

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

*Посвящается 30-летию биологического факультета  
Самарского государственного университета*

**М.М. Серых, О.Н. Макурина, А.М. Петров,  
Г.Л. Рыгов, С.В. Симак**

# **ОБЩАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ**

**Учебное пособие**

Под редакцией профессора М.М. Серых

*Допущено УМО университетов России в качестве учебного пособия  
и рекомендовано для использования при подготовке студентов  
по специальности «Биология»*

Издательство «Самарский университет»  
2000

*Печатается по решению редакционно-издательского совета  
Самарского государственного университета*

**М.М. Серых, О.Н. Макурина, А.М. Петров, Г.Л. Рыгов, С.В. Симак.**  
Общая и экологическая иммунология: Учебное пособие / Под ред. проф.  
**М.М. Серых.** Самара: Изд-во «Самарский университет», 2000. 175 с.

ISBN 5-230-06186-3

В учебном пособии изложена краткая история возникновения и развития иммунологии, дана характеристика факторов естественной резистенции и специфического иммунитета, структуры и свойств антигенов и антител, морфофункциональных особенностей органов иммунной системы, генетического контроля иммунного ответа; обобщены современные представления о филогенезе и онтогенезе иммунитета, иммунологии репродукции, трансплантационном иммунитете, аллергии, иммунодефицитах, экологической иммунологии, регуляции иммунного ответа; рассматриваются возможные пути повышения резистентности человека и животных.

Учебное пособие предназначено для студентов специальности «Биология» государственных университетов и биологических специальностей других вузов.

**Рецензенты:** академик Российской академии естественных наук и Российской экологической академии, д-р биол. наук, проф. **Г.С. Розенберг** (директор института экологии Волжского бассейна РАН);

доцент кафедры клеточной физиологии и иммунологии Международного Биотехнологического центра МГУ им. М.В. Ломоносова, канд. биол. наук **И.А.Кондратьева**

С  $\frac{1910000000-051}{6К4(03)-2000}$  03-2000

ISBN 5-230-06186-3

© Коллектив авторов, 2000.

© Изд-во «Самарский университет», 2000.

## ВВЕДЕНИЕ

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

*Под резистентностью понимают устойчивость организма к действию физических, химических и биологических агентов, способных вызвать патологическое состояние.*

Перевод терминов «резистентность» и «иммунитет» идентичен (невосприимчивость, устойчивость к чему-либо). Но под иммунитетом чаще понимают устойчивость живых организмов к воздействию биологических факторов, способ защиты внутреннего постоянства организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетически чужеродной информации (Р.В. Петров, 1976).

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

Растениям, бактериям, вирусам, простейшим, грибам присуща только конституциональная система резистентности. У беспозвоночных и позвоночных в дополнение к конституциональной появилась фагоцитарная защита - фагоцитоз чужеродных агентов с участием нейтрофилов и макрофагов.

Конституциональные факторы и фагоцитирующие клетки принято называть неспецифическими факторами защиты, факторами естественной резистентности или неспецифического иммунитета. С.Н. Румянцев, характеризуя конституциональную систему резистентности, использует термин конституциональный иммунитет (С.Н. Румянцев, 1983). Однако Д.В. Стефани и Ю.Е. Вельтицев (1996) считают, что в этом случае термин иммунитет оказался неправомерным.

Неспецифические факторы защиты действуют практически всегда и с одинаковой силой против всех чужеродных агентов микробной и немикробной природы и передаются по наследству, так как они обусловлены врожденными биологическими особенностями, присущими данному виду живых организмов.

У позвоночных животных неспецифическая система резистентности дополнена мощной лимфоидной специфической системой резистентности (специфического иммунитета), достигшей наибольшего развития у теплокровных, внутренняя среда которых благоприятна не только для собственных клеток. Специфический иммунитет является приобретенным и не передается по наследству (рис. 1).

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

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

*Раздел медицины, изучающий патологию человека и животных, связанную с нарушением функций иммунной системы, их профилактикой, диагностикой и лечением, называют клинической иммунологией.*

В последние годы в иммунологии появилось новое направление - экологическая иммунология, которая изучает влияние химических, физических и биологических факторов внешней среды, в том числе антропогенного характера, на иммунную систему человека и животных.

В предлагаемом читателям учебном пособии основное внимание уделяется вопросам общей (преимущественно неинфекционной) иммунологии и некоторым вопросам экологической иммунологии, предусмотрен-

ным учебной программой для биологических специальностей государственных университетов.

Отзывы, замечания и предложения читателей будут с благодарностью приняты авторами.

Естественная резистентность  
(врожденный иммунитет)

Специфический  
приобретенный иммунитет



**Рис. 1. Механизмы защиты организма от инфекционных микроорганизмов и других чужеродных веществ (Г. Т. Сухих, 1997)**

## 1. ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИИ

Зарождение и становление иммунологии прошло длительный путь, в котором можно выделить два больших периода (Т.И. Ульянкина, 1994).

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

Второй период зарождения в 80-е годы XIX в. экспериментальной и теоретической иммунологии, завершившийся во второе десятилетие XX в. формированием классической, так называемой инфекционной иммунологии.

В третьем десятилетии XX в. положено начало современному периоду развития иммунологии - периоду трансформации инфекционной иммунологии в науку о сохранении биологической индивидуальности.

Самые ранние памятники древних культур свидетельствуют о том, что уже в начале своего социального развития человечество встретилось с опустошающими последствиями эпидемий. Так, хроники древних египетских царств повествуют о нашествиях мора и чумы. Нередко болезнь рассматривали как наказание за какое-то нарушение племенных табу или за прегрешения против богов. Однако народной медициной издавна отмечено явление стойкой невосприимчивости к повторному заражению после перенесенных тяжелых инфекций, таких как чума, оспа, скарлатина, брюшной тиф и др. Это явление описал в 430 г. до н.э. историк Фукидид: "Больше всего страдание и смерть щадят тех, кто уже оправился от болезни. Они знакомы с болезнью и уже не боятся ее, ибо знают, что чума никогда не поражает человека дважды, по крайней мере смертельно" (цит. по А.М. Сильверстайн, 1984). Древним цивилизациям была известна и врожденная (в том числе видовая) резистентность людей и животных к некоторым инфекционным заболеваниям. Например, человек невосприимчив к чуме собак, куриной холере, домашние животные - к сифилису, кори и другим заболеваниям человека. Таким образом, уже в древности возникло представление как о врожденных, так и о приобретенных защитных реакциях.

Со временем устойчивость к повторному заражению стали называть словом иммунитет, от латинского *immunitas*, что в Древнем Риме означало освобождение гражданина от некоторой повинности или службы. В средневековой Европе (IX - XV вв.) термином иммунитет обозначали привилегии избранных феодалов на обладание правами политической власти над населением их владений, а в наши дни под дипломатическим иммунитетом понимают неприкосновенность иностранных дипломатов и неподвластность их суду государства, в котором они аккредитованы.

Самые первые представления об иммунитете, основанные на наблюдениях и клиническом опыте врачей Древней Греции, формировались в рамках общей философии природы и универсальных теоретических представлений о здоровье и болезни. Натурфилософские концепции болезней и иммунитета, исходящие из абстрактного знания о здоровье как гармоничном сочетании физиологических (внутренних) факторов с экологическими (внешними), в том числе и космическими, факторами, сохранялись в медицине до последней трети XIX века, хотя попытки теоретического обоснования приобретенного иммунитета предпринимались и ранее. Так, уже в IX в. мусульманский врач Разес дал четкое описание клиники оспы, дифференцировал ее от кори и других инфекционных заболеваний и утверждал, что выздоровление от оспы вызывает длительный иммунитет. При этом он предложил одну из первых теорий иммунитета - теорию изгнания "избытка влаги" из крови, свойственного, по его мнению, крови молодых. Разес полагал, что разрыв оспенных пустул с истечением жидкости это тот механизм, который освобождает тело от излишка влаги в крови. Именно изгнанием избытка влаги у молодых при первом заражении и высушиванием крови у стариков Разес объяснял невозможность заболевания оспой при повторном заражении.

Сторонниками концепции "изгнания" путем разрыва пустул на коже при заболевании оспой, кроме Разеса (изгнание влаги), были в XVI в. итальянский врач Д.Фракасторо (изгнание остатков менструальной крови матери), в 1707 г. - английский врач Д.Дрейк (изгнание вредного вещества, вызывающего болезнь).

Натуральная оспа раньше других была определена клинически, пожизненный иммунитет после нее не вызывал сомнений, а распространение оспы носило характер пандемий: с XV в. - в Западной Европе, в XVI в. - в Центральной и Южной Америке, в XVIII в. - в Северной Америке и Австралии. В XVIII в. в Западной Европе ежегодно оспой заболело 12-15 млн. человек, из них погибало 20-25% взрослого населения и 55% детского.

Именно в это время начинается новый этап в изучении оспы - разработка учения о контагиозности оспы и иммунологических методов борьбы с ней.

Еще в древности было замечено, что при единичных случаях заражения оспа протекает легче, чем во время эпидемий, но при этом возникает стойкая невосприимчивость к повторному заражению. Это, возможно, и привело в различных странах к идее искусственного заражения людей, после которого они заболели более легкой формой оспы с появлением последующего иммунитета к заражению натуральной оспой во время эпидемии. Приемы оспопрививания - инокуляции или вариоляции (от латинского *variola* - оспа) - были различные: вкладывание в нос кусочка материи (или ваты) с завернутыми в него сухими или смоченными

теплой водой оспяными струпьями (в Китае), втирание содержимого оспенных пустул в кожу плеча (в Индии), в надрезы кожи между пальцами (в Африке), детям клали под мышки смазанные оспенным гноем монеты (в России).

Народные методы оспопрививания и их усовершенствование врачами не имели всеобщего значения из-за риска вызвать различные осложнения и даже эпидемию оспы. Однако часто повторяющиеся пандемии оспы и введение прививок материалом от пораженного оспой больного в качестве профилактического средства в XVIII в. снова вызвали интерес к природе и механизмам приобретенного иммунитета, особенно после опубликования английским врачом Э.Дженнером в 1798 г. сообщения о более эффективной и безопасной противооспенной вакцине (от латинского *vaccus* - корова), получаемой из пустул при коровьей оспе.

Предохранительное свойство коровьей оспы было известно врачам Англии и Германии задолго до Э. Дженнера. Однако именно он за 30 лет работы изучил и обобщил все известные ему случаи заболевания человека коровьей оспой и убедился в эффективности создаваемого коровьей оспой иммунитета у человека. Э. Дженнер успешно превратил народное наблюдение в область научного эксперимента и в общедоступный метод противооспенных прививок - вакцинацию, используя в качестве вакцины ослабленный возбудитель коровьей оспы. Но ни до, ни после разработки этого метода теория процесса не была осмыслена, открытие Э. Дженнера не оказало заметного влияния на дальнейший прогресс иммунологии, так как в течение почти всего последующего столетия по отношению к другим инфекционным болезням не было сделано серьезных шагов по их профилактике.

Рождение иммунологии как науки произошло во времена Л. Пастера. В 1857-1861 гг. Л. Пастер доказал участие микроорганизмов в процессах гниения, а также невозможность спонтанного зарождения микробов. Ему принадлежит окончательное формирование представлений о наличии специфического возбудителя в каждом инфекционном процессе. В 1879 г. Л. Пастер открыл эффект аттенуации (от латинского *attenuo* - ослаблять, смягчать), то есть ослабления культуры куриной холеры при увеличении промежутка времени между ее пересевами. Его сообщение в 1880 г. о возможности профилактической иммунизации против куриной холеры вакциной, полученной на основе ослабленной культуры возбудителя, знаменовало возникновение научной иммунологии. В последующие десятилетия по мере обнаружения новых возбудителей каждый из них становился объектом интенсивных исследований с целью получения вакцины для предотвращения той болезни, которую он вызывает.

Л. Пастер обнаружил аналогию ослабленного штамма куриной холеры с оспенной вакциной Э.Дженнера в отношении их способности вызывать легкую форму болезни и иммунитет к последующему заражению со-



ответствующим возбудителем. В связи с этим и в знак признательности к заслугам Э.Дженнера Л.Пастер предложил воспользоваться дженнеровским термином *вакцина* для обозначения любого аттенуированного возбудителя, вызывающего доброкачественную форму болезни и обеспечивающего иммунитет к последующему заболеванию, а термином *вакцинация* для обозначения метода создания искусственного иммунитета.

Л.Пастеру принадлежит заслуга разработки вакцины против сибирской язвы с использованием при этом для ослабления возбудителя не только интервала культивирования, но и заданного температурного режима. Кроме того, Л.Пастеру совместно с Л.Тюье удалось получить вакцину против краснухи свиней с помощью пассажа культуры возбудителя через организм кроликов.

Л.Пастеру и его сотрудникам за несколько лет до открытия вирусов Д.И.Ивановским удалось успешно культивировать в живом организме вирус бешенства, разработать принципиально новую технику направленного изменения его патогенных свойств и создать вакцину против бешенства не только для профилактики, но и в качестве терапевтического средства.

Работами Л.Пастера в 80-90-х годах XIX в. была доказана осуществимость профилактической иммунизации для целого ряда инфекционных заболеваний. Некоторые же возбудители, позднее названные вирусами, существовавшими тогда методами выделить было невозможно. Но были известны и такие заболевания, как дифтерия и туберкулез, возбудители которых были выделены, их можно было вырастить и использовать для иммунизации, но это не обеспечивало защиты от инфекции, а иммунизация микробами типа холерного вибриона для профилактики холеры у человека оказалась малопригодной.

Э.Ру и А.Йерсен в 1888 г. выделили из надосадочной жидкости культур дифтерийной палочки растворимый токсин, который при введении экспериментальным животным вызывал всю картину дифтерии. В 1890 г. Э.Беринг и Китасато сообщили, что после иммунизации дифтерийным или столбнячным токсином в крови животных появляется ранее неизвестный фактор, способный нейтрализовать или разрушить токсин и тем самым предотвратить заболевание. Эту нейтрализующую активность можно было переносить сывороткой непривитым животным. Такой процесс получил название пассивной иммунизации. Вещество, которое вызывало обезвреживание токсина, получило название антитоксина, а сыворотка крови, содержащая антитоксин, антитоксической. Вскоре для обозначения этого нового класса веществ был введен более общий термин - антитело, а то, что вызывает образование этих антител, стали называть антигеном. За свои работы Э. Беринг в 1901 г. был удостоен первой Нобелевской премии по медицине.

Попытки использования антитоксинов при других инфекционных заболеваниях в то время успеха не имели. Не сбылись и надежды Р. Коха,

выделившего из жидкой части культуры туберкулезных бацилл туберкулин, который оказался неэффективным ни для профилактики, ни для лечения туберкулеза. Однако Р.Коху удалось разработать метод использования туберкулина для иммунодиагностики туберкулеза. За открытие возбудителя туберкулеза, изучение туберкулина и использование его в диагностике туберкулеза Р. Коху в 1905 г. была присуждена Нобелевская премия.

На рубеже XIX и XX столетий развернулась дискуссия между П. Эрлихом, основоположником гуморальной теории иммунитета, согласно которой основная роль в иммунологических механизмах защиты принадлежит антителам, комплементу и другим гуморальным факторам, и И.И. Мечниковым, который в 1882-1883 гг. предложил фагоцитарную (клеточную) теорию иммунитета. И.И. Мечников был первым, кто четко сформулировал представление о важной роли лейкоцитов в защите организма от инфекционных заболеваний, которая реализуется благодаря их способности к фагоцитозу (от греч. phagos - пожирающий, kytos - клетка).

Противоречия между клеточным и гуморальным иммунитетом впоследствии были практически сняты - П.Эрлиху и И.И.Мечникову в 1908 г. была присуждена Нобелевская премия, хотя противопоставление гуморального и клеточного иммунитета продолжалось еще многие годы.

И.И.Мечников в 1886 г. совместно с Н.Ф.Гамалеей организовал в Одессе первую в России (и вторую в мире) бактериологическую станцию для прививок против бешенства. С 1888 г. по приглашению Л.Пастера И.И.Мечников переехал в Париж, где работал зав. лабораторией до конца жизни.

В 1899 г. Ф.Я. Чистович установил возможность выработки антител не только против микроорганизмов, но и против, например, эритроцитов барана и чужеродной сыворотки крови, вводимых кроликам. Именно эта работа Ф.Я. Чистовича послужила отправной точкой к изучению тканевых антигенов разных видов, то есть к возникновению неинфекционной иммунологии.

В 1900 г. К. Ландштейнером были описаны четыре эритроцитарные группы крови человека: О, А, В и АВ. Возникла новая ветвь иммунологии, изучающая иммунологические различия организмов в пределах одного вида - учение о тканевых изоантигенах. Позднее в эритроцитах человека выявлено 14 изоантигенных систем, включающих более 70 различных антигенов. Помимо антигенных факторов, представленных на эритроцитах, в 50-е годы французский ученый Ж. Доссе открыл систему антигенов, представленных на лейкоцитах крови человека. В последующем эта система получила название HLA (по английски Human Leukocyte antigens - лейкоцитарная антигенная система человека). Уже известно около 100 антигенов (называемых трансплантационными), включенных в эту систему.

Изучение законов наследования породило новую отрасль - иммуногенетику, занимающуюся выявлением закономерностей наследования анти-

генной специфичности и роли генетических механизмов в осуществлении иммунных реакций.

К.Ландштейнер в 1930 г. за открытие групп крови был удостоен Нобелевской премии, а в 1980 г. этой же премии удостоены Б.Бенацераф, Ж.Доссе и Д.Снелл за работы в области изучения генетической системы, кодирующей основные поверхностные антигенные и рецепторные структуры клеток.

Поскольку антигены, относящиеся к разным генетическим системам изоантигенов (антигенов гистосовместимости), наследуются в большинстве случаев независимо, то число возможных антигенных сочетаний у одного индивидуума крайне велико и определяет антигенную уникальность каждого человека и каждого животного. Широкий набор антигенов гистосовместимости известен у мышей, крыс, овец, свиней, коров, кур.

Проблема антигенной индивидуальности приобрела особое значение в связи с трансплантацией органов и тканей. Уникальность человека по трансплантационным антигенам - главное препятствие на пути пересадки органов. Основная задача трансплантационной иммунологии - преодолеть трансплантационный иммунитет, как бы "обмануть" природу, то есть сделать неузнаваемым антиген пересаженного органа.

Идея о том, что иммунитет - основная причина несовместимости тканей при трансплантации, возникла не сразу. Лишь в 40-х годах было четко сформулировано, что процесс отторжения чужеродной ткани объясняется иммунологическими механизмами и полностью находится в пределах неинфекционной иммунологии.

Из работ, посвященных трансплантационному иммунитету, выросло принципиально новое направление - учение о иммунологической толерантности. Впервые предположение о том, что любой антиген, введенный в организм в течение определенного (критического) периода эмбрионального развития, будет потом восприниматься как свой и вызывать толерантность, в результате чего не сможет в дальнейшем активировать иммунную систему и не будет отторгаться, было высказано австралийскими учеными Ф.М. Бернетом и Ф. Феннером в 1949 г.

Предположения Ф.М. Бернета и Ф. Феннера о толерантности были подвергнуты экспериментальной проверке и подтверждены независимо друг от друга английскими учеными П. Медавара, Р. Биллинхемом, Л. Брентом (на мышах) и чехословацким ученым М. Гашеком (на курах) в 1953 г. За открытие приобретенной иммунологической толерантности Ф.М. Бернету и П. Медавара в 1960 г. была присуждена Нобелевская премия. Иммунологическая толерантность - это распознавание чужого и специфическая терпимость к нему, тогда как иммунитет - распознавание чужого и нетерпимость к нему (Р.В. Петров, 1982).

Помимо изучения антигенной структуры животных и человека и характера наследования этих структур иммуногенетика включает в себя и такой раздел, как генетика иммуноглобулинов (антител). До середины 60-х годов XX в. об этих белках знали немного. Известна была их высокая специфичность, проявляющаяся при нейтрализации антигена, причины которой, как и большого многообразия антител можно было лишь предполагать. Так, Л. Полинг и Ф. Гауровец считали, что антиген, проникший в организм, выступает в качестве матрицы, на которой достраивается активный центр антител. Н. Эрне обратил внимание на то, что в организме при нормальных условиях имеются антитела разной специфичности; проникший в организм антиген селективно стимулирует образование уже существующих антител данной специфичности. Концепция Н. Эрне была воспринята Ф. Бернетом и развита до клонально-селекционной теории образования антител. Согласно этой теории в организме существует огромное число клонов - семейств клеток, которые произошли от одной родоначальной клетки. Все клетки одного клона запрограммированы на образование антител только одной специфичности. Роль антигена заключается в избирательном стимулировании активного синтеза антител клетками одного из клонов.

В 1972 г. англичанин Р. Портер и американец Д. Эдельман были удостоены Нобелевской премии за исследования химической природы антител. Они показали, что молекула антител построена из разных полипептидных цепей - двух легких и двух тяжелых. При действии пептидгидролаз из молекулы антитела были получены два идентичных Fab - фрагмента, содержащих участки связывания антигена, и один Fc - фрагмент, обеспечивающий вторичную биологическую активность антигена.

Крупнейшими достижениями в иммунологии последних десятилетий являются формулирование представлений о существовании в организме человека и животных самостоятельной иммунной системы регуляции с ее центральными (костный мозг, тимус, сумка Фабрициуса) и периферическими (лимфатические узлы, селезенка и др.) органами иммунитета; выделение в иммунной системе двух независимых, но совместно функционирующих клеточных популяций: тимусзависимой (Т-лимфоциты) и тимуснезависимой (В-лимфоциты); выявление взаимодействия Т- и В-лимфоцитов с макрофагами и другими неспецифическими факторами защиты; открытие процессов перестройки генов при антигеннезависимой и антигензависимой дифференцировке лимфоцитов, многообразия эффекторных и регуляторных популяций лимфоцитов.

Современные достижения в иммунологии позволили Р.В. Петрову (1968-1982) высказать представление о том, что все иммунологические феномены являются следствием основной функции иммунитета - охраны

постоянства внутренней среды организма в течение жизни индивидуума от всего генетически чужеродного, независимо от экзогенного или эндогенного происхождения. В этом смысле Р.В. Петров рассматривает иммунитет как одну из сторон единого биологического закона охраны индивидуальности, а именно: наследственность охраняет ее в нисходящем ряду поколений, иммунитет - на протяжении индивидуальной жизни организма.

## 2. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

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

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

### 2.1. Факторы естественной резистентности

#### 2.1.1. Конституциональные факторы

Система наследственной конституциональной резистентности имеет общебиологическое значение, она действует у всех живых существ независимо от их таксономического положения: и у простейших организмов, и у растений, и у высших позвоночных.

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

*Конституциональная система резистентности представлена механическими и химическими факторами.*

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

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

странение вируса из инфицированного очага. Для противовирусной защиты большое значение имеет опосредованное взаимодействием ИФН с рецепторами, повышение активности в клетке-мишени двух ферментов:

1) протеинкиназы, фосфорилирующей иницирующий фактор синтеза белков (eIF<sub>2</sub>) эукариотов, что ведет к угнетению синтеза белков;

2) 2'5'-олигоденилатсинтетазы, которая катализирует синтез 2'5'-олигоденилатполимеров, активирующих эндонуклеазу, вызывающую деградацию мРНК и рРНК. В результате изменений процессов метаболизма в клетке, подвергшейся воздействию ИФН, нарушается прикрепление вируса к клетке, подавляется эндоцитоз, происходит ингибирование транскрипции и трансляции.

Антивирусным действием обладают все классы ИФН, однако у  $\gamma$ -ИФН оно менее значительно по сравнению с  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН. В то же время  $\gamma$ -ИФН вызывает более выраженный иммуномодулирующий эффект, участвуя тем самым в регуляции иммунного ответа.

Определены по крайней мере 13 генов (обладающих примерно 90% гомологией нуклеотидных последовательностей), кодирующих разные подтипы  $\alpha$ -ИФН, и по одному гену для  $\beta$ - и  $\gamma$ -ИФН. Гены для  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН у человека локализованы в коротком плече 9-й хромосомы, не имеют интронов и примерно на 30% гомологичны по нуклеотидной последовательности. Ген для  $\gamma$ -ИФН локализован в 12-й хромосоме и имеет 3 интрона.

В эволюционном плане  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН более близки друг к другу, чем к  $\gamma$ -ИФН (по аминокислотному составу).  $\gamma$ -ИФН располагает уникальным рецептором, в то время как  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН используют один и тот же рецептор.

У человека и животных механические и химические конституциональные факторы образуют комплексные барьеры против проникновения в организм чужеродных агентов. В частности, кожа и слизистые оболочки для антигенов, в том числе для микроорганизмов, являются не только механическим барьером, они имеют ряд механизмов для их уничтожения и удаления. Бактерицидность (т.е. способность убивать бактерии) кожи в значительной мере зависит от ее кислой среды, обусловленной молочной и жирными кислотами потовых и сальных желез. Бактерицидным действием обладает и соляная кислота желудочного сока. Слизь препятствует прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам и способствует их удалению (например, при чихании). Слезы, слюна, выделения верхних дыхательных путей, выполняя роль вымывающих факторов, содержат и бактерицидные компоненты - лизоцим и другие.

Однако естественная резистентность к возбудителям многих болезней зависит не только от наличия неспецифических конституциональных факторов защиты, но и от отсутствия в организме определенных условий для

проникновения в ткани и развития в них различных бактерий. Например, в сортах картофеля, устойчивых к фитофторозу, содержится недостаточно стерина, необходимых для возбудителя фитофтороза. К  $\beta$ -гемолизу (сфингомиелиназе), патогенному продукту стафилококков, иммунны эритроциты лошади и собаки, мембраны которых бедны сфингомиелином. Напротив, эритроциты коров и овец, богатые сфингомиелином, чувствительны к  $\beta$ -гемолизу. Разновидность возбудителя бруцеллеза (*Brucella abortus*), вызывающая его плацентарную форму, нуждается в углеводе эритроле ( $C_4H_{10}O_4$ ), обнаруженном в плаценте некоторых видов животных, но отсутствующим у них в прочих тканях. Такие животные, как свиньи, крупный и мелкий рогатый скот, восприимчивы к плацентарной форме бруцеллеза. В плацентах же других биологических видов (человек, крыса, кошка) эритрола нет, и поэтому у них *Brucella abortus* не может развиваться и способствовать возникновению плацентарной формы бруцеллеза. Естественная резистентность к сибирской язве у свиней и собак обусловлена, во-первых, факторами, препятствующими образованию капсул и размножению микробов, и, во-вторых, феноменом устойчивости к патогенному действию специфического токсина. У крыс имеется только первый фактор, поэтому у них сибирская язва не образует капсул, и возбудитель уничтожается фагоцитами. Однако вследствие отсутствия в организме второго фактора они беззащитны (в условиях эксперимента) к сибирской язве токсину.

Модификация утилизируемых структур также может обуславливать непригодность организма для жизни возбудителей болезни, вызывая тем самым состояние невосприимчивости. Например, на стадии обитания малярийного плазмодия в эритроцитах его ферментные системы гидролизуют нормальный гемоглобин (HbA) у человека до аминокислот, которые являются единственным источником аминокислот для синтеза собственных белков паразита. Замена всего лишь одной аминокислоты (глутаминовой) на другую (валин) в положении 6  $\beta$ -цепи гемоглобина серповидноклеточных эритроцитов (HbS) делает невозможным существование малярийного плазмодия в организме, создавая невосприимчивость к малярии вследствие неспособности ферментов паразита расщеплять модифицированный белок до аминокислот и невозможности в связи с этим существования его в организме. Такие мутации часто встречаются у аборигенов. Аналогичные мутации в восприимчивых органах в филогенезе и онтогенезе могут обусловить резистентность вида, породы, популяции животных и индивидуальную резистентность к различным возбудителям болезней. Антибиотики губительны для одних бактерий, но другие не чувствительны к ним. В частности, невосприимчивость некоторых бактерий к стрептомицину вызвана изменением аминокислотной последовательности рибосомного белка - мишени для этого антибиотика.



## 2.1.2. Система фагоцитов

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

*Фагоцитоз* специальная форма эндоцитоза, при которой поглощаются крупные частицы (микробы, клетки и др.). У простейших фагоцитоз это форма питания, при которой крупные частицы захватываются фагоцитами, затем попадают в лизосомы, где перевариваются и используются клеткой в качестве пищи. В многоклеточных организмах большинство клеток не способно поглощать крупные частицы. У высших животных фагоцитоз осуществляется только специфическими клетками (нейтрофилами и макрофагами), которые происходят от одной клетки-предшественника и защищают животных и человека от инфекции, поглощая вторгшиеся микроорганизмы, а также они утилизируют старые или поврежденные клетки или клеточные оболочки. Основными этапами фагоцитоза являются хемотаксис (прямая миграция лейкоцитов в очаг воспаления), адгезия (прилипание частиц к поверхности фагоцитов), постепенное погружение частицы в клетку с формированием в ней сначала фагосомы, а затем фаголизосомы (после слияния фагосомы с лизосомой), переваривание частиц и удаление "отходов".

Очаг воспаления может возникнуть под влиянием внешних (травмы, ожоги, инфекция) и внутренних (инфаркт ткани, отложение иммунных комплексов, злокачественные неоплазии) причин, следствием которых является вовлечение регуляторных систем (в том числе местных неспецифических) для восстановления нарушенного гомеостаза.

На начальных этапах воспалительного процесса активную роль играют эндотелиальные клетки малых артериол и посткапиллярных венул, участвуя в регуляции перехода плазмы и лейкоцитов из кровяного русла в область воспаления. Эндотелиальные клетки обладают рецепторами для гистамина, ацетилхолина, ИЛ-1, для адгезинов нейтрофилов и моноцитов; они способны выделять простаглицлин и релаксирующий фактор эндотелия (мощные сосудорасширяющие вещества), а также фактор активации тромбоцитов и другие вещества, играющие значительную роль в воспалении.

В зоне воспаления замедляется кровоток, расширяются кровеносные сосуды, происходит сокращение клеток эндотелия и нарушение контактов между ними, усиливается сосудистая проницаемость. В эндотелиальных клетках возникают изменения, сопровождающиеся усилением эндотелиально-лейкоцитарных взаимодействий. Эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла вблизи зоны воспаления приобретают способность

“ловить” близко проходящие лейкоциты и активировать их, после чего лейкоциты направляются через сосудистую стенку к месту расположения чужеродного агента.

Первыми из фагоцитов в зоне воспаления появляются полинуклеарные лейкоциты, преимущественно нейтрофилы, которые вначале прикрепляются к стенке посткапиллярных венул, а затем активно мигрируют по градиенту концентрации хемоаттрактантов (от лат. *Attrahere* - привлекать). Макрофаги появляются в зоне воспаления на более поздних стадиях процесса.

Хемоаттрактантами для фагоцитов могут быть N-формилпептиды бактериального происхождения, компоненты комплемента (C3a, C5a), лейкотриены, ИЛ-8, тромбоцитаактивирующий фактор, гистамин, серотонин, которые могут накапливаться в тканях и оказывать влияние на движение фагоцитов. За адгезивные свойства нейтрофилов и моноцитов отвечают их поверхностные рецепторы (интегрины и селектины). В том числе на поверхности фагоцитов имеются рецепторы к одному из компонентов комплемента (C3b), который, одновременно прикрепляясь и к поверхности фагоцита, и к поверхности бактерии, образует мостик между ними. Движение фагоцитов в очаге воспаления стимулируется хемоаттрактантами, которые взаимодействуют с рецепторами на поверхности мембраны лейкоцитов, индуцируют изменение потенциала мембраны и вызывают серию биохимических реакций в клетке, служащих сигналом для сокращения цитоскелета. Основу цитоскелета фагоцитов составляют белковые нити, включающие F-актин, который может полимеризоваться и взаимодействовать с миозином.

Фагоцитоз опосредуется активацией внутриклеточных метаболических процессов с выработкой высокоактивных в отношении микробов форм кислорода и азота, в том числе супероксидного аниона ( $O_2^-$ ), пероксида водорода ( $H_2O_2$ ), оксида азота (NO), а также разнообразных антимикробных субстанций (пептид-гидролаз, лизоцима, фосфатаз, миелопероксидазы и др.). Главным источником энергии у фагоцитов является гликоген. В активированных фагоцитах происходит “дыхательный взрыв” с резким (иногда в 50 раз) увеличением потребления кислорода. Источником водорода для синтеза пероксида водорода в фагоцитах служит НАДФН, генерируемый в гексозомонофосфатном шунте, в котором во время фагоцитоза используется до 30% метаболизируемой глюкозы.

Фагоциты принимают участие в реакциях как неспецифической защиты, так и специфического иммунитета. Приведем один из примеров проявления неспецифической реакции с участием фагоцитов. При попадании под кожу занозы происходит повреждение и инфицирование ткани, некроз клеток, в том числе тучных, в норме секретирующих биогенные амины гистамин, серотонин и другие биологически активные вещества. Выход гранул серотонина и гистамина из тучных клеток стимулирует синтез эн-

дотелиальными клетками простаглицина и других вазодилаторов, что ведет к расширению кровеносных сосудов и повышению проницаемости капилляров. В результате из крови в ткань проникает сначала плазма крови, вызывающая отек ткани, а затем мигрируют нейтрофилы (первая волна фагоцитов). В вышедшей из капилляров плазме крови в очаге воспаления возрастает активность пептид-гидролаз, которые активируют некоторые компоненты комплемента и кининогены (пептиды), обладающие повышенным воздействием на интактные тучные клетки, усиливая в них синтез и секрецию серотонина, гистамина, метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов, простаглицина  $D_2$ , тромбоксана и др.). В результате повышается проницаемость эндотелия капилляров и посткапиллярных венул, потенцируется воспалительная реакция, увеличивается поступление в очаг воспаления моноцитов, превращающихся в нем в макрофаги (вторая волна фагоцитов), обладающие мощным фагоцитозом. В результате воспалительной реакции последовательно происходит гиперемия, отечность ткани, утилизация микроорганизмов и поврежденных клеток, размягчение ткани вокруг занозы, нагноение, разрыв гнояника и удаление занозы вместе с гноем.

Функция фагоцитов может быть усилена путем их взаимодействия с компонентами комплемента и антителами, к которым на поверхности фагоцитов имеются рецепторы. Кроме того, макрофаги продуцируют растворимые белки - монокины, участвующие в регуляции иммунных реакций, а также другие биологически активные вещества.

### 2.1.3. Система комплемента

К неспецифическим факторам резистентности у животных и человека относится *система комплемента* - сложный комплекс белков, насчитывающий, включая регуляторные, около 20 компонентов, на долю которых приходится 10% белков сыворотки крови.

Комплемент получил свое название благодаря тому, что он комплементирует (дополняет) и усиливает действие антител и фагоцитов, защищая организм человека и животных от большинства бактериальных инфекций; он представляет собой систему каскадно действующих пептид-гидролаз, которые в норме являются малоактивными соединениями, но могут последовательно активироваться за счет отщепления или присоединения пептидных фрагментов - продукт одной реакции катализирует последующую. Конечный результат активации - сборка комплексов, атакующих мембраны, с образованием в них каналов, повышением проницаемости мембран для воды и ионов, что обуславливает гибель клетки.

Активация комплемента может происходить двумя основными путями: альтернативным - без участия антител и классическим - с участием антител.

**Альтернативный путь** является более древним. В его основе лежит способность некоторых микроорганизмов активировать С3-конвертазу (С3bBb) путем связывания ее на углеводных участках своей поверхностной мембраны, с последующей стабилизацией конвертазы белком пропердином. Стабилизируемая на мембране активная конвертаза расщепляет С3 - один из компонентов системы комплемента, содержащийся в крови в наибольшей концентрации, что ведет к цепной реакции активации других компонентов комплемента.

