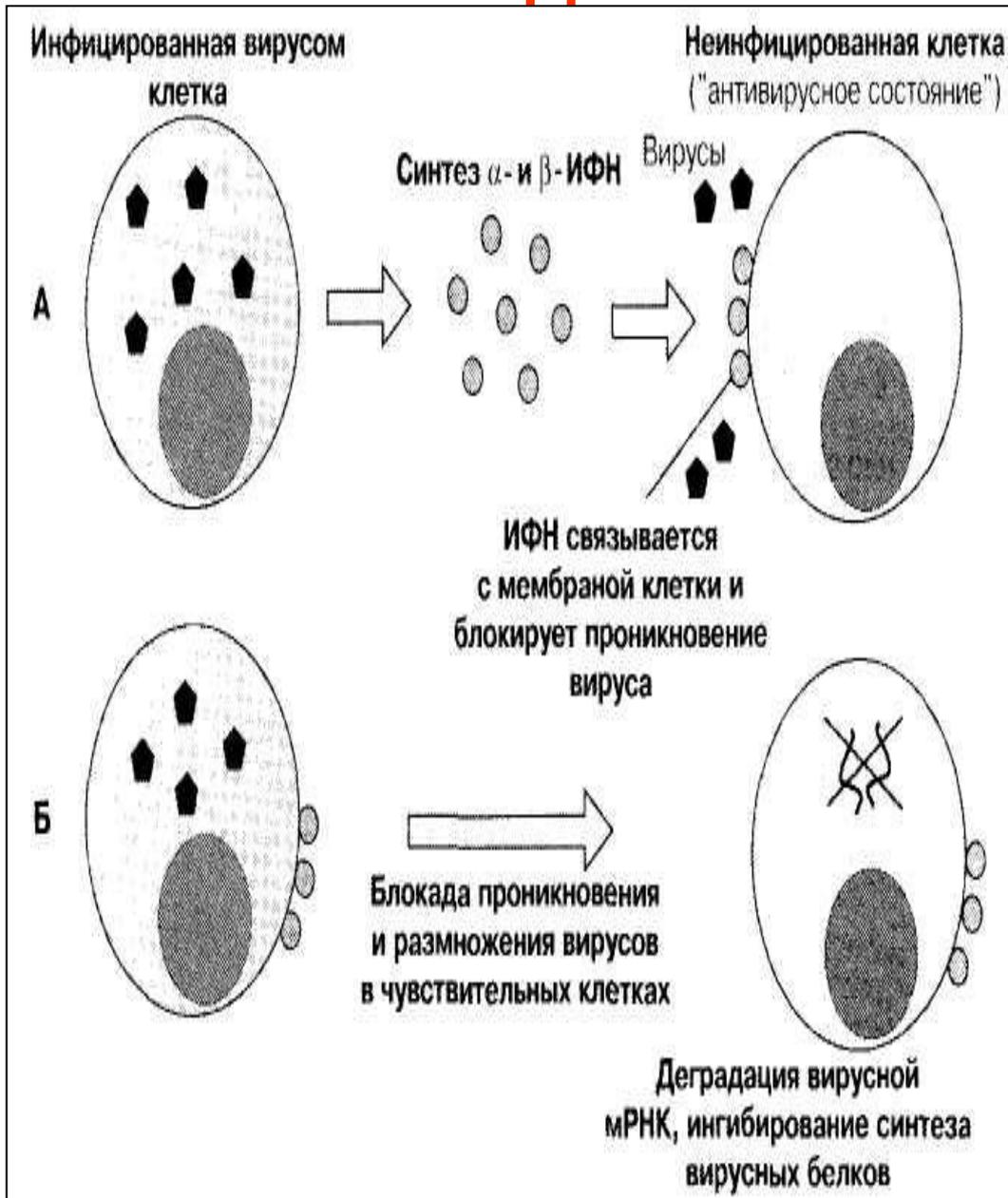
3) **Факторы гуморального врожденного иммунитета**

- Интерфероны

Интерфероны

- **Различают три вида интерферонов (ИФ): α -ИФ, β -ИФ, γ -ИФ:**
 - **α -ИФ – лейкоцитарный (продуцируется макрофагами),**
 - **β -ИФ – фибробластный (продуцируется фибробластами),**
 - **γ -ИФ – иммунный (продуцируется Т-хелперами 1-го типа).**
- **Интерфероны не действуют непосредственно на вирусы ни на внеклеточный, ни на внутриклеточный.**
- **Антивирусное действие интерферонов связано с повышением активности ряда ферментов клетки-мишени.**
- **Для интерферонов характерна видовая специфичность (в отношении вирусов человека эффективны человеческие интерфероны)**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ α -, β -ИНТЕРФЕРОНОВ



Особенности иммунитета при протозойных инвазиях

- Гуморальные факторы определяют напряженность иммунитета, когда возбудитель находится в крови – при малярии, трипаносомозах.
- Клеточные факторы превалируют при размножении паразитов в тканях.
- В антипротозойном иммунитете участвуют **эозинофилы**, которые привлекаются хемотаксическими продуктами паразитов. Эозинофилы имеют на поверхности Fc-рецепторы и поэтому могут связываться с антителами, опсонизирующими паразитов. При этом эозинофилы выделяют цитотоксины (например, основной белок эозинофилов, катионные белки, пероксидаза).

- Простейшие в процессе эволюции выработали множество механизмов уклонения от иммунологического надзора хозяина:
 - африканские трипаносомы характеризуются антигенной изменчивостью в течение жизненного цикла при паразитировании у одного хозяина;
 - для лейшманий, токсоплазм, трипаносом характерен незавершенный фагоцитоз, причем паразиты размножаются в фагоцитах и недоступны для факторов иммунитета и лекарств.
- Выраженная антигенная изменчивость простейших даже в течение одного жизненного цикла, низкая эффективность гуморальных и клеточных механизмов элиминации возбудителей не позволили до сих пор создать ни одной эффективной вакцины против них.
- Иммунитет при протозойных инвазиях, как правило, носит «нестерильный» характер, то есть обеспечивается латентным персистированием паразитов.

Особенности противоглистного иммунитета

- Ведущую роль в осуществлении иммунной защиты макроорганизма от глистной инвазии играют **эозинофилы**, которые осуществляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Эти клетки «распознают» паразитов, «отмеченных» **специфическими IgE или IgA**. Активированный эозинофил, дегранулируя, выделяет ряд токсических субстанций (ферменты, белковые токсины), губительно действующих на гельминты.
- Антигены гельминта, связываясь также с рецепторными комплексами **тучных клеток** слизистой оболочки, вызывают их дегрануляцию. Экскретированные биологически активные соединения вызывают интенсивную **перистальтику**, удаляющую паразита или его останки из просвета кишки.
- Эозинофилы и тучные клетки синтезируют **цитокины и липидные медиаторы**, потенцирующие воспалительную реакцию в месте внедрения гельминта. Глистная инвазия сопровождается аллергизацией, в основном, по типу ГЗТ.

Противоопухолевый иммунитет

- Особенности ПОИ связаны с низкой иммуногенностью раковых клеток. Эти клетки практически не отличаются от нормальных. Специфический антигенный «репертуар» опухолевых клеток скуден. В число опухолеассоциированных антигенов входит группа раково-эмбриональных антигенов, продукты онкогенов, некоторые вирусные антигены и гиперэкспрессируемые нормальные белки.
- в 60-х годах XX в., Г. И. Абелев (в опытах на мышах) и Ю. С. Татаринев (при обследовании людей) обнаружили в сыворотке крови больных первичным раком печени эмбриональный вариант сывороточного альбумина — *альфа-фетопротейн (АФП)*. К настоящему моменту опухолеассоциированные антигены обнаружены и охарактеризованы для многих опухолей, и были даже клонированы их гены. Однако не все опухоли содержат специфические маркерные антигены, и не все маркеры обладают строгой тканевой специфичностью.
- В зависимости от природы выделяют вирусные, эмбриональные, нормальные гиперэкспрессируемые и мутантные антигены, ассоциируемые с опухолями.

- *Вирусные* опухольассоциированные антигены, по сути, являются белками онковирусов. *Эмбриональные* антигены в норме синтезируются в зародышевом периоде. Это, например, альфа-фетопротеин; хорионический гонадотропин (ХГЧ) в норме синтезируется в плаценте, а также при хориокарциноме и других опухолях. В меланоме в большом количестве синтезируется нормальный фермент тирозиназа.
- Опухольассоциированные антигены являются слабыми иммуногенами, хотя в отдельных случаях могут индуцировать реакцию цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров) и распознаваться в составе молекул МНС (HLA) I класса. Слабому иммунологическому распознаванию опухолевых клеток способствует отсутствие воспалительной реакции в месте онкогенеза, а также их иммуносупрессивная активность — биосинтез ряда «негативных» цитокинов (ТФР- β и др.), а также экранирование раковых клеток противоопухолевыми антителами. Направленные против опухольассоциированных антигенов специфические антитела, в сущности, не угнетают рост опухолей, а, наоборот, вызывают иммунодепрессию.

- 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.
- 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 ИС. Иммуносупрессивная химиотерапия также нередко сопровождается пролиферативными процессами. Поэтому в лечении опухолей нашли применение иммуномодуляторы (ИЛ, ИНФ), адъюванты (вакцина БЦЖ, мурамилдипептиды и др.).
- В последнее время получила распространение иммунодиагностика рака, которая основана на определении в сыворотке крови раковоэмбриональных и опухоль-ассоциированных антигенов. В настоящее время удается диагностировать некоторые формы рака печени, желудка, кишечника и др.

**Комбинация опухолевых маркеров согласно
предполагаемому виду злокачественного
заболевания**



- **Иммунологическая память – способность организма давать ускоренную иммунологическую реакцию на повторное введение антигена, то есть реагировать по типу вторичного иммунного ответа.**
- Иммунологическая память проявляется как в отношении гуморального, клеточного ответа, так и реакций гиперчувствительности, трансплантационного иммунитета.
- После первичного ответа на антиген в организме образуются долгоживущие Т- и В-клетки памяти, сохраняющие многие годы способность реагировать на повторное введение антигена, так как несут рецепторы к нему. Клетки памяти представляют собой ту часть Т- и В-лимфоцитов, которые прошли антигензависимую дифференцировку и прекратили деление после 2-3 циклов. При повторной встрече с тем же антигеном клетки памяти быстро превращаются в клетки-эффекторы. В-лимфоциты быстро трансформируются в плазматические клетки и вырабатывают антитела по вторичному типу.

Отличия в динамике образования иммуноглобулинов при иммунном ответе

- При первичном иммунном ответе латентный период (от контакта с антигеном до выработки антител) составляет 3-5 дней, а при вторичном иммунном ответе – несколько часов.
- Скорость синтеза, количество и аффинитет антител при вторичном ответе больше, чем при первичном.
- При вторичном иммунном ответе сразу синтезируются иммуноглобулины класса Ig G.
- Феномен иммунологической памяти используется при вакцинации, когда необходимо создать высокий уровень иммунитета и поддерживать его длительное время на этом уровне. Это осуществляют 2-3 кратными прививками при первичной вакцинации и ревакцинациях (периодические повторные прививки). Например, против дифтерии прививают ребенка на втором году жизни, в детском саду, школе, армии и так далее с интервалами 5 – 7 лет.

Клонально-селекционная теория

(Ф. Бернет, 1959, С. Тонегава, 1988)

Согласно теории, в организме предсуществуют клоны клеток, которые способны вырабатывать антитела на любые антигены. Попавший в организм антиген вызывает активацию «своего» клона лимфоцитов («селекция»), который избирательно размножается и вырабатывает специфические антитела. Если доза антигенов велика, то клон «своих» лимфоцитов элиминируется, устраняется из общей популяции организм теряет способность реагировать на свой антиген, то есть становится толерантным к нему. Таким образом формируется толерантность к собственным тканям в эмбриогенезе. Теория Ф. Бернета объясняет многие иммунологические реакции (антителообразование, гетерогенность антител, толерантность, иммунологическую память), однако не объясняет предсуществования клонов лимфоцитов, способных отвечать на любые антигены. Некоторую ясность в этот вопрос внес С. Тонегава, который обосновал с генетической точки зрения возможность образования специфических иммуноглобулинов ко всем мыслимым антигенам. Согласно теории в организме происходят рекомбинации, мутации генов, детерминирующих V-сегменты (вариабельные участки) цепей иммуноглобулинов, в результате образуются миллиарды вариантов генов, и соответственно миллиарды вариантов антител.

Основные положения клонально-селекционной теории Ф. Бернета

- В организме изначально присутствуют клоны клеток, несущие рецепторы ко всем возможным антигенам.
- Антиген является селективным фактором. Антиген при попадании в организм связывается с наиболее соответствующим ему (комплементарным) рецептором или антителом. Если связывание достаточно прочное, то этот клон вступает в пролиферацию и дифференцировку, поддерживая дальнейший иммунный ответ.
- Клоны клеток, способные реагировать с собственными тканями, элиминируются из организма еще в эмбриональном периоде.