

ИММУНОЛОГИЯ

Основные понятия

- **ИММУНИТЕТ** (лат. *immunitas*) — освобождение, избавление от чего-либо.
- **Иммунитет в биологии** — невосприимчивость, сопротивляемость организма к инфекционным агентам и чужеродным веществам, обладающим антигенными свойствами. Иммунные реакции возникают и на собственные клетки организма, измененные в антигенном отношении.

Теория «врожденного зачатка» XVII-XVIII вв.

Поскольку эти Овулы принадлежат к различным видам, постольку Чума никогда не породит Оспы, а Оспа не породит Кори. Тихо лежат Овулы, не давая потомства, пока не дождутся зачатия, и именно потому так редко возникают Болезни, если не придет Возбудитель, который служит как бы Мужским Началом и активным Толчком. И чаще всего множество Овул этой Болезни будут оплодотворены. И когда оплодотворит он их и породят они свой болезненный Плод, то наступит Конец им. И в том заключена Причина, почему ни один Человек не может быть поражен любой из этих Болезней больше, чем один раз.

Томас Фулер

История иммунологии

- **В 1796 году английский учёный Эдвард Дженнер (1749—1823) разработал способ искусственной иммунизации против оспы путём заражения человека коровьей оспой.**
- **Открытие Луи Пастера (1880) дало начало иммунологии как самостоятельной науке. Пастер обнаружил, что иммунизация кур старой холерной культурой создаёт у них устойчивость к заражению высоковирулентным возбудителем куриной холеры и сформулировал основной принцип создания вакцин, а также получил вакцины против сибирской язвы и против бешенства.**
- **Илья Ильич Мечников открыл феномен фагоцитоза (1887) и создал клеточную или фагоцитарную теорию иммунитета.**
- **Немецкий учёный Пауль Эрлих выдвинул гуморальную теорию иммунитета. С 1898 по 1899 год бельгийский учёный Жюль Борде и русский учёный Н. Н. Чистович обнаружили образование антител в ответ на введение чужеродных эритроцитов и сывороточных белков. Данное открытие положило начало неинфекционной иммунологии.**
- **В 1900 году австрийский иммунолог Карл Ландштейнер открыл группы крови человека. Он создал основу учения о тканевых изоантигенах.**

«Предисловие о докторах» к пьесе «Врач перед дилеммой»

- Следуя одной из самых плодотворных биологических фантазий Мечникова сэр Элмрот Райт обнаружил, что белые кровяные шарики, или фагоциты, которые атакуют и пожирают возбудителей наших болезней, делают это лишь в том случае, если мы для аппетита намажем этих возбудителей естественным соусом, который сэр Элмрот называл **опсонином** (от греч. *opsonein* – делать съедобным).

Бернард Шоу

Нобелевские лауреаты за работы по иммунологии



- Эмиль Беринг (Emil A. von Behring, 1854–1917, Германия) – Нобелевская премия 1901 г. за открытие антитоксинов, впоследствии антител, и серотерапию дифтерии. Это первая в истории Нобелевская премия.
- Роберт Кох (Robert Koch, 1843–1910, Германия) – Нобелевская премия 1905 г. за исследования по туберкулезу.
- Илья Ильич Мечников (1845–1916, Россия) – Нобелевская премия 1908 г. за открытие защитной роли фагоцитоза и клеточную теорию иммунитета. Пауль Эрлих (Paul Ehrlich, 1854–1915, Германия) – Нобелевская премия 1908 г. (совместно с И.И.Мечниковым) за гуморальную теорию иммунитета.
- Шарль Рише (Charles Richet, 1850–1935, Франция) – Нобелевская премия 1913 г. за работы по анафилаксии и открытие того, что иммунный ответ может не только защитить, но и повредить организм.
- Жюль Борде (Jules Bordet, 1870–1961, Бельгия) – Нобелевская премия 1919 г. за экспериментальные работы по комплементзависимому бактериолизу, специфическому гемолизу, за разработку метода фиксации комплемента для диагностики инфекционных болезней.

- Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner, 1868–1943, Австрия) – Нобелевская премия 1930 г. за открытие групп крови и фундаментальную книгу Специфичность серологических реакций (The Specificity of Serologic Reactions). Сам К.Ландштейнер считал, что его главное дело жизни – не открытие групп крови, а исследования реакции антигена с антителом.
- Макс Тэйлер (Max Theiler, 1899–1972, ЮАР, Англия, США) – Нобелевская премия 1951 г. за создание вакцины против желтой лихорадки.
- Дэниэль Бовэ (Daniel Bovet, 1907–1992, Швейцария) – Нобелевская премия 1957 г. за открытие роли гистамина в патогенезе аллергических реакций и разработку антигистаминных фармакологических препаратов для лечения аллергических болезней. Кроме того, он разработал курареподобные релаксанты, транквилизаторы и ряд анестетиков.



- Фрэнк Вернет (F. Macfarlane Burnet, 1899–1985, Австралия) и Питер Медавар (Peter B. Medawar, 1915–1987, Великобритания) – Нобелевская премия 1960 г. за исследования по искусственной индукции иммунологической толерантности.
- Родни Портер (Rodney R. Porter, 1917–1985, Великобритания) и Джеральд Эдельман (Gerald M. Edelman, 1929, США) – Нобелевская премия 1972 г. за установление химической структуры молекул антител.
- Розалин Ялоу (Rosalyn Yalow, 1921) – Нобелевская премия 1977 г. за разработку конкурентного радиоиммунологического анализа, позволившего определять нано- и пикограммовые количества пептидных гормонов.
- Бару Бенацераф (Baruj Benacerraf, 1920, США), Жан Доссе (Jean Dausset, 1916–2009, Франция) и Джордж Д. Снелл (George D. Snell, 1903–1996, США) – Нобелевская премия 1980 г. за открытие генов и структур поверхности клеток главного комплекса гистосовместимости.

- Нильс Йерне (Niels K. Jerne, 1911–1994, Великобритания) – Нобелевская премия 1984 г. за разработку теории идиотипических сетей. Кроме того, Н.Йерне разработал метод количественного подсчета антителообразующих клеток. Именно Н.Йерне является первым, кому принадлежит самая фундаментальная и по сей день основная идея иммунологии – идея клональности лимфоцитов, следовательно, клональности любого иммунного ответа.
- Георг Кёлер (Georges F. Kohler, 1946–1995, Германия) и Цезарь Мильштейн (Cesar Milstein, 1927–2002, Великобритания) – Нобелевская премия 1984 г. за разработку революционного биотехнологического метода – получения гибридом и моноклональных антител.
- Сузуму Тонегавы (Susumu Tonegawa, 1939, Япония) – Нобелевская премия 1987 г. за работы по молекулярной биологии генов иммуноглобулинов и раскрытие механизмов, обеспечивающих разнообразие антигенсвязывающих участков молекул антител – рекомбинацию ДНК в соматических клетках (лимфоцитах).

- Питер Догерти (Peter Doherty, 1940, США) и Рольф Цинкернагель (Rolf Zinkernagel, 1944, Швейцария) – Нобелевская премия 1996 г. за открытие двойного распознавания в иммунологии – природной функции молекул главного комплекса гистосовместимости.
- Стенли Прусинер (Stanley Prusiner, 1942, США) – Нобелевская премия 1997 г. за открытие прионов – возбудителей инфекций нового типа, не похожих на известные ранее медицине. К прионным инфекциям относят возбудителей губчатого энцефалита – бешенства коров, заразного и для человека, в том числе по пищевым путям, всколыхнувшего Европу в 1996–1997 гг. Его первые публикации на эту тему были сделаны в 1982 г.

- Леланд Хартвелл (Leland Hartwall, 1939, США), Тим Хант (Tim Hunt, 1943, Великобритания), Пол Нерс (Paul Nurse, 1949, Великобритания) – Нобелевская премия 2001 г. за исследования генов и их продуктов, контролирующих пролиферацию клеток. Хартвелл ввел понятие CDC – cell division cycle, оценил количество генов, обеспечивающих деление клетки как не менее 100 и идентифицировал стартовый ген (start), инициирующий переход клетки из фазы g₁ в фазу S. Нерс нашел гены, кодирующие ферменты киназы, обеспечивающие переход клетки в фазу митоза – М. Хант нашел в клетке белки – циклины, приводящие в активное состояние киназы Нерса (CDK – cyclin dependent kinase), каждой киназе – свой циклин. Эти открытия существенным образом способствовали пониманию того, что этиология и патогенез злокачественных опухолей есть проблемы повреждения системы генов CDC.