В результате образуются многочисленные продукты реакции, один из которых (С3b) закрепляется на поверхности микроорганизма. К С3b у фагоцитов нейтрофилов и макрофагов - имеются рецепторы, с помощью которых фагоциты взаимодействуют с микроорганизмами. Последующая активация других компонентов комплемента приводит к проникновению внутрь липидного бислоя активных молекул комплемента, их полимеризации, образованию "мембраноатакующего комплекса" (С5-С6-С7-С8-С9), формирующего трансмембранный канал, через который внутрь клетки поступают ионы натрия и вода, что ведет к лизису клетки.

**Классический путь** активации комплемента возник для усиления фагоцитоза в отношении микроорганизмов, которые не запускают альтернативный путь, т.е. не имеют на мембране полисахаридного участка связывания С3-конвертазы. При этом пути активация С3-конвертазы происходит после присоединения одного из компонентов комплемента (С1) к константному домену антитела (IgG или IgM), которое, помимо запуска последовательных реакций активации системы комплемента, специфически "узнает" микроорганизм, на мембране которого закрепляется продукт расщепления С3 (С3b), способствующий взаимодействию фагоцитов с микроорганизмом, с последующим фагоцитозом.

Следовательно, при классическом пути активации комплемента на микроорганизмы одновременно воздействуют и фагоциты, и антитела, которые специфически "узнают" антигены микроорганизмов и активируют систему комплемента, способствуя тем самым усилению фагоцитоза. При этом уничтожение атакуемой клетки происходит одновременно при участии и антител, и комплемента, и фагоцитов.

Однако помимо двух основных путей возможны и другие механизмы активации комплемента, так называемые неспецифические.

Например, при некоторых формах острой воспалительной реакции активация комплемента осуществляется пептид-гидролазами (пепсином, трипсином, калликреином, лизосомальными и бактериальными ферментами) на какой-либо из стадий от С1 до С5. В результате образуются С3а и С5а, обладающие свойствами анафилотоксинов, способные связываться с соответствующими рецепторами клеточных мембран, индуцируя тем самым высвобождение из тучных клеток и базофилов гистамина и других

медиаторов, стимулируя сокращение гладкой мускулатуры, секрецию лизосомальных ферментов и активируя фагоцитоз.

По мнению Р.В. Петрова (1982), механизмы защиты организма с участием неспецифических факторов не могут быть названы неспецифической иммунологической реактивностью, так как никакого специального реагирования при этом нет. Большинство неспецифических факторов выполняют свою функцию защиты организма от чужеродных биологических агентов наряду с выполнением других функций, без специфического реагирования только на эти антигены. Например, усиления непроницаемости кожи и слизистых оболочек, т.е. реагирования при попадании микробов, не происходит. Бактерицидность кожных секретов зависит от их кислотности и высвобождения за счет химических превращений гипeroxида водорода и не усиливается при микробном загрязнении. Кислотность желудочного сока не является реакцией на попадание микробов. Лизоцим также вырабатывается организмом для других целей - для регулирования проницаемости мембран и тканевых барьеров путем воздействия на полисахаридные компоненты за счет расщепления гликозидных и N-ацилмураминовой связей. Поскольку оболочка некоторых микроорганизмов содержит полисахариды с аналогичными связями, лизоцим разрушает их. Однако это не реакция на микроб. Фермент гиалуронидаза расщепляет один из основных компонентов соединительной ткани - гиалуроновую кислоту до глюкозамина и глюкуроновой кислоты, уменьшая ее вязкость, увеличивая проницаемость тканей, облегчая движение жидкости в межтканевых пространствах. В частности, гиалуронидаза сперматозоидов путем гидролиза гиалуроновой кислоты в прозрачной оболочке яйцеклетки создает условия для проникновения сперматозоида внутрь яйцеклетки, а, следовательно, и процессу оплодотворения. Аналогично гиалуронидаза может разрушить и содержащие в своем составе гиалуроновую кислоту бактериальные мембраны. Но это также не реакция на бактерии.

Таким образом, при многократном поступлении в организм чужеродных веществ ответная реакция с участием неспецифических факторов резистентности однообразна, не "запоминается" и не усиливается. Примитивный механизм распознавания "чужого" от "своего" в организме человека и животных имеют фагоцитирующие клетки, которые отличают главным образом корпускулярную частицу (отдельные бактерии и клетки со специальной поверхностью) и не распознают более тонкие различия в химической структуре.

## 2.2. Специфическая система иммунитета

### 2.2.1. Основные особенности и свойства специфической системы иммунитета

У теплокровных животных наличие всех питательных веществ и постоянная температура тела (“ходячий термостат” с почти идеальной питательной средой) создали наилучшие условия для жизнедеятельности практически непредсказуемого количества возможных чужеродных организмов, что, вероятно, и послужило причиной появления у высших животных дополнительной, наиболее совершенной, специфической защиты ко всему генетически чужеродному, проникающему в организм.

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

В организме теплокровных животных лимфоидная система распознает сигналы (от вирусов, бактерий, чужеродных и мутантных клеток, белков), не определяемые нервной и эндокринной системами, контролирует при этом процессы дифференцировки клеток и генетическое постоянство организма, сохраняя его индивидуальность.

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

*способность распознавать различия в химической структуре собственных клеток и продуктов их жизнедеятельности (белков и др.) у чужеродных, то есть умение отличать “свое” и “чужое”;*

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

*- высокая специфичность иммунологической памяти только к определенному антигену;*

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

Особенности специфической системы иммунитета можно наблюдать на примере введения непосредственно в кровь (минуя барьеры) животному меченого различными изотопами сывороточного альбумина, который не обладает физиологической активностью, не активирует никакие системы, выполняет главным образом транспортную функцию и поэтому, как правило, не является токсичным даже для других видов животных.

Если ввести в кровь кролика свой сывороточный альбумин, он будет выводиться из организма постепенно, с постоянной скоростью в соответствии с характерным для каждого белка периодом полураспада. При введении кролику сывороточного альбумина другого вида животных, например лошади, "чужой" белок в течение некоторого времени выделяется из организма с той же скоростью, что и "свой", затем концентрация "чужого" начинает резко уменьшаться, и через несколько дней он исчезает, то есть полностью выделяется из организма. Промежуток времени от момента введения чужого белка в организм до начала ответной реакции организма по его отторжению (выведению из организма) называют латентным (скрытым, инкубационным) периодом, а начало отторжения - критической точкой, по наличию которой судят о способности животного отличать свой альбумин (антиген) от чужого. Латентный период необходим для распознавания иммунной системой чужих, даже очень близких по структуре, химически трудно различимых веществ от своих, а также для формирования ответной реакции по отторжению чужого. Латентный период может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней (и даже месяцев), в зависимости от свойств антигена, путей его проникновения в организм и состояния реактивности иммунной системы.

Если через несколько месяцев или лет тому же кролику ввести повторно в кровь сывороточный альбумин кролика и сывороточный альбумин лошади, то сывороточный альбумин кролика (введенный повторно) выделяется из организма с той же скоростью, как и после первого введения. В то же время введенный кролику повторно сывороточный альбумин лошади начинает удаляться из организма раньше, чем после первого введения (укорочение латентного периода), его выведение (элиминация) происходит более интенсивно и завершается в более короткие сроки. Этот феномен вторичного ответа (иммунологическая память) характерен только для специфической иммунной системы.

Если же кролику одновременно с повторным введением в кровь сывороточного альбумина лошади ввести первично сывороточный альбумин человека, то эффект вторичного ответа проявится только по отношению сывороточного альбумина лошади, а сывороточный альбумин человека будет отторгаться по первичному типу, то есть без укорочения латентного периода и скорости элиминации белка. Это свидетельствует о строгой специфичности иммунологической памяти.

На способности специфической иммунной системы к созданию и сохранению иммунологической памяти основано возникновение активно приобретенного специфического иммунитета после перенесенных инфекций или после вакцинации человека и животных. Активно приобретенный иммунитет может сохраняться годами (грипп 1-2 года) или десятилетиями (например, корь).

Если взять сыворотку крови кролика, многократно иммунизированного сывороточным альбумином лошади, и ввести ее неиммунизированному ранее кролику, а затем ввести этому же животному сывороточный альбумин лошади, то его выделение из организма начинается сразу же. Следовательно, при введении интактному животному сыворотки крови ранее иммунизированного животного у первого из них создается так называемый пассивный специфический иммунитет. Пассивный иммунитет, передаваемый гуморально, непродолжителен (обычно 2-4 недели).

Если ввести сывороточный альбумин кролику до рождения, то есть плоду в эмбриональный период, то введенный после рождения тот же белок (сывороточный белок лошади) воспринимается иммунной системой кролика как "свой", даже при многократных повторных введениях. Возникающая при этом толерантность на чужие антигены, введенные в организм в эмбриональный период развития, является приобретенной, в отличие от естественной толерантности, при которой иммунная система не реагирует на собственные антигены. Таким образом, антигены (свои и чужие), с которыми иммунная система встречается в эмбриональный период развития, после рождения воспринимаются как свои и не вызывают иммунного ответа. И наоборот, те собственные клетки, дифференцировка которых завершается в постэмбриональный период (нервные и половые клетки) и которые синтезируют макромолекулы (белки и др.), отличающиеся от эмбриональных антигенов, воспринимаются иммунной системой как чужие и не отторгаются лишь при наличии у них специальной защиты против собственной иммунной системы.

Рассмотренные выше четыре важнейших свойства специфической иммунной системы неотделимы друг от друга и проявляются не только при введении в кровь чужеродных белков, но и при трансплантации органов и тканей. Так, например, при пересадке животному кусочка своей кожи с одного участка на другой отторжения ее не происходит; при пересадке от другого животного - примерно через 14 дней начинается отторжение пересаженной кожи (отличие "своего" и "чужого"). При пересадке кусочков кожи одному и тому же животному от другого животного повторно, а от третьего - первично, отторжение трансплантата в первом случае начинается раньше и происходит более быстро (наличие иммунологической памяти), а во втором - по первичному типу (проявляется специфичность иммунологической памяти). Предварительное введение сыворотки крови, взятой от животного с отторгнутой кожей, интактному животному не ус-



коряет у него отторжение пересаживаемой затем такой же кожи. Если же интактному животному предварительно ввести клетки селезенки от животного с отторгнутой кожей, то отторжение такой же трансплантированной кожи начинается сразу же после пересадки. Таким образом, возможна передача приобретенного иммунитета от одного животного другому через сыворотку крови (гуморальный иммунитет) и через иммунные клетки (клеточный иммунитет).

Трансплантация чужеродных тканей в эмбриональный период вызывает после рождения появление приобретенной толерантности к этим тканям так же, как и вышерассмотренной толерантности к введенным в эмбриональный период чужеродным белкам сыворотки крови.

### 2.2.2. Специфические факторы гуморального и клеточного иммунитета

С первых шагов становления иммунологии внимание исследователей всегда привлекали сущность иммунной перестройки организма, эффекторные и регуляторные механизмы иммунного ответа. Успехи биохимии, молекулярной биологии, цитологии и генетики в последние десятилетия способствовали быстрому прогрессу в изучении этих проблем. Установлено, что иммунный ответ характеризуется накоплением в организме не только специфически реагирующих с антигенами белков, но и иммунокомпетентных клеток - иммунных лимфоцитов. В настоящее время не вызывает сомнения существование двух основных типов иммунных ответов: *гуморального*, связанного с выработкой антител, циркулирующих в организме, и *клеточного*, обусловленного образованием специализированных клеток, реагирующих с чужеродными антигенами.

За специфичность как гуморального, так и клеточного типа ответственны лимфоциты, которые развиваются из недифференцированных стволовых кроветворных клеток, находящихся в кроветворных тканях - в печени (у плода) и костном мозге (у взрослых). Дифференцировка лимфоцитов происходит последовательно в центральных, или первичных, лимфоидных органах (тимусе, костном мозге, фабрициевой сумке) и периферических, или вторичных, лимфоидных органах (лимфатических узлах, селезенке, миндалинах и др.). В центральных органах иммунной системы осуществляется первичная, антигеннезависимая (в отсутствие антигена) дифференцировка так называемых нулевых лимфоцитов с превращением их в Т-лимфоциты (в тимусе) и В-лимфоциты (в костном мозге млекопитающих и в фабрициевой сумке птиц). Завершающая, антигензависимая (в присутствии антигена) дифференцировка лимфоцитов происходит в периферических органах иммунитета, где Т-лимфоциты приобретают способность осуществлять иммунный ответ клеточного типа, а В-лимфоциты гуморальный ответ путем выработки антител.

Согласно общепризнанной теории клональной селекции, каждый лимфоцит в процессе своего развития в центральных органах иммунитета приобретает способность реагировать лишь с определенным антигеном, еще ни разу с ним не встречавшись. Предполагается, что иммунная система состоит из миллионов различных клонов (семейств) Т- и В-лимфоцитов. Все клетки одного клона имеют на поверхности одинаковые белки-рецепторы, позволяющие им связывать ту или иную "антигенную детерминанту" (определенную группу атомов в молекуле антигена). Чужеродный антиген, избирательно связываясь лишь с клетками, имеющими комплементарные ему специфические рецепторы, стимулирует в периферических органах иммунной системы размножение этих клеток и созревание их потомков (эффекторных клеток), вызывая тем самым иммунный ответ именно на этот антиген. Если на антиген реагирует лишь один клон В- или Т-лимфоцитов, то такой ответ называют моноклональным. Ответы на большинство антигенов поликлональны, то есть на один и тот же антиген реагируют несколько клонов. Но даже антиген, активирующий много клонов, воздействует лишь на ничтожную долю всей популяции лимфоцитов.

Итак, предшественники иммунных лимфоцитов, не обладающие способностью взаимодействовать с антигеном (нулевые, неиммунокомпетентные лимфоциты), в процессе своего развития в центральных органах иммунитета превращаются в Т- и В-лимфоциты (иммунокомпетентные, виргильные лимфоциты), способные реагировать с определенными антигенами при их поступлении в организм. Антиген избирательно стимулирует в периферических органах иммунитета дальнейшее развитие и дифференцировку лишь определенных клонов Т- и В-лимфоцитов.

В периферических лимфоидных органах взрослого животного популяции Т- и В-лимфоцитов одновременно содержат клетки, находящиеся по меньшей мере на трех стадиях созревания: виргильные клетки, клетки памяти и активные клетки (эффекторные и регуляторные).

Часть виргильных В-лимфоцитов, встречаясь с антигеном, стимулируется к размножению и превращается в активные клетки - плазматические (эффекторные) и регуляторные (супрессорные и хелперные). Другая часть виргильных лимфоцитов превращается после встречи с антигеном в клетки памяти, занимающие по степени дифференцировки промежуточное положение между виргильными и активными клетками.

Плазматические клетки активно участвуют в создании иммунного ответа путем секреции антител против вызвавших их образование антигенов. В-супрессоры и В-хелперы, соответственно, ослабляют или усиливают образование антител. В-клетки памяти не способны к выработке антител, они могут жить много месяцев или даже лет без деления, постоянно циркулируя между кровью и вторичными лимфоидными органами. Рецепторы клеток памяти имеют более высокое сродство к антигену, чем другие В-

лимфоциты. Они более быстро распознают антиген при повторном его поступлении в организм, после чего клетки памяти приобретают способность к делению и превращаются в плазматические, секретирующие антитела.

В свою очередь часть виргильных Т-лимфоцитов при иммунном ответе превращается в активные Т-киллеры (цитотоксические Т-клетки), Т-супрессоры, Т-хелперы, а другая часть - в клетки памяти. Т-киллеры реализуют клеточные иммунные ответы путем уничтожения чужеродных клеток и клеток, пораженных вирусом. Т-супрессоры угнетают иммунный ответ, Т-хелперы усиливают его путем, соответственно, ослабления или усиления образования Т-лимфоцитов в тимусе и превращения виргильных Т-лимфоцитов в Т-киллеры во вторичных лимфоидных органах. Т-хелперы, кроме того, обладают способностью активировать часть В-лимфоцитов (тимусзависимых) к распознаванию антигена и превращению их в соответствующие плазматические клетки и клетки памяти. Т-клетки памяти не делятся и не обладают ни цитотоксичностью, ни регуляторной способностью, но имеют более высокое сродство к антигену по сравнению с другими Т-клетками. При повторном поступлении антигена в организм Т-клетки памяти распознают его, приобретают способность к делению и превращаются в Т-киллеры. Как эффекторные, так и регуляторные Т-клетки действуют, в основном, на коротких расстояниях, прямо взаимодействуя с клетками, которые они убивают или активность которых они регулируют, в отличие от В-лимфоцитов, выделяющих антитела, распространяющиеся и действующие далеко от места их образования. Продолжительность иммунитета после естественного переболевания или после вакцинации против какого-либо антигена обусловлена продолжительностью жизни клеток иммунологической памяти.

Как следует из вышеописанного, способностью распознавать свое и чужое обладают виргильные Т- и В-лимфоциты, Т- и В-клетки памяти, Т-киллеры, Т-хелперы и антитела. При первичном иммунном ответе распознавать свое и чужое могут все клоны виргильных Т-лимфоцитов и часть клонов виргильных В-лимфоцитов (тимуснезависимых), а также появляющиеся в процессе иммунного ответа Т-киллеры и антитела; при вторичном иммунном ответе, помимо указанных выше, еще и Т- и В-клетки памяти. Большая часть виргильных В-лимфоцитов (тимусзависимых) способна различать свое и чужое лишь при посредстве Т-хелперов (помощников), представляющих В-лимфоцитам дополнительную информацию.

Следовательно, решающее значение в распознавании своего и чужого при первичном иммунном ответе имеют виргильные Т-лимфоциты, совокупность клонов которых может распознавать все возможные антигены, находящиеся на поверхности другой клетки. Чужеродный антиген узнается Т-лимфоцитами лишь в ассоциации с особым классом гликопротеинов клеточной поверхности, кодируемых генами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Поэтому активация Т-клеток происходит только

при их контакте с другой собственной клеткой. В большинстве случаев Т-лимфоцитам помощь в распознавании антигена оказывают макрофаги, которые, например, фагоцитируя инфицированную вирусом клетку, частично разрушают проникший в клетку вирус, экспрессируют антигенную вирусную детерминанту на свою поверхность и "представляют" ее Т-лимфоцитам. Во взаимосвязи Т- и В-лимфоцитов между собой и с макрофагами участвуют различные секретируемые ими белки: интерлейкины, интерферон и другие.

Схематически участие Т- и В-лимфоцитов в иммунном ответе, их взаимосвязь между собой и с макрофагами показаны на рисунках 2, 3 и 4. Различать свое и чужое могут также образующиеся в костном мозге естественные, природные или нормальные киллеры (ЕК или NK - natural killer cells) - большие гранулярные лимфоциты, низкодифференцированные потомки стволовой кроветворной клетки, эволюционно более примитивные, чем Т- и В-лимфоциты, способные без разбору разрушать клетки, которые "отклонились" от нормы. Они оказывают неспецифическое токсическое действие на клетки некоторых опухолей, являясь первой линией обороны против них, а также функционируют как эффекторы противовирусного иммунитета. В иммунологическом надзоре также принимают участие К-клетки - лимфоциты, не имеющие маркеров (рецепторов), характерных для ЕК-, Т- и В-клеток, но имеющие рецепторы для антител, без которых К-клетки не способны отличать свое от чужого. Можно сказать, что К-клетки являются эффекторными клетками, обладающими антителозависимой клеточной цитотоксичностью.

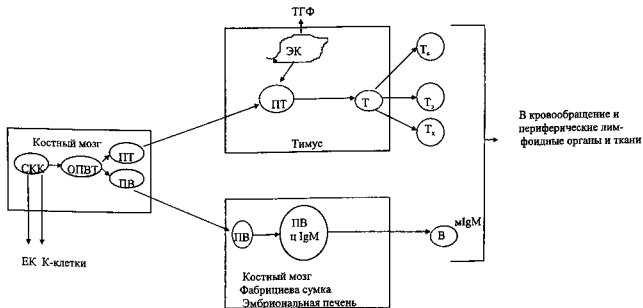


Рис. 2 Антигеннезависимые стадии дифференцировки лимфоцитов в центральных органах иммунной системы (по данным литературы): СКК-стволовые кроветворные клетки; ОПВТ- общий предшественник Т- и В-клеток; ЭК- естественные киллеры; ПТ-предшественник Т-клеток; ПВ- предшественник В- клеток; ЭК- эпителиальная клетка тимуса; ТГФ- тимусный гуморальный фактор; ц - цитоплазматический; м - мембранный; с - супрессор; э - эффектор; х - хелпер

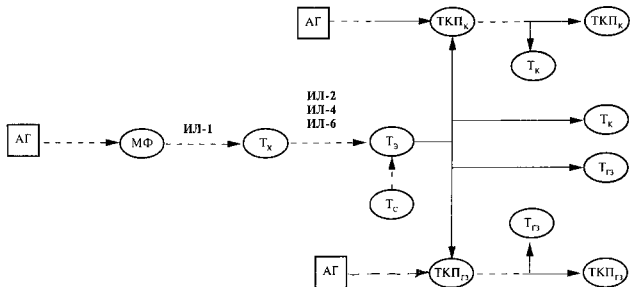


Рис. 3. Антигензависимые стадии дифференцировки Т-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы (по данным литературы): к — киллер; х — хелпер; с — супрессор; э — эффектор; ТКП — Т-клетка памяти; гз гиперчувствительность замедленного типа; → - пути превращений Тэ при первичном и вторичных иммунных ответах; ...→ - пути превращения ТКП при вторичном иммунном ответе на антиген

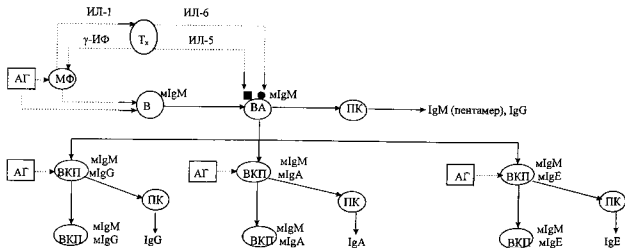


Рис. 4. Антигензависимые стадии дифференцировки В - лимфоцитов в периферических органах иммунной системы (по данным литературы): АГ - антиген; МФ - макрофаг и другие антигенпредставляющие клетки; В - В-лимфоцит; ВА - активированный В-лимфоцит; ПК - плазматическая клетка; ВКП - В-клетка памяти; ИФ - интерферон; ИЛ - интерлейкин; м - мембранный; ■ - рецептор для ИЛ-5; ● - рецептор для ИЛ-6

Некоторые авторы (В.Т. Долгих, 1998) относят ЕК- и К-клетки к факторам естественной резистентности, хотя они и являются клетками лимфоидной системы.

Возникает вопрос: каким образом отдельные иммунокомпетентные лимфоциты, клетки памяти и антитела могут специфически распознавать лишь определенный антиген, связывая только его, даже если он находится среди миллионов других, близких по структуре молекул?

В отношении В-лимфоцитов известно, что все молекулы антител, синтезируемые какой-то одной В-клеткой, имеют одинаковый антигенсвязывающий участок. Первые антитела, синтезируемые вновь образовавшейся клеткой, не секретируются, а встраиваются в плазматическую мембрану, где служат рецепторами для антигена. Большая часть виргильных В-лимфоцитов распознает антиген и активируется в кооперации с Т-хелперами, а В-клетки памяти и часть виргильных В-лимфоцитов - без их участия. Присоединение антигена и медиаторов к молекулам антител на поверхности виргильной и активированной В-клетки памяти инициирует их клеточную пролиферацию и дифференцировку с образованием плазматических клеток и новых клеток памяти. Плазматические клетки сбрасывают со своей плазматической мембраны антигены-рецепторы, теряют способность связывать антиген и начинают вырабатывать и выделять в кровь большое количество растворимых (не связанных с мембраной) антител с тем же антигенсвязывающим участком, что и у антител клеточной поверхности, со скоростью до 2000 молекул в секунду.

Для превращения виргильного В-лимфоцита в плазматическую клетку требуются три сигнала: 1) сигнал активации (антиген, ИЛ-4 и др.), после которого на поверхности В-лимфоцита экспрессируются рецепторы для факторов пролиферации и дифференцировки; 2) сигнал пролиферации (ИЛ-5); 3) сигнал дифференцировки (ИЛ-6). Эта схема достаточно условна, так как один и тот же фактор способен вызывать пролиферацию и дифференцировку. Плазматические клетки обычно не циркулируют в крови или лимфе, а находятся в лимфоидных органах и в месте иммунного ответа.

### *2.2.2.1. Структура и свойства антител*

Первые работы по изучению структуры антител стали возможны в 30-е гг. нашего столетия, когда А. Тизелиус (Швеция) и Э.А. Кэбет (США) провели исследования по электрофорезу белков сыворотки крови и установили, что все антитела сыворотки крови при электрофорезе располагаются во фракции  $\gamma$ -глобулинов. В 50-е годы были разработаны методы выделения антител иммуносорбцией. Большое значение имело открытие миеломных белков, которые, как оказалось, являются антителами, синтезируемыми плазматическими клетками одного из клонов лимфоцитов,



преобладающего при злокачественной миеломной болезни (миеломе). При этом заболевании содержание  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови может соответствовать норме, но в них доминирует одна фракция - один индивидуальный белок, различный у различных больных. Уже известно несколько сотен индивидуальных миеломных иммуноглобулинов, которые легче других можно выделить в чистом виде из сыворотки крови для исследования их структуры и свойств.

Английский биохимик Р.Р.Портер (1959), имея целью получение минимальных фрагментов иммунных глобулинов, обладающих свойствами антител, но с уменьшением аллергических свойств, осуществил гидролиз этих белков папаином и получил из одной молекулы иммуноглобулина два идентичных одновалентных фрагмента ( $2 F_{ab}$ ), связывавших по одной молекуле антигена, и один  $F_c$ -фрагмент, не обладающий способностью соединяться с антигеном. Затем Д.М. Эдельман (1959) показал, что, восстанавливая гомогенный миеломный белок, можно выделить составляющие его полипептидные цепи - легкие (L) и тяжелые (H). Далее Р. Портер и его сотрудники показали, что молекула иммуноглобулина образована двумя легкими и двумя тяжелыми цепями, после чего в различных лабораториях началось изучение их аминокислотной последовательности и было установлено существование в L- и H-цепях переменных и константных областей (доменов). В 1969 г. Д. Эдельман и его сотрудники расшифровали первичную структуру одной молекулы иммуноглобулина, что позволило установить положение антигенсвязывающего участка и локализацию доменов, обеспечивающих вторичные биологические функции антител.

В последующем было показано, что отдельно взятые полипептидные цепи не обладают антителной активностью, для ее проявления необходимо взаимодействие двух цепей (L и H), причем специфичность определяется преимущественно тяжелой цепью.

При изучении свойств антител выяснено, что молекулы антител или их мономеры *двухвалентны*, то есть имеют по два антигенсвязывающих центра (участка), или их валентность кратна двум. При этом антитела *моноспецифичны* могут взаимодействовать с двумя совершенно одинаковыми центрами антигенов, имея два одинаковых активных центра. Активные центры молекул антител невелики, они распознают в антигене не всю молекулу, а лишь так называемые *антигенные детерминанты*, состоящие из нескольких остатков аминокислот или моносахаридов. Для взаимодействия с антигенной детерминантой в активном центре антител достаточно примерно 20 аминокислотных остатков.

Таким образом, в основе иммунного ответа с участием специфической системы иммунитета при поступлении в организм чужеродного антигена лежит образование специфических антител или эффекторных клеток определенной специфичности, направленных на распознавание и элиминацию данного антигена.

Какова же структура антител и их антигенсвязывающих участков?

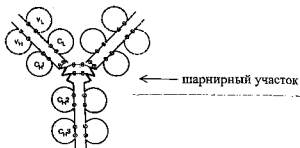
Каждая молекула антитела (или ее мономер) состоит из четырех полипептидных цепей: двух идентичных легких (L-цепи, каждая примерно из 220 аминокислот) и двух идентичных тяжелых (H-цепи, каждая примерно из 440 аминокислот). Все четыре цепи соединены между собой нековалентными и ковалентными (дисульфидными) связями (рис. 5).

Антигенсвязывающий участок (активный центр) образуется при участии одной L- и одной H-цепи, что обуславливает наличие у каждого антитела сходных активных центров, к каждому из которых может присоединиться по одной антигенной детерминанте. Следовательно, каждое антитело имеет как минимум два активных центра, может связывать две антигенные детерминанты (двухвалентность антител или их мономеров) и обладает моноспецифичностью, то есть способностью связывать лишь совершенно одинаковые антигенные детерминанты.

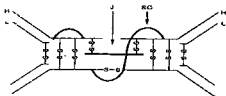
У высших позвоночных существуют два типа легких цепей ( $\kappa$ -каппа и  $\lambda$ -лямбда) и 5 типов тяжелых цепей ( $\alpha$ -альфа,  $\gamma$ -гамма,  $\Delta$  дельта,  $\epsilon$  эпсилон,  $\mu$  мю) антител. Каждый тип легкой цепи может сочетаться с любой тяжелой цепью. Огромное разнообразие антител по входящим в них типам тяжелых цепей классифицируют на пять классов: IgA, IgG, IgD, IgE, IgM. Кроме того, имеется ряд подклассов иммуноглобулинов A (IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub>) и IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>).

Специфичность антител определяется в равной мере их тяжелыми и легкими цепями (F<sub>ab</sub>-фрагментами), формирующими антигенсвязывающие участки. Разные H-цепи придают "хвостовым" областям антител различную конформацию и определяют характерные свойства каждого класса и подкласса.

IgD, IgE и IgG всегда двухвалентны; IgA может быть двухвалентным (мономер) и четырехвалентным (димер - состоит из двух мономеров); IgM - двухвалентным (мономер) и десятивалентным (пентамер - состоит из пяти мономеров).



**Рис. 5. Вторичная структура IgG.  $V_L$  и  $V_H$  – переменные домены легких и тяжелых цепей;  $C_L$   $C_{H1}$   $C_{H2}$   $C_{H3}$  – константные домены легких и тяжелых цепей (Р.В. Петров, 1982)**



**Рис. 6. Строение молекулы IgA. SC – секреторный компонент; J – соединяющая цепь; H – тяжелые цепи; L – легкие цепи (Р.В. Петров, 1982)**

Каждая L- и H-цепь иммуноглобулина состоит из переменной (V) области, подверженной изменчивости по аминокислотной последовательности, длиной примерно 110 аминокислотных остатков, и следующей за ней константной (C) области, постоянной по аминокислотной последовательности в пределах класса и подкласса антител. Константная область L-цепи имеет такую же длину, как и переменная, а в H-цепи — в 3-4 раза длиннее. Каждая цепь составлена из повторяющихся, сходным образом свернутых сегментов (доменов): у L-цепи имеется один домен в переменной области ( $V_L$ ) и один в константной области ( $C_L$ ), а у H-цепи — один домен в переменной области ( $V_H$ ) и три (IgG, IgA, IgD) или четыре (IgM, IgE) в константной области ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ ,  $C_{H4}$ ). Изменчивость аминокислотной последовательности в переменных областях L- и H-цепей ограничена в основном несколькими небольшими гиперпеременными областями, которые пространственно сближены друг с другом и образуют антигенсвязывающий участок, по своим размерам достаточный для того, чтобы контактировать с антигенной детерминантой, соответствующей по величине пяти или шести остаткам аминокислот или моносахаридов.

В IgA, IgD, IgG между  $C_{H1}$  и  $C_{H2}$  расположен самостоятельно функционирующий, богатый пролином, а потому слабо спирализованный, не обладающий жесткой структурой, подвижный домен ("шарнирный" участок, "гайя" молекулы), состоящий из 12-64 аминокислотных остатков. Шарнирный участок, будучи подвижным, позволяет изменять расстояние между двумя антигенсвязывающими участками, благодаря чему значительно возрастает эффективность реакций связывания антигена (рис. 5).

$F_c$ (хвостовые)-фрагменты, образованные константными доменами лишь H-цепи антител, не участвуют в распознавании и связывании антигена, но выполняют ряд других функций, в том числе активации комплемента (IgG, IgM), встраивания в мембрану В-лимфоцитов (IgD, IgM), макрофагов (IgG), тучных клеток и базофилов (IgE), транспорта через плаценту у некоторых видов животных (IgG). Кроме того,  $F_c$ -фрагмент осуществляет контроль катаболизма иммунных глобулинов, период полураспада которых в крови колеблется от нескольких часов до 20 дней.

$F_{ab}$ -фрагменты (отделенные от  $F_c$ -фрагментов) в организме не задерживаются, а быстро выводятся через почки.  $F_c$ -фрагменты циркулируют в крови столько же времени, сколько и целая молекула иммунного глобулина, что возможно связано с углеводной частью  $F_c$ -фрагмента.

При антигеннезависимой дифференцировке развивающиеся В-лимфоциты вначале приобретают способность продуцировать лишь молекулы IgM, которые в виде мономеров встраиваются в плазматическую мембрану, выполняя роль рецепторов, способных связывать антиген. Именно с этого момента В-клетку называют виргиальным В-лимфоцитом. Многие виргиальные В-лимфоциты вскоре начинают вырабатывать также и поверхностные молекулы IgD, имеющие тот же антигенсвязывающий уча

сток, что и молекулы IgM. У IgD неизвестно других функций, кроме как рецепторов для антигена. При первичном иммунном ответе взаимодействие антигена с соответствующими рецепторами активирует покоящийся (не делящийся) В-лимфоцит, в котором начинается синтез РНК и белков. На мембране возникают рецепторы к факторам роста и дифференцировки, секретируемым Т-хелперами, после взаимодействия с которыми В-клетка вступает в пролиферацию, сопровождающуюся дифференцировкой В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgM (из одного В-лимфоцита образуется до 1000 плазматических клеток) и лишенные поверхностных рецепторов.

IgM - основной класс антител, выделяемых в кровь на ранних стадиях первичного иммунного ответа. Секретируемый IgM состоит из пяти мономеров и поэтому является десятивалентным. В молекуле пентамера мономеры соединены между собой дисульфидными связями (через  $F_c$ -фрагменты), а два мономера, кроме того, связаны дополнительной J-полипептидной цепью. Пентамерная молекула IgM может одновременно присоединять антиген (через  $F_{ab}$ -области) и связываться с первым компонентом системы комплемента (через  $F_c$ -области), активируя его, что нередко приводит к гибели микроорганизма, на поверхности которого расположен соответствующий антиген. У части В-лимфоцитов после активации антигеном и Т-хелперами дифференцировка не завершается, и они превращаются в покоящиеся неделяющиеся В-клетки памяти. На их поверхности исчезают молекулы IgD-рецепторов, но помимо IgM-рецепторов появляются и рецепторы из молекул IgG (в селезенке), IgA (в кишечнике), IgE (в легких, коже).

Считают, что J-цепь, соединяя первый и пятый мономеры IgM, препятствует дальнейшей полимеризации и тем самым завершает формирование пентамерной молекулы IgM. Остается загадкой, каков механизм узнавания J-цепью первого и пятого мономеров IgM и замыкания связи между ними. В сыворотке крови IgM составляет около 6% от общего количества иммуноглобулинов.

Молекулярная масса молекулы пентамерного IgM равна 970 тыс. Да, а ее H-цепи, имеющей четыре C-домена, - 65 тыс. Да.  $\mu$ -Цепь IgM отличается от H-цепей других классов. Кроме того, что у нее четыре C-домена, шарнирный участок слабо выражен и расположен не между  $C_{H1}$  и  $C_{H2}$ , а между  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ . В IgM углеводный компонент составляет 10-12%. Период полужизни циркулирующего в организме IgM равен пяти дням. IgM эволюционно является старейшим, он образуется на более ранних этапах иммунного ответа, совместно с комплементом лизируя бактерии и другие чужеродные клетки.

Молекулы IgG (рис. 5) при первичном иммунном ответе в свободной циркуляции появляются позднее, чем IgM. При повторном поступлении того же антигена IgG-антитела синтезируются быстрее и в большем коли-

честве, чем IgM. Это связано с тем, что при повторном поступлении антиген распознается прежде всего В-клетками памяти, которых в организме животных и человека с иммунологической памятью к данному антигену значительно больше, чем виргильных В-лимфоцитов. В-клетки памяти, запрограммированные на синтез IgG, активируясь антигеном, быстрее, чем виргильные В-лимфоциты, превращаются в плазматические клетки (укорочение латентного периода), вследствие чего молекулы IgG начинают синтезироваться и быстрее, и в большем количестве, чем IgM (рис. 4).

IgG является основным классом антител, находящихся в крови при вторичном ответе, - до 80% от общего количества иммуноглобулинов сыворотки крови. Период полужизни IgG - 23 дня. Молекулярная масса IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub> равна 146 тыс. Да, а их H-цепи - 51 тыс. Да. Молекулярная масса IgG<sub>3</sub> равна 170 тыс. Да, а его H-цепи - 60 тыс. Да. В IgG содержится 2-3% углеводов. IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub> взаимодействуют с комплементом через C<sub>3</sub> и C<sub>3</sub><sub>2</sub>-домены, IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>4</sub> - с F<sub>c</sub>-рецепторами макрофагов, моноцитов, нейтрофилов, киллеров (через C<sub>3</sub><sub>2</sub> и C<sub>3</sub><sub>2</sub>-домены). IgG особенно активен против грамотрицательных бактерий, токсинов и вирусов, вызывая агглютирование и лизирование микробов и чужеродных клеток. IgG, аналогично молекулам IgM, способен после взаимодействия с антигеном активировать систему комплемента для уничтожения микробных клеток. Макрофаги и нейтрофилы (за счет активных центров встроившихся в мембрану молекул IgG) приобретают способность различать свое и чужое, связывать, поглощать и разрушать внедрившиеся микроорганизмы путем фагоцитоза. Различные типы лейкоцитов, несущие F<sub>c</sub>-рецепторы, могут убивать также и покрытые IgG чужеродные эукариотические клетки, не фагоцитируя их. Этот процесс, называемый антителозависимой клеточной цитотоксичностью, могут осуществлять макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, а также К-клетки (тимуснезависимые киллеры).

Молекулы IgG - единственные антитела, которые у человека и у некоторых животных могут переходить от матери к плоду через плаценту. Клетки плаценты, соприкасающиеся с материнской кровью, имеют F<sub>c</sub>-рецепторы, связывающие молекулы IgG, что обеспечивает их переход в кровеносную систему плода путем трансцитоза. Антитела других классов не связываются с этими рецепторами и поэтому не могут перемещаться через плаценту. У большинства сельскохозяйственных животных (жвачные, лошади, свиньи) молекулы IgG так же, как и молекулы других иммуноглобулинов, не проходят через плаценту, возможно из-за отсутствия у них в клетках плаценты F<sub>c</sub>-рецепторов. Концентрация IgG у детей с возрастом повышается, достигая уровня взрослых к 8 годам жизни.

IgA - основной класс антител в секретах (молоке, слюне, слезах, секретах дыхательных путей, урогенитального и пищеварительного трактов). Существует 2 подкласса мономерных IgA - IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub>, различающихся по H-цепям (α1 и α2). В составе секретов IgA представляет собой димер

(рис. 6), в молекуле которого два мономера ( $IgA_1$  и  $IgA_2$ ) через  $F_c$ -области соединены дополнительной J-цепью и имеют, кроме того, еще одну цепь, называемую секреторным компонентом (s), действующим как рецептор в транспорте димеров через эпителиальные клетки.

sIgA сильно защищен от протеолиза секреторным компонентом, который синтезируется эпителиальными клетками и соединяется с димером IgA, вырабатываемым местно лимфоцитами подслизистой оболочки. Основная функция секреторного IgA (sIgA) - препятствовать проникновению в организм через слизистые оболочки различных антигенов и ингибировать колонизацию эпителия бактериями и вирусами в кооперации с неспецифическими факторами защиты (лизоцимом, комплементом, интерфероном, муцином и др.). Молекулярная масса мономера IgA 160 тыс. Да, sIgA - 385 тыс. Да, в нем содержится 7-11% углеводов. В сыворотке крови около 13% IgA от общего количества иммуноглобулинов, период его полужизни - 6 дней. IgA, участвуя в фагоцитозе микробов макрофагами и некоторыми другими типами клеток, обладая широким спектром антивирусной, антибактериальной, антиоксической и антигрибковой активности, обеспечивает первую линию защиты (местный иммунитет). Главная задача sIgA в защите слизистых - это блокада их взаимодействия с патогенными микроорганизмами, а без этого контакта не может быть их проникновения во внутреннюю среду организма. При прорыве этого барьера и проникновении микроорганизмов в подслизистый слой важная роль в защите принадлежит IgG и IgM.

Особенно велика роль секреторных антител, содержащихся в материнском молоке, для новорожденных, у которых в первые дни жизни собственные антитела практически отсутствуют. Поэтому именно материнские антитела, полученные младенцами с молоком матери, участвуют в защите новорожденных от респираторных и кишечных инфекций, в профилактике аллергии (путем блокады антителами антигенов-аллергенов). Не случайно из всех секретов, в которых содержатся антитела, молоко наиболее богато ими. Например, в женском молоке IgA содержится примерно в 5 раз больше, чем в слюне, в 58 раз больше, чем в бронхоальвеолярной жидкости. У коров в молоке роль секреторных иммуноглобулинов выполняют преимущественно IgG-антитела, содержание которых в молозиве первых часов после родов примерно в 3 раза превышает их содержание в сыворотке крови коров.

У IgE так же, как у IgM, H-цепи имеют  $4C_H$ -домена. Молекулярная масса IgE 190 тыс. Да, в нем содержится 12% углеводов. В сыворотке крови IgE очень мало (0,001%). После секреции плазматическими клетками IgE через  $C_{H2}$ -домен связывается со специфическими  $F_c$ -рецепторами тучных клеток и базофилов, присоединяясь к ним. При взаимодействии антигена с IgE на поверхности тучных клеток происходит освобождение из них гистамина, серотонина и других вазоактивных веществ, с которыми связа-

но проявление аллергических и других воспалительных реакций. Синтез IgE стимулируется при гельминтных инфекциях, вероятно, что IgE-антитела участвуют в борьбе против паразитарных инфекций.

Углеводные компоненты иммуноглобулинов являются олигосахаридами, состоящими из галактозы, маннозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина, сиаловых кислот. Эти компоненты у всех классов антител прикреплены к константным доменам тяжелых цепей О-гликозидной (через гидроксил серина или треонина) или N-гликозидной (между N-ацетилглюкозамином олигосахарида и аспарагином полипептида) связями.

В IgG содержится по 1 молекуле олигосахарида на каждую H-цепь (в домене C<sub>2</sub>); в IgA1 - 7 молекул олигосахаридов (5 - в шарнирном участке и по 1 в C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub>) на каждую H-цепь; в IgA2 - в шарнирном участке углеводных компонентов нет, но есть дополнительно 2-3 олигосахарида: 1 в F<sub>c</sub>-фрагменте и 1-2 в C<sub>1</sub>-домене F<sub>ab</sub>-фрагмента; в IgM содержится по 5 молекул олигосахаридов (1 в C<sub>1</sub>-домене F<sub>ab</sub>-фрагмента, 4 в F<sub>c</sub>-фрагменте, в том числе 3 в C<sub>3</sub>-домене на каждую H-цепь); в IgD - 7 молекул олигосахаридов (4 - в шарнирном участке и 3 - в F<sub>c</sub>-фрагменте) на каждую H-цепь; в IgE - 6 молекул олигосахаридов (3 - в C<sub>1</sub>-домене F<sub>ab</sub>-фрагмента, 1 - в C<sub>2</sub>-, 2 - в C<sub>3</sub>-доменах) на каждую H-цепь.

Углеводные компоненты в иммуноглобулинах принимают участие в биологическом распознавании, особенно во взаимодействии F<sub>c</sub>-фрагмента с F<sub>c</sub>-рецепторами (растворимыми или мембраносвязанными), а также влияют на структуру и взаимоотношения субъединиц в молекуле иммуноглобулина. В роли лиганда для взаимодействия с рецепторами выступают концевые ("антенные") области олигосахаридов олигоманнанного (только из маннозы) и N-ацетилгалактозаминного (из N-ацетилгалактозамина, галактозы, сиаловой кислоты) типов.

Обращает внимание прикрепление единственного олигосахаридного остатка в IgG к C<sub>2</sub>-домену, а в IgM трех углеводных компонентов к C<sub>3</sub>-домену, к которым преимущественно происходит присоединение компонентов комплемента. Остается невыясненной роль углеводных компонентов в F<sub>ab</sub>-фрагментах, а также в шарнирных участках IgA1 и IgD.

Завершающая стадия иммунного ответа - выведение антигена из организма. Для этого достаточно связывания антигена антителами. Иммунные комплексы поглощаются клетками (макро- и микрофагами), имеющими рецепторы для связывания этих комплексов, и метаболизируются. При образовании же чрезмерного количества комплексов они могут откладываться в тканях и вызывать их повреждение.

После выведения антигена из организма иммунный ответ ингибируется регуляторными механизмами. Однако сохраняется иммунологическая память, обеспечивающая более быструю защиту при повторном поступлении в организм этого же антигена.



### 2.2.2.2. Особенности структуры антигенсвязывающих рецепторов Т-лимфоцитов

В отличие от В-лимфоцитов, антигенраспознающая функция которых связана с мембранными рецепторами, а эффекторная - с секретируемыми плазматическими клетками антителами, имеющими идентичные с рецепторами антигенсвязывающие участки, у Т-лимфоцитов рецепторы для антигенов существуют только в мембраносвязанной форме.

Рецепторы Т-лимфоцитов являются гетеродимерами, состоящими из двух полипептидных цепей ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Каждая из цепей имеет длину в 280 аминокислот, своими концами пронизывает мембрану, погружаясь в цитозоль, нековалентно связываясь в мембране в единый комплекс с молекулами СДЗ (поверхностными антигенами зрелых Т-клеток), которые участвуют в передаче сигнала от рецептора внутрь клетки.

Большая часть  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей рецепторов Т-лимфоцитов находится вне клетки и свернута в два иммуноглобулиноподобных домена: один переменный (V) и один константный (C). Антигенсвязывающие участки образуются двумя V-доменами ( $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей) и имеют сходство, по общим размерам и геометрии, с аналогичными участками антител, а у рецепторов Т-лимфоцитов и у антител, связывающих одни и те же антигены, они могут быть полностью идентичны. Однако в отличие от двухвалентных антител Т-клеточные рецепторы всегда одновалентны, так как имеют лишь один участок связывания антигена. Но в связи с тем, что Т-клетка имеет на своей поверхности от 20 до 40 тысяч идентичных рецепторов, она может связывать большое число антигенных детерминант.

Для взаимодействия Т-лимфоцита с антигеном белковая цепь антигена должна быть развернута и частично расщеплена, а полученные пептиды адсорбированы на поверхности какой-либо антигенпредставляющей клетки. Расщепление антигена (процессинг) происходит в лизосомах антигенпредставляющей клетки после его поглощения. Взаимодействие пептида (его антигенной детерминанты) с Т-лимфоцитом на поверхности антигенпредставляющей клетки называется презентацией (представлением) антигена, в которой участвуют и антигены ГКГС класса I и класса II (см. раздел 3.3). Антигены ГКГС также являются рецепторами, распознающими в антигенах определенные последовательности аминокислот, более короткие, чем распознаваемые Т-рецепторами (Е.Н.Горышина, О.Ю.Чага, 1990). Часть молекулы антигена (линейный пептид), представляемого Т-лимфоцитом, помещается в борозду (щель), расположенную между  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -V-доменами молекул ГКГС класса I и между  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -V-доменами молекул ГКГС класса II. Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцита связывается одновременно с молекулой ГКГС и с пептидом в борозде.

Во взаимодействии Т-лимфоцита с молекулами ГКГС участвуют молекулы СД3, СД4, СД8 и другие адгезивные молекулы (СД2, СД28 и др.), поддерживающие контакт Т-лимфоцита с антигенпредставляющей клеткой или В-лимфоцитом.

СД4 – одноцепочечная полипептидная поверхностная молекула, которая участвует во взаимодействии Т-хелпера с молекулой ГКГС класса II; она является рецептором для межклеточного Т-Т- и Т-В-взаимодействия, через нее же ВИЧ проникает в Т-клетку.

СД8 – двухцепочечная поверхностная молекула большинства цитотоксических лимфоцитов, участвующая во взаимодействии с молекулами ГКГС класса I.

СД3 состоит из трех цепей ( $\gamma$ ,  $\Delta$ ,  $\epsilon$ ), расположенных рядом с двумя сигнальными двухцепочечными молекулами. Через этот комплекс белков (СД3 + сигнальные) передается сигнал внутрь клетки – как результат взаимодействия Т-клеточного рецептора (совместно с молекулами СД4 или СД8) с антигенами (молекулой ГКГС и антигенной детерминантой пептида). Это взаимодействие ведет к изменению молекулы СД3, активации внутриклеточных протеинкиназы, фосфолипазы С, возрастанию уровня внутриклеточного кальция и, как следствие, активируется Т-лимфоцит для выполнения своих запрограммированных функций (пролиферация, дифференцировка, высвобождение цитокинов ИЛ-2, ИФ, и др.). Однако до сих пор нет полной ясности в вопросе о том, сколько имеется в Т-лимфоците рецепторов: два (один для распознавания молекулы ГКГС и второй – для распознавания чужеродной антигенной детерминанты) или обе функции выполняет один рецептор с двумя активными центрами, т.е. участками Т-рецептора, распознающими молекулы ГКГС и антигенную детерминанту.

## 2.2.3. Антигены

### 2.2.3.1. Структура и свойства антигенов

*Антигены - это генетически чужеродные вещества, способные индуцировать иммунный ответ (образование антител и эффекторов клеточного иммунитета) и вступать в реакцию с продуктами этого ответа. Иммунный ответ на каждый индивидуальный антиген специфичен.*

Антигенами могут быть не любые, а, как правило, чужеродные макромолекулярные вещества (большинство белков, многие полисахариды, гликопротеиды и др.) с устойчивой внутренней конфигурацией, доступные для энзиматических систем организма. К наиболее действенным антигенам относятся молекулы с большой молекулярной массой - 40000-50000 и более Да, со сложной полипептидно-углеводной или белковой структурой. Минимальная молекулярная масса для проявления антигенности - порядка 10000 Да. Молекулы с меньшей молекулярной массой (например, инсулин -

6000 Да) могут стимулировать выработку антител при их введении в организм со специальными стимуляторами типа адьюванта Фрейнда. *Адьюванты* неспецифические вещества, которые вводятся с антигенами и усиливают иммунный ответ на антиген. Один из наиболее распространенных адьювантов - полный адьювант Фрейнда - это эмульсия воды в масле, причем в масляной фазе суспендированы убитые высушенные микобактерии, обычно микобактерии туберкулеза. Наименьшая молекулярная масса веществ, против которых удалось получить антитела, без их присоединения к более крупным молекулам, составляет примерно 1000 Да (вазопресин, окситоцин), то есть размеры которых превышают 8 аминокислот.

Специфичность иммунного ответа на конкретный антиген зависит не от всей молекулы антигена, а обусловлена небольшой ее частью. *Минимальные участки молекулы антигена, вызывающие иммунный ответ и определяющие его специфичность, называются антигенными детерминантами или эпитопами.* Олигосахаридные детерминанты содержат 3-6 моносахаридных остатков, полипептидные - 6-15 аминокислотных остатков. Антигенные детерминанты, "вырезанные" из антигена, то есть взятые отдельно от всей молекулы антигена, могут соединяться с рецепторами Т- и В-лимфоцитов и с активными центрами иммунных глобулинов, блокируя их, но не могут вызвать, будучи введенными в организм, иммунный ответ. Аналогичные по структуре антигенным детерминантам низкомолекулярные вещества, способные связываться с антителами и блокировать их, но не способные вызывать в организме иммунный ответ, называют *гаптенами*. Свободные гаптены не являются антигенами, в комплексе же с белками или другими высокомолекулярными веществами они могут выполнять роль антигена (его антигенной детерминанты). Гаптены иногда называют неполными (неполноценными) антигенами, в отличие от обычных полных (полноценных) антигенов.

Возможны различия в структуре между детерминантами, распознаваемыми В- и Т-лимфоцитами, даже если они находятся на одной и той же молекуле антигена. В-детерминанты располагаются на поверхности молекулы антигена, состоят из гидрофильных аминокислот, образующих  $\beta$ -структуру пептидной цепи антигена. Т-детерминанты располагаются преимущественно внутри свернутой молекулы антигена и состоят из чередующихся друг с другом гидрофобных и гидрофильных аминокислот, образующих  $\alpha$ -спираль. Детерминанты белкового антигена могут быть линейными (6-9 аминокислотных остатков), находясь на концах или в середине пептидной молекулы, и конформационными (12-15 аминокислотных остатков), обусловленными вторичной или третичной структурой молекулы антигена (Н.В.Медуницын, 1999).

Антигены определяют по их иммунной активности, а не по тому, что они представляют собой. Основными характеристиками активности антигенов являются *антигенность* - большая или меньшая способность анти-

генов вызывать образование антител и эффекторов клеточного иммунитета, и иммуногенность - способность антигенов вызывать иммунный ответ и создание иммунитета, обеспечивающего защиту организма от проникновения вызвавших иммунный ответ антигенов. Например, при иммунизации кроликов бычьими сывороточными альбумином и  $\gamma$ -глобулином большую антигенность проявляет  $\gamma$ -глобулин, на который вырабатывается больше антител, чем на альбумин. Но не всегда высокоантигенные молекулы одновременно являются и высокоиммуногенными, как, например, антигены брюшнотифозной вакцины. Антигены некоторых возбудителей инфекционных болезней (в частности, дизентерии), обладая высокой антигенностью, слабые иммуногены, не вызывающие при поступлении в организм создания выраженного иммунитета (например, против дизентерии).

Некоторые вещества, не обладающие антигенностью (липиды, нуклеиновые кислоты, другие органические и неорганические вещества растительного и животного происхождения, продукты химических производств, в том числе лекарственные вещества), могут, являясь гаптенами, приобрести свойства полноценных антигенов после соединения (ковалентного или ионного) с белками, полисахаридами, искусственными высокомолекулярными полиэлектролитами. Антигены, полученные путем присоединения к молекуле белка группы, обеспечившей новую специфичность, называются конъюгированными антигенами. Конъюгат, образующийся в результате присоединения гаптена к носителю, имеет 3 вида специфичности, связанные с гаптенем, носителем и участком соединения гаптена с носителем. Гаптен располагается на поверхности конъюгата, сообщая ему дополнительную "валентность". Под "валентностью" антигена понимают общее число антигенных детерминант на молекулу антигена. Каждая антигенная детерминанта обладает антигенной специфичностью. При иммунизации животных конъюгированными антигенами, состоящими из одного и того же белка, но содержащими различные введенные гаптены, происходит индукция антител с различной специфичностью, зависящей от детерминанты, а не от белка-носителя. В то же время одна и та же детерминанта на разных носителях обеспечивает выработку антител одной и той же специфичности, но с различной антигенностью, зависящей от молекулы носителя; это свидетельствует о наличии в организме не менее двух распознающих клеточных систем: одна из них определяет антигенную детерминанту, другая - несущую (шлепперную) часть молекулы антигена.

Крупные нативные (естественные) белковые молекулы могут иметь на себе по несколько детерминантных группировок, определяющих "валентность" различных белков, увеличивающуюся пропорционально возрастанию молекулярной массы белковых молекул. Например, 5-валентный яичный альбумин имеет молекулярную массу 43000-44000 Да,

8-валентный дифтерийный токсин - 70000 Да, 40-валентный тироглобулин 650000 Да. При наличии в белках нескольких детерминантных групп в организме образуется соответствующее число видов антител. Различные антигенные детерминанты, расположенные на белковой молекуле или полисахаридной молекуле, не равнозначны по своему вкладу в стимуляцию иммунного ответа. Антигенные детерминанты, которые вносят наиболее значимый вклад в иммунный ответ, получили название иммунодоминантных групп. Для них типично расположение на концах полипептидных или углеводных цепей, гидрофильность и ориентированность в водную среду, окружающую молекулу антигена.

Таким образом, для антигена наиболее характерными свойствами являются чужеродность, антигенность, иммуногенность и специфичность. Все эти свойства взаимосвязаны и одинаково важны для характеристики антигенов.

Изучение свойств искусственно созданных полипептидов показало, что гомополимеры, то есть полимеры, состоящие из молекул лишь одной аминокислоты, не антигенны - не вызывают иммунного ответа из-за невозможности создания при этом элементов чужеродности, понятия, не отделимого от антигена. Сополимеры, включающие два вида аминокислот, обладают слабой антигенностью по сравнению с полимерами из трех аминокислот, антигенность которых возрастает в связи с увеличением числа возможных комбинаций последовательностей, определяющих элементы чужеродности. Следует подчеркнуть, что антигенностью обладают лишь полипептиды из L-аминокислот, а состоящие из D-аминокислот - неантигенны.

Молекулы иммунных глобулинов (антител), будучи белками, могут сами быть иммуногенами, то есть антигенами, способными индуцировать синтез антител против собственных антигенных детерминант. Антигенные детерминанты иммуноглобулинов могут быть *классоспецифическими (изотипическими)* на уровне биологического вида животных, *аллотипическими (внутривидовыми)* - на уровне индивидуумов и *идиотипическими* - на уровне клона антител.

Каждый класс иммуноглобулинов имеет свою изотипическую специфичность, против которой могут быть получены специфические антитела, например, кроличьи антитела против IgG лошади. Наличие аллотипов обусловлено генетическим разнообразием внутри вида - у отдельных лиц или семей, аналогично различиям людей по группам крови АВО. Изотипические и аллотипические детерминанты локализованы в пределах константных (С) районов легкой и тяжелой полипептидных цепей иммуноглобулинов.

В роли идиотипических детерминант (идиотипов) выступают участки гипервариабельных районов Н- и L-цепей иммуноглобулинов, то есть идиотипические детерминанты, локализованные в области активных цен-

тров антител. Идиотипические детерминанты распознаются соответствующими рецепторами Т- и В-лимфоцитов и антителами. Антитела, полученные против идиотипических детерминант (антиидиотипические антитела), способны распознавать антитела различной специфичности и вступать во взаимодействие с их активными центрами (идиотипами), тем самым блокируя (подавляя, супрессируя) действие антител против антигенов. Активные центры антиидиотипических антител по своей структуре тождественны антигенным детерминантам антигенов, вызвавших образование антител (рис 7) и, наряду с блокадой антител, могут стимулировать их синтез. В настоящее время считается, что антиантитела принимают участие в регуляции иммунного ответа.

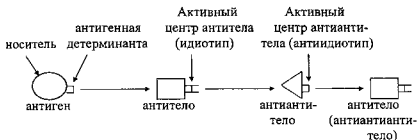


Рис. 7. Схема образования антител и антиантител

Антигенами являются также некоторые *токсины* (от греч. *toxikon*-яд), преимущественно бактериального происхождения: экзотоксины секретируемые в окружающую среду главным образом грамположительными бактериями, и эндотоксины - продуцируемые грамотрицательными бактериями, тесно связанные с микробной клеткой, приходящие в среду после гибели и аутолиза клетки.

*Экзотоксины* являются белками с молекулярной массой от нескольких десятков до 1000000 Да, обладают более выраженной по сравнению с эндотоксинами ядовитостью и избирательностью действия на органы и ткани (нейротоксины, энтеротоксины и др.). В составе нативных токсинов обнаружены гиалуронидаза, фибринолизин и некоторые другие так называемые ферменты патогенности. Действие формалина и нагревание лишают экзотоксины их ядовитых свойств с сохранением выраженной антигенности, что свидетельствует о наличии в молекуле токсина двух различных по локализации участков, ответственных за токсические и антигенные свойства. Инактивированные экзотоксины - *анатоксины* применяются для активной профилактики и лечения ряда инфекций (дифтерии, столбняка, ботулизма, стафилококковой и коклюшной инфекций).

*Эндотоксины* являются фосфолипидо-полисахаридо-полипептидными комплексами, их токсичность связана с липополисахаридной частью, а иммуногенность - с белковой и полисахаридной частями. Эндоток-

сины высокоустойчивы к нагреванию и не теряют токсичности при обработке формалином.

Большинство антигенов являются *T-зависимыми*, индуцирующими иммунный ответ с участием Т-, и В-лимфоцитов. Т-зависимые антигены распознаются Т-лимфоцитами, участие которых необходимо также для активации В-лимфоцитов, с последующим превращением их в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Т-зависимые антигены предварительно фагоцитируются макрофагами или другими антигенпредставляющими клетками, частично перерабатываются в них, с последующей экспрессией фрагментов антигена с антигенной детерминантой на поверхность клетки, где происходит представление антигена Т-лимфоцитам (в комплексе с антигенами ГКГС класса I и класса II). К Т-зависимым антигенам относятся белковые и полипептидные антигены (эритроцитарные, вирусные, бактериальные белки, альбумины, глобулины, синтетические полипептиды).

*T-независимые антигены* вызывают иммунный ответ без участия Т-клеток, индуцируя лишь антителообразование, причем антитела к Т-независимым антигенам обладают низким аффинитетом. К Т-независимым антигенам относятся высокомолекулярные белки (ферритин - молекулярная масса 400000 Да), бактериальные полисахариды и липополисахариды, которые не подвергаются предварительной деградаци в фагоцитах.

#### 2.2.3.2. Виды антигенной специфичности

Под *антигенной специфичностью* понимают антигенные особенности, отличающие антигены друг от друга и обуславливающие специфичность иммунологических реакций при поступлении их в организм. Антигенная специфичность зависит от всей молекулы антигена, но наибольшую роль в определении иммунологической специфичности антигенов играет структура антигенных детерминант (аминокислотный состав и последовательность аминокислот, характер, положение, стереоизомерия химических группировок в детерминанте, вторичная и третичная структура детерминанты). Иммунологической специфичностью обладают и гаптены, специфически взаимодействующие с готовыми антителами, но они, являясь неполными антигенами, не вызывают иммунологических реакций при введении в организм. Конъюгаты гаптена и носителя приобретают антигенную специфичность.

Антигены определенной специфичности после присоединения гаптена (лекарственных и других химических веществ) могут приобретать новую антигенную специфичность, зависящую от гаптенной детерминантной группы и от химических модификаций молекулы, вызываемых присоединенной гаптенной группировкой или химическими реакциями по ее присоединению.

Различают гетеро-(ксено-)генную, видовую, групповую, сингенную и индивидуальную специфичность антигенов.

*Гетероспецифичность антигенов* обусловлена общими для представителей разных видов антигенными комплексами или чаще общими антигенными детерминантами на различающихся по другим признакам комплексах. Например, антиген Форсмана имеется в эритроцитах овец, лошадей, собак, кошек, мышей, кур, но отсутствует у человека, обезьян, кроликов, крыс, уток. Общие антигены могут встречаться у весьма отдаленных видов. Так, общие антигены обнаружены у эритроцитов человека, энтеробактерий, вирусов гриппа, оспы, гноеродных кокков и других микроорганизмов, антигены некоторых штаммов стрептококков близки к антигенам сердечной мышцы. *Общность антигенной структуры у клеток различных видов называется антигенной мимикрией, которая может привести к снижению (или утрате) способности иммунной системы организма данного вида распознавать чужеродные антигены другого вида, а, следовательно, к снижению иммунного ответа и выработке иммунитета к ним.* Антигенная мимикрия в некоторых случаях может вызвать аутоиммунные заболевания, при которых начинают вырабатываться антитела не только против чужеродных антигенов, но и против тканей собственного организма, имеющих сходные с чужими организмами антигены (перекрестное реагирование). Например, при стрептококковой инфекции возможно аутоиммунное поражение миокарда (ревмокардит).

*Видовая (аллогенная) специфичность антигенов обеспечивает отличия и защиту представителей одного вида от особей другого вида.* По-видимому, в процессе эволюции у некоторых белков и других макромолекул происходит не только совершенствование функциональной полноценности, но и их индивидуализирование, обеспечивающее отличие от макромолекул других видов. Видовая специфичность антигенов у человека и животных выполняет защитную роль преимущественно против паразитирующих организмов (бактерий, вирусов и др.), защита от которых основана на включении иммунных механизмов.

*Групповая специфичность антигенов* обуславливает различия среди групп особей одного вида организмов. *Антигены, благодаря которым особи или группа особей животных одного вида различаются между собой, называются изоантигенами.* В частности, изоантигены А и В с молекулярной массой 200000-1000000 Да, ответственные за групповую специфичность крови человека (группы крови О, А, В и АВ) отличаются друг от друга детерминантными группами:  $\alpha$ -N-ацетил-D-галактозил-(1→3)-галактоза у изоантигена А и  $\alpha$ -D-галактозил-(1→3)-галактоза у изоантигена В. Против изоантигенов А и В, отсутствующих у данного индивидуума, в организме постоянно имеются натуральные антитела (агглютинины). К групповой специфичности антигенов можно отнести *сингенную специфичность* особей животных в пределах одной чистой инбредной линии и



**клональную специфичность** в пределах клона особей, полученных от одного организма.

Для обозначения внутривидовых различий антигенов часто используют понятие **аллогенная специфичность** (или аллотип), а для микробных видов - **типоспецифичность** (пневмококки типов I, II, III и IV и т.д. и стрептококки серогрупп-типов А, В, С, D, Е, G отличаются по своей антигенной структуре, возбудители ботулизма типов А, В, С, D, Е - по характеру синтезируемого токсина).

**Аутоантигенная специфичность обусловлена белками индивидуальности (антигенами тканевой совместимости) - собственными "опознавательными знаками", имеющимися только в клетках данной особи.** Исключением являются аутоантигены однойцевых близнецов, особей одной чистой инбредной линии или клона животных, полученных путем клонирования одного организма. Иммунная система распознает свои антигены в регуляторных процессах, используя их для распознавания чужих антигенов (в сравнении со своими).

Одна и та же клетка в организме животных или человека (например, сперматозоид) может содержать антигены с различной специфичностью: аутоантигены, аллоантигены и ксеноантигены. Аутоантигены могут быть "скрытыми", не проникающими к тканям, в которых имеются антитела или антигенпредставляющие и антигенраспознающие клетки. К "скрытым" аутоантигенам относятся антигены, появляющиеся в организме в постэмбриональный период.

Помимо рассмотренных выше, иногда выделяют функциональную, дифференцировочную, стадийспецифичность и патологическую специфичность антигенов.

**Функциональная антигенная специфичность** связана с функцией данной макромолекулы. В частности, белки, выполняющие в организме различные функции (например, альбумины и глобулины), различаются и иммунологически; белки, выполняющие у разных видов животных одинаковые функции, весьма сходны в антигенном отношении (белки хрусталика, альбумины крови, инсулины и др.), но не идентичны, то есть имеют межвидовые различия.

**Дифференцировочная специфичность** определяется поверхностными дифференцировочными антигенами (антигенными маркерами), которые выявляются с помощью моноклональных антител и используются для идентификации клеточных популяций и субпопуляций лейкоцитов, в том числе Т- и В-лимфоцитов, стадий их дифференцировки. Например, поверхностные антигены CD1 ("CD"-кластер дифференцировки) имеют 75% кортикальных тимоцитов и клетки Лангерганса; CD2 - все тимоциты и Т-клетки; CD3 - зрелые Т-клетки и медуллярные тимоциты; CD4 - тимоциты и Т-хелперы; CD8 - большинство тимоцитов, Т-супрессоры и цитотоксические лимфоциты; CD11a - все лейкоциты; CD11b - все периферические

моноциты, гранулоциты, естественные киллеры; CD14 - более 95% периферических моноцитов; CD16 - макрофаги, гранулоциты, естественные киллеры; CD19 - В-клетки всех этапов дифференцировки; CD20 - 95% периферических В-клеток и т. д. Наиболее значимыми поверхностными антигенными маркерами для определения Т-лимфоцитов являются CD3, для субпопуляций Т-хелперов - CD4, Т-супрессоров - CD8.

**Стадиоспецифичность антигенов** проявляется на определенных стадиях эмбрионального развития, когда со сменой стадий происходит исчезновение одних антигенов и появление других, характерных для данной стадии. Появление эмбриональных антигенов у взрослого организма может свидетельствовать о наличии у него патологического процесса. Например,  $\alpha$ -фетопrotein синтезируется в норме клетками эмбриональной печени, а у взрослых - опухолевыми клетками при первичном раке печени.

**Патологическая специфичность антигенов** возникает при некоторых инфекционных и соматических заболеваниях. Патологические аутоантигены, обнаруживаемые в патологически измененных тканях при соответствующих болезнях ("вирусные", "трансплантационные", "лучевые", "ожоговые", "раковые" и другие антигены), могут приобрести элементы чужеродности, с выработкой к ним антител и развитием аутоиммунных болезней (тиреоидит, ревматоидные артриты, ревмокардит и др.).

#### 2.2.4. Взаимодействие антигена и антитела и иммунные комплексы

Антитела, образующиеся в ответ на антигенный стимул, обладают двумя активными структурами. При помощи одной из них (антигенсвязывающего центра Fab-фрагмента) иммуноглобулины способны специфически распознавать антигенную детерминанту того антигена, который вызвал образование данных антител, и связываться с нею. С помощью другой активной структуры (Fc-фрагмента) иммуноглобулины активируют комплемент, встраиваются в мембраны В-лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, К-клеток и др., тем самым определяя место и тип запускаемого защитного ответа организма.

Процессы стимуляции синтеза антител антигеном и соединения их друг с другом основаны на взаимной комплементарности конфигураций антигенной детерминанты и антигенсвязывающего участка антитела, образованного гипервариабельными участками тяжелой и легкой цепей. Соединение из антигена и антитела называют *иммунным комплексом*. При иммунизации антигеном образуется семейство антител, обладающих различной реакционной способностью и специфичностью к антигену (аффинитетом). Конформационное соответствие антигенной детерминанты антителам может быть выражено константой аффинитета (К):

$$K = \frac{A_t \cdot A_r}{A_t + A_r},$$

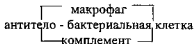
где  $A_t$  - антитело;  $A_r$  - антиген; в числителе - комплекс антиген-антитело.

Чем ближе соответствие антигенной детерминанты и антигенсвязывающего участка антитела, тем интенсивнее электростатическое притяжение и гидрофобные взаимодействия между ними, выше аффинитет и прочнее комплекс удерживается от диссоциации.

Связывание антигена двумя активными центрами антитела увеличивает прочность соединения и характеризуется *авидностью антител*, определяющей степень сродства антител к антигенам и реакцию образования комплекса антиген-антитело.

Свободно циркулирующие антитела способны нейтрализовать патогенное действие микроорганизмов и токсинов, которым для проявления патогенного действия необходимо прикрепиться к поверхностным рецепторам клетки. Во многих случаях комплекс микроорганизма с антителом, образующийся в результате связывания антитела с антигенными детерминантами поверхностных антигенов бактерий, запускает каскад химических реакций классического пути активации комплемента, завершающийся повреждением клеточной стенки бактерий (см. раздел 2.1.3).

Связывание антител с макрофагами или нейтрофилами (через Fc-фрагмент) называется *опсонизацией*, которая облегчает фагоцитоз, особенно в отношении инкапсулированных бактерий. Наиболее эффективен комплекс:



В этом комплексе на бактериальную клетку одновременно действуют повреждающие факторы антитела и компонентов комплемента, что облегчает процессы фагоцитирования и элиминации бактерий из организма.

Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, К-клетки в присутствии антител способны осуществлять так называемую антителозависимую клеточно опосредованную цитотоксичность, вызывая гибель бактерий без фагоцитоза и в отсутствие комплемента.

В пробирке под влиянием антител возможно склеивание между собой бактерий и других корпускулярных антигенных частиц, находящихся во взвеси, и осаждение их на дне пробирки в виде крупных хлопьев (реакция агглютинации); укрупнение (агрегация) растворимых антигенных субстанций с возникновением помутнения прозрачных растворов (реакция преципитации); растворение (лизис) клеток бактериолизинами (антителами к бактериям), гемолизинами (антителами к эритроцитам), которое про-

текает в присутствии комплемента (значале происходит агглютинация, а затем, после присоединения комплемента, - лизис), а также проявление (с участием антител) реакций нейтрализации токсинов, цитотоксичности, опсонизации и др., используемых для диагностических целей.

Завершающей стадией иммунного ответа является выведение антигена, связанного с антителами, из организма. В зависимости от природы и соотношения антигена и антител иммунные комплексы могут быть мелкими (растворимыми) или крупными (преципитирующими).

Хотя при участии антител и компонентов комплемента возможен лизис антигенов, в том числе бактерий, чаще всего иммунные комплексы фагоцитируются макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами и др. Иммунные комплексы, циркулирующие в крови, могут связываться через рецепторы комплемента с эритроцитами, после чего попадают с ними в печень или селезенку, где фагоцитируются местными фагоцитарными клетками.

После выведения антигена регуляторные механизмы ограничивают иммунный ответ. Однако сохраняется иммунологическая память, обеспечивающая более быструю защиту при повторном поступлении в организм этого же антигена.

При образовании чрезмерного количества иммунных комплексов они могут циркулировать в крови более длительное время, откладываясь в органах и тканях, вызывая их воспалительное поражение или угнетение иммунитета.

Особой вирулентностью и устойчивостью к специфическим и неспецифическим факторам резистентности обладают типы стрептококков (А, С, G), имеющих Fc-рецепторы, способные (аналогично макрофагам и К-клеткам) связывать Fc-фрагменты IgG человека. В результате этого активные центры антител, образованные гипервариабельными участками Fab-фрагментов, оказываются направленными в противоположную от мембраны сторону и не могут взаимодействовать с антигенными детерминантами поверхностных антигенов микроорганизмов. В частности, IgGFc - рецепторы стрептококков группы А, связывая Fc-фрагменты IgG, препятствуют взаимодействию активных центров антител с поверхностными антигенами микробов, блокируют процесс активации комплемента, способствуют выживанию и развитию стрептококков, а также индуцируют синтез идиотипических аутоантител, которым принадлежит ведущая роль в развитии иммунопатологических состояний (Л.А.Бурова и А.А.Тотолян, 1988; Л.А.Бурова, 1990).

Как известно, стрептококки являются наиболее распространенными возбудителями заболеваний человека бактериальной природы, а стрептококки группы А вызывают у него как острые (ангина, фарингит, скарлатина, гнойничковые поражения кожи, сепсис и др.), так и хронические формы (ревматический миокардит, постстрептококковый гломерулонефрит и др.). При хронической иммунизации экспериментальных животных стреп-

тококками группы А, имеющими IgGFc-рецепторы, определяющим в развитии у животных гломерулонефрита и миокардита является описанный выше механизм иммунной патологии. При этом выявлено повреждающее действие на ткани IgG-анти-IgG-комплексов, клеточных реакций - при участии лейкоцитов и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF $\alpha$ ), которые инициируют иммунное воспаление с последующими необратимыми дегенеративными изменениями, в то время как штаммы стрептококков, не имеющие IgGFc-рецепторов, вызывают лишь проходящие обратимые изменения (М.М.Гладилина, 1999).

### 2.3. Морфофункциональные особенности центральных и периферических органов иммунной системы

Как было указано выше, иммунные (лимфоидные) органы подразделяются на две группы (рис. 8):

1) **первичные (центральные)** – в них происходит “обучение” лимфоцитов: для *T-клеток* этот процесс идет в тимусе; а для *B-клеток* - в бурсе (Фабрициева сумка) у птиц и в костном мозге у млекопитающих (по мнению некоторых авторов, первичными лимфоидными органами млекопитающих являются аппендикс и пейеровы бляшки);

2) **вторичные (периферические)** – в них лимфоциты “работают”, т.е. обезвреживают антигены; к этим органам относятся: аппендикс, миндалины, селезенка, аденоиды, лимфатические узлы, пейеровы бляшки кишечника, большой сальник и периферические лимфатические фолликулы (как принято называть их в настоящее время – лимфоидные узелки), которые можно обнаружить практически в любом органе или ткани.

Следует отметить, что к периферическим органам и структурам иммунной системы М.Р.Сапин и Л.Е.Этинген (1996) относят лимфоидные образования глотки, органов пищеварения, органов дыхания, мочевыводящих путей, матки, большой сальник, селезенку, лимфоузлы; Н.В.Медуницын (1999) – лимфоузлы, селезенку, кровеносную систему и лимфу; авторы «Клинической иммунологии» под редакцией А.В.Караулова (1999) – миндалины, селезенку, лимфоузлы, аппендикс, лимфоидные элементы во внутренних органах, а также кровь и костный мозг. В то же время Дж.Плейфер (1998) и авторы «Клинической иммунологии» под редакцией Е.И.Соколова (1998) лимфоидные структуры глотки (миндалины, аденоиды), кишечника (пейеровы бляшки, аппендикс), легких, а Дж.Плейфер и кожу, выделяют в группу лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками (ЛТАС или MALT – англ. mucosal – associated lymphoid tissue). Есть мнение, что кожу по современным понятиям следует отнести к третичным лимфоидным органам (из рецензии И.А.Кондратьевой от 9 июня 2000 г.).

Схематично взаимодействие этих звеньев иммунной системы орга-

низма можно представить следующим образом:



Именно гистологическое микроокружение указанных выше лимфоидных органов является важнейшим фактором дифференцировки и функционирования лимфоцитов как главнейших клеток, реализующих иммунный ответ организма. Поэтому гистологическая характеристика лимфоидных органов очень важна для правильного понимания механизмов адекватного иммунного ответа организма.

Важнейшими функциями лимфоидной системы являются следующие:

- 1) создание микроокружения для регуляции процесса созревания лимфоцитов;
- 2) соединение разбросанных по всему телу популяций лимфоцитов в органные системы;
- 3) регуляция взаимодействия разных классов лимфоцитов и макрофагов в процессе реализации иммунных процессов;
- 4) обеспечение своевременной доставки элементов иммунной системы к очагу поражения.

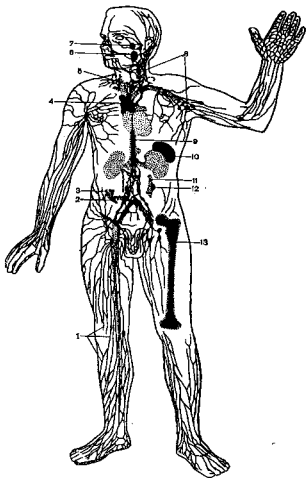


Рис. 8. Лимфоидная система человека: 1 – тканевые лимфатические сосуды; 2 – аппендикс; 3 – толстый кишечник; 4 – вилочковая железа (тимус); 5 – левая подключичная вена; 6 – миндалины; 7 – аденоиды; 8 – лимфатические узлы; 9 – грудной проток; 10 – селезенка; 11 – тонкий кишечник; 12 – групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки); 13 – костный мозг (Р.В.Петров, 1982)

Согласно современным представлениям, лимфоидная ткань образована *ретикулярной тканью*, в петлях которой расположены различной стадии зрелости клетки *лимфоидного ряда*. Ретикулярная ткань (встречающаяся, помимо иммунной системы, еще только в кроветворных органах) выполняет не только опорную и формообразующую функции, она создает микроокружение для дифференцирующихся лимфоцитов. В своей основе эта ткань имеет многоотростчатые ретикулярные клетки и ретикулярные волокна (их называют аргирофильными, поскольку эти межклеточные образования окрашиваются солями серебра). Округлое или овальное ядро ретикулярных клеток бедно хроматином, в котором отмечается достаточно большое количество глыбок гетерохроматина. Некоторые зарубежные авторы выделяют 4 вида ретикулярных клеток: дендритные, фибробластические, гистиоцитарные, интердигитирующие; они имеют ряд особенностей электронно-микроскопического строения ядра и цитоплазмы.

Иммунные клетки в лимфоидных органах представлены в основном лимфоцитами (их размер колеблется в достаточно больших пределах – от 8 до 18 мкм), причем среди этих клеток преобладают малые лимфоциты, имеющие крупное, интенсивно окрашивающееся ядро и очень небольшой ободок цитоплазмы вокруг него. Большие лимфоциты раза в два больше малых, ядро слабо окрашено, цитоплазма относительно большая. Средние лимфоциты по своим цитологическим характеристикам занимают промежуточное положение.

Необходимо подчеркнуть, что лимфоциты постоянно рециркулируют между иммунными органами, тканями, лимфатическими сосудами, кровью и вновь иммунными органами, причем считается, что в тимус и в костный мозг они никогда обратно не возвращаются. Из общего числа лимфоцитов (а это около  $6 \cdot 10^{12}$  клеток, т.е.  $\approx 1500$  г) в крови их находится только лишь 3 г ( $\approx 12 \cdot 10^9$  клеток), в костном мозге и иммунных органах – еще по 100 г, а основная часть этих клеток ( $\approx 1300$  г) мигрирует практически по всем тканям организма.

Во многих лимфоидных органах присутствуют и *плазматические клетки*, которые легко узнаются по эксцентрично расположенному небольшому ядру и большой цитоплазме с хорошо развитыми гранулярным ЭПР, комплексом Гольджи и митохондриями. Довольно многочисленны в лимфоидной ткани и *макрофаги*, относящиеся к группе оседлых. Это весьма крупные клетки с бобовидным или округлым ядром и большой цитоплазмой, с хорошо развитыми органоидами, особенно широко представлены в них лизосомы.

Все эти клетки происходят из стволовой кроветворной клетки, закладывающейся у человека и животных в стенке желточного мешка и мигрирующей в эмбриональные органы кроветворения (печень, селезенка, костный мозг). У взрослого она находится в костном мозге, откуда ее потомки (полустволовые клетки) могут мигрировать с кровью в лимфоидные орга-



ны, в которых наблюдается их пролиферация с образованием клеток лимфоидного ряда

Не описывая подробно развитие иммунных органов в онтогенезе, приведем лишь данные, характеризующие различные аспекты их развития у человека (табл. 1).

В развитии и строении органов иммунной системы можно выделить ряд закономерностей:

1) рабочей паренхимой органов иммуногенеза является лимфоидная ткань;

2) наблюдается ранняя закладка этих органов в онтогенезе;

3) к моменту рождения иммунные органы достигают морфологической зрелости, т.е. способны сразу же после родов выполнять функции защиты новорожденного от бесконечного числа разнообразных антигенов;

4) все органы иммунной системы весьма быстро увеличиваются в размерах в раннем и среднем детском возрасте, когда в них наблюдается ускоренная дифференцировка лимфоидной ткани;

5) и в центральных, и в периферических органах иммунной системы вскоре после достижения пика развития отмечается ранняя возрастная инволюция лимфоидной ткани, ее замена соединительной или жировой тканью;

6) центральные органы иммунитета надежно защищены (костный мозг находится в костномозговых полостях, а тимус – в грудной полости за широкой и прочной грудиной);

7) периферические органы иммунной системы располагаются на путях возможного внедрения антигенов в организм; по мере увеличения длительности антигенного воздействия в этих органах наблюдается последовательное усложнение их строения и функционирования.

Во всех периферических лимфоидных органах отмечаются скопления лимфоцитов, которые сейчас принято называть *лимфоидными узелками* (старое название – *лимфоидные фолликулы* тоже применяется). На гистологических препаратах центр таких узелков выглядит более светлым, он называется центром размножения (герминативным центром), т.к. именно здесь происходит активная пролиферация лимфоцитов.

**Некоторые характеристики онтогенеза иммунных органов  
(по М.Р. Сапину, 1987)**

| Орган, структура                                | Закладка органа (лимфоидного образования) | Появление лимфоидных узелков | Появление центров размножения в лимфоидных узелках |
|---|---|------------------------------|--|
|   |   |                              |  |
| Костный мозг                                    | 4 - 5                                     | --                           | --   |
| Тимус   | 4 - 5                                     | --                           | --   |
| Небные миндалины                                | 9 - 12                                    | 20 - 22                      | после рождения                                     |
| Глоточная миндалина                             | 12 - 14                                   | после рождения               | после рождения                                     |
| Язычная миндалина                               | 24 - 25                                   | 32 - 34                      | после рождения                                     |
| Трубные миндалины                               | 28 - 32                                   | после рождения               | после рождения                                     |
| Лимфоидные бляшки                               | 14 - 16                                   | 16 - 20                      | перед рождением                                    |
| Лимфоидные узелки в слизистых оболочках органов | 16 - 18                                   | 20 - 22                      | перед рождением                                    |
| Аппендикс                                       | 14 - 16                                   | 16 - 20                      | перед рождением                                    |
| Лимфатические узлы                              | 5 - 6 и позже                             | 20 - 22 и позже              | перед рождением                                    |
| Селезенка                                       | 5 - 6                                     | 16 - 20                      | перед рождением                                    |

Теперь необходимо остановиться на гистологической характеристике основных органов иммунной системы.

## 2.3.1. Центральные органы иммунной системы

### 2.3.1.1. Костный мозг

Костный мозг является одновременно органом кроветворения и органом иммунной системы. Общая масса костного мозга у взрослого человека – 2,5 – 3,0 кг (т.е. 4,5 – 4,7 % массы тела), причем примерно половина этой массы принадлежит красному, остальное – желтому костному мозгу. Общая масса красного костного мозга, в котором главным образом и происходит образование форменных элементов крови, у человека в среднем 1400 г, что соответствует массе печени.

Основу органа составляет ретикулярная ткань, в ячейках которой находятся клеточные элементы как миелоидной ткани (здесь идут процессы кроветворения, описание которых выходит за цели настоящего пособия), так и лимфоидной ткани. Считается, что в костном мозге, например, у мужчины присутствует около  $4 \cdot 10^{11}$  лимфоцитов и  $2 \cdot 10^{10}$  плазмочитов.

Среди ретикулярных клеток наиболее часто встречаются фибробластоподобные, которые, видимо, и регулируют процесс дифференцировки В-лимфоцитов. К клеточным элементам костного мозга следует отнести и эндотелиальные клетки синусоидных гемокапилляров. В-клетки, мигрирующие из костного мозга вместе с кровью, заселяют В-зависимые зоны периферических органов и структур иммунной системы (селезенку, лимфатические узлы, лимфоидные узелки стенок органов пищеварения и др.), где из них дифференцируются эффекторные клетки – В-лимфоциты памяти и антителообразующие плазмочиты. Следует указать, что в настоящее время есть данные, свидетельствующие о том, что в костном мозге происходит и образование антител. Например, у 100-недельного возраста мышей до 80 % клеток, синтезирующих иммуноглобулины, было обнаружено в костном мозге, причем эти антитела составляют основу сывороточных иммуноглобулинов. Считается, что данный ответ костного мозга является более длительным и более эффективным, чем подобные процессы в периферических лимфоидных органах, где ответ кратковременен и направлен против конкретного антигена, поступившего в данный орган.

### 2.3.1.2. Тимус

Тимус рассматривается в качестве “информационного центра” иммунной системы, т.к. именно в этом органе осуществляется пролиферация, дифференцировка и миграция Т-лимфоцитов, их разделение на отдельные классы Т-клеток, а также происходит активная секреция биологически активных веществ. Дифференцировка тимочитов включает в себя следующие этапы:

- 1) экспрессия антиген-специфических рецепторов;

2) отбор клеток, распознающих белки МНС (т.н. *позитивная селекция*);

3) разделение Т-клеток на хелперы, супрессоры и киллеры и другие классы;

4) появление рецепторов, обеспечивающих доставку Т - лимфоцитов в лимфоидные ткани.

Удаление тимуса ведет к тяжелым нарушениям иммунных реакций организма (прежде всего связанных с клеточным иммунитетом) вплоть до летального исхода.

Тимус имеет две асимметричные доли, плотно примыкающие друг к другу, форма этих долей сильно варьирует. Гистологически тимус подразделяется на дольки, между которыми есть прослойки соединительной ткани. В дольках отчетливо различается корковый и мозговой слой. Первый на препаратах выглядит более темным, второй представляется более светлым.

В зависимости от соотношения эпителиальных и лимфоидных клеток и их функционального состояния в тимусе выделяют 4 зоны (рис. 9):

1) **первая зона** – это наружный подкапсулярный слой. В ней находится 1-3 слоя больших лимфоцитов и бластных клеток, наблюдается активная пролиферация, особенно в первые дни постнатального периода;

2) **вторая зона** – внутренний кортикальный слой (или собственно *корковое вещество* тимуса). Она представлена несколькими слоями средних и малых лимфоцитов, на которых формируются специфические для них антигенные детерминанты;

3) **третья зона** – *мозговое вещество*, оно постепенно увеличивается, и у взрослых по площади преобладает над корковым. Здесь Т-лимфоциты через венулы попадают в кровоток. В этом слое много эпителиоретикулярных клеток. Лимфоцитов сравнительно немного, и в основном они среднего диаметра;

4) **четвертая зона** – периваскулярная соединительная ткань, окружающая сосуды мозгового вещества тимуса. Возможно, это место первого контакта Т-клеток с антигенами.

Следует указать, что, по мнению ряда авторов, в тимусе следует выделять или три, или пять зон. Вопрос до сих пор остается дискуссионным.

Эпителиоретикулярные клетки тимуса обеспечивают не только целостность структуры органа, но и являются клеточной основой специфического микроокружения, способного поддерживать и управлять процессами пролиферации и дифференцировки Т-предшественников, разрушения и взаимодействия лимфоцитов, передачи антигенного стимула. В наружном слое тимуса есть специальные “клетки-кормилицы”, которые ускоряют созревание Т-лимфоцитов и окружают их специальной мембраной, дабы исключить контакт с антигенами; образуется т.н. “*кавеоль*”. Такие структуры продвигаются по направлению к мозговому слою, где их поджидает

“стража” – активно фагоцитирующие корковые и мозговые макрофаги.

Необходимо особо подчеркнуть, что большая часть лимфоцитов в тимусе гибнет (видимо, уничтожаются те из них, которые направлены против собственных клеток организма – т.н. *негативная селекция*) с образованием типичных гистологических образований – *тимических телец (телец Гассала)*. Они представляют собой концентрические скопления продолговатых и веретенообразных клеток с большим ядром и слабоацидофильной цитоплазмой. Их подразделяют на одиночные и многоклеточные, молодые и старые, солидные и кистозные. Большинство авторов полагают, что в этих тельцах происходит фагоцитоз “ненужных” Т-клеток (образно тельца Гассала называют “кладбищами Т-лимфоцитов”). Хотя есть много данных, свидетельствующих об активной секреторной функции этих образований и об их воздействии на процесс дифференцировки тимоцитов.

Эпителиоретикулярные клетки образуют также гемотимусный барьер, препятствующий проникновению антигенов в тимус и в то же время пропускающий клетки лимфоидного ряда в кровяное русло. Составными элементами этого барьера считаются: межклеточный матрикс, фибробласты, перициты, лаброциты, тучные клетки, макрофаги (активно фагоцитирующие тимоциты), а также базальная мембрана капилляров и эпителиальные клетки стромы тимуса.

### 2.3.2. Периферические органы иммунной системы

В эти органы дифференцированные Т- и В-лимфоциты поступают из центральных звеньев иммунной системы. Во всех вторичных лимфоидных органах есть узкоспециализированные сосуды – т.н. *посткапиллярные высокоэндотелиальные вены (ВЭВ)*. Различные классы лимфоцитов имеют клеточные рецепторы к молекулам адгезии клеток ВЭВ разных периферических иммунных органов, что обеспечивает избирательную доставку популяций лимфоцитов к местам их окончательного функционирования. Так, например, в селезенке и пейеровых бляшках преобладают В-клетки, а Т-лимфоциты составляют большую часть лимфатических узлов и лимфатических образований кожи; в кишечнике непосредственно в ворсинках находится масса Т-лимфоцитов, а В-лимфоциты расположены ниже (в слизистой оболочке) в виде лимфатических узелков и бляшек.

Большую роль в распределении лимфоцитов по различным компартаментам лимфоидных органов играет и межклеточный матрикс. Считается, что Т-лимфоциты находятся в тех участках, где располагаются межклеточные волокна (коллагеновые, эластичные, ретикулярные), а В-клетки обнаруживаются в основном около сосудов. Кроме того, лимфоциты в периферических тканях экспрессируют рецепторы  $R_1$  и  $R_2$  к факторам роста и дифференцировки, т.е. всегда готовы “вступить в бой”.

Различаются периферические иммунные органы и по продукции раз-

личных классов иммуноглобулинов, так, IgA синтезируется в тканях, содержащих слизистые оболочки, а IgG и IgM – в тканях, не содержащих слизистых поверхностей.

### 2.3.2.1. Селезенка

Селезенка расположена на пути крови из магистрального сосуда тела – аорты – в систему воротной вены, разветвляющейся в печень. Ежеминутно у человека через этот орган протекает до 800 мл крови. Селезенка считается одним из главных фильтров кровеносной системы, где осуществляется не только развитие иммунных реакций, но и активное уничтожение погибающих эритроцитов, тромбоцитов и других антигенов.

В селезенке в первую очередь наблюдается появление антител первичного иммунного ответа (IgM). Здесь активно синтезируются биологически активные вещества, стимулирующие, в частности, процесс фагоцитоза. Поэтому потеря селезенки не безразлична для иммунной системы организма, как это считалось ранее.

Лимфоидный аппарат селезенки устроен значительно сложнее, чем в других периферических органах иммунитета. К нему относят: *лимфоидные муфты*, окутывающие все пульпарные артерии, *лимфоидные узелки*, образующиеся в местах ветвления артерий, *эллипсоидные макрофаго-лимфоидные муфты*, располагающиеся на концах ветвления артериальных сосудов, и *венозные синусы*, в которые впадают артериолы и истинные капилляры селезенки (рис. 10). Именно в этих структурах и происходит развитие иммунного ответа в селезенке.

Снаружи селезенка покрыта фиброзной капсулой, от которой внутрь органа отходят соединительно-тканые тяжи – трабекулы. Между ними принято выделять белую и красную пульпу, в последней и происходит обезвреживание поступающих из крови антигенов. Стромой белой пульпы является ретикулярная ткань.

### 2.3.2.2. Лимфатические узлы

Лимфатические узлы выполняют функции биологических фильтров и поэтому расположены практически в любом месте организма, но их наибольшие скопления отмечаются в паху, подмышечной области, около кишечника и в других органах. Всего у человека около 1000 лимфатических узлов, их величина колеблется от размеров булавочной головки до крупной фасоли.

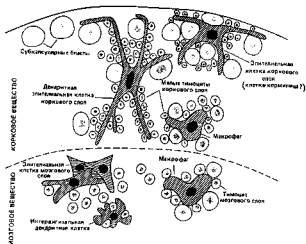


Рис. 9. Схематическое изображение различных типов клеток, обнаруженных в тимусе мыши (Иммунология / под ред. У.Пола , 1987)

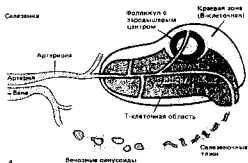


Рис. 10. Схема строения селезенки (А. Ройт, 1991)

Гистологически в лимфатических узлах различают корковое и мозговое вещества, капсулу, приносящие и выносящие лимфатические сосуды, кровеносные сосуды (в том числе и ВЭВ) и воротное утолщение узла (рис. 11). Основу органа составляет ретикулярная ткань, клетки которой посредством десмосом образуют единый синцитий.

При введении антигена в организм рециркуляция лимфоцитов в лимфоузлах изменяется: через стимулированную антигеном ткань резко усиливается кровоток (до 20 – 25 раз!), соответственно, в пораженный участок притекает значительно больше крови, в том числе и лимфоцитов. В стимулированном лимфоузле разворачиваются процессы иммунного ответа по схеме клонально-селективной теории, причем соответствующие данному антигену лимфоциты случайно попадают в лимфоузлы, где им обеспечиваются комфортные условия для усиленной пролиферации.

Уже через 1-2 дня в лимфоузлах отмечаются многочисленные гистологические картины митоза лимфоцитов, причем пик пролиферации Т-клеток приходится на 3-й день после введения антигена, а у В-клеток он отмечается позднее, но и держится дольше. Каждая клетка совершает до 10 делений, т.к. для развития иммунного ответа необходимо минимум от  $10^4$  до  $10^5$  иммунокомпетентных клеток. При этом размер лимфатического узла может увеличиться до 15 раз! Антителосекретирующие клетки появляются в мягкотных тяжах мозгового вещества уже на 3-4-й день стимуляции.

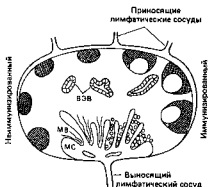
В корковом веществе находится множество лимфатических узелков (фолликулов) с ярко выраженными центрами размножения. Здесь присутствуют В-лимфоциты, а Т-лимфоциты располагаются преимущественно в мозговом веществе. Плазмocyты находятся между мягкотными тяжами лимфатических узлов.

### 2.3.3. Другие периферические органы лимфоидной системы

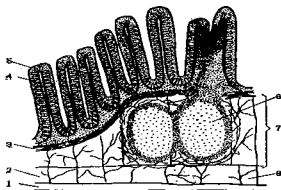
Гистологическая характеристика этих органов однотипна: во всех структурах есть лимфоидные узелки, строма, образованная ретикулярной тканью, во многих органах есть соединительно-тканная капсула. В данных иммунных органах присутствуют все клетки, отвечающие за развитие иммунного ответа (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, плазмocyты и пр.).

К этим органам следует отнести: лимфоидные образования глотки, небные, язычную, глоточные и трубные миндалины, лимфатические образования пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника (включая групповые лимфоидные узелки – лимфоидные или пейеровы бляшки) (рис. 12), аппендикс, большой сальник, лимфоидные образования гортани, трахеи и бронхов, кожи, мочевыводящих путей, матки и других частей мочеполовой системы.





**Рис. 11. Схема строения лимфатического узла мышцы:**  
**ВЭВ** – высокоэндотелиальные венулы; **МВ** – мякотные тяжи  
 мозгового вещества; **МС** – синусы мозгового слоя  
 (Иммунология / под ред. У. Пола, 1987)



**Рис. 12. Строение группового лимфатического фолликула**  
 (пейеровой бляшки): **1** – продольные мышцы;  
**2** – циркулярные мышцы; **3** – мышечный слой слизистой  
 оболочки; **4** – кишечная ворсинка; **5** – крипты Люберкюна;  
**6** – центр размножения; **7** – групповой лимфатический фолликул;  
**8** – лимфатический сосуд (Р.В. Петров, 1982)

Как видно из приведенного перечня, лимфоидная ткань представлена практически во всех слизистых оболочках внутренних органов и даже в эпителиальных покровах тела и органов (так, в самом поверхностном слое тонкого кишечника на каждые три эпителиоцита приходится один лимфоцит). Почти во всех указанных выше органах лимфоидные узелки как бы продолжают по направлению к эпителиальным тканям скоплением лимфоцитов в строме этих органов, а, например, в миндалинах лимфоциты активно проникают в ее эпителий, образуя “лимфоцитарно-эпителиальный симбиоз”.

Многие лимфоидные органы имеют крипты (в тех же миндалинах, бляшках) для увеличения поверхности контакта с антигенами. Лимфоидные узелки лежат в стенке органов пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем настолько плотно, что зачастую между ними практически нет промежутков, ибо они образуют первую “линию обороны” против чужеродных агентов. Во многих случаях весь цикл иммунного ответа осуществляется непосредственно в этих органах, не затрагивая кровеносное русло и другие иммунные органы.

Те антигены, которые все же проникают через эту первую защитную систему организма, попадают в кровь или лимфу и поступают в другие периферические иммунные органы (лимфоузлы, селезенку). Здесь вновь включается механизм иммунного ответа организма, но уже генерализованного.

### *2.3.3.1. Лимфоидные образования органов пищеварения*

У млекопитающих вход из ротовой полости и полости носа в глотку окружает глоточное лимфоидное кольцо, образованное миндалинами. В миндалинах, а также в стенке глотки имеются лимфоидные узелки и диффузно рассеянные лимфоидные клетки (М.Р.Салин и Д.А.Шершенбаев, 1991; М.Р.Салин, Л.Е.Этинген, 1996). В миндалинах и слизистой оболочке глотки вырабатываются иммуноглобулины различных классов, преимущественно димер секреторного IgA (sIgA), поступающего на поверхность слизистой оболочки и выполняющего защитную функцию. Миндалинам свойственна и информационная функция, за счет стимуляции лимфоцитов антигенами непосредственно из полости глотки.

В слизистой оболочке пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, аппендикса, в желчном пузыре находятся как отдельные лимфоциты и плазматические клетки (в толще эпителиального покрова и в собственной пластинке слизистой оболочки), так и лимфоидные узелки, залегающие в глубоких отделах слизистой оболочки. Лимфоциты, находящиеся между клетками эпителия в желудке и кишечнике, первыми (после миндалин) встречают антигены, поступающие в организм человека и животных в составе пищи, вступая с ними в длительный контакт. В эпителии ворси-

нок тонкой кишки, где происходит гидролиз и всасывание продуктов переваривания пищевых веществ, лимфоцитов значительно больше (100-300 на 1000 энтероцитов), чем в эпителии желудка (52-59 на 1000 энтероцитов) и других отделах пищеварительного тракта (М.Р.Сапин, Л.Е.Этинген, 1996).

В тонком кишечнике и у начала толстой кишки, где расположен червеобразный отросток, ассоциирована лимфоидная ткань, в которой содержатся Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, НК-клетки, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы. Эти клетки распределяются интрозпителиально, в одиночных лимфоидных узелках собственной пластинки слизистой оболочки и в групповых лимфоидных (пейеровых) бляшках (расположенных преимущественно в подвздошной кишке). В стенках тонкой кишки и аппендикса продуцируются IgA, IgG, IgM, развивается реакция местного иммунного ответа и одновременно - генерализованная иммунная реакция.

### 2.3.3.2. Большой сальник

В настоящее время сформировалось представление о большом сальнике как об иммунокомпетентном органе, содержащем большое количество лимфоидных узелков (М.Л.Есперанса, D.L.Collins, 1996), хотя до недавнего времени считалось актуальным высказывание Ю.А.Ратнера (1941) о загадочной роли большого сальника.

По данным С.Э.Березовской (1990), И.И.Маркова (1988), И.И.Маркова, А.И.Маркова, О.Н.Макуриной (1999), общим для млекопитающих, в том числе и человека, является отсутствие в большом сальнике замкнутой лимфатической сети, незначительная плотность лимфатических сосудов и отсутствие связи между ними и лимфоидными узелками.

Имеются и некоторые различия в морфологии и клеточном составе большого сальника у человека и других млекопитающих. Лимфоидная ткань в большом сальнике у новорожденного ребенка составляет до 31,5% всей площади сальника (С.Э.Березовская, 1990; И.И.Марков, 1992), а у молодых кроликов концентрированные лимфоидные структуры занимают до 72,3% всей площади большого сальника (И.И.Марков, О.Н.Макурина, 1998, 1999). Скопление лимфоидной ткани в большом сальнике отождествляют с так называемыми млечными пятнами, в составе которых обнаружены макрофаги, лимфоциты, плазматические и другие клетки. Млечные пятна по строению похожи на лимфоидные узелки лимфоузлов после антигенной стимуляции (С.М.Кремль и С.Г.Мамонтов, 1990). Иммунные структуры большого сальника белых крыс представлены лимфоидными узелками, большая часть которых расположена вблизи артерий и вен (И.И.Марков, 1990; И.И.Марков, А.И.Марков, О.Н. Макурина, 1999). В ретикулярной ткани лимфоидных узелков большого сальника белых крыс

располагаются макрофаги, малые и средние лимфоциты, гистиоциты, и постоянно во все возрастные периоды обнаруживаются тканевые базофилы (А.И.Марков, О.Н.Макурина, 1998, 1999). У взрослых кроликов герминативные центры определяются лишь у 15,7% всех лимфоидных узелков большого сальника.

У человека выявлены достоверные половые различия лимфоидной ткани большого сальника. Так, например, у женщин во все возрастные периоды число лимфоидных узелков с герминативными центрами больше, чем у мужчин (С.Э.Березовская, 1990), вероятно потому, что у женщин брюшная полость имеет сообщение с внешним миром не только через кишечник, но и через матку, вследствие чего повышается возможность попадания в брюшную полость женщин бактерий, стимулирующих у женщин, а возможно, и у самок всех млекопитающих, выработку способности к более активной борьбе с инфекцией в брюшине.

Из большого сальника крупного рогатого скота выделены водорастворимые вещества белковой природы, названные оментин-1 и оментин-2, обладающие выраженными иммуномодулирующими свойствами (И.И.Марков, О.Н.Макурина, 1998).

### 2.3.3.3. Кожа

Кожа является для антигенов, в том числе для микроорганизмов, не только механическим барьером - она имеет ряд механизмов для их уничтожения. Бактерицидность (т.е. способность убивать бактерии) кожи в значительной степени зависит от ее среды, связанной с выделением потовыми и сальными железами молочной и жирных кислот, а также от наличия в коже комплемента, лизоцима, ферментов и других факторов неспецифической защиты.

В коже имеется и собственная лимфоидная ткань, в состав которой входят эпидермальные клетки, способные как к представлению антигена Т- и В- лимфоцитам, так и к медиаторной активации Т- и В- лимфоцитов, а тем самым и осуществлению иммунного ответа. Особое значение в функциях лимфоидной ткани кожи имеют кератиноциты, клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) и эпидермотропные Т-клетки.

Кератиноциты способны стимулировать созревание, дифференцировку и активность Т-лимфоцитов; продуцировать эпидермальный тимокти-тактивирующий фактор, стимулирующий пролиферацию тимоцитов и продукцию ИЛ-1 антигенпредставляющими клетками кожи. ИЛ-1 активирует хелперы и В-лимфоциты. Кератиноциты способны к фагоцитозу и синтезу медиаторов, обладающих хемотаксической активностью по отношению к гранулоцитам. Эти своеобразные функции кератиноцитов объясняются анатомическим сродством эпителия тимуса и эпидермиса кожи (Клиническая иммунология, 1998), что обуславливает возможность мигра-

ции недифференцированных лимфоцитов в кожу, где происходит их дальнейшая местная дифференцировка.

Многокомпонентная функция кератиноцитов дополняется функцией клеток Лангерганса, которые локализованы в супрабазальном слое эпидермиса, составляя до 2% всех эпидермальных клеток. Клетки Лангерганса (кожные макрофаги) относятся к линии дендритных клеток и способны образовывать длинные цитоплазматические выросты, посредством которых они контактируют с другими клетками, участвуя в реализации иммунного ответа, представляя антиген Т- и В-лимфоцитам. Антигенный стимул вызывает активацию клеток Лангерганса и их миграцию из эпидермиса в паракортикальную зону лимфатических узлов, где клетки Лангерганса контактируют с Т-лимфоцитами (СД4+). Именно в процессе миграции клетки Лангерганса дифференцируются в дендритные клетки, экспрессирующие антигены МНС II класса и представляющие антиген Т-лимфоцитам, вызывая при этом антигенспецифический иммунный ответ (Исследование системы крови в клинической практике, 1997).

Клетки Лангерганса находятся в коже около 3 недель, продуцируя ИЛ-1, способствуя Т-клеточной активации и формированию активных местно-действующих цитотоксических Т-лимфоцитов, постоянно пополняясь из костного мозга. Именно взаимодействие клеток Лангерганса и местных эффекторных Т-клеток определяет отторжение кожного трансплантата, а также опосредует иммунный ответ при контактных аллергиях.

Облучение кожи ультрафиолетовыми лучами может вызвать полное исчезновение клеток Лангерганса, а их инактивация при длительной инсоляции способствует развитию рака кожи, что указывает на важную роль клеток Лангерганса в иммунном ответе.

### 3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

#### 3.1. Генетические механизмы разнообразия антител и рецепторов Т-клеток

Как следует из описанного выше, специфичность антител и рецепторов Т-лимфоцитов в отношении каждого антигена обусловлена индивидуальной последовательностью аминокислот в переменных доменах L- и H-цепей антител и  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей рецепторов Т-лимфоцитов, особенно в их гипервариабельных участках.

Известно, что последовательность аминокислот полипептидной цепи (первичная структура) закодирована в последовательности мононуклеотидов генома. Учитывая многообразие антигенов и специфичность антител, можно предположить огромное количество (миллионы) клонов иммунокомпетентных клеток, способных синтезировать антитела с одинаковой специфичностью и такое же количество клонов Т-лимфоцитов, обеспечивающих образование антигенраспознающих рецепторов с такой же специфичностью, что и у антител. Но все клоны лимфоцитов, в том числе В- и Т-лимфоцитов, образуются в центральных органах иммунитета из одинаковых стволовых кроветворных клеток. Трудно представить, что в незрелой клетке-предшественнице имеются миллионы генов, несущих информацию о структуре иммуноглобулинов и антигенраспознающих Т-рецепторов, которые при дифференцировке лишь активируются с последующим синтезом мРНК и соответствующего ей белка, тем более, что для каждой L- и H-цепи антител и  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи Т-рецепторов должно быть не менее двух генов (для C- и V-фрагментов). Особенно много должно было бы быть генов для V-фрагментов полипептидных цепей антител и рецепторов, так как именно они отличаются разнообразием и ответственны за специфичность антител и антигенраспознающих рецепторов.

В действительности же имеются данные о том, что число генетических элементов, контролирующих образование иммунных глобулинов в организме млекопитающих, составляет около двух тысяч, а разнообразие молекул иммуноглобулинов оценивается десятками миллионов.

Итак, гигантское разнообразие потенциальных антигенов предполагает наличие у организмов специальных механизмов, позволяющих распознавать и эффективно уничтожать все возможные чужеродные факторы. Следовательно, молекулы, их распознающие (а это, прежде всего, антитела), также должны быть представлены в иммунной системе в максимально возможном разнообразии. По расчетам некоторых авторов, их вариабельность может составлять до  $10^9$  сочетаний! Естественно, в геноме человека и животных просто не хватило бы генетического материала, если бы каждый иммуноглобулин кодировался своим уникальным геном. Поэтому эволюционно возникло и закрепилось отбором несколько механизмов,

обеспечивающих бесконечное генетическое разнообразие антител при минимальных "затратах" ДНК. Основные из них следующие:

- соматическая рекомбинация;
- соматические мутации;
- неточность сплайсинга.

Похожие механизмы работают и для обеспечения разнообразия других молекул иммунитета: рецепторов Т-клеток, молекул МНС и т.п.

Гены, кодирующие полипептидные цепи антител, подразделяются на три кластера, которые расположены на трех различных хромосомах (табл. 2): два локуса для генов легких цепей ( $\kappa$  и  $\lambda$ ) и один (H) для гена тяжелых цепей.

Таблица 2

**Расположение генов иммуноглобулинов  
в геноме некоторых млекопитающих**

| Семейство генов | Номер хромосомы в геноме |      |
|-----------------|--------------------------|------|
|                 | человека                 | мыши |
| H               | 14                       | 12   |
| $\kappa$        | 2                        | 6    |
| $\lambda$       | 22                       | 16   |

Наиболее просто организован синтез  $\lambda$ -цепи мыши, среди генов которой только два кодируют V-фрагмент, а J- и C-гены попарно дублированы. Лидерная последовательность (L), необходимая для прохождения белка через мембраны ЭПР и одинаковая у всех иммуноглобулинов, а также участки, кодирующие части варибельного домена (V и J) и константный домен (C), разделены интронами (примерно по 90 пар нуклеотидов в V-домене и около 1250 пар нуклеотидов между V- и C-доменами). Эти интроны удаляются либо при транслокации ДНК у эмбриона, либо при сплайсинге про-мРНК в иммунокомпетентных клетках. J-сегмент ("связывающий") кодирует 11-15 аминокислот V-домена.

Гены других полипептидов иммуноглобулинов устроены аналогично, но значительно сложнее. В 1965 г. У.Дрейер и Дж.Беннет выдвинули гипотетическую модель такого устройства: для каждого типа доменов есть много V-генов и один C-ген, которые в ходе созревания иммунных клеток случайно соединяются друг с другом. В целом эта гипотеза подтвердилась, но все оказалось устроено еще более сложно.

Например, в семействе легкой  $\kappa$ -цепи млекопитающих обнаружено от 90 до 300 вариантов V-участков, 4 различных J-участка и один C-ген. В V-участках генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов человека содержится от 75 (для  $V_{\kappa}$ -генов) и до 1000 (для  $V_H$ -генов). Каждый такой

участок представлен около 280 парами нуклеотидов. В генах этих пептидов есть также те же четыре J-участка и еще до 20 так называемых D-сегментов ("разнообразный"), вносящих большее разнообразие при случайном сочетании с V- и J-участками.

При созревании В-лимфоцитов происходит перегруппировка ДНК (транслокация) и наблюдается случайная V(D)J рекомбинация (рис. 13). В результате наблюдается не только сближение "разорванных" по молекуле ДНК переменных и константных участков, но и промоторов, лежащих перед каждым V-геном, и энхансеров («усилителей»), находящихся в интроне между J- и C-участками и в дистальной 3'-области за C-генами. Интрон между J- и C-участками вырезается при процессинге первичного транскрипта.

В процессе онтогенеза организма, а также развития иммунного ответа происходит "переключение классов" иммуноглобулинов: с D- на M- или с M- на G- и т.д. На генетическом уровне это обеспечивается заменой одного C<sub>H</sub>-гена на другой путем рекомбинации между областями, примыкающими к 5'-концам константных генов. Этот процесс не затрагивает ни V<sub>H</sub>-генов, ни генов легких цепей, поэтому специфичность антител не изменяется.

Каждый из генов тяжелых цепей иммуноглобулинов имеет на 3'-конце дополнительную последовательность нуклеотидов, кодирующих около 40 аминокислот. Это так называемый C-концевой участок мембранной формы иммуноглобулинов, имеющийся у тех из них, которые выполняют роль клеточного рецептора. Этот "якорь" включает в себя порядка 26 аминокислот гидрофобного участка (он расположен непосредственно в плазмалемме) и 12-14 кислых аминокислот (находятся в цитоплазме). В процессе транскрипции этот концевой участок либо считывается, либо нет (соответственно, иммуноглобулин или входит в состав плазмалеммы, или выводится за пределы В-клетки).

Примерно так же, как описано выше, устроены и гены Т-клеточных рецепторов, что легко объяснимо, т.к. и иммуноглобулины, и молекулы МНС, и Т-рецепторы, и другие молекулы иммунной системы входят в единое суперсемейство, имеющее, видимо, общее эволюционное происхождение. Соответственно, кодируются эти молекулы похожими по своим механизмам достижения разнообразия генами.

Разнообразие белков МНС осуществляется несколько другим способом: гены молекул всех классов МНС заключены в единые кластеры, т.е. гены организованы без разрывов. У человека этот кластер носит название HLA и находится в 6 хромосоме. У мыши в 17 хромосоме есть два рядом лежащих комплекса: H2 и Tla. Степень полиморфизма этих генов очень высока для белков I класса МНС, т.е. для молекул HLA-A и HLA-B. Для молекул II класса МНС отмечается умеренно высокое разнообразие. Изменчивость этих генов можно отнести к типу множественного аллелизма,



который мог возникнуть путем нескольких точечных мутаций, рекомбинаций, гомологичного, но не равного кроссинговера и конверсии генов. К примеру, у мышей идентифицировано около 40 аллелей этих генов.

Соматическую рекомбинацию можно проиллюстрировать следующей схемой, например, для гена тяжелой цепи (для упрощения показан только один С-домен) (рис. 13).

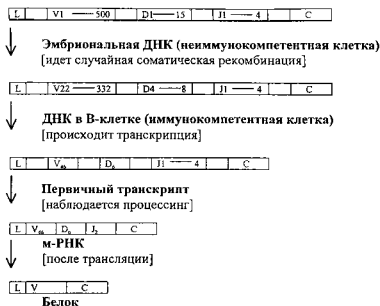


Рис. 13. Схема соматической рекомбинации

Сочетания V- и J-, V- и D-, D- и J-фрагментов происходят случайно, поэтому получается поистине бесконечное разнообразие антител, к примеру, только сочетания указанных сегментов в тяжелых цепях дают  $2,4 \times 10^7$  вариантов!

Было показано, что терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза может встраивать с 5'-конца D- и J-сегментов новые нуклеотиды при сплайсинге про-мРНК. Из-за ошибки встраивания может происходить потеря или прибавление оснований в месте стыковки V-гена с D-сегментом. Кроме того, дополнительное разнообразие достигается и вследствие того, что один и тот же D-сегмент может считываться тремя различными способами, т.е. это разнообразие на уровне транскрипции.

Большую комбинаторику несут и сочетания различных типов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, в результате образуются антитела с неодинаковой специфичностью. Так, комбинирование тяжелой цепи, несущей идиотип T15, с тремя различными легкими цепями приводит к возникновению антител с различной аффинностью к фосфорилхолину.

Случайное соединение  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей, а также тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов способствует экспоненциальному увеличению их разнообразия, к примеру, 200 эмбриональных генов T-рецепторов и 700 генов иммуноглобулинов могут обеспечить соответственно более 8 и 25 миллионов различных комбинаций. И все это в дополнение к описанному механизму соматической рекомбинации – как говорится, снимите шляпу перед эволюцией!

Но и этого мало: совершенно четко доказано, что гены вариабельных доменов имеют чрезвычайно высокий уровень мутирования – от 2 до 4%, что на несколько порядков выше обычного показателя (0,0001%). Видимо, существуют специальные ферменты, обеспечивающие процесс гипермутирования, но они пока не выявлены. Показано только, что этот феномен играет важную роль при формировании вторичного ответа на антиген, что закономерно приводит к возникновению иммуноглобулинов класса G с более высокой аффинностью.

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно только удивляться “изобретательности” природы, когда при минимуме генетического материала (“гены иммунитета” составляют количественно лишь около 0,02 % всего генома человека) достигается гигантское разнообразие иммуноглобулинов и других белков иммунитета, позволяющее адекватно реагировать на любой возможный антиген.

### 3.2. Антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка В- и Т-лимфоцитов

Возникает вопрос: какие из вышеописанных процессов перестройки генов происходят при антигеннезависимой (в центральных органах иммунной системы) и антигензависимой (в периферических лимфоидных органах) дифференцировке В- и Т-лимфоцитов?

В центральных лимфоидных органах (костном мозге млекопитающих и бурсе Фабрициуса у птиц) происходит антигеннезависимая дифференцировка В-лимфоцитов (первая перестройка генов), при которой последовательно присоединяются друг к другу  $V_L$ - и  $J_L$ -сегменты, образующие V-область L-гена, а также  $V_H$ -, D- и  $J_H$ -сегменты, образующие V-область H-гена. Затем к V-области L-гена присоединяется  $C_L$ -область, а к V-области H-гена –  $C_H$ -область класса IgM (несущая информацию о  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ - и  $C_4$ -доменах (H-цепи), что завершает формирование генов, кодирующих лег-

кие и тяжелые цепи IgM, после чего В-лимфоциты приобретают способность к синтезу мономерного IgM, встраивающегося в мембрану, и становятся иммунокомпетентными (virgильными). В некоторых В-лимфоцитах в ДНК к  $V_H$ -области присоединяется  $C_H$ -область класса IgD (несущая информацию о  $C_1$ -,  $C_2$ - и  $C_3$ - доменах  $\Delta$ -цепи), и в них создаются условия для синтеза молекул IgD, которые также встраиваются в мембрану. Такие virgильные В-лимфоциты несут на своей мембране в качестве рецепторов одновременно IgM (мономер) и IgD.

В периферических лимфоидных органах при участии только антигена происходит активация тимуснезависимого клона virgильных В-лимфоцитов, а для активации большинства клонов virgильных В-лимфоцитов (тимусзависимых) необходимо участие антигена и некоторых факторов Т-хелперов. Антигенный (специфический) сигнал, распознаваемый рецепторами (IgM и IgD) В-клеток, определяет выбор клона virgильных (иммунокомпетентных) В-лимфоцитов для завершения их дифференцировки, а хелперные (неспецифические) сигналы стимулируют пролиферацию активированных В-лимфоцитов и превращение их в плазматические клетки, продуцирующие антитела определенной специфичности. Плазматические клетки не имеют рецепторов к антигену (они сбрасываются в процессе дифференцировки В-лимфоцитов) и способны (при первичном иммунном ответе) к синтезу прежде всего секреторных молекул IgM (пентамеров). Часть активированных антигеном В-лимфоцитов превращается не в плазматические клетки, а в клетки памяти, в ДНК которых  $V_H$ -области присоединяются к  $C_H$ -областям генов одного из других классов антител (IgG, IgA, IgE). Это создает условия для синтеза иммуноглобулинов соответствующих классов, которые наряду с IgM (мономером) встраиваются в мембрану клеток памяти. Следовательно, в В-клетках памяти роль мембранных рецепторов принадлежит антителам класса IgM (мономеру), экспрессированным на поверхности всех иммунокомпетентных В-лимфоцитов, и антителам одного из других классов. Например, В-клетки памяти в селезенке и лимфатических узлах в качестве рецепторов имеют на поверхности преимущественно IgM и IgG, в кишечнике IgM и IgA, в легких и коже IgM и IgE. Клетки памяти не обладают способностью к пролиферации и секретированию молекул антител, но способны распознавать антиген, обусловивший их образование.

При вторичном ответе В-клетки памяти распознают антиген, в результате взаимодействия с ним активируются, приобретают способность к пролиферации и к завершению дифференцировки в плазматические клетки, лишенные специфических рецепторов к антигену, но способные к синтезу и секреции, соответственно, молекул IgG, IgA, IgE, которые являются антителами преимущественно вторичного ответа.

Т-лимфоциты образуются в тимусе из недифференцированных предшественников, имеющих гены, кодирующие  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи Т-рецепторов.

Эти гены, аналогичные генам антител, содержат отдельные "разорванные" на сегменты гены (мини-гены): V-, D-, J- и C-сегменты, которые объединяются в процессе развития Т-клеток в тимусе. В результате в Т-лимфоцитах тимуса создается антигеннезависимое разнообразие Т-клеточных рецепторов, аналогичное разнообразию антител, за счет образования огромного количества клонов различных моноспецифичных виргильных (иммунокомпетентных) Т-лимфоцитов. Т-клеточные рецепторы на поверхности клетки нековалентно связаны с одним и тем же набором мембранных белков - так называемым комплексом ТЗ (или СДЗ), который имеется на поверхности всех зрелых Т-клеток. Возможно, этот комплекс участвует в передаче сигнала от активированного антигеном Т-клеточного рецептора внутрь клетки.

Механизм уничтожения клеток-мишеней Т-киллерами изучен недостаточно. Некоторые клоны Т-киллеров стимулируют образование в клетках-мишенях трансмембранных каналов, повышающих проницаемость плазматической мембраны, что способствует гибели клетки.

У мышей и человека, у которых поверхностные рецепторы (маркеры) Т-лимфоцитов изучены в наибольшей степени, выявлены по крайней мере три субпопуляции виргильных Т-клеток: Т-хелперы («помощники»), Т-киллеры ("убийцы"), Т-супрессоры («ингибиторы»). Вопрос о том, на каком уровне происходит расхождение путей дифференцировки этих субпопуляций, не решен однозначно, хотя имеются данные о том, что это происходит уже в тимусе.

Имунокомпетентные Т-лимфоциты активируются при их взаимодействии с фрагментами антигенов, ассоциированными с гликопротеинами МНС на поверхности других клеток (антигенпредставляющих) собственного организма, главным образом макрофагов. Макрофаги в периферических лимфоидных органах частично поглощают и переваривают антиген, а часть антигена (с антигенной детерминантой) фиксируют на своей поверхности, представляя ее Т-лимфоцитам (Т-хелперам и Т-прекиллерам) в комплексе с гликопротеинами МНС. Активированные взаимодействием с антигеном макрофаги выделяют ряд полипептидов медиаторной природы (монокинов), один из которых (ИЛ-1) стимулирует Т-хелперы к синтезу и выделению фактора роста Т-клеток (ИЛ-2). Представленный макрофагом антиген является основным сигналом, обеспечивающим отбор клонов Т-клеток и их дифференцировку в активные Т-киллеры. Таким образом, сигнал, осуществляемый антигеном, определяет дифференцировку одного из клонов прекиллеров в киллеры, а сигнал, осуществляемый интерлейкином-2, их пролиферацию.

Переработка антигена в макрофагах и экспрессия гликопротеинов МНС на клетках являются процессами относительно независимыми и могут происходить в различных клетках. Например, макрофаги могут передавать фрагменты антигена (после их переработки) дендритным клеткам

лимфоидных органов, которые экспрессируют на своей поверхности гликопротеины МНС и в комплексе с ним представляют антигенный фрагмент Т-хелперам (или другим Т-клеткам). Вопрос строгой необходимости переработки антигена перед его представлением Т-клеткам окончательно не решен. Имеются косвенные данные, что вспомогательные клетки способны представлять не только растворимый (фрагментарный), но и корпускулярный антиген.

### 3.3. Главный комплекс гистосовместимости

Работы Ф.Я. Чистовича (1899) о возможности выработки антител против эритроцитов барана и чужеродной сыворотки крови, вводимым кроликам, положили начало изучению тканевых антигенов. Вскоре К.Ландштейнером были обнаружены группы крови человека (1900), а в 1958г. Ж. Доссе открыл первый лейкоцитарный антиген, оказавшийся одним из многих антигенов, контролируемых генами главного комплекса гистосовместимости. В последующем было выяснено, что у каждого вида млекопитающих существует группа сцепленных генетических локусов, контролирующая иммунный ответ на аллотрансплантаты, имеющая решающее значение в определении их судьбы. Ввиду своей *центральной роли в совместимости тканей эта группа локусов и получила название главный комплекс гистосовместимости (ГКГС или МНС* от англ. Major Histocompatibility Complex). ГКГС является центральным генетическим аппаратом для функционирования иммунной системы, его гены контролируют не только ответ на аллотрансплантаты, но и взаимодействие клеток в иммунном ответе, высоту иммунного ответа на тот или иной антиген, синтез некоторых компонентов комплемента и других молекул.

Наиболее изучены компоненты главного комплекса гистосовместимости мыши, получившего название Н-2 (от histocompatibility) и ГКГС человека - HLA (от англ. Human Leukocyti Antigens) (рис. 14).

В комплексе Н-2 выделяют 4 главные области: К, I, S, D, а с учетом того, что область I включает 5 участков ("субобластей" А, В, J, E, С), некоторые авторы считают более правильным говорить о 8 областях в комплексе Н-2 (Д. Сакс, 1988). Гены областей К и D контролируют синтез молекул ГКГС класса I. Продукты локусов класса I представляют собой гликопротеины с мол. массой около 44 тыс Да (тяжелая,  $\alpha$ -цепь). Тяжелая цепь нековалентно связана с легкой цепью с мол. массой ~ 12 тыс Да ( $\beta_2$  - микроглобулин). Тяжелые цепи трансмембранные белки, 80% которых расположено на наружной поверхности мембраны, а остальная часть молекулы состоит из равных по размеру внутримембранного и внутриклеточного участков. Пептидная цепь  $\beta_2$  - микроглобулина кодируется в другом участке генома (за пределами ГКГС), она нековалентно связана с на-

ружным (внеклеточным) участком  $\alpha$ -цепи, состоящим из трех глобулярных доменов.  $\beta_2$ -микроглобулин стабилизирует молекулы класса I на поверхности клеток.

Антигены МНС класса I экспрессированы практически на всех ядерных клетках, особенно на лимфоидных (до  $10^4$ - $10^5$  молекул на одну клетку), они участвуют в трансплантационном иммунитете, важны для включения Т-клеточного иммунного ответа против инфицированных вирусом клеток и против раковых клеток, несущих трансплантационные антигены.

Гены локусов J-области комплекса H-2 (субобласти A и E) контролируют синтез молекул ГКГС (синоним - антигены МНС) класса II, которые у мышей называются антигенами Ia, так как гены, кодирующие эти антигены, расположены в одной области с I $\gamma$ -генами (отсюда Iregionassociated или Ia - антигены), определяющими высоту (интенсивность) иммунного ответа на тот или иной антиген.

Антигены МНС класса II имеют более ограниченное распространение - они экспрессированы на В-лимфоцитах, макрофагах и других антигенпредставляющих клетках, взаимодействующих с Т-лимфоцитами. H-2A и H-2E содержит разные гены для  $\alpha$ - (мол. масса 33 тыс. Да) и  $\beta$ - (мол. масса 28 тыс. Да) цепей молекул МНС класса II (рис. 14). Гены локусов S-области контролируют синтез молекул ГКГС класса III (C4 компонент комплемента и др.).

В комплексе HLA у человека выделяют 5 областей: D, BF, B, C, A. Гены локусов областей B, C, A контролируют синтез молекул ГКГС класса I, области D - класса II, области BF - класса III (некоторых компонентов комплемента).

Общим для H-2 и HLA-антигенов классов I и II является то, что они состоят из двух полипептидных цепей ( $\alpha$  и  $\beta$ ), имеющих 4 наружных домена ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  и  $\beta_2$ -микроглобулин - у класса I;  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  - у класса II). Наиболее переменны по аминокислотному составу  $\alpha_1$  и  $\beta_1$ -домены, которые по варибельности и структурным особенностям сходны с V-доменами иммуноглобулинов, в то время как  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_2$ -микроглобулин имеют более постоянный аминокислотный состав и по структурным особенностям сходны с C-доменами иммуноглобулинов, что свидетельствует об общности эволюционного происхождения иммуноглобулинов и ГКГС-антигенов.

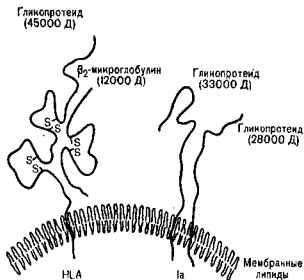


Рис. 14. Структура трансплантационных (HLA) и Ia-антигенов мыши; в скобках – молекулярная масса в дальтонах (Р.В. Петров, 1982)

Антигены 1-го класса HLA-A, В и С экспрессированы практически на всех клетках организма, кроме ранних эмбриональных клеток - нормальных и злокачественных. В наибольшем количестве они представлены на лимфоцитах, клетках эпителия и эндотелия, занимая около 1% клеточной поверхности. При этом число молекул одной специфичности приближается к 7000 и достаточно постоянно - через 6-7 часов после удаления происходит практически полное численное их восстановление (Д.В.Стефани, Ю.Е.Вельтищев, 1996).

На В-лимфоцитах человека выявлены DR-антигены, подобные Ia-антигенам мыши, которые нередко по аналогии с мышинными обозначают как Ia-антигены.

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

У разных видов млекопитающих главный комплекс гистосовместимости имеет свои обозначения: у шимпанзе - ChLA, у собаки DLA, у морской свинки - GPLA, у мыши - H-2, у человека - HLA, у свиньи - SLA, у кролика - RLA, у крысы - RTI, у макаки-резус - RhLA.

### 3.4. Генетический контроль интенсивности иммунного ответа

Согласно современным представлениям, в ГКГС локализованы не только гены, контролирующие синтез главных трансплантационных антигенов, но и гены, определяющие интенсивность иммунного ответа на тот или иной антиген. Генетический контроль приобретенного иммунитета осуществляется Ig-генами (от англ. immune response genes), обеспечивающими интенсивность иммунного ответа, регулирование клеточного взаимодействия, кодирование первичной структуры иммуноглобулинов и рецепторов лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что интенсивность иммунного ответа на различные антигены зависит от генотипа организма. Ig-гены наследуются по доминантному типу. Следовательно, при скрещивании между собой гетерозиготных высоко- и низкорезактивных животных получают высокорезактивное (на определенный антиген) потомство. Тому или иному антигену соответствует определенный ген, при наличии которого развивается сильный иммунный ответ на конкретный антиген. При отсутствии гена происходит снижение иммунной реактивности на данный антиген.

Локализация Ig-генов, синтез контролируемых ими продуктов, конкретный механизм генетической регуляции иммунного ответа исследова-



ны главным образом на чистых (сингенных) линиях мышей, которых выведено около 200. Особи одной линии генетически полностью идентичны (как и однояйцевые близнецы), гомозиготны (на парных хромосомах у них расположены полностью идентичные гены). Среди множества линий имеются такие, которые отличаются лишь незначительным числом генов, например, только комплексом генов, контролирующим специфичность трансплантационных антигенов (так называемые близкородственные, конгенные линии). На конгенных линиях установлено, что гены иммунного ответа находятся на хромосоме рядом с генами, ответственными за синтез трансплантационных антигенов. Оказалось, что Ig-гены контролируют синтез Ia-белков, гликопротеинов, связанных главным образом с поверхностью клеток и принимающих участие в иммунном реагировании с В-, Т-лимфоцитами и макрофагами. Ia-белки в настоящее время отождествляют с антигенами МНС класса II (У.Пол, 1988, Н.В.Медуницын, 1999), с участием которых происходит активация Т-клеток, пролиферирующих под влиянием антигена, Т-хелперов, стимулирующих образование антител, созревание Т-киллеров, Т-эффекторов ГЧЗТ, некоторых Т-супрессоров, В-клеток. Таким образом, Ig-гены контролируют тимусзависимое антителообразование, развитие ГЧЗТ, пролиферацию Т-клеток.

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

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

Помимо макрофагов, источниками Ia-антигенов служат В-клетки, клетки Лангерганса, дендритные и другие антигенпредставляющие клетки. Увеличение концентрации Ia-антигенов на вспомогательных клетках и числа Ia<sup>+</sup>-клеток наблюдается при фагоцитозе, антигенной стимуляции при различных инфекционных заболеваниях.

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

Р.В. Петровым (1981) на основе исследований в области генетики иммунного ответа сформулирован принцип конкретности иммунного ответа, в соответствии с которым организм может быть высокореагирующим на один антиген и низкореагирующим на другой. Наоборот, один и тот же антиген вызывает иммунный ответ разной высоты (от нуля до очень высокого) у разных генотипов в зависимости от его набора генов иммунного ответа Ig-генов, что может вызвать далеко идущие последствия для больших групп населения. В частности, если по каким-то эволюционным причинам большая часть человеческой популяции несет гены слабого типа, например, к вирусу гриппа, то никакие прививки существующими вакцинами не обеспечат развитие иммунитета у большинства этих лиц. Принцип конкретности иммунного ответа породил необходимость поиска новых путей исследований, среди которых Р.В.Петров наиболее перспективным считает фенотипическую коррекцию, то есть нахождение способов превращения генетически низкореагирующих особей в высокореагирующие. Он выразил надежду, что именно на этом пути будут найдены способы создания иммунитета против непобежденных инфекций, аллергий и способы противораковой вакцинации.

Однако следует иметь в виду, что контроль иммунного ответа, осуществляемый Ig-генами, является лишь частным случаем контроля клеточных взаимодействий генами главного комплекса гистосовместимости (У.Е. Пол, 1988).

## 4. ЭВОЛЮЦИЯ ИММУНИТЕТА

### 4.1. Филогенез иммунного ответа

Арсенал защитных механизмов, которым располагает данный биологический вид, зависит от его положения в эволюционно сложившейся иерархии видов.

У одноклеточных защиту осуществляют лишь неспецифические факторы - механические (мембрана) и химические (ферменты и др.). Появляющийся у некоторых простейших фагоцитоз является лишь формой питания. У некоторых вирусов (например, у фага Т4) фермент лизоцим необходим для локального разрушения бактериальной стенки, после чего через нее внутрь бактерии впрыскивается вирусная ДНК. В свою очередь у бактерий для защиты от вирусов появились ферменты рестриктазы (нуклеазы), которые служат для распознавания и уничтожения ДНК вируса без вреда для бактерий.

У одноклеточных эукариотов существует древняя система молекул клеточной адгезии, обеспечивающих взаимодействие клеток между собой. Так, например, некоторые миксомицеты (почвенные миксамебы) обладают способностью к фагоцитозу, питаются бактериями. После того, как запасы пищи исчерпаны, отдельные амёбы начинают мигрировать навстречу друг другу к так называемым центрам агрегации и образовывать агрегаты, насчитывающие до 100000 клеток, с последующим образованием спор. Оказалось, что основным веществом, привлекающим миксамеб друг к другу, является циклический АМФ. Во время фазы агрегации секреция амёбами привлекающего вещества увеличивается в 100 раз и одновременно в 100 раз повышается чувствительность амёб к нему. Более того, почвенные бактерии, которыми питаются миксамебы, тоже выделяют циклический АМФ, реакция на который помогает миксамебам находить свою пищу (Дж. Боннер, 1970).

От способности амёбы узнавать свою пищу до формирования сложнейшего клеточного и гуморального иммунитета механизмы распознавания "своего" и "чужого" неуклонно совершенствовались, следуя все возрастающей потребности организма поддерживать генетическое постоянство своего состава.

У наиболее примитивных многоклеточных, которые способны жить как отдельно, так и в колониях (например, у губок), происходит распознавание "своего" с помощью видоспецифических гликопротеинов, и тем самым предотвращается образование гибридных колоний. У вторичнополостных червей появляются специализированные клетки, одни из которых путем фагоцитоза осуществляют отторжение аллотрансплантата, другие выделяют бактерицидные факторы (опсонины, лизины, агглютинины). У членистоногих и моллюсков, помимо наружной механической защиты

У человека Т-лимфоциты обнаруживаются в печени 5-6-недельного плода, то есть до появления лимфопоэтической функции тимуса, что указывает на возможность созревания этих клеток без непосредственного влияния тимусных факторов (Г.Т. Сухих и др., 1997).

Закладка тимуса у человека обнаруживается после 4-недельного внутриутробного развития. Полагают, что примерно с 5-й недели эпителиальные клетки тимуса начинают продуцировать хемотаксический фактор, привлекающий в тимус лимфоидные клетки, и секретировать дистанционно действующие тимические факторы, способные вызывать дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов (Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. акад. Е.И. Соколова, 1998). Основные структуры тимуса плода человека формируются в период 7-12 недели внутриутробного развития. В это же время происходит заселение тимуса клетками-предшественниками и активный лимфопоэз. Лимфоидные клетки тимуса к моменту рождения ребенка являются уже достаточно фенотипически и функционально зрелыми, в частности, Т-лимфоциты приобретают способность распознавать антигены в контексте собственных продуктов генов главного комплекса гистосовместимости. Аналогично происходит развитие тимуса и у животных. В частности, у крупного рогатого скота тимус образуется в конце второго месяца развития плода (А.М. Никитенко, 1987), в это же время обнаруживается структурно выраженная селезенка и периферические лимфатические узлы. Тимус физиологически созревает в период эмбриогенеза, достигая к седьмому месяцу 1,5-2% массы плода, при рождении теленка масса тимуса по отношению к массе тела снижается до 0,5%, в половозрелом возрасте - до 0,1%, то есть в последние месяцы беременности и после рождения скорость роста тимуса отстает от роста тела животного.

После рождения у всех животных и у человека происходит возрастная физиологическая инволюция тимуса, однако поступление в тимус предшественников Т-лимфоцитов и их созревание сохраняются всю жизнь.

У человека к моменту рождения лимфатические узлы и селезенка еще не вполне развиты (А. Ройт, 1991), за исключением случаев внутриутробного контакта с антигеном (при внутриутробном инфицировании плода). Способность к отторжению трансплантатов и синтезу специфических антител вполне развита, но общий уровень иммуноглобулинов низок, за исключением IgG, который у человека передается от матери ребенку через плаценту. Иммуноглобулины других классов через плаценту не проходят, так как она имеет рецепторы к Fc-домам только IgG, что способствует переходу молекул IgG через плаценту в кровь плода.

Таким образом, новорожденные у человека имеют иммунную систему, способную формировать клеточный и гуморальный иммунитет, но у них нет еще иммунологической памяти на антигенные раздражители, хотя

возможна пассивная иммунологическая память, передаваемая от матери с IgG (к возбудителям кори, краснухи, дифтерии, столбняку).

Кроме человека, антитела (IgG) от матери потомству могут передаваться только через плаценту у приматов, кролика и морской свинки и в меньшей степени у собаки, мыши, крысы, у которых данный процесс в большей мере осуществляется через молозиво. У жвачных (коровы, козы, овцы), свиньи и лошади антитела передаются потомству только через молозиво в постнатальный период, сообщая новорожденным колostrальный (колострум - молозиво) иммунитет.

У млекопитающих разных видов содержание антител в молозиве зависит от эволюции проницаемости плаценты. При отсутствии прямого перехода IgG из крови матери в кровь плода содержание IgG в молозиве особенно высоко. Например, у жвачных животных основным иммуноглобулином молозива является IgG, а у человека, потомство которого получает IgG трансплацентарно, ведущим иммунологическим компонентом молока становится IgA, обладающий высокой местной бактерицидной активностью.

У жвачных, свиньи, лошади иммуноглобулины молозива поступают из кишечника новорожденных в кровь в неизменном виде в течение 24-48 часов после рождения, обеспечивая защитную функцию в их организме. Часть иммуноглобулинов остается в кишечнике и оказывает дополнительное (местное) защитное действие.

Общепринято считать, что новорожденные животные в первые дни жизни отличаются иммунологической незрелостью, связанной со слабым развитием собственной лимфоидной ткани. Например, телята рождаются с относительно развитой Т-системой лимфоцитов и с недостаточно развитой В-системой, что компенсируется передачей готовых материнских антител через молозиво. Так, А.М. Петровым (1995, 1996) показано, что у телят до выйки молозива в крови практически отсутствуют естественные антитела, очень низкие уровни IgG и IgM и показатели бактерицидной, лизоцимной, фагоцитарной активности крови по сравнению с другими возрастными периодами, а после выйки молозива содержание в сыворотке крови IgG увеличивается более чем в 38 раз, IgM - в 2 раза, появляются естественные антитела, бактерицидная активность сыворотки крови повышается более чем в 2 раза (А.М. Петров и др., 1995).

Наличие у новорожденных относительно развитой Т-системы лимфоцитов и недостаточно развитой В-системы вполне объяснимо. Т-система уже на ранних этапах эмбриогенеза выполняет функцию контроля дифференцировки клеток и при нормальном развитии плода не нуждается в поддержке В-системы. И только после рождения при поступлении в организм значительного количества чужеродных антигенов Т-лимфоциты через Т-хелперы активируют В-лимфоциты, в результате чего образуются плазматические клетки и начинается продукция антител. То есть в эмбриональ-

ный период завершается формирование клонов В-лимфоцитов ко всем возможным антигенам до стадии иммунокомпетентных клеток, а после рождения требуется время для первичного иммунного ответа на поступающие в организм антигены с образованием клеток памяти и плазматических клеток. В этот период жизни единственным источником антител в организме новорожденных большинства млекопитающих животных являются антитела молозива.

В первые сутки у новорожденных многих видов животных имеется кажущаяся неполноценность функционирования органов пищеварения - у них в желудочном соке отсутствует соляная кислота (ахлоргидрия), а следовательно, нет и активного пепсина, слабая активность пептид-гидролаз поджелудочного и кишечного соков, быстрое всасывание неизмененных иммунных глобулинов из тонкого кишечника в кровь путем пиноцитоза. Однако эти особенности пищеварения у новорожденных являются не функциональной неполноценностью, а, наоборот, важным биологическим приспособлением, обеспечивающим поступление в организм из молозива антител, синтезируемых в материнском организме, что особенно важно для животных, у которых в организм плода материнские антитела через плаценту не проникают. Источником аминокислот у новорожденных выступает казеин молозива, для которого эпителий кишечника непроницаем и который в тонком кишечнике гидролизуется до аминокислот при участии пептид-гидролаз поджелудочного и кишечного соков, имеющих активность, достаточную для гидролиза казеина (А.М. Старовойтов, В.А. Каплан, 1964; И.А. Аршавский, 1967; М.М. Серых, 1969).

Активные клеточные иммунные реакции развиваются в первые же дни жизни детей и животных раньше, чем гуморальные. Материнские антитела ингибируют у новорожденных продукцию соответствующих антител при естественном поступлении антигенов в организм, а также при вакцинации, вероятно, по принципу обратной связи.

Образование IgA у детей начинается в 2-недельном возрасте, а продукция IgG - в месячном. Уровень IgG снижается в 3-6-месячном возрасте ребенка за счет расщепления материнских антител и недостаточности синтеза собственных. В связи с этим у человека для иммунной системы в онтогенезе выделяют 2 критические стадии - период новорожденности и 3-6-месячный возраст. В дальнейшем происходит быстрое увеличение всех органов иммунной системы (в детском и подростковом возрасте) и ускоренная дифференцировка лимфоидной ткани. Именно в детском организме очень рано формируются механизмы защиты от всего генетически чужеродного (М.Р. Сапин, Л.Е. Эттинген, 1996).

Однако во всех центральных и периферических органах иммунной системы животных и человека наблюдается относительно ранняя, со скоростью, зависящей от продолжительности жизни, инволюция лимфоидной ткани, особенно в пожилом и старческом возрасте, а следовательно, сни-

жение защитных сил организма, особенно клеточного иммунитета, что создает предрасположенность к инфекционным и онкологическим заболеваниям.

Изменения в иммунной системе с возрастом возникают не изолированно от других систем, в частности, нервной и эндокринной. Поэтому пожилые люди относятся к лицам группы риска, заслуживающим особого внимания, в первую очередь подлежащим вакцинации (Н.В. Медуницын, 1999) и использованию других мер профилактики.

## 5. ОСНОВНЫЕ ФЕНОМЕНЫ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

### 5.1. Аллергия и ее виды

В конце XIX начале XX в. в медицинской литературе появились описания клинических и экспериментальных проявлений иммунной гиперреактивности, то есть реактивности, переходящей границы физиологической нормы (анафилаксия, сывороточная и лекарственные болезни, гиперчувствительность к туберкулину, бронхиальная астма и др.). Австрийский ученый К. Пирке (1906) для обозначения измененной реактивности организма ввел термин аллергия (от греч. *allos* - иной и *ergon* - действую).

Аллергические реакции осуществляются при участии иммунной системы, и им присущи все свойства специфического иммунитета, в том числе наличие специфической иммунологической памяти. Более того, аллергия проявляется преимущественно при повторном поступлении антигена в организм.

*Антигены, вызывающие аллергические реакции, получили название аллергенов.* Различают аллергены инфекционного происхождения: бактериальные, грибковые, вирусные и неинфекционного: домашняя пыль, шерсть и перхоть животных, пыльца растений, пищевые (молоко, яйцо птиц, рыба, цитрусовые, зерновые, мясо и др.), химические (лекарственные препараты, промышленные аллергены), инъекционные (антигены переливаемой крови, вакцин, иммунных сывороток и др.).

Особенностью аллергических реакций является то, что их иммунная природа как бы замаскирована необычными патологическими симптомами, такими как воспаление гиперэргического характера, отек, бронхоспазм, кожный зуд, цитотоксический и цитолитический эффект, нередко шок. Эти симптомы являются следствием выраженных повреждений, вызываемых иммунными механизмами защиты. Аллергические реакции следует отличать от *псевдоаллергических*, клинически сходных с аллергическими, но не имеющих иммунологического механизма развития.

Следовательно, в настоящее время *аллергией (аллергическими реакциями) называют иммунные реакции организма на вещества антигенной природы, сопровождающиеся повреждением клеток, тканей и органов.*

Наличие повреждений в организме в ответ на антигены еще не свидетельствует о наличии болезни, которая может возникнуть лишь при значительных изменениях в организме. Аллергические реакции, являясь иммунологическими, выполняют защитную роль, способствуя фиксации, инаktivации и элиминации чужеродного антигена из организма. Однако воспалительному процессу, подключающемуся при аллергии к иммунной реакции в качестве защитного механизма, являющемуся одновременно фактором повреждения и нарушения функций тех органов, где он развивается,



может принадлежать важнейшая патогенетическая роль в развитии различных аллергических заболеваний. Аллергические болезни могут быть вызваны как экзо-, так и эндоаллергенами. *Аллергические болезни, вызываемые иммунной реакцией на антигены собственных тканей, носят название аутоаллергических (аутоиммунных).*

Проявление аллергии и интенсивность аллергических реакций связаны с характером аллергена, их свойствами и количеством, а также с состоянием реактивности организма. Однако даже один и тот же антиген в одном и том же количестве в зависимости от условий может вызвать либо обычную иммунную реакцию, либо аллергическую. Например, не у всех лиц, у которых обнаруживаются в крови антитела к пенициллину и к экскрементам животных, развивается аллергия. Переводу иммунной реакции в аллергическую способствуют:

повышенная проницаемость кожных или слизистых барьеров для антигенов, которые в обычных условиях в организм или не поступают, или поступают ограниченно;

особенности иммунного ответа в отношении количества антител и различного соотношения разных классов антител;

нарушение образования и соотношения различных медиаторов иммунного ответа;

особенности реакций тканей на образующиеся медиаторы, например, при сниженной способности плазмы крови связывать гистамин. Он даже в небольшом количестве может вызвать аллергию, в противном случае (при связывании гистамина кровью) реакция на антиген произойдет как иммунная, без повреждения тканей;

генетическая (наследственная) предрасположенность (атопический статус).

Аллергические реакции подразделяют на *гиперчувствительность немедленного типа (ГЧНТ)* и *гиперчувствительность замедленного типа (ГЧЗТ)*.

### 5.1.1. Гиперчувствительность немедленного типа

Гиперчувствительность немедленного типа развивается через несколько минут (до 20-30) и не позднее 2 часов после повторного контакта с аллергеном, то есть на фоне повторной сенсibilизации организма. ГЧНТ связана с В-лимфоцитами, обусловлена антителами и может быть пассивно перенесена нормальному организму с помощью сыворотки крови сенсibilизированного животного. В основе развития ГЧНТ лежит реакция антиген-антитело (АГ-АТ). В образовании комплекса АГ-АТ участвуют антитела, образовавшиеся в организме при первичном контакте с антигеном.

Гиперчувствительность замедленного типа развивается через несколько часов (6-12) после повторного контакта с аллергеном, достигая максимума через 24-48 часов. ГЧЗТ не связана с антителами, не может быть перенесена пассивно с сывороткой крови. В связи с тем, что ГЧЗТ опосредована через Т-лимфоциты, она может быть перенесена нормальному животному Т-лимфоцитами сенсibilизированного организма.

Английские иммунологи П.Джелл и Р.Кумбс в 1969 г. предложили классификацию аллергических реакций, исходя из механизмов их развития, предусматривающую подразделение аллергических реакций на IV типа, первые 3 из которых относятся к ГЧНТ, а четвертый тип - к ГЧЗТ (таблица 3).

**I. Реагиновый тип**, наиболее распространенный, обусловлен деградацией тучных клеток и базофилов, посредством соединения каждой молекулы антигена (аллергена) с фиксированными на поверхности тучных клеток двумя молекулами IgE или IgG<sub>4</sub> и освобождением медиаторов воспалительного процесса. Реакции гиперчувствительности I типа, связанные с выработкой IgE, лежат в основе *атопических* (то есть с наследственной предрасположенностью) заболеваний аллергической астмы, аллергического ринита, аллергических дерматитов - экзем и др., а связанные с выработкой главным образом IgG<sub>4</sub> - в основе тяжелых анафилактических реакций на пенициллин, пчелиный яд, сывороточные белки других видов животных, завершающихся анафилактическим шоком.

Первичное введение в организм аллергена приводит к сенсibilизации - выработке антител преимущественно класса IgE и их фиксации на поверхности тучных клеток и базофилов. При повторном введении аллергена возникает резко повышенная чувствительность - аллергическая реакция, которая проходит 3 стадии иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую.

1). *Иммунологическая стадия* - специфическое соединение аллергена с антителом. При повторном поступлении в организм аллерген взаимодействует только с теми молекулами IgE, которые образовались при первичном иммунном ответе и своими F<sub>c</sub>-фрагментами связались с тучными клетками и базофилами. В результате присоединения к IgE на поверхности тучных клеток и базофилов образуется комплекс антиген-антитело, что приводит к стягиванию белков-рецепторов для IgE, клетка активируется и секретирует медиаторы. Если аллерген связывается хотя бы с двумя соседними молекулами IgE, то этого достаточно для изменения структуры мембраны клетки-мишени и ее активации. Максимальная же активация клетки (тучной или базофила) происходит при связывании нескольких сотен и даже тысяч рецепторов.

**Классификация аллергических реакций по П. Джеллу и Р. Кумбсу**  
(Патологическая физиология, 1994)

| № типа | Тип аллергии  |
|--------|---|
| I      | <b>Реагиновый (анафилактический)</b> - связан с образованием антител с высокой клеточной аффинностью (IgG <sub>4</sub> , IgE): атопическая бронхиальная астма, поллиноз, анафилактический шок, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, аллергическая крапивница, отек Квинке   |
| II     | <b>Цитотоксический</b> связан с образованием антител (IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> , IgG <sub>3</sub> , IgM) к первичным или вторичным компонентам клеток: аутоиммунная гемолитическая анемия, аллергический лекарственный агранулоцитоз, тромбоцитопения, постинфарктный и посткомиссуротомический миокардит, миастения |
| III    | <b>Иммунокомплексный</b> связан с образованием иммунных комплексов - АГ+АТ (IgM, IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>3</sub> ): сывороточная болезнь, местные реакции по типу феномена Артюса, экзогенные аллергические альвеолиты, гломерулонефриты, анафилактический шок  |
| IV     | <b>Клеточно-опосредованный</b> - связан с образованием сенсибилизированных лимфоцитов (Т-эффекторов): аллергический контактный дерматит, реакция отторжения гомотрансплантата, инфекционно-аллергические заболевания (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис, грибковые заболевания кожи и легких, протозойные инфекции)         |

2). *Стадия биохимических реакций (патохимическая)* - период высвобождения медиаторов, вызывающих острый воспалительный процесс без разрушения клеток-мишеней.

Присоединение аллергена к рецептору тучной клетки активирует энзимы мембраны, запуская каскад биохимических реакций, сопровождающихся повышением проницаемости мембраны для ионов кальция, которые в свою очередь активируют эстеразу, а через нее и фосфолипазу D, осуществляющую гидролиз фосфолипидов цитоплазматической мембраны. При этом цитоплазматическая мембрана разрыхляется и истончается, что способствует ее слиянию с перигранулярной мембраной, а затем и разрыву цитоплазматической мембраны с выходом медиаторов из клетки. Энергетическое обеспечение синтеза медиаторов и экзоцитоза гранул происходит главным образом за счет гликолиза.

Многие медиаторы присутствуют в гранулах тучных клеток (медиаторы первого порядка), в том числе гистамин (увеличивает проницае-

мость сосудов и сужает бронхи), серотонин, гепарин, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, фактор, стимулирующий освобождение тромбоцитарных медиаторов. После дегрануляции тучные клетки продуцируют дополнительно другие медиаторы (2-го порядка), в основном это производные арахидоновой кислоты (простогландины и лейкотриены), обладающие  $\approx$  в 1000 раз большей биологической активностью, чем гистамин, но действующие медленно.

По градиенту выделенных при дегрануляции тучных клеток факторов хемотаксиса, нейтрофилы и эозинофилы перемещаются к тучным клеткам, скапливаются вокруг них, активируются при взаимодействии с другими клетками и также выделяют биологически активные вещества и лизосомные ферменты. Часть из них (фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, оксиданты и др.) вызывают повреждение клеток тканей, в которых происходит воспалительный процесс, другие, наоборот, являются противовоспалительными, предупреждающими повреждение клеток. Например, гистаминаза из эозинофилов разрушает гистамин, а образующиеся простогландины Е (ПГЕ) снижают высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов. Соотношение воспалительных (повреждающих) и противовоспалительных факторов в той или иной ткани (или в организме в целом) и определяет в известной мере интенсивность проявления аллергической реакции в патофизиологическую стадию.

3). *Патофизиологическая стадия (стадия клинических проявлений)*. Выделение медиаторов в результате дегрануляции тучных клеток и базофилов вызывает клинические проявления аллергии: на коже - сыпь, зуд, отек, серозное воспаление, крапивница (волдырь + гиперемия); на слизистых - гиперсекреция; в органах дыхания - бронхоспазм, гиперсекреция мокроты, приступы бронхиальной астмы, ринита и др.

В первые 10-15 минут после контакта с антигеном в тканях преобладает влияние медиаторов 1-го порядка (гиперемия, пузыри и др.), поздняя стадия аллергии наступает через 2-6 часов, главным образом в результате действия медиаторов 2-го порядка - отек, эритема, уплотнения кожи и др., которые рассасываются в течение 24-48 часов.

При системном освобождении медиаторов возможно одновременное проявление бронхоспазмы, рвоты, кожных высыпаний, отека слизистой оболочки горла и полости носа, сосудистого коллапса (острой сосудистой недостаточности), которые являются симптомами *анафилактического шока*, следствием чего возможен (при несвоевременном оказании помощи больному) летальный исход.

В развитии атопических заболеваний (атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит, атопический ринит, поллиноз) большую роль играет наследственная предрасположенность. Так, если у обоих родителей отмечаются какие-то из указанных заболеваний, то у детей они развивают-

ся более чем в 70% случаев; если болен один из родителей - более чем в 50% случаев.

При благоприятном исходе третья стадия завершается инактивированием и удалением аллергена - при участии антител, комплемента и макрофагов, а благодаря ферментам эозинофилов устраняются повреждающие медиаторы аллергической реакции.

**II. Цитотоксический (цитолитический) тип аллергии** играет важную защитную роль в системе иммунитета, когда в качестве антигена выступают чужеродные клетки (микробы, опухолевые и др.). При возникновении в организме измененных клеток, обладающих аутоантигенностью (при действии на клетки химических веществ, бактериальных энзимов, вирусов, вызывающих изменение антигенных свойств мембраны или появление новых антигенов), защитный тип иммунной реакции переходит в аллергическую реакцию, приводящую к повреждению и разрушению клеток тканей. При этом образуются антитела к клеткам тканей, представленные главным образом классами IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>) и IgM. Антитела своими антигенсвязывающими участками (Fab-фрагментами) соединяются с антигеном соответственно измененных клеток, а F<sub>c</sub>-фрагментами - с гранулоцитами, макрофагами, тромбоцитами, К-клетками (лимфоцитами без характерных маркеров Т- и В-клеток). Следовательно, антитела выполняют роль мостика между эффекторной клеткой и клеткой-мишенью, способствуя их обсонизации и активации компонентов комплемента по классическому пути с образованием активных компонентов комплемента, в том числе C56789, участвующих совместно с выделяемыми фагоцитами лизосомальными ферментами и супероксидным анион-радикалом в повреждении и разрушении клеток-мишеней. В отличие от аллергических реакций первого типа, где медиаторы высвобождаются из клеток-мишеней, при аллергических реакциях второго типа медиаторы непосредственно действуют на клетки-мишени (аутоантигенные).

### **III. Иммунокомплексный тип аллергических реакций.**

При этом типе реакций повреждение тканей вызывается иммунными комплексами АГ-АТ, образованными растворимыми формами аллергенов (бактериальные, вирусные, грибковые антигены, лекарственные препараты, пищевые вещества) и антителами преимущественно IgG и IgM - классов (преципитинами). Иммунные комплексы могут образовываться местно в тканях либо в кровотоке, их повреждающее действие зависит от количества и соотношения в комплексе молекул антигена и антител. Повреждающее действие обычно оказывают растворимые комплексы, образованные в небольшом избытке антигена, с молекулярной массой около 1000000 Да, которые плохо фагоцитируются и долго находятся в организме.

Иммунные комплексы активируют комплемент, стимулируют образование кининов, в том числе брадикинина, выделение лизосомальных фер-

ментов и супероксидного анион-радикала фагоцитами, гистамина и серотонина - тучными клетками и базофилами. В результате усиливается протеолиз, повреждение тканей и развивается воспаление.

#### **IV. Клеточно-опосредованный тип аллергических реакций (гиперчувствительность замедленного типа - ГЧЗТ).**

Эта форма реактивности опосредована сенсibilизированными Т-лимфоцитами и лежит в основе многих аллергических и инфекционных заболеваний, трансплантационного иммунитета, контактного дерматита, противоопухолевого иммунитета.

ГЧЗТ впервые описана в 1890 г. Р. Кохом при подкожном введении туберкулина больным туберкулезом. Через 6-8 часов после введения туберкулина появляется воспалительная реакция, достигающая максимума через 24-48 часов. При этом типе реакции аллерген присоединяется к рецептору сенсibilизированного Т-лимфоцита, который активируется и секретирует лимфокины (медиаторы ГЧЗТ), клетками-мишенями для которых служат макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты.

В результате действия лимфокинов происходит мобилизация мононуклеарных клеток (лимфоцитов, моноцитов, макрофагов), их скопление в ткани и кооперативное воздействие на клетки-мишени, содержащие антиген (аллерген). При этом возможно прямое цитотоксическое действие активированных Т-клеток и макрофагов на клетки-мишени, неспецифическое действие на клетки-мишени и на интактные клетки лимфотоксина, а также лизосомальных ферментов, выделяемых в процессе фагоцитоза.

В патогенезе аллергических болезней возможно проявление механизмов реакций различных типов. Так, например, при бронхиальной астме наблюдаются иммунологические повреждения I-IV типов в различных комбинациях, при анафилактическом шоке - I (преимущественно) и III типов, при крапивнице - I (преобладает) и II (при переливании крови) типов.

Таким образом, в реализации истинных аллергических реакций участвуют специфические аллергические антитела или сенсibilизированные лимфоциты. В то же время широкое распространение, особенно в последние десятилетия, получили *псевдоаллергические реакции*, протекающие без участия специфических иммунных механизмов, но имеющие сходные с ними симптомы. Удельный вес псевдоаллергических реакций, преимущественно лекарственной и пищевой этиологий, достигает 70% и более (Хаитов и др., 1995). Псевдоаллергические реакции не имеют иммунологической стадии. Их развитие характеризуется только стадией образования медиаторов и патофизиологической стадией, аналогичными с такими же стадиями истинных аллергических реакций. Освобождение тучными клетками медиаторов при псевдоаллергических реакциях происходит под влиянием физических (высокая температура, ультрафиолетовое и ионизирующее излучения) и химических факторов (лекарственные препараты, токсины пчелиного и змеиного ядов и др.). Активацию комплемента могут

вызвать бактериальные липополисахариды, многие лекарственные препараты, некоторые ферменты (трипсин, калликреин и др.). Некоторые наркотические анальгетики (производные салициловой кислоты, нестероидные противовоспалительные средства) усиливают образование из арахидоновой кислоты лейкотриенов, также способствующих развитию псевдоаллергии.

## 5.2. Трансплантационный иммунитет

*Трансплантация (лат. transplantatio пересаживание)* замещение поврежденных тканей или органов собственными тканями либо тканями и органами, взятыми из другого организма. Наиболее распространена в медицине пересадка тканей и частей органов, например, мышц, сухожилий, хрящевой, костной и жировой тканей, сосудов, нервов, роговицы глаза, костного мозга и др. Особым видом пересадки тканей является переливание крови. Все большее распространение получает пересадка органов (почек, сердца, легких и др.), их комплексов (сердца-легких, сердца-легких-печени), когда другие методы лечения уже не эффективны, а также трансплантация эмбрионов - при некоторых видах бесплодия у человека и животных и для ускоренного воспроизводства высокопродуктивных животных.

Особь, от которых берут трансплантат (орган, ткань, гаметы или эмбрион), называют *донорами*, а те, которым пересаживают клетки, органы и ткани, - *реципиентами*. Различают *ауто трансплантацию* - пересадку собственных органов и тканей, то есть в пределах одного организма (например, пересадка кожи с одного участка тела на другой при обширных ожогах); *сингенную* - когда донор и реципиент являются идентичными в генетическом отношении (однойцевые близнецы, особи животных генетически чистой линии, клонированные особи - особи одного клона); *аллогенную* - когда донор и реципиент принадлежат к одному и тому же виду; *ксеногенную* - когда донор и реципиент принадлежат к разным видам (например, пересадка сосудов быка человеку при атеросклерозе).

Пересадка органов и тканей занимает умы ученых многие десятилетия и находится в центре внимания современной биологии и практической медицины.

А. Каррель (1905) провел успешную пересадку на шею собаки ее собственной почки, которая прижилась и функционировала нормально. Затем пересадил от самца самке обе почки, после удаления у самки ее почек. Почки успешно прижились, но через 9 дней животное погибло. П. Медавэр (1944) установил, что отторжение чужеродного кожного трансплантата подчиняется всем правилам иммунологической специфичности и в основе ее лежат такие же механизмы, как и при защите от бактериальных и вирусных инфекций, в том числе при вторичной пересадке имеет место бо-

лее быстрое отторжение. П. Медавар отнес реакции отторжения кожи к иммунным реакциям. В последующем была доказана иммунная несовместимость всех аллогенных и ксеногенных тканей и органов, и исследования в области трансплантологии велись и ведутся в двух направлениях - разработки техники пересадки и путей преодоления барьера несовместимости органов и тканей. Но если техника трансплантации органов и тканей достаточно широко разработана и предстает лишь ее совершенствовать, то проблема преодоления иммунологической несовместимости органов и тканей является до сих пор одной из наиболее актуальных.

В.П. Демихов (1960) много лет разрабатывал в деталях технику трансплантации сердца, головы, передней части туловища у собак и достиг больших успехов - некоторые его собаки жили несколько лет. К. Бернард (1967), после предварительного детального знакомства с работами В.П. Демихова в его лаборатории, провел первую в мире успешную аллотрансплантацию сердца человеку. Однако, хотя пересадка органов и тканей (сердца, почек, костного мозга и др.) сейчас широко применяется хирургами во многих странах, а некоторые пациенты с пересаженными органами живут более 10 лет, преодолеть иммунологическую несовместимость, то есть трансплантационный иммунитет, достаточно эффективно еще не удалось. Под трансплантационным иммунитетом понимают иммунологические реакции отторжения аллогенных и ксеногенных трансплантатов.

### 5.2.1. Генетические законы совместимости тканей

В настоящее время известно, что отторжение происходит при пересадке генетически чужеродной ткани (алло- или ксеногенной) и при этом развивается специфическая реакция. Например, при трансплантации кожи у млекопитающих в течение 1-2 дней в лоскуте аллогенной кожи устанавливается сосудистое кровообращение с подлежащими тканями реципиента, края лоскута сливаются с кожей хозяина, и первые 4-5 дней кожа кажется прижившейся. Затем начинается реакция отторжения в связи с тем, что клетки трансплантата в организме реципиента становятся антигенами и вызывают мобилизацию лимфоидных элементов и выработку антител как в региональных лимфатических узлах, так и непосредственно в инфильтрате вокруг трансплантата. К 6-7 дню появляются признаки отека, прекращения кровотока, резкого изменения внешнего вида. В последующие дни в условиях почти полной денервации, резкого нарушения кровообращения и питания пересаженной ткани, резкой клеточной и гуморальной реакции со стороны организма реципиента происходят тяжелые деструктивные изменения пересаженной кожи и резкая воспалительная реакция со стороны окружающих трансплантат тканей, которые приводят к гибели и отторжению трансплантата. В связи с выработкой в организме иммунологической памяти вторичная трансплантация кожи от того



же донора вызывает реакцию отторжения сразу же после пересадки, без обычного латентного периода - начальная васкуляризация быстро сменяется тромбозом сосудов и некрозами с отторжением вторичного трансплантата в среднем вдвое быстрее первого (феномен *second set* - основной феномен трансплантационного иммунитета, открытый П. Медавара в 1944 г.).

Трансплантационному иммунитету присущи все важнейшие свойства специфического иммунитета: способность распознавать "свое" от "чужого", способность к выработке иммунологической памяти (феномен *second set*), высокая специфичность иммунологической памяти и возможность появления толерантности при контакте организма с антигенами. Факторы специфической иммунной защиты (Т- и В-лимфоциты, антитела) при отторжении трансплантатов действуют в тесной взаимосвязи с факторами естественной резистентности (макрофагами, сегментоядерными лейкоцитами, комплементом, интерфероном и др.).

Отторжение различных видов тканей у разных видов животных и человека происходит в соответствии с основными, определяющими совместимость тканей, генетическими законами, которые сформулированы на основе исследований по трансплантации, выполненных на чистопородных (инбредных) животных. Чистопородные животные имеют практически идентичные пары хромосомных наборов, в том числе по факторам, определяющим антигенное строение. Для получения чистопородных животных пользуются внутрисемейным скрещиванием самцов и самок одного помета между собой в течение нескольких поколений - не менее 20 поколений братско-сестринских скрещиваний.

Если, например, для экспериментов взять 2 гомозиготные инбредные линии А и В с генотипами 1-й линии (АА) и 2-й линии (ВВ), в каждом из которых одни и те же аллели генов, то пересадка будет успешной, если лоскут кожи от особи 1-й линии (АА) пересадить другой особи этой же линии (АА), от особи 2-й линии (ВВ) - другой особи этой же линии (ВВ). При межлинейной трансплантации (от АА к ВВ или от ВВ к АА) произойдет отторжение трансплантата.

При межлинейном скрещивании в первом поколении ( $F_1$ ) получают животных с генотипом АВ. Пересадка кожи от одной особи  $F_1$  (АВ) другой особи  $F_1$  (АВ) будет успешной в связи с идентичностью их генотипов. При пересадке кожи от особей  $F_1$  (АВ) родительским особям (АА и ВВ) произойдет отторжение трансплантата в связи с тем, что в трансплантате от  $F_1$  (АВ) один из антигенов будет для иммунной системы любого родителя чужим и вызовет у АА (против В) и ВВ (против А) реакцию отторжения трансплантата. В то же время трансплантаты инбредной родительской линии (АА и ВВ) приживаются на гибридах  $F_1$  (АВ). Приведенные примеры иллюстрируют основные генетические законы трансплантации (цит. по Р.В. Петрову, 1982):

- сингенные трансплантаты тканей успешно приживаются;
- аллогенные трансплантаты тканей, взятые от животных одной линии и пересаженные представителям другой линии, отторгаются;
- в гетерозиготном состоянии все гены, контролирурующие синтез антигенов, проявляют свое действие; доминирование отсутствует или выражено лишь частично. Следствием этого закона является то, что в антигенном отношении фенотип организма повторяет его генотип, то есть наличие гена, контролирующего синтез соответствующего антигена, всегда сопровождается наличием данного антигена в тканях;
- на гибридах  $F_1$  успешно приживают ткани, пересаженные от любой родительской линии, поскольку ткани родительской линии (AA и BB) не содержат ничего дополнительного, чего не было бы в геноме  $F_1$  (AB). Это правило не распространяется на неинбредные популяции вследствие их гетерогенности; поэтому у людей и животных для потомства антигенно чужеродными являются ткани как матери, так и отца;
- ткани гибридов первого поколения (AB), будучи пересаженными на любую из родительских линий (AA и BB), отторгаются, так как они содержат антигены второй родительской линии - A или B;
- на гибридах второго поколения, полученных от скрещивания конгенных линий мышей, частота приживления трансплантата от родительских линий (3:1) иллюстрирует закон менделевского расщепления.

### 5.2.2. Иммунологическая природа отторжения

Несовместимость тканей возможна по различным индивидуальным и групповым антигенам, в том числе по эритроцитарным изоантигенам систем АВО и системы резус. У человека к настоящему времени изучено 14 систем АВО, включающих более 70 изоантигенов -  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_x$  и т.д. Несовместимость по системам АВО отчетливо сказывается при переливании крови и продолжительности жизни аллотрансплантатов других тканей. Система резус особенно сложна, в ней много вариантов с различной значимостью разных изоантигенов в определении трансплантационной несовместимости. Так, наибольший удельный вес в стимулировании трансплантационного иммунитета имеет фактор D системы резус, значительно меньшее - антиген С, еще меньшее - антиген Е.

Помимо эритроцитарных изоантигенов в тканях имеются другие, в большей мере ответственные за их несовместимость при пересадках *трансплантационные антигены* (антигены гистосовместимости), контролируемые у млекопитающих H-локусами. H-локусов у мышей не менее 14, у кроликов - 7. У мышей подробно изучено 5 (из 14) локусов гистосовместимости: H-1 (в первой хромосоме), H-2 (в 17 хромосоме), H-3, H-4, локус Y-хромосомы. Значение различных локусов гистосовместимости в определении трансплантационного иммунитета неравнозначно. У мышей

основную роль в феномене несовместимости играет локус H-2, другие проявляют себя слабо. Гены внутри локусов тесно сцеплены и ведут себя при гибридологическом анализе как элементарная генетическая единица. Сочетание (комбинация) генов в локусе одной из двух парных хромосом называется гаплотип. Гетерозиготные особи несут 2 гаплотипа.

В пределах ГКГС (МНС) различные гены встречаются с разной частотой.

Поскольку у человека гены всей системы HLA тесно сцеплены между собой, они, как правило, наследуются как единый гаплотип: "генотип-гаплотип-фенотип". Наиболее часто встречающиеся фенотипы представляют собой комбинации наиболее часто встречающихся гаплотипов.

У человека и мыши главная система гистосовместимости представлена двумя гаплотипами двух гомологичных хромосом. Каждый гаплотип представляет сочетание генов в той или иной аллельной форме, каждая из которых контролирует синтез одного из аллоантигенов, то есть варианта одной и той же антигенной молекулы (со специфической детерминантой). Распределение трансплантационных антигенов в клетках различных тканей человека (по уменьшению их концентрации) выглядит следующим образом: клетки лимфоидных тканей (селезенки и лимфатических узлов) > печень и легкие > кишечник > почки > сердечная мышца > желудок > аорта > мозг > жировая ткань и эритроциты. В жировой ткани и на эритроцитах человека антигенов системы HLA практически нет.

Основная масса трансплантационных антигенов локализована на поверхностных клеточных мембранах, составляя менее 1% ее веществ.

Отторжение чужеродного трансплантата начинается с распознавания Т-хелперами и клетками памяти (при вторичном ответе) антигенов трансплантата (в комплексе со "своими"). Это происходит при прямом контакте с донорскими В-лимфоцитами или своими антигенпредставляющими клетками. Антигенный стимул, исходящий из трансплантата, инициирует активацию как периферических, так и центральных органов иммунитета. Распознавание может происходить и обычным путем - через захват антигенов донора антигенпредставляющими клетками хозяина, после чего В-лимфоциты, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги запускают иммунный процесс, а каким из способов будет отторгнут трансплантат, зависит от его антигенного состава. Антитела поражают клетки, циркулирующие в крови, и реагируют с эндотелием сосудов пересаженного органа (или ткани), индуцируя воспалительный процесс, а Т-клетки действуют на клетки трансплантата непосредственно или через макрофаги. В результате вначале вокруг трансплантата скапливается большое число лимфоцитов и фагоцитов, затем происходит инфильтрация трансплантата с последующей деструкцией его клетками инфильтрата. Развитие клеточного инфильтрата сопровождается нарушением кровообращения, отеком межтканевой ткани и завершается появлением в клеточном инфильтрате повышенного коли-

чества полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов. При первичной трансплантации (то есть у несенсибилизированных реципиентов) эти процессы проявляются не ранее, чем через неделю, а при повторной пересадке (у сенсибилизированных реципиентов) - сразу после пересадки, что свидетельствует о решающей роли в отторжении тканевых трансплантатов специфической (лимфоидной) иммунной системы, а не факторов естественной резистентности.

Клетки трансплантата могут погибать в результате ишемии, в результате взаимодействия с ними Т-киллеров, НК-клеток, К-клеток, макрофагов, цитокинов. Макрофаги обладают способностью фагоцитировать опсонизированные антителами диссоциированные аллогенные клетки, а также, адсорбируя антитела, могут сами приобретать свойства истинно сенсибилизированных клеток.

Для преодоления трансплантационного иммунитета при пересадках органов и тканей особенно большое значение имеет подбор пар донор-реципиент по антигенам тканевой совместимости и по группам крови. Так, несовместимость донора по одному антигену гистосовместимости обеспечивает приживание почки в течение года у 85% реципиентов, по двум и более антигенам - только у 50%.

В связи с тем, что аллотрансплантаты отторгаются даже в том случае, если отличаются от ткани реципиента хотя бы одним антигеном гистосовместимости, после успешной пересадки и приживания трансплантата требуется определенная степень подавления иммунной системы реципиента с целью предотвращения отторжения пересаженных органа или ткани.

В настоящее время для профилактики отторжения трансплантата при аллогенной пересадке почки, сердца, легких, костного мозга и других органов и тканей основным средством является циклоспорин А полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Циклоспорин А избирательно и обратимо изменяет функции лимфоцитов путем подавления образования и секреции лимфокинов (ИЛ-2 и фактора роста Т-клеток) и их связывания со специфическими рецепторами.

### 5.2.3. Некоторые феномены трансплантационного иммунитета

#### *5.2.3.1. Феномены усиления роста трансплантата и аллогенной ингибиции*

Если животному-реципиенту ввести экстракт из опухолевых (или нормальных) клеток или сыворотку крови животного, предварительно иммунизированного соответствующей тканью, рост опухолевых (или нормальных) трансплантатов усиливается. Предполагают, что при дефиците комплемента антитела, индуцируемые антигенами трансплантата, соединяясь с ними на поверхности клетки, одновременно и экранируют ее от

разрушающего действия сенсibiliзирoванных лимфоцитов, и блокируют индукцию клеточных реакций трансплантационного иммунитета антигенами трансплантата (или замедляют эти реакции). В результате происходит увеличение продолжительности жизни трансплантата (феномен усиления его роста).

Феномен аллогенной ингибиции может проявиться при трансплантировании клеток или тканей гомозиготных родительских линий F<sub>1</sub>-гибридам. При этом клетки трансплантата размножаются медленнее, чем при трансплантации в полностью сингенный организм (исключение из 3-го и 4-го законов гистосовместимости), что особенно четко выявляется при трансплантации костного мозга облученным реципиентам. Объясняется это тем, что гены, контролирующие аллогенное ингибирование стволовых клеток в гибридном реципиенте, проявляют доминирование в гетерозиготном состоянии (аллогенная ингибиция), а рецессивные аллели проявляются только в гомозиготном состоянии.

#### *5.2.3.2. Реакция «трансплантат против хозяина»*

При пересадке органов и тканей возможно развитие реакция, в результате которой происходит не отторжение трансплантата, что характерно для трансплантационного иммунитета, а, наоборот, клетки трансплантата совершают агрессию против реципиента, то есть развивается реакция "трансплантат против хозяина", противоположная реакциям трансплантационного иммунитета. Эта реакция может наступить в том случае, если, во-первых, трансплантат обладает иммунологической активностью, то есть содержит лимфоидные клетки, а, во-вторых, реципиент антигенно чужероден и иммунологически инертен для иммунологически активного трансплантата. Иммунологическая инертность реципиента (неспособность отторгать клетки генетически чужеродного трансплантата) возможна у эмбрионов или новорожденных вследствие незрелости иммунной системы, а также у взрослых организмов, например, при облучении животных летальными дозами радиации или введении F<sub>1</sub>-гибридам лимфоидных клеток одной из родительских линий, когда реципиенты не могут реагировать против трансплантата, а он может.

Кроветворные и лимфоидные ткани в иммунологическом смысле отличаются от трансплантатов кожи, почек и других тканей, которые лишь стимулируют иммунный ответ реципиента, оставаясь инертными по отношению к тканям хозяина, тем, что содержат иммунокомпетентные клетки и поэтому, помимо стимуляции иммунного ответа, сами способны иммунологически реагировать против реципиента. В этом случае Т-клетки донора активируются при встрече с антигенами клеток хозяина, пролиферируют, дифференцируются и превращаются в цитотоксические Т-киллеры, разрушающие клетки тканей реципиента, в том числе стволовые крове-

творные клетки и Т-лимфоциты. При возникновении реакции "трансплантат против хозяина" у новорожденных мышей при введении им лимфоидных клеток взрослых мышей другой линии развивается *болезнь рант* (от англ. gant - карликовость, мало или низкорослость), проявляющаяся отставанием роста, прироста массы тела, клеточным химеризмом (пролиферацией одновременно клеток донора и реципиента), увеличением массы лимфоузлов, костного мозга и селезенки. С увеличением в лимфоидной ткани Т-супрессоров развивается иммунодепрессия с последующей атрофией лимфоидной ткани реципиента, снижением резистентности животных, появлением очагов некроза во внутренних органах. Последствия при болезни рант зависят от многих причин - характера трансплантированных клеток, их количества, степени генетических различий между донором и реципиентом. Чем меньше генетических различий, тем больше шансов пережить болезнь рант при появлении толерантности к донорским тканям (у эмбрионов и новорожденных). Возможно наступление смерти через 12-20 дней.

У взрослых животных заболевание протекает аналогично, но без изменения в росте (рост уже закончен).

Следует обратить внимание на то, что введение новорожденным или эмбрионам млекопитающих и птиц одной и той же дозы лимфоидных клеток взрослых аллогенных доноров может вызывать у реципиентов в одних случаях развитие иммунологической толерантности, в других - болезнь рант.

У человека также возможно развитие болезни "трансплантат против хозяина", особенно при пересадке аллогенного костного мозга, если из костномозгового трансплантата предварительно не удалены Т-лимфоциты. Для уменьшения тяжести или даже прекращения реакции "трансплантат против хозяина" эффективны антисыворотки, избирательно повреждающие Т-клетки (носители антигена), или антиглобулиновые сыворотки, блокирующие рецепторы Т-лимфоцитов.

Определенное сходство (агрессия иммунокомпетентных клеток против тех или иных нормальных клеток) с реакцией "трансплантат против хозяина" имеют аутоиммунные заболевания, при которых агрессивные иммунокомпетентные клетки возникают в собственной лимфоидной системе, а не вводятся извне, как при болезни рант.

#### 5.2.4. Трансплантация эмбрионов

В настоящее время в медицине и животноводстве многих стран, в том числе и в России, все более широко распространяется метод трансплантации эмбрионов для получения потомства, при котором яйцеклетку генетической матери-донора оплодотворяют спермой (в половых путях матери-донора или в пробирке) и пересаживают в матку другой матери-реципиенту ("суррогатной" матери), где и происходит развитие детеныша.

В медицине метод трансплантации эмбрионов используется чаще при некоторых видах бесплодия у женщин, когда сохранена функция яичников, но невозможна нормальная беременность. В животноводстве трансплантация эмбрионов применяется для более эффективного использования генетического потенциала высокопродуктивных животных, в том числе коров-рекордисток, от которых в течение года можно получить (методом трансплантации эмбрионов) не 1-2, как обычно, а до нескольких десятков телат с потенциально повышенной продуктивностью.

Специфическое взаимодействие яйцеклетки со сперматозоидами с последующим оплодотворением и развитием эмбриона возможно как в пробирке (вне половых путей) после извлечения яйцеклетки хирургическим путем, так и в половых путях. В частности, коров-доноров искусственно осеменяют спермой выдающихся по продуктивности быков-производителей. Через неделю эмбрионы извлекают из половых путей коровы-донора (нехирургическим путем) и немедленно пересаживают подготовленным соответствующим образом (введением по определенной схеме гонадотропинов, эстрогенов, простагландинов) коровам-реципиентам, как правило, с более низкой продуктивностью по сравнению с коровами-донорами. В матке коровы-реципиента развивается эмбрион, а затем плод, имеющие не 50% (как обычно), а 100% генетического материала, не собственного материнскому организму.

Техника трансплантации эмбрионов достаточно хорошо разработана, уже получены внутри- и межвидовые эмбрионы - химеры от двух и даже трех родительских пар как лабораторных животных, так и сельскохозяйственных - коров, коз, овец (М.А. Еремина, 1998), идет изучение продуктивности химерных животных. Все больше сообщений приходит о клонировании из ядра пролиферирующих соматических клеток, пересаженного в яйцеклетку (после удаления из нее ядра), различных животных - овец, коз, свиней, обезьян-резус (Г. Герасимов, 1998).

Как известно, процессы оплодотворения яйцеклетки, имплантации эмбриона и весь ход беременности сопровождаются изменениями в нейроэндокринной и иммунной системах материнского организма, устанавливаются определенные отношения в системе "мать-плод". Но если плод при эволюционно сложившихся способах воспроизводства имеет 50% генетического материала (отцовского), не собственного материнскому организму, то при пересадке матери-реципиенту эмбриона от матери-донора 100% генетически чужеродного, от двух генотипов (50% отцовского и 50% от матери донора); при пересадке химерного эмбриона тоже 100% генетически чужеродного от четырех генотипов, если химерный эмбрион получен от двух родительских пар (50% от одной родительской пары и 50% - от другой) и от шести генотипов - если от трех родительских пар (по 1/3 от каждой пары) и т.д.

В процессе эволюции у млекопитающих возникли механизмы, позволяющие плоду "ускользнуть" от иммунной системы матери при 50% чужеродного генетического материала, но при этом возникают специфические отношения в системе "мать-плод", еще далеко не полностью изученные. Исследования же взаимоотношений между матерью-реципиентом и полностью чужеродным для нее ди- или полигеномным эмбрионом и плодом только начинаются, а эти отношения, несомненно, должны отличаться от уже сложившихся в процессе эволюции. В частности, все еще относительно низка приживаемость у женщин и у животных (60-70%) эмбрионов, полученных от доноров. Повышенное количество недоношенных новорожденных, а также более частую гибель новорожденных животных-трансплантатов (например, телят) можно косвенно объяснить более значительными, чем обычно, генетическими различиями между эмбрионом от матери-донора (или от нескольких доноров) и матерью-реципиентом.

Вероятно, немало проблем иммунологического характера возникает и при клонировании особей. Ведь не случайно Ян Уилмут, клонировавший первое млекопитающее - овцу Долли (дата рождения 5 июня 1996г.), взял для эксперимента 434 яйцеклетки, из которых 157 отвергли пересадочный материал, 277 развивались на культуре, но лишь 29 достигли стадии, когда их можно пересадить, 21 плод стал развиваться и только один дал жизнь (цитир. по Г. Герасимову, 1998).

К сожалению, об изменениях в иммунной системе, возникающих у новорожденных, полученных при пересадке эмбрионов или при клонировании, а также у матерей-реципиентов, в литературе почти ничего не сообщается.

В связи с изложенным, мы считаем целесообразным в данном учебном пособии привести данные, которые получены в Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И.Скрябина и в Самарской государственной сельскохозяйственной академии при изучении особенностей развития иммунной системы у телят-трансплантатов и их связи с иммунологическими показателями у коров-реципиентов (А.М. Петров, Е.С. Воронин, М.М. Серых, 1995, 1999; А.М.Петров, 1996).

Результаты исследований показали, что в крови у телят-трансплантатов в возрасте от 1 до 180 дней количество лейкоцитов, в том числе и общее количество лимфоцитов, не отличается существенно от аналогичных показателей обычных телят того же возраста и той же породы (черно-пестрой). Однако если у телят-трансплантатов в день рождения (до приема молозива) количество Т-лимфоцитов лишь на 11% меньше, а количество В-лимфоцитов практически одинаково по сравнению с новорожденными обычными телятами, то к 5-дневному возрасту у телят-трансплантатов отмечено значительное отставание количества Т- лимфоцитов (в 2,4 раза) и количества В-лимфоцитов (почти в 2 раза) от анало-



гичных параметров у обычных телят, что является показателем несовершенства механизмов регуляции функциональной активности Т- и В-систем лимфоцитов у телят-трансплантатов в этот период. К 15-дневному возрасту количество Т- и В-лимфоцитов у телят-трансплантатов достигло аналогичных показателей у обычных телят.

Содержание IgG и IgM в сыворотке крови у новорожденных телят-трансплантатов до приема молозива крайне низкое и меньше, чем у обычных телят, соответственно, на 30 и 26%. Особенно значительная разница (в сторону уменьшения) в содержании IgG в сыворотке крови телят-трансплантатов, по сравнению с обычными телятами, имеет место в 3-дневном (в 3,8 раза) и в 5-дневном (в 3,3 раза) возрасте. В последующие возрастные периоды эта разница существенно уменьшается и в 180-дневном возрасте практически исчезает. Возрастные различия содержания IgM в сыворотке крови телят-трансплантатов и обычных телят менее существенны, чем IgG: в 3-дневном возрасте у телят-трансплантатов IgM меньше на 42%, в 5-дневном - на 36%, в 60- и 180-дневном возрасте разницы нет.

Показатели фагоцитарной, лизоцимной (в отношении микрококков) и бактерицидной активности (в отношении кишечной палочки) у новорожденных телят-трансплантатов и у обычных телят близки. Однако в последующие дни у телят-трансплантатов наблюдается существенное их отставание, особенно в 10-дневном возрасте, когда показатели фагоцитарной активности у телят-трансплантатов ниже, чем у обычных телят на 40%, лизоцимной активности сыворотки крови - в 13,2 раза, бактерицидной активности сыворотки крови - в 2,6 раза. Содержание комплемента у телят-трансплантатов в возрасте от 1 до 45 дней меньше, чем у обычных телят, на 14-26%, в другие возрастные периоды разница между ними несущественна.

Таким образом, исследованиями А.М. Петрова впервые показано, что телята-трансплантаты рождаются в состоянии еще большего иммунодефицита, чем телята, полученные обычным путем. Наибольшее отставание всех исследованных показателей специфической и неспецифической систем резистентности у телят-трансплантатов по сравнению с обычными телятами имеет место в первые 10 дней их жизни; в последующие возрастные периоды происходит постепенное их сближение. В 6-месячном возрасте, когда у телят завершается формирование клеточных и гуморальных факторов резистентности, все исследованные параметры специфической и неспецифической резистентности у телят-трансплантатов не отличаются от таковых у обычных телят, достигая значений, характерных для взрослых животных.

В чем же причина значительно большего иммунодефицита, особенно в отношении колострального (молозивного; пассивного) иммунитета, у телят-трансплантатов в первые дни жизни по сравнению с обычными те-

лятами? Одной из причин может быть более низкое содержание иммунных глобулинов (IgG и IgM) в молозиве коров-реципиентов по сравнению с обычными коровами, которое, в свою очередь, является последствием и более низкого содержания иммунных глобулинов в сыворотке крови (на 11-26%) коров-реципиентов в первые сутки после отела (родов). На вторые сутки после отела содержание иммунных глобулинов, особенно IgG, в сыворотке крови коров-реципиентов почти не отличается от показателей обычных коров. Это объясняется, вероятно, прекращением действия супрессорных факторов на иммунную систему коров-реципиентов, возможно, для предупреждения преждевременного отторжения плода, имеющего 100% чужеродного генетического материала.

Следовательно, в отличие от телят, полученных традиционным путем и рождающихся с относительно развитой Т-системой лимфоцитов и с вполне сформировавшейся, но еще не начавшей функционировать В-системой лимфоцитов, дефицит параметров специфического иммунитета и неспецифических факторов защиты которых компенсируется хорошо выраженным колостральным иммунитетом, телята-трансплантаты в первые дни жизни имеют не только более значительный врожденный, но и существенный дефицит пассивного колострального иммунитета. Этот дефицит возникает у телят-трансплантатов, вероятнее всего, вследствие недоразвитости у них иммунной системы к моменту рождения, хотя не свидетельствует об аномальности ее развития, так как при соблюдении соответствующих зооигиенических условий содержания и полноценного кормления телята-трансплантаты развиваются нормально, и к 6-месячному возрасту, как и у обычных телят, у них завершается становление всех иммунологических параметров. Дополнительным доказательством того, что имеющийся у новорожденных телят-трансплантатов значительно больший иммунный дефицит, по сравнению с обычными телятами, является врожденным, но не аномальным, а физиологическим, служит способность новорожденных телят-трансплантатов к стимуляции различными иммуномодуляторами, из которых наиболее эффективными оказались Т- и В-активины.

Совместное введение Т- и В-активинов новорожденным телятам-трансплантатам, имеющим дефицит всех изученных иммунологических показателей, активирует специфическую иммунную систему и повышает содержание комплемента в сыворотке крови. При этом значительно ускоряется развитие Т- и В-систем лимфоцитов, в результате чего количество Т- и В-лимфоцитов, а также содержание IgG и IgM в крови телят-трансплантатов достигает показателей, характерных для телят, полученных традиционным способом, уже в 3-5-дневном возрасте.

Поэтому, вероятно, вполне обоснованы рекомендации А.М. Петрова и М.М. Серых (1998) о целесообразности учитывать приведенные данные о развитии иммунной системы у телят-трансплантатов при трансплантации эмбрионов человека, полигеномных эмбрионов животных и при клониро-

вании млекопитающих. Но при этом несомненно следует учитывать особенности иммунологических и других отношений в системе "мать-плод" у человека и совершенно не изученные отношения в системе "мать-плод" при клонировании млекопитающих.

### 5.3. Иммунологическая толерантность

#### 5.3.1. Механизмы формирования иммунологической толерантности

Под *иммунологической толерантностью* (от лат. *tolerantia* - терпимость, переносимость) понимают специфическое подавление иммунного ответа, индуцированное антигеном, то есть это иммунологическая ареактивность, приобретенная к определенному антигену в результате предшествующего контакта с данным антигеном. В известном смысле иммунологическая толерантность является состоянием иммунной системы, противоположным иммунологической памяти.

Различают естественную и приобретенную иммунологическую толерантность.

*Естественная иммунологическая толерантность* - это возникающая в эмбриогенезе способность распознавать структуры собственного организма как свои и выражающаяся специфической иммунологической ареактивностью к аутологичным тканям.

*Приобретенная иммунологическая толерантность* это отсутствие специфической реакции по отношению к чужеродному антигену, возникающее в результате контакта антигена с еще незрелой иммунной системой (в эмбриональный период) в экспериментальных условиях.

Р. Оуэн (1945) описал естественно индуцированное состояние толерантности у dizygотных телят-двоен, имевших общую плаценту, с обменом кровью между плодами. У таких телят после рождения и в течение всей жизни циркулировали эритроциты разных групп крови (с химерными эритроцитами - и от 1-го и от 2-го теленка) и отсутствовала иммунологическая реактивность на антигены друг друга, между ними были возможны успешные пересадки кожных лоскутов.

В 1949 г. Ф.М. Бернет и Ф. Феннер высказали предположение о том, что антигены, образующиеся в организме (аутоантигены) или введенные в организм во время эмбрионального развития, индуцируют формирование специфической толерантности к данным антигенам и воспринимаются после рождения как свои, не вызывая иммунного ответа. В 1953 г. эти предположения были подтверждены Р. Биллинхемом, Л. Brentом, П. Медавара путем введения селезеночных клеток мышей одной линии эмбрионам мышей другой линии, а также М. Гапкеком - на эмбрионах птиц, отличавшихся по изоантигенам, имевших перекрестное кровообращение (парабиоз). И в том, и в другом случаях исследователи наблюдали состояние иммунологической толерантности у взрослых особей как после парабиоза

у птиц (взаимную), так и у бывших эмбрионов мышей к антигенам мышей доноров.

Ф. Бернет для объяснения иммунологической толерантности выдвинул гипотезу об элиминации в эмбриональный период всех клонов лимфоцитов, имеющих рецепторы к антигенам собственных тканей и антигенов, поступающих извне (при экспериментах). Следовательно, антигены (свои и чужие), с которыми иммунная система встречается в эмбриональный период развития, после рождения воспринимаются как свои и не вызывают иммунного ответа. С гипотезой Ф. Бернета согласуются данные о том, что те собственные клетки, дифференцировка которых завершается в постэмбриональный период (клетки нервные, половые, хрусталика) и которые синтезируют макромолекулы (белки и др.), отличающиеся от эмбриональных антигенов, воспринимаются иммунной системой как чужие и не отторгаются лишь при наличии у них специальной защиты против собственной иммунной системы. Такие ткани иногда называют забарьерными, так как, например, при их травматических повреждениях, сопровождающихся нарушением гематоэнцефалического барьера, барьеров в половых железах и тканях глаза, возможна выработка аутоантител к нормальным аутоантигенам нервных клеток, половых клеток и хрусталика и цитотоксическое действие проникших в соответствующие ткани эффекторных лимфоцитов, которые вызывают в них аутоиммунные патологические процессы.

Однако гипотезе Ф. Бернета противоречат полученные в последующем данные о том, что антителообразующие клетки к антигену, вызвавшему толерантность к нему, имеются в организме так же, как и против любых экзогенных антигенов, но они или блокированы избытком антигенов, в том числе аутоантигенов, или их реагирование супрессируется. Возможен даже срыв толерантности к антигенам, имевшимся и в эмбриональный период. Появились данные о том, что толерантность может быть вызвана и у взрослых животных. Однако толерантность легче индуцируется в период эмбриональной жизни и в течение некоторого времени постнатального периода. Наиболее благоприятный период, на протяжении которого успешно может быть создана искусственная иммунологическая толерантность (иммуноадаптивный период), у разных животных различен: у овец - первые две трети беременности, у кроликов и кур он заканчивается к моменту рождения, у мышей - через 1-2 дня, у крыс, собак, уток - через 2-5 дней после рождения. Созданию толерантности в иммуноадаптивный период способствует недостаточная функциональная активность и незрелость клеток, принимающих участие в иммунном ответе, - макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. С увеличением дозы антигенов адаптивный период может быть продлен неопределенно специальными приемами создания толерантности (введением эмбриону через плаценту суспензии живых клеток, содержащих ядра, от животных других линий или чужеродных клеток - пересадкой тканей сразу после рождения). У взрослых животных наличие

зрелых иммунокомпетентных клеток и клеток памяти создает дополнительные трудности для индукции толерантности. К микробным антигенам толерантность развивается не во всех случаях.

Вероятно, что иммунологическая толерантность не может быть обусловлена лишь каким-то одним механизмом. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что механизмы иммунологической толерантности разнообразны и в том числе к ним относятся:

- делеция (выпадение) отдельных клонов иммунокомпетентных клеток (в соответствии с гипотезой Ф. Бернета),
- усиление активности Т-супрессоров,
- блокада клеточных рецепторов,
- блокада эффекторных клеток,
- усиленный синтез антиидиотипических антител и др.

Клональная делеция Т-лимфоцитов осуществляется в тимусе путем элиминации (негативной селекции) антигеном незрелых иммунокомпетентных Т-клеток в результате их контакта с дендритными и эпителиальными клетками, представляющими соответствующий антиген. Элиминации не подвергаются Т-клетки, способные распознавать органоспецифические антигены, отсутствующие в тимусе, и Т-клетки, обладающие низкоаффинными рецепторами к антигенам тимуса. Клональная делеция В-лимфоцитов происходит в костном мозге на стадии перехода пре-В-клеток в более зрелые В-лимфоциты. При клональной делеции ключевым фактором толерантности является несбалансированное повышение концентрации внутриклеточного кальция.

Усиление активности Т-супрессоров может вызвать специфическую толерантность к определенному антигену путем угнетения Т-хелперов или других звеньев иммунной реакции, то есть Т-клеточная толерантность к тимусзависимым антигенам связана преимущественно не с элиминацией Т-хелперов, а с активностью Т-супрессоров.

Блокада рецепторов иммунокомпетентных клеток возможна антигеном, комплексом антиген-антитело, антиидиотипическими антителами. В-клеточная толерантность легко развивается при использовании тимуснезависимых антигенов или гаптенов с неиммуногенным носителем. В организме человека и животных нет Т-лимфоцитов, способных реагировать только на гаптен; В-лимфоциты обладают такой способностью и при контакте с гаптенами быстро приходят в толерантное состояние.

Антиидиотипические антитела могут вызывать и поддерживать иммунологическую толерантность путем специфической элиминации клонов В-клеток, несущих определенный идиотип; подавлением образования зрелыми В-клетками антител с определенным идиотипом; влиянием на образование идиотипичных Т-супрессоров и Т-хелперов.

Блокада эффекторных клеток возможна перекрестным связыванием поверхностных антигенных рецепторов поливалентным антигеном - такое

подавление функций эффекторных клеток обратимо после расщепления антигена.

Перечисленные механизмы формирования толерантности могут реализоваться одновременно либо последовательно, сменяя или подкрепляя друг друга. Например, толерантность В-клеток развивается чаще в результате взаимодействия антигена с иммуноглобулиновыми рецепторами, которые в эмбриональный период большей частью не регенерируют, а у взрослых особей В-лимфоциты восстанавливают свои рецепторы и для их инактивации требуются большие дозы антигена. По-видимому, толерантность, индуцируемая у эмбрионов или новорожденных, связана с элиминацией соответствующих клонов В-лимфоцитов, а исчезновение толерантности - с образованием заново данных клонов из стволовых клеток. Прямой контакт антигена с В-клеткой (без Т-хелперов) усиливает его толерантность.

### 5.3.2. Условия формирования иммунологической толерантности

Формирование иммунологической толерантности является активным процессом с участием антигена-толерогена, который при определенных условиях вызывает не иммунный ответ, а состояние иммунологической толерантности путем специфической элиминации или инактивации (либо непосредственно, либо через образование клеток-супрессоров) антигенреактивных клонов лимфоцитов. Наиболее важными условиями формирования толерантности являются:

- физиологическое состояние организма,
- свойства антигенов,
- доза антигена,
- способ поступления антигена в организм,
- генотип организма и др.

Иммунологическая толерантность легче формируется в иммуноадаптивный период - в эмбриональный период и у новорожденных, так как незрелые лимфоциты наиболее чувствительны к индукции толерантности. В предварительно иммунизированном (естественным путем или вакцинацией) организме значительно труднее индуцировать толерантность в связи с увеличением в организме популяции Т-хелперов и клеток-памяти, а также большей аффинностью иммунокомпетентных клеток к антигену.

Легче вызывают толерантность неметаболизируемые антигены, построенные из повторяющихся единиц (полисахариды, полимеры Д-аминокислот и др.) в дозах, незначительно превышающих иммуногенную, а также дезагрегированные сывороточные белки (ультрацентрифугированием). Например, раствор сывороточного альбумина при инъекции животным другого вида вызывает выработку антител (иммунный ответ), а его часть после ультрацентрифугирования - развитие иммунологи-

ческой толерантности; то есть растворимая фракция антигена более толерогенна, а агрегированная - более иммуногенна.

Доза антигена, индуцирующая толерантность, обычно превышает иммуногенную дозу. Чем выше доза антигена, тем выше степень толерантности и ее продолжительность. Зрелые Т-клетки примерно в 100-1000 раз более чувствительны к индукции толерантности (низкодозовая Т-клеточная толерантность), чем В-лимфоциты (высокодозовая В-клеточная толерантность). При активации Т-супрессоров толерантность может вызвать и малая доза антигена. Низкодозовая толерантность может возникнуть при многократном введении очень малых количеств дезагрегированных препаратов. У новорожденных животных возникновение и степень выраженности толерантности зависит от количества клеток, введенных на 1 г массы тела - чем больше клеток, тем у большего количества животных наступает толерантность. Толерантность к растворимым антигенам и непролиферирующим клеткам продолжается до тех пор, пока в организме реципиента сохраняется данный антиген. Она прекращается с исчезновением антигена и может быть продлена повторными инъекциями антигена.

Для индукции толерантности некоторыми белками предпочтительнее их введение в организм через желудочно-кишечный тракт, в котором могут образоваться путем протеолиза толерогенные фрагменты, которые затем представляются кишечным эпителием Т-супрессорам.

Один и тот же антиген у одних пород или линий животных вызывает толерантность более или менее легко, у других от этого же антигена она может вообще не развиваться, так как стимуляция Т-супрессоров к определенным антигенам узкой специфичности контролируется комплексом генов H-2 подобно контролю иммунного ответа I $\mu$ -генами. Чем больше генетических различий между реципиентом и донором, тем труднее создать толерантность. Создание межвидовой толерантности или не удается, или она слабо выражена и непродолжительна; у того же вида животных - тем легче, чем больше степень родства. Среди антигенных препаратов более толерогенен тот, который имеет меньшую иммуногенность, например, толерантность легче формируется к бычьему сывороточному альбумину, чем к эритроцитам барана.

Развитию иммунологической толерантности также способствует неспецифическая иммунодепрессия химическими и цитотоксическими препаратами, антилимфоцитарными сыворотками, облучением рентгеновскими лучами и радиацией, которые истощают запас зрелых периферических лимфоидных клеток, заселением лимфоидной системы менее зрелыми лимфоцитами. Имеет значение баланс между медиаторами, секретируемыми антигенпредставляющими клетками, например, между ИЛ-1, активирующим лимфоциты, и простагландинами, инактивирующими их. Кроме того, имеет значение иммуносупрессорное действие естественных супрессоров (NS-клеток, близких по происхождению и по фенотипу к

НК-клеткам), нейроглиальных клеток в сетчатке глаза, децидуальных клеток эндометрия, продуцирующих простагландин  $E_2$  (В.Т. Долгих, 1998).

В зависимости от наличия или проявления тех или иных условий и факторов, влияющих на индукцию толерантности, возможно возникновение вышеописанных *естественной* и *приобретенной иммунологической толерантности*. Кроме того, различают *необратимую иммунологическую толерантность*, обусловленную элиминацией или инактивацией специфических клеточных клонов, и *обратимую*, связанную с блокадой рецепторов лимфоцитов антигеном или комплексом антиген-антитело; *полную* - когда полностью исключено образование антител данной специфичности и *частичную* - когда происходит снижение иммунного ответа за счет неоднородности лимфоцитов данного клона (толерантность охватывает лишь часть лимфоцитов данного клона).

Возможно появление одной из форм частичной толерантности *расщепленной толерантности* (иммунологического отклонения), при которой толерантность наступает не ко всем клеточным антигенам данного генотипа. Например, возникает толерантность к эритроцитам и отсутствует к кожному лоскуту. Наиболее распространенный вариант расщепленной толерантности - специфическая ареактивность Т-клеток, в частности Т-хелперов (неотторжение трансплантата), при сохранении иммунной компетенции В-лимфоцитов (сохранении иммунного ответа путем выработки антител). Иногда теряется способность В-лимфоцитов продуцировать антитела определенного класса (чаще IgE).

### 5.3.3. Отмена толерантности

Иммунологическая толерантность не является строго постоянной и может быть утрачена, в том числе спонтанно. Спонтанная утрата толерантности происходит за счет удаления внеклеточного антигена, деградации внутриклеточного антигена и возрастания иммунокомпетентных клеток в результате размножения из стволовых кроветворных клеток-предшественников. Следовательно, темп утраты толерантности зависит от темпа генерации лимфоцитов из стволовых клеток. Этот процесс может быть ускорен ионизирующим облучением толерантных животных, повышающим гибель толерантных лимфоцитов и заменой их за счет размножения стволовых кроветворных клеток, не несущих состояния толерантности. И напротив, продолжительность толерантности можно увеличить периодическим введением антигена.

Отмену толерантности в эксперименте можно индуцировать переносом нормальных лимфоидных клеток, инъекцией пассивных антител. Утрата толерантности происходит при введении некоторых родственных антигенов (перекрестно реагирующих). Например, толерантность к обычному сывороточному альбумину у мышей отменяется при иммунизации животных сывороточным альбумином человека.



Возможен срыв ауто толерантности и появление иммунного ответа к антигенам собственного организма, то есть аутоагрессии, с развитием аутоиммунной реакции и аутоиммунной патологии. Многие микроорганизмы имеют чрезвычайно близкие по строению группы эпитопов, похожие на некоторые эпитопы тканей организма человека (антигенная мимикрия). Инфицирование микроорганизмами, имеющими перекрестно реагирующие антигены с тканевыми антигенами человека, может обусловить отмену толерантности иммунной системы к антигенам собственного тела. Например, перекрестно реагирующими антигенами являются антигены мембран стрептококков и антигены субсарколеммы сердечной мышцы,  $\beta$ -гемолитический стрептококк.

#### 5.4. Противоопухолевый иммунитет

*Опухоль (новообразование, бластома, неоплазма) патологическое разрастание, характеризующееся автономностью и способностью к неограниченному росту.*

Различают *доброкачественные опухоли*, которые растут медленно, не прорастая в ткани, и *злокачественные* они отличаются инфильтративным (инвазивным) ростом, прорастанием в окружающие ткани и склонностью к метастазированию. Доброкачественные опухоли могут превращаться в злокачественные (процесс малигнизации).

Индукция трансформации нормальных клеток в опухолевые возможно путем внедрения в клетку вируса, воздействием на клетку химических факторов (канцерогенов), ионизирующего и ультрафиолетового излучений, в результате которых происходят нарушения в геноме, заключающиеся в превращении протоонкогенов в клеточные онкогены.

*Онкогенами называют гены вирусов, способные превращать нормальную клетку в опухолевую, протоонкогенами нормальные гены клеток, активация которых может вызывать неопластическую трансформацию, а клеточными онкогенами активированные протоонкогены* (М.А. Пальцев, А.А. Иванов, 1995). Активация протоонкогенов и превращение их в клеточные онкогены является ключевым вариантом повреждения генома клетки при ее злокачественной трансформации.

Протоонкогены чувствительны к факторам роста и контролируют клеточную пролиферацию; поэтому изменение их экспрессии или активности, вызванное мутациями, транслокациями и амплификацией, приводит к изменению клеточного роста. Клеточные гены, играющие ведущую роль в пролиферативном ответе на факторы роста, сами могут продуцировать эти факторы.

Регуляция клеточного роста в нормальных клетках происходит при участии супрессорных генов, то есть антионкогенов, осуществляющих негативный контроль путем ингибирования пролиферации определенных клеток-мишеней продуктами антионкогенов. Потеря супрессорных генов

является важным моментом в развитии различных опухолей. Опухоль обычно является результатом размножения одной или двух клеток, с превращением в них 1-2 (из  $\approx 100$ ) протоонкогенов в онкогены. Активация протоонкогенов возможна путем точечных мутаций; внедрением рядом с протоонкогеном мобильного (подвижного) диспергированного гена с активным промотором или сходного с ним ДНК-содержащего провируса, образовавшегося с участием обратной транскриптазы на цепи РНК, проникшего в клетку ретровируса; а также путем дерепрессии неактивного протоонкогена различными канцерогенами. Процесс канцерогенеза приводит к нарушению контактного подавления деления клеток, ослаблению адгезии, повышению подвижности клеток, прикреплению их к базальной мембране, продуцированию повышенного количества ферментов гидролаз (пептид-гидролаз, гликозидаз и др.), разрушающих составные части мембраны, прилегающих тканей и эндотелия капилляров, с образованием в них прохода для клеток. Через эти проходы трансформированные клетки проникают в кровеносные и лимфатические сосуды и в ближайшие лимфатические узлы, где задерживаются и могут начать пролиферировать. Затем отдельные трансформированные клетки вновь поступают в кровяное русло, задерживаясь в узких сосудах тканей, к которым эти клетки имеют определенное сродство (тропность), проникая из сосудов в ткань при участии тех же гидролаз, которые способствуют переходу опухолевых клеток в циркуляторное русло. Возникают законные вопросы: если раковая клетка - это собственная клетка организма, то воспринимает ли организм ее как чужеродное вещество, как антиген; а если воспринимает как чужеродное, то почему раковые клетки, циркулируя с кровью в организме и задерживаясь в лимфатических узлах, то есть встречаясь с факторами естественной резистентности и с иммунокомпетентными клетками, не полностью элиминируются ими, а продолжают пролиферировать и дают начало развитию опухолей; почему опухоли возникают не у всех индивидуумов, подвергшихся воздействиям многочисленных эндогенных и экзогенных канцерогенных факторов?

За последние десятилетия ситуация несколько прояснилась, и существование опухолевых антигенов уже не вызывает сомнений. Хотя в клетках опухолей до настоящего времени не обнаружено каких-либо структур, ферментов или процессов метаболизма, которые отличали бы их от нормальных клеток данного организма, среди опухолевых белков выявлена значительная доля белков эмбрионального происхождения (АФТ -  $\alpha$ -фетопротеин, РЭА - раково-эмбриональный антиген и др.), которые могут выполнять роль антигенов и к которым у взрослого организма нет толерантности, поскольку такие антигены исчезают до или сразу после рождения и в норме никогда вновь не появляются. *Антигены вирусных опухолей* детерминированы вирусным геном ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Антигены опухолей, индуцированные канцерогенами, строго индивиду-

альны - один и тот же канцероген у разных индивидуумов вызывает образование различных антигенов. Изоантигены трансплантационного типа (ТСТА - опухоеспецифические трансплантационные антигены) различны в различных индивидуальных опухолях, индуцированных химическими канцерогенами и тождественны в разных опухолях, вызванных одним и тем же вирусом.

В опухолях обнаруживают синтез эмбриональной формы некоторых ферментов (альдолазы, пируват- и тимидинкиназы и др.), не свойственных гомологичным тканям гормонов (паратиреоидина, кортикотропина, эритропоэтина и др.), гетероорганических антигенов, которые помимо опухолей присутствуют в каких-либо нормальных тканях (например, в аденокарциноме почки - антигены, типичные для печени, в гепатоме - типичные для почки и т.д.).

Следовательно, опухолевые клетки имеют отличия от нормальных клеток. Как известно, на клетке каждого организма имеются антигены, характерные для этого организма и столь же специфические, как отпечатки пальцев (Барбер, 1980). Раковые клетки несут на поверхности характерные для организма антигены (HLA), а также опухолевоспецифический антиген - продукт экспрессии онкогена, как правило являющийся слабым антигеном. Онкогенные белки могут быть локализованы в клеточной мембране, цитоплазме и ядре. Некоторые из них идентичны факторам роста (*v-sis* идентичен  $\beta$ -цепи тромбоцитарного фактора роста, а *int-2* - фактору роста фибробластов); рецепторам для факторов роста (*c-erb B* - гомологичен рецептору для эпидермального фактора роста, обладающему тирозинкиназной активностью); трансдукторам с тирозинкиназной активностью (*src* и др.) или семейства *Ras* (H-, K- и N-формы) ГТФ-связывающим белкам. Онкобелки ядерной локализации (*myc*, *fos*, *myb*) имеют короткий период жизни и способны связываться со специфическими последовательностями ДНК.

Помимо появления опухолевых антигенов для многих форм злокачественных опухолей характерно некоторое антигенное упрощение (потеря нормальных тканевых антигенов), иногда даже трудно установить тканевую принадлежность клеток опухоли.

После открытия опухолевых антигенов появились концепции, объясняющие взаимоотношения опухолей и иммунной системы. Согласно одной из них концепции "иммунологического надзора" (Бернет, 1970, 1971), происходит отторжение опухолевых клеток при участии ответственных за иммунологический надзор Т-лимфоцитов; антитела и антителообразующие клетки, по Бернету, в противоопухолевом иммунитете не участвуют. Вторая концепция "иммуностимуляции" опухолевого роста (Прен, 1970, 1972) - предусматривает усиление роста опухоли за счет стимулирующего действия слабых иммунных реакций. Обе концепции не

учитывают наличие в организме факторов естественной резистентности и возможности их участия в противоопухолевой защите.

Современные концепции взаимодействия опухоли и организма исходят из имеющихся фактов об участии в противоопухолевой защите как факторов естественной резистентности, так и лимфоидной системы иммунитета (Г.И. Дейчман, 1979; Р.М. Хаитов и др., 1995). Считается, что нормальные животные естественно резистентны к прививке малых количеств опухолевых клеток при введении от 1 до 1000 опухолевых клеток рост опухолей подавляется при участии макрофагов, гранулоцитов и естественных киллеров.

Макрофаги и гранулоциты обладают способностью не только фагоцитировать, но и убивать чужеродные клетки, в том числе и опухолевые. Для осуществления цитотоксичности фагоцитирующие клетки должны быть активированы цитокинами, хотя имеются сообщения о наличии у них спонтанной цитотоксичности. Макрофаги выделяют фактор некроза опухоли (ФНО), который разрушает некоторые опухоли *in vivo*, действуя в синергизме с интерфероном.  $\gamma$ ИФ усиливает активность макрофагов и НК-клеток. Некоторые опухолевые клетки могут активировать комплемент по альтернативному пути. НК-клетки относятся к системе естественной резистентности, они способны распознавать клетки-мишени без участия Т-клеток и без предварительной сенсибилизации. Именно им отводится доминирующая роль в системе естественной цитотоксичности, которая обладает определенной автономией в организме и основной функцией которой является функция иммунологического надзора. У беспозвоночных, не имеющих лимфоидной системы, функцию распознавания "своего" от "чужого" выполняют макрофагальные элементы. Бестимусные мыши располагают системой естественной резистентности, которая распознает иммунологически неспецифично и отторгает очень малые, даже единичные количества опухолевых клеток, при этом антигенность (наличие специфического трансплантационного опухолевого антигена) несущественна.

Организм дает и специфический иммунный ответ на опухолевые антигены. В первую очередь мобилизуются Т-лимфоциты, которых для уничтожения раковых клеток требуется во много раз больше, чем макрофагов: для уничтожения одной раковой клетки необходимо не менее 200-400 Т-лимфоцитов, а макрофагов - 1 на 1 клетку. Кроме того, иммунный ответ наступает лишь после введения в организм большого количества опухолевых клеток более 1000, и система специфического иммунитета зависима от системы естественной резистентности, подавление которой является одним из условий успешного перевивания опухолевых клеток.

Однако даже наличие неспецифической и специфической систем резистентности не всегда может защитить организм человека и животных от развития опухолей. В большинстве случаев более 99,9 % опухолевых клеток, проникших в циркуляторное русло, разрушаются ЕК-клетками и мак-

рофагами. Наиболее же резистентные, даже единичные опухолевые клетки, продуцируя простогландин Е и другие факторы, подавляют неспецифическую защиту, повышают свою устойчивость к  $H_2O_2$  и другим агентам, проникают из сосудов в тропные ткани, где образуют метастазы, при условии васкуляризации развивающейся опухоли.

Специфический противоопухолевый иммунный ответ является 2-й линией защиты и недолго сохраняет свою активность в отношении опухолей, индуцируемых вирусом или химическими канцерогенами. Спонтанные опухоли человека и животных слабо антигенны и легко преодолевают этот барьер. Но в принципе иммунитет к опухолевым антигенам возможен.

Иммунная система реагирует на опухоль появлением антител, накоплением Т-киллеров, сенсбилизацией Т-лимфоцитов против опухолевых клеток. Опыты на инбредных мышах показывают, что для защиты от химических канцерогенов антительный ответ более эффективен, чем действие активированных макрофагов. Роль антител в противоопухолевом иммунитете, подобно роли в трансплантационном иммунитете, "двулика": в одних экспериментах проявляется их защитное действие (антитела + макрофаги + К-клетки + комплемент), в других - содействие прогрессивному росту опухоли. Концепция блокирующих антител предусматривает антагонизм гуморальной и клеточной форм иммунного ответа. Если иммунные лимфоциты, распознав антигенную детерминанту опухолевых клеток, убивают эти клетки, то циркулирующие в крови антитела, соединяясь с этими же детерминантами, экранируют опухолевые клетки от цитотоксического действия Т-клеток и, кроме того, блокируют (в комплексе с антигеном) рецепторы иммунных лимфоцитов.

Опухоли в свою очередь вызывают системное действие на организм. В период интенсивного роста опухоли обрываются обратные связи, регулирующие деятельность центральных и периферических эндокринных желез. Развивающаяся гипогликемия, недостаток предшественников нуклеиновых кислот, белков и других метаболитов из-за успешной конкуренции с ними развивающейся опухоли через центральную нервную систему, гипоталамус, гипофиз и надпочечники вызывают в организме хроническое стрессорное состояние. Литическое действие на тимус кортикостероидов, уровень которых у больных со злокачественными опухолями постоянно повышен, а также активация Т-супрессоров, вызывают общую и местную иммунодепрессию, которая усиливается продуцируемыми злокачественной опухолью факторами, подавляющими естественную резистентность.

Главное в предупреждении возникновения злокачественных опухолей - нормальное функционирование обеих систем резистентности (естественной и специфической лимфоидной), которые в нормальном организме дополняют друг друга.

## 6. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

Плод для организма матери является аллотрансплантатом, имеющим 50% чужеродного отцовского генетического материала, а при использовании метода трансплантации эмбрионов (полученных при оплодотворении яйцеклеток, взятых от матери-донора) в матку матери-реципиента ("суррогатной" матери) трансплантируется на 100% генетически чужеродный эмбрион от двух генотипов (50% отцовского и 50% от матери-донора).

У млекопитающих срок жизни аллогенных трансплантатов, несовместимых по антигенам, кодируемым ГКГС, составляет в среднем 10-15 дней. Однако эмбрион, у которого подобный набор антигенов отца обнаруживается уже через 96 часов после оплодотворения, то есть после 8-клеточных делений (Клиническая иммунология, 1998), а в случае трансплантации эмбрионов появляется и полный набор антигенов матери-донора, не только не отторгается, но и полноценно развивается в течение нужного времени.

Взаимоотношению яйцеклетки со сперматозоидом своего вида и других видов, оплодотворению, имплантации оплодотворенной яйцеклетки, отсутствию в норме отторжения аллогенного плода в течение беременности длительное время уделяли внимание многие ученые, но и до сих пор с иммунологической точки зрения эти процессы не всегда объяснимы.

### 6.1. Иммунологические отношения при оплодотворении

Для полноценного зачатия мужские и женские половые клетки должны принадлежать представителям одного вида и в то же время быть не очень близкими в иммунологическом отношении, то есть нужна как бы "золотая середина" антигенных отличий. Если эти отличия очень большие, то сперматозоиды будут разрушены сразу после их поступления в половые пути самки, что особенно выражено при скрещивании животных разных видов. Напротив, при очень близком семейном родстве и генетическом сходстве велик риск бесплодия из-за отсутствия взаимодействия между яйцеклеткой и сперматозоидом.

Возникают вопросы: почему при встрече нормальных (морфологически, физиологически, биохимически) сперматозоидов и яйцеклетки не всегда, даже внутри одного вида, происходит полноценное оплодотворение и почему для оплодотворения одной или нескольких яйцеклеток в половые пути самки должно поступить огромное количество сперматозоидов (В.К.Милованов, 1962)? Кроме того, в связи с тем, что взаимодействие половых клеток происходит по принципу связи антигена с антителом, целесообразно предварительно рассмотреть вопрос об отношении половых клеток с иммунной системой того организма, в котором они образуются.

Известно, что антигены, появляющиеся в организме в эмбриональный период, в постэмбриональный период воспринимаются иммунной системой данного организма как "свои", а появляющиеся после рождения - как "чужие" и подлежат отторжению. В связи с этим половые клетки, развитие и дифференцировка которых происходит лишь с наступлением полового созревания, являются для иммунной системы даже своего организма "чужими". Для предотвращения элиминации половых клеток в организме животных и человека имеются барьеры, препятствующие взаимодействию клеток иммунной системы с аутоантигенами животных клеток. Такими барьерами являются оболочки половых клеток (акросомная - у сперматозоидов, прозрачная - у яйцеклетки), эпителий семенных канальцев и содержимое фолликулов.

Поэтому для нормального функционирования половых желез, а следовательно, и для процессов воспроизводства потомства, необходимо сохранение целостности иммунологических барьеров - при их нарушении могут развиваться аутоиммунные реакции, ведущие к нарушению репродуктивной функции, вплоть до бесплодия.

Объем спермы и концентрация в ней сперматозоидов у различных видов различны. Непарнокопытные, всеядные, плотоядные, грызуны выделяют сперму (продукт жизнедеятельности всего полового аппарата самца) в относительно большом объеме, но с низкой концентрацией сперматозоидов (обычно 0,1-0,2 млрд в 1 мл). У жвачных животных сперма выделяется в небольшом объеме, но с большой концентрацией сперматозоидов (более 1 млрд в 1 мл - В.К.Милованов, 1962). Объем одного эякулята (объем спермы при одном акте семявыделения) составляет, в среднем, у жеребца - 50-100 мл, у хряка - 250 мл, у собаки - 10 мл, у быка - 4-5 мл, у барана - 1-2 мл, у кролика - 0,5 мл, у мужчины - 2-10 мл; общее количество сперматозоидов в эякуляте у жеребца - 4-20 млрд, у хряка - 20-80 млрд, у кролика - 0,1-0,2 млрд, у мужчины - 0,2-1,2 млрд. Максимальные показатели объема эякулята (до 1200 мл) и количества сперматозоидов в нем (до 120 млрд) отмечены у хряков.

Исходя из того, что при оплодотворении с яйцеклеткой сливается один (или 2) сперматозоида и во всяком случае "для оплодотворения требуется незначительное количество семени" (Спаланцани, 1780), в начале XX в. господствовала теория о "расточительности" природы, производящей гамету якобы в ненужном избытке. Однако широкое распространение метода искусственного осеменения (оплодотворения) животных, основоположником которого является русский биолог Илья Иванович Иванов, показало, что для каждого вида животных имеется минимальный объем спермы и минимальное количество сперматозоидов в ней, необходимые для эффективного оплодотворения животных. Оптимальное разбавление спермы (без потери ее оплодотворяющей способности) для большинства видов животных составляет 2-4 раза. Таким образом, для эффективного

оплодотворения в половые пути самки должны одновременно поступить сотни миллионов сперматозоидов. Как же можно объяснить необходимость такого огромного количества сперматозоидов для оплодотворения одной яйцеклетки (или нескольких - у многоплодных животных)?

В настоящее время развивается представление о неравнозначности сперматозоидов по фертильным свойствам и антигенной характеристике (В.И. Говалло, 1983, 1987). Одни из сперматозоидов обладают фертильностью (способностью к оплодотворению), другие - нет. Сперматозоиды содержат только им присущие антигены (аутоантигены), антигены, общие с другими клетками, в частности, с мозгом, антигенами групп крови, тканевой совместимости (аллоантигены), и антигены, одинаковые у представителей разных видов (ксеноантигены).

Фертильные сперматозоиды при созревании в придатке семенника приобретают оболочечный антиген, сходный с антигенами клеток женского полового тракта, который наглухо покрывает (как бы одевает) весь сперматозоид, тем самым маскируя от иммунной системы самки находящиеся под оболочкой сперматозоида специфические антигены и способствуя беспрепятственному продвижению фертильных сперматозоидов в половых путях самки.

Значительная часть сперматозоидов погибает в половых путях самки при участии Т-лимфоцитов, антител и макрофагов. Макрофаги с фагоцитированными сперматозоидами поступают в лимфатические узлы, дренирующие матку, вызывая значительное их увеличение с последующей сенсибилизацией матки и всего организма, иммунная система которого реагирует на спермальные антигены изменением соотношения Т-лимфоцитов в пользу Т-супрессоров.

Погибающие сперматозоиды выделяют продукты, способствующие продвижению по половым путям к цели фертильных сперматозоидов (изменение pH, возможное отвлечение от фертильных сперматозоидов макрофагов, антител и т.д.).

Фертильные сперматозоиды, еще не достигнув яйцеклетки, сбрасывают неспецифический оболочечный антиген (процесс капацитации) и начинают выделять фермент гиалуронидазу, способную разрушать гиалуроновую кислоту прозрачной оболочки яйцеклетки, которая становится проницаемой для пептид-гидролаз и других ферментов, находящихся под прозрачной оболочкой, а также для сперматозоидов. Ферменты, вышедшие из яйцеклетки, разрушают акросомальные пузырьки, прикрывающие головное ядро сперматозоидов, где упакован весь генетический фонд отцовского происхождения (происходит как бы обнажение специфических антигенов).

В эксперименте на яйцеклетках крольчих показано, что на первом этапе оплодотворения требуется большое количество сперматозоидов, при этом вступать во взаимодействие с яйцом для разрушения гиалуроновой



кислоты могут сперматозоиды и других, достаточно отдаленных видов животных (барана, быка), сперма которых используется одновременно со спермой кролика (И.И.Соколовская, 1947, 1948, 1957. Цитируется по В.К.Милованову, 1962). Однако сперматозоиды других видов животных, обладая даже большей активностью по отношению к гиалуриновой кислоте, не могут проникнуть через прозрачную оболочку яйцеклетки другого вида.

В отличие от сперматозоидов отдаленных видов, сперматозоиды своего вида легко проходят сквозь прозрачную оболочку (после разрушения в ней гиалуриновой кислоты) и накапливаются в околожелточной щели иногда в большом числе (до нескольких десятков и даже сотен). Но, как правило, лишь один из сперматозоидов, проникающих в яйцеклетку через прозрачную оболочку, завершает процесс оплодотворения, попадая внутрь яйца через его желточную оболочку. Из указанных выше фактов В.К. Миловановым (1962) сделан вывод об избирательности яйцеклеток по отношению к сперматозоидам и о специфическом взаимодействии яйцеклетки и сперматозоида по принципу, аналогичному связыванию антигена с антителом, что в настоящее время не вызывает сомнений (презиготический отбор).

В оплодотворенной яйцеклетке существуют по крайней мере три группы антигенов: отцовские антигены; эмбриональные антигены, появляющиеся лишь временно на определенных этапах развития зародыша, и макромолекулярные продукты женских половых путей, приобретающие антигенность после контакта с компонентами спермы. Поэтому оплодотворенная яйцеклетка, а в последующем эмбрион и плод являются чужеродными для организма беременных, а иммунная система спариваемых особей направлена против процесса воспроизводства на всех его стадиях. Однако в нормальных условиях беременные женщины и самки животных, обладающие иммунитетом ко всему генетически чужеродному, прекрасно размножаются, и отрицательного влияния иммунной системы беременной особи на ее воспроизводительные качества практически не обнаруживается. Повторные беременности от того же отца не только не вызывают отторжение плода, но и не влияют на сроки беременности (отсутствует индукция иммунологической памяти), то есть полностью не проявляются законы трансплантационного иммунитета.

Однако известно, что компетентность материнских клеток по отношению к антигенам отца не потеряна, а следовательно, не потеряна она и по отношению к антигенам плода. При поступлении в репродуктивный тракт женщин и самок животных спермы, содержащей сперматозоиды, небольшое количество лейкоцитов, а также антигены семенной плазмы, обнаруживаются антитела к ним как в плазме крови, так и местно - в половых путях, которые в определенных условиях могут вызвать инфертильность (бесплодие). Возможно обнаружение специфических антител в кро-

ви самок ко всем поступающим в половые пути спермальным антигенам от различных самцов.

Женщина является примером частой и хронической "иммунизации" в течение активной сексуальной жизни огромным множеством генетически чужеродных сперматозоидов, значение которой для фертильности много лет является предметом дискуссии. Еще в 1871 г. Ч. Дарвин на основе наблюдений <sup>Жука</sup> о том, что распутный образ жизни женщин снижает их фертильность (цит. по В.И. Говалло, 1987). Но окончательной ясности в этом вопросе нет до настоящего времени, хотя антиспермальные антитела обнаруживаются в крови при стойкой женской инфертильности. Однако большее значение придается местным антителам в репродуктивном тракте, которые особенно часто обнаруживаются у бесплодных женщин (В.И. Говалло, 1987). Стерильность возникает в результате поражения антителами фертильной популяции сперматозоидов.

Возможно, что сложная в антигенном отношении сперма вызывает в репродуктивном тракте женщин и самок животных целую гамму иммунорегуляторных процессов, в которых иммуностимуляция сочетается с иммуносупрессией. Сперматозоиды обладают способностью индуцировать синтез лимфоцитов-супрессоров, концентрация которых в крови при беременности повышается. Массовый фагоцитоз сперматозоидов при их поступлении в женский репродуктивный аппарат, по-видимому, является пусковым механизмом для миграции лимфоцитов из костного мозга в слизистую оболочку матки и дифференцировки предшественников в лимфоциты-супрессоры.

Вероятно, что именно дефицитом лимфоцитов-супрессоров и объясняются многие случаи бесплодия. Еще в предимплантационный период у мышей в региональных лимфатических узлах накапливаются неспецифические супрессорные лимфоциты и гуморальные супрессорные факторы (Г.Т. Сухих и др., 1997), в том числе у мышей вскоре после спаривания в лимфатических узлах, дренирующих матку, тимус и селезенку, найден Т-клеточный супрессорный фактор, введение моноклональных антител к которому перед имплантацией blastocysts прерывает беременность.

Учитывая, что действенной мерой лечения самопроизвольных абортов является введение беременной аллогенных лимфоцитов мужа или донора (Г.Т. Сухих, 1997), а также аналогичная пересадка кожного лоскута (В.И. Говалло, 1987), можно предположить необходимость для нормального течения беременности предварительной информации об аллоантигенном составе клеток мужа или донора. В норме это достигается поступлением в половые пути самки огромного количества аллогенных сперматозоидов.

Следовательно, большое количество сперматозоидов в репродуктивном тракте (примерно 100 млн.) необходимо для создания условий фертильным сперматозоидам (за счет гибели части других сперматозоидов),

для разрушения барьера яйцеклетки (гиалуроновой кислоты), для избирательного оплодотворения ее (использование феномена избыточной генетической информации, обеспечивающего колоссальность отбора), для предварительной информации иммунной системы матери об отцовских антигенах (путем фагоцитоза сперматозоидов в половых путях и представления фагоцитами антигенных детерминант спермальных антигенов иммунокомпетентным лимфоцитам в региональных лимфатических узлах).

Таким образом, при оплодотворении и в начальный период беременности имеют место иммунорегуляторные реакции, существо и значение которых определила эволюция. Эти реакции направлены на предотвращение элиминации сперматозоидов или нарушений при имплантации эмбриона. При прохождении оплодотворенного яйца через яйцевод к матке сохранность эмбриона обеспечивается прозрачной оболочкой яйцеклетки и иммуносупрессорными продуктами, появляющимися в организме беременной еще до имплантации эмбриона. Имеют значение также относительная изолированность женских половых путей от общего кровотока (что препятствует развитию системных реакций иммунитета с цитотоксическим и цитолитическим эффектами) и быстрая смена антигенного полиморфизма в процессе эмбрионального развития (иммунная система запаздывает вырабатывать антитела на белки, которые существуют в организме самки лишь несколько часов или суток, а затем изменяются).

## 6.2. Иммунологические отношения в системе "мать - плод"

При беременности в матке матери, а также в иммунной системе матери и плода происходят морфологические и функциональные изменения, в первую треть беременности направленные преимущественно на создание благоприятного фона для имплантации зародыша, роста и созревания плаценты, а также органогенеза плода.

У женщин через 3-4 суток после оплодотворения в матку поступает многоклеточный зародыш - морула, наружные бластомеры (дочерние клетки) которой образуют трофобласт, внутренние - эмбриобласт. Из трофобласта развиваются плодные оболочки (амнион, хорион и др.) и плацента, из эмбриобласта - плод. Между трофо- и эмбриобластом образуется небольшая полость, заполненная жидкостью. Зародыш на этой стадии называется бластоцистой, которая в конце 1-й - начале 2-й недели после оплодотворения погружается в толщу эндометрия (имплантация). При этом функциональный слой эндометрия утолщается, начинает вырабатывать секрет, в нем увеличивается количество гликогена, липидов, витаминов, ферментов; видоизмененный в связи с беременностью функциональный слой эндометрия называют децидуальной (отпадающей) оболочкой, позднее участвующей в образовании плаценты.

В самые ранние сроки после оплодотворения зигота начинает вырабатывать фактор ранней беременности, регулирующий процесс имплантации бластоцисты. Он обладает свойством ингибировать иммунные реакции, способствует синтезу блокирующих антител, накоплению супрессорных лимфоцитов в зоне имплантации бластоцисты, модулирует иммуносупрессивное действие плацентарных гормонов (Г.Т. Сухих и соавт., 1997).

При погружении эмбриона в глубь слизистой оболочки матки, после рассасывания защитной прозрачной оболочки, защитную функцию начинает выполнять сначала трофобласт, а затем плацента. Плацента, с одной стороны, объединяет организмы матери и плода, а с другой - в определенной мере разобщает эти иммунологически несовместимые организмы, препятствуя взаимному проникновению клеток, в том числе иммунокомпетентных, и макромолекул; фагоцитирует клетки и неклеточные фрагменты тканей материнского и плодного происхождения.

Плацента вырабатывает вещества, регулирующие отношения матери и плода, в том числе гормоны (хориальный соматотропин, гонадотропин, тиротропин, кортикотропин, эстрогены, прогестерон и др.). Плацента и некоторые репродуктивные ткани способны синтезировать и акцептировать широкий спектр белковых факторов ( $\alpha$ -фетопроtein, белковый фактор трофобласта) и цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ТРФ- $\beta$ , КСФ, ИФ- $\alpha$  и  $\beta$ , ТГ6 и др.). Одни из этих веществ могут быть ростстимулирующими (ИЛ-1, ИЛ-2, КСФ), другие - ростингибирующими (ФНО- $\alpha$ , ТРФ- $\beta$ , ИЛ-6, ИФ).

Синтезируемые и акцептируемые трофобластом и плацентой вещества имеют различный механизм действия. Например, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) способен регулировать функцию аденогипофиза и плаценты, а также повышать резистентность чужеродных тканей фетоплацентарного комплекса к ЕК-клеткам; ИЛ-6 активирует Т-супрессоры, препятствуя тем самым эффекторным реакциям материнских лимфоцитов и блокируя реакции гиперчувствительности замедленного типа, лежащие в основе механизма иммунологического отторжения тканей; ИЛ-2 активирует клетки-супрессоры; трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТРФ- $\beta$ ) обладает ингибирующим действием на клетки трофобласта, ограждая организм от злокачественной инвазии трофобласта, а также иммунодепрессивным эффектом на антигеннезависимый и антигензависимый этапы дифференцировки Т- и В- лимфоцитов матери и плода, на активность ЕК-клеток и макрофагов; интерфероны  $\alpha$  и  $\beta$  (ИФ- $\alpha$  и ИФ- $\beta$ ) на клетки иммунной системы оказывают преимущественно иммунодепрессивное влияние, блокируя процессы пролиферации эффекторных лимфоцитов, защищая плод от иммунного цитолиза (С.В. Ширшов, 1994). В плаценте человека обнаружены интерфероны, у которых нуклеотидная последовательность РНК на 85% идентична последовательностям РНК бычьего и овечьего т-

интерферона (т-ИФ). У жвачных т-ИФ предотвращает циклическую регрессию желточного тела, вызывая продолжительную секрецию прогестерона и поддерживая беременность. мРНК для человеческого т-ИФ присутствует в клетках ворсинок плаценты в течение всей беременности и, возможно, что т-ИФ играет дополнительную роль в защите плода от вирусов. Иммунодепрессивный белок ТЬ6 выполняет важную роль в предотвращении отторжения плода; растворимая его форма поддерживает иммунную супрессию и толерантность. ТЬ6 присутствует в высочайших концентрациях в течение беременности в областях, окружающих матку, включая парааортальные лимфатические узлы. ИЛ-1 стимулирует секрецию в аденогипофизе кортикотропина, лютеинизирующего гормона и пролактина, а через них усиление, соответственно, синтеза в коре надпочечников глюкокортикоидов (угнетающих иммунные реакции в организме беременных), а также прогестерона и эстрогена в плаценте (Г.Т. Сухих и соавт., 1997). Прогестерон в начале беременности у женщин синтезируется преимущественно в желтом теле, а с 10-недельной беременности его синтез целиком переходит в плаценту, резко возрастая в третьем триместре и снижаясь за 2-3 недели до родов (Н.В. Кобзева, Ю.А. Гуркин, 1996). Прогестерон препятствует созреванию фолликулов в яичнике; способствует накоплению энергетических веществ в матке; у женщин стимулирует трансформацию эндометрия в децидуальную ткань для имплантации развивающегося эмбриона; резко снижает чувствительность гладких мышц, особенно маточных, к окситоцину; оказывает иммуносупрессорное действие на иммунную систему беременной, активируя супрессорные лимфоциты, паракринно оказывая иммуносупрессорное действие на цитотоксические лимфоциты.  $\alpha$ -Фетопроtein (АФП) начинает вырабатываться у эмбриона с 6-недельного срока, наибольшей интенсивности его синтез достигает у плода 14-15-недельного возраста (до 30% плазматических белков плода), затем постепенно снижается. У беременной женщины концентрация АФП нарастает с 10-й недели, увеличиваясь до максимума в 32-34 недели беременности. АФТ относят к группе фетальных антигенов (фетопроteины  $\alpha$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\gamma$ ,  $\beta$ -протейн и др.), которые иногда называют раково-эмбриональными антигенами, так как они синтезируются и эмбрионом, и клетками опухоли печени. Фетальные антигены и при беременности, и при опухолевом росте оказывают иммуносупрессивное действие (Клиническая иммунология, 1998).

У 14-недельных эмбрионов человека проявляются супрессорные свойства лимфоцитов, которые сохраняются в течение всего эмбрионального периода и в течение первого года постнатального развития. Супрессорные лимфоциты плодов способны продуцировать растворимый фактор, преодолевающий сосудистый и плацентарный барьеры и блокирующий реакции клеточного иммунитета. Супрессорным действием обладают и макрофаги новорожденных. Сходные с блокирующими свойствами сыво-

ротки крови иммуносупрессорные субстанции обнаружены также в аллантаической и амниотической жидкостях, супрессорное действие которых на лимфоциты сильнее, чем у сыворотки крови.

Большое значение для сохранения эмбриона и плода имеют иммунные механизмы матери, направленные на подавление эффекторного звена иммунитета к отцовским аллоантигенам, что выражается возрастанием более чем в 2 раза активности Т-супрессоров и появлением “блокирующих антител”. Большинство Т-супрессоров находится непосредственно в лимфатических узлах, дренирующих матку. Местно расположенными макрофагами с большим числом  $F_cIgG$ -рецепторов осуществляется макрофагально-клеточный механизм супрессии.

Блокирующие антитела и другие блокирующие факторы появляются в сыворотке крови матери на самых ранних стадиях беременности и сохраняются на всем ее протяжении, исчезая лишь перед родами (Г.Т. Сухих и соавт., 1997).

Дополнительными механизмами защиты плода от материнских антител, образующихся на отцовские и материнские антигены гистосовместимости, является экспрессия этих антигенов на мембранах клеток трофобласта и плаценты. Фиксация материнских антител, связывающихся с антигенами, не позволяет им попасть в кровоток плода. Плацента может адсорбировать антитела и неспецифично с участием рецепторов базальной мембраны к  $F_c$ -фрагментам всех четырех субклассов  $IgG$ , а также макрофагами, связывающими антитела и иммунные комплексы. Среди неспецифических механизмов иммуносупрессии значительную роль играют фибриноидный и сиаломуциновый слой, которые регулируют процессы перехода антител к внутренним структурам плаценты.

Таким образом, эмбрион и плод как бы ускользают от иммунной системы материнского организма. При этом основными факторами защиты являются:

- гиперфункция Т-супрессоров, синтез блокирующих антител и других блокирующих факторов в материнском организме;
- подавление иммунной системы матери (иммуносупрессия) кортикостероидами, прогестероном и другими гормонами и цитокинами, синтезируемыми как в организме матери, так и в плаценте;
- барьерная (механическая) функция плаценты;
- иммуносупрессивное действие фетальных антигенов (фетопротеинов);
- фиксация материнских антител антигенами плода, экспрессированными на мембранах клеток трофобласта и плаценты;
- адсорбция материнских антител рецепторами (к  $F_c$ -фрагментам  $IgG$ ) базальной мембраны плаценты и макрофагов.

Специфические взаимоотношения складываются между иммунной системой матери и плода при несовместимости крови матери и плода по

антигену Rh (резус-фактор) в том случае, когда эритроциты матери не имеют антигена Rh (резус-отрицательные - Rh<sup>-</sup>), а эритроциты плода имеют (резус-положительные Rh<sup>+</sup>). У резус-отрицательных женщин первая беременность большей частью протекает нормально, с рождением нормального здорового ребенка. Сенсибилизация у резус-отрицательных матерей может развиваться в результате родов и аборт. Повторные роды, особенно с короткими интервалами между беременностями, а также предшествующие аборты (при 10-14-недельной беременности), нарушение проницаемости плаценты, их частота увеличивают вероятность и усугубляют тяжесть резус-конфликта, при котором происходит синтез материнских антител к антигенам Rh плода. Эти антитела при переходе через плаценту из крови матери в кровь плода вызывают агглютинацию и гемолиз эритроцитов плода (гемолитическую болезнь плода и новорожденных). Элиминация эритроцитов происходит внутриклеточно, с участием макрофагов. При раннем проявлении (на 5-6 месяце беременности) резус-конфликт может быть причиной преждевременных родов, выкидышей, внутриутробной смерти плода.

Введение Rh<sup>-</sup>женщинам анти-Rh-иммуноглобулина (то есть антител), образующего непатогенные иммунные комплексы с антигенами против эритроцитов, элиминирующиеся из организма, подавляет продукцию специфических антител при повторных беременностях. Такая иммунизация необходима всем резус-отрицательным женщинам после первого аборта или сразу после рождения Rh<sup>+</sup>-ребенка (в первые 36-72 часа после родов). Если анти-Rh-антитела профилактически не вводили, то необходимо их вводить при повторной беременности на 28-38 неделях беременности (Д.В. Стефани и соавт., 1996; Клиническая иммунология, 1998).

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного у человека возникает и при несовместимости крови матери и плода по группам крови - по антигенам АВО, но реже, чем по Rh-фактору, и еще реже по другим, менее изученным факторам. Гемолитическая болезнь, обусловленная несовместимостью групп крови матери и плода, протекает легче, чем вызываемая несовместимостью по Rh-фактору.

У большинства животных материнские антитела, в том числе IgG, в организм плода через плаценту не проникают или проникают в ограниченном количестве. Вероятно, поэтому у животных не отмечено гемолитической болезни новорожденных, аналогичной Rh-конфликту между матерью и плодом у человека.

У животных с сильно развитым специфическим иммунитетом и плацентарным барьером возможна конкуренция антигенов, что может явиться дополнительным механизмом защиты против возможного иммунологического конфликта между иммунной системой самки и плода. Известно, что иммунная система не всегда способна одновременно вырабатывать несколько различных по специфичности антител, то есть она реагирует вы-

работкой специфических антител не при любом сочетании чужеродных антигенов. Например, у многоплодных животных развитие в организме самки 5-12 плодов с индивидуальным полиморфизмом (составом белков) не позволяет иммунной системе самки вырабатывать антитела против антигенов всех зародышей. Если выработка антител и происходит, то чаще лишь одной специфичности. В этом случае гибнет 1, реже 2 плода или рождается 1-2 так называемых заморышей (В.Ф. Красота и соавт., 1994).

### **6.3. Особенности иммунитета материнского организма при беременности**

Происходящие во время беременности в иммунной системе матери морфологические и функциональные изменения направлены в первую треть беременности преимущественно на создание условий для имплантации зародыша, роста и созревания плаценты, органогенеза плода, в дальнейшем для роста и развития плода, а во все периоды внутриутробного развития - на предотвращение отторжения эмбриона и плода и, следовательно, сохранение и вынашивание плода до родов в течение времени, характерного для каждого вида животных (таблица 4).

В организме матери при нормально протекающей беременности включаются дополнительные механизмы регуляции иммунологического статуса, в результате чего происходит угнетение клеточного и в меньшей степени гуморального звеньев иммунитета.

Однако иммунная система беременной сохраняет способность к распознаванию антигенов отца и плода и к реагированию на них образованием цитотоксических лимфоцитов и антител, которые при нормальной беременности не отторгают плод (в связи с наличием плацентарного барьера и индукцией избирательной иммунной супрессии материнских клеток и антител, направленных против антигенов зародыша и плода).

Сразу же после поступления сперматозоидов в половые пути самки и оплодотворения яйцеклетки иммунная система будущей матери распознает отцовские аллоантигены, сенсибилизируется по отношению к ним и начинает продуцировать лимфокины, необходимые для развития трофобласта, и блокирующие факторы, важные для поддержания нормальной беременности. В организме беременной в течение всего периода беременности снижается абсолютное содержание Т- и В-лимфоцитов без существенного изменения их соотношения; значительно изменяется соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров в сторону супрессоров (гиперфункция Т-супрессоров), особенно в первой половине беременности; уменьшается количество цитотоксических лимфоцитов во 2-м и 3-м триместрах беременности, после некоторого увеличения в 1-м триместре; снижается литическая активность НК-клеток.



## Продолжительность беременности у различных видов животных

| Вид животных         | Средняя продолжительность беременности |
|----------------------|--|
| Белые мыши           | 3 недели                               |
| Кролики              | 1 месяц                                |
| Морские свинки       | 2 месяца                               |
| Кошки                | 2 месяца                               |
| Собаки               | 2 месяца                               |
| Львы                 | 3 месяца 3 недели                      |
| Свиньи домашние      | 3 месяца 3 недели 3 дня                |
| Свиньи дикие         | 4 месяца 1 неделя                      |
| Овцы, козы           | 5 месяцев                              |
| Тигры                | 5 месяцев                              |
| Олени, лоси          | 7,5 месяца                             |
| Крупный рогатый скот | 9 месяцев                              |
| Буйволы              | 10,5 месяца                            |
| Лошади               | 11 месяцев                             |
| Ослы                 | 12 месяцев                             |
| Верблюды             | 12 месяцев                             |
| Слоны                | 24 месяца                              |
| Человек              | 280 дней                               |

У беременных женщин вследствие переноса молекул IgG через плаценту и временного, на период беременности, изменения механизмов регуляции синтеза антител снижается уровень IgG в сыворотке крови; в ряде случаев компенсаторно может умеренно увеличиваться уровень IgA и IgM.

В отношении функционального состояния неспецифических факторов резистентности у женщин во время беременности данные противоречивы. В частности, Г.Т. Сухих и соавт. (1997) указывают на то, что угнетение специфических иммунных реакций у беременных, по-видимому, частично компенсируется усилением факторов неспецифической защиты организма и что имеются данные об активации системы фагоцитов и об увеличении продукции активных форм кислорода. В то же время Т.Н. Гришина (Клиническая иммунология, 1998) считает, что во время беременности угнетается функциональное состояние фагоцитарных нейтрофилов (особенно хемотаксис и бактерицидность по отношению к грамотрицательной и кокковой флоре), а также синтез активной формы кислорода макрофагами.

В экспериментах на свиньях (Т.А. Зудова, А.А. Зудов, М.М. Серых, 1999) выявлено достоверное понижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови и лизоцимной активности сыворотки крови при нормаль-

но протекающей беременности, особенно в начале второй трети (2-го триместра) беременности, с некоторым повышением в конце беременности и достижение показателей активности, имевших место до наступления беременности, в первый же день после родов.

Таким образом, эволюционно-приспособительные механизмы у женщин и самок животных позволяют вынашивать аллогенный плод. Формирующийся при беременности иммунный статус, характеризующийся состоянием временного иммунного дефицита, иммуносупрессией материнской иммунной активности прежде всего на децидуально - трофобластическом уровне, способствует нормальному протеканию беременности. Во время беременности реактивность материнского организма к бактериальным и вирусным антигенам сохраняется на достаточно высоком уровне, хотя и возможно повышение восприимчивости беременных к вирусной и бактериальной инфекции. Однако нецелесообразно даже в случае инфекционных и других заболеваний использовать препараты или факторы, влияющие на