Основные понятия

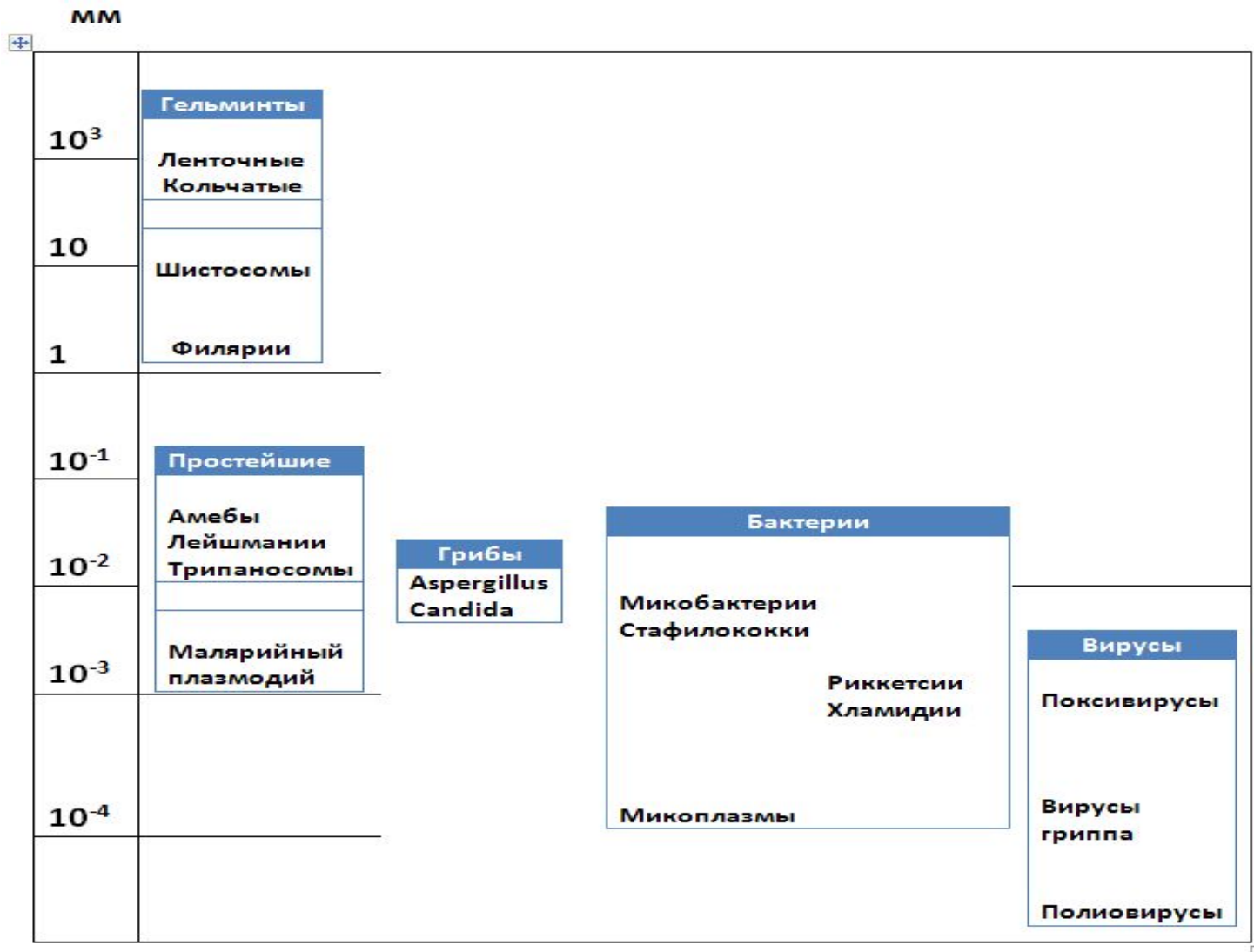
- Биологический смысл иммунитета — обеспечение генетической целостности организма на протяжении его индивидуальной жизни. Развитие иммунной системы обусловило возможность существования сложно организованных многоклеточных организмов.



Иммунная система защищает от патогенов четырех типов

Тип патогена	Представители	Заболевание
Внеклеточные бактерии, паразиты, грибы	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Trypanosoma brucei</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	Пневмония Столбняк Сонная болезнь Пневмония
Внутриклеточные бактерии, грибы	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Лепра Лейшманиоз Малярия
Вирусы (внутриклеточные)	Variola Influenza Varicella	Оспа Грипп Ветрянка
Паразитические черви (внеклеточные)	<i>Ascaris</i> <i>Schistosoma</i>	Аскаридоз Шистосомоз

Паразиты, атакующие организм человека



Основные понятия

- Иммуитет может быть врождённым (включая неспецифическую резистентность) и адаптивным (приобретённым, специфическим).
- Как врождённый, так и приобретённый иммуитет, зависят от способности иммунной системы отличать свои молекулы от чужих. В иммунологии под своими молекулами понимают те компоненты организма, которые иммунная система способна отличить от чужеродных. Напротив, чужими называют молекулы, которые распознаются как чужеродные.

Основные понятия

- Один из классов "чужих" молекул называют **антигенами** (от сокращения англ. **anti**body **gen**erators — «вызывающие антитела») и определяют как вещества, связываемые со специфическими иммунными рецепторами и вызывающие иммунный ответ.
- Отказ одного или нескольких компонентов иммунной системы может приводить к развитию иммунодефицитов и утрате способности к защите от инфекции. Расстройства регуляции в функционировании данной системы способствуют развитию аутоиммунных болезней, аллергий (на основе четырёх типов гиперчувствительности) и росту опухолей.

Врождённый иммунитет	Приобретённый иммунитет
Реакция неспецифична	Специфическая реакция, привязанная к конкретному антигену
Контакт с антигеном приводит к немедленной максимальной реакции	Между контактом с антигеном и максимальным ответом есть латентный период
Клеточные и гуморальные звенья	Клеточные и гуморальные звенья
Иммунологическая память не формируется	Контакт с антигеном вызывает иммунологическую память
Обнаруживается практически у всех форм жизни	Обнаружена только у некоторых организмов

Факторы неспецифической защиты

	Кожа	Кишечник	Легкие	Глаза/Нос
Механическое	Целостность кожи и эпителиальных барьеров			
	Постоянное движение воздуха или жидкости		Движение ресничек	Слезы/слизь
Химические	Жирные кислоты	Низкий pH		Ферменты (лизоцим)
		Ферменты		
	Антибактериальные пептиды			
Биологические	Нормальная микробиота			

Figure 2-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Клетки, обеспечивающие иммунную защиту

- **Врожденный иммунитет**
- **Фагоцитирующие клетки**: макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки
- **Нефагоцитирующие клетки**: тучные клетки, базофилы, эозинофилы и естественные киллеры (NK-клетки)
- **Приобретенный иммунитет**
- **Основные клетки**: Т- и В-лимфоциты
- **Вспомогательные клетки**: макрофаги, дендритные клетки

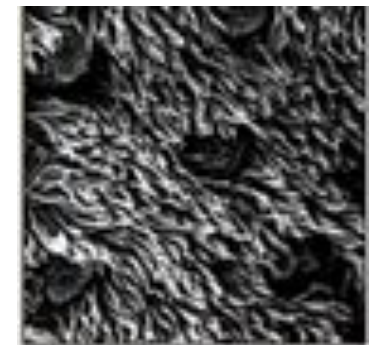
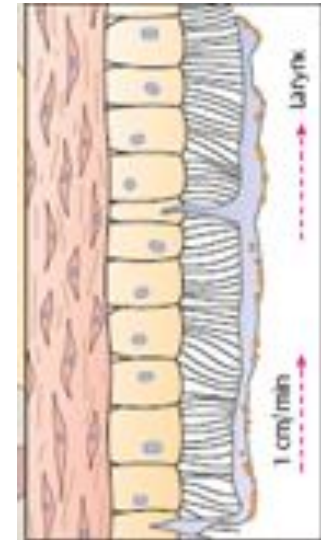
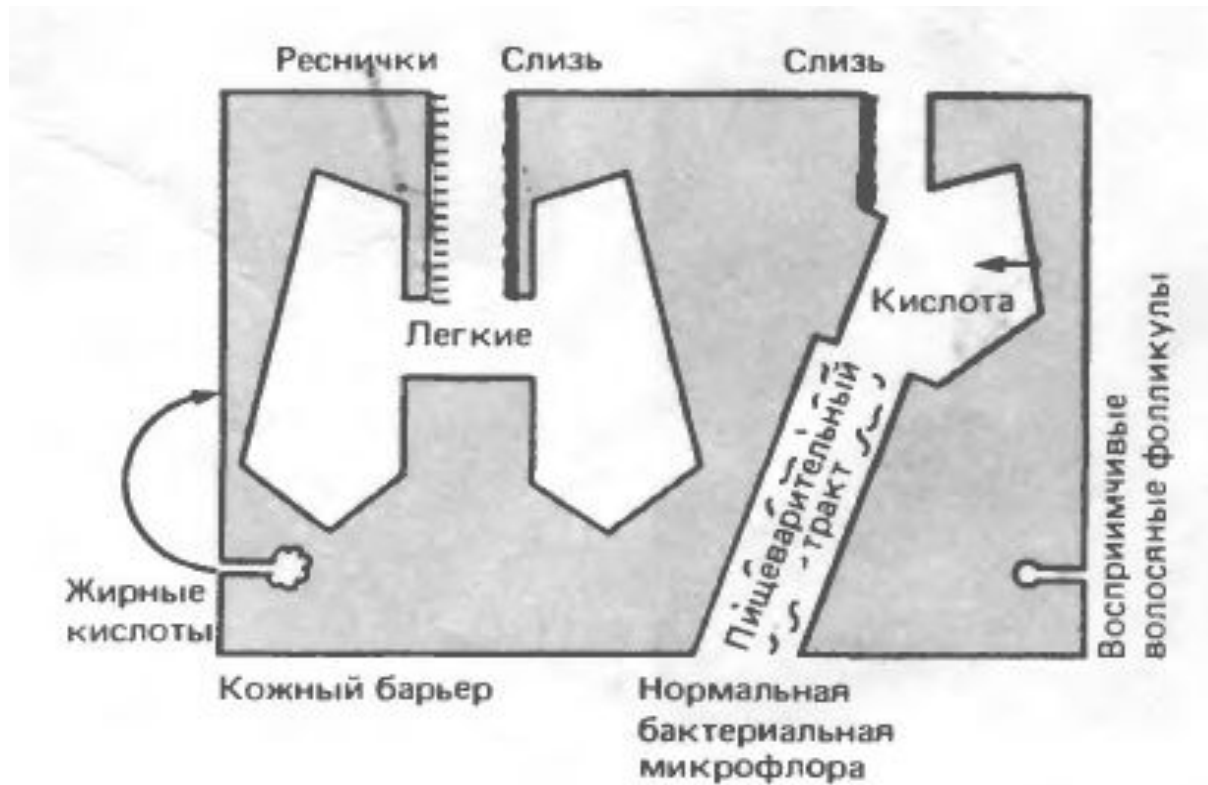
Основные понятия

- **АНТИГЕН (ANTIGEN)** является макромолекулой, содержащей чужеродную или собственную информацию, которая представляет собой основу для запуска специфического иммунного ответа; с другой стороны, антиген может служить для исследователей иммунобиологическим маркёром. Общее число различных антигенов оценивается в число 10^{18} .
- **ИММУНОГЛОБУЛИН (IMMUNOGLOBULIN)** - это один из типов молекул иммунной системы. Антитела и антигенраспознающие рецепторы могут связывать соответствующие антигены.

Основные понятия

- **ЛИМФОЦИТЫ (LYMPHOCYTES)** являются главными клетками иммунной системы. По существу, иммунная система - это иерархическая совокупность лимфоидных клеток (10^{13}). Существуют Т- и В-лимфоциты. Остальные клетки (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки и др.) также участвуют во многих иммунных процессах. Иммунная система выполняет несколько функций. *Стратегической функцией* является реализация генетической программы индивидуального развития организма от рождения до смерти в условиях чужеродного окружения.

МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА



МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА

- Естественные барьеры: кожа, мерцательный эпителий слизистых, слюнные и потовые железы, пищеварительные ферменты и др.
- Нормальная микробиологическая оболочка тела (сапрофиты кожи и слизистых).
- Печень (система цитохрома P450).
- Система комплемента.
- Неспецифический фагоцитоз.
- Интерфероны, НК-клетки, NKT-клетки, gdT-клетки.
- Острофазная реакция.
- Провоспалительные цитокины.
- Естественные антитела.
- Toll-подобные рецепторы.
- Противомикробные пептиды (дефензины, кателицидины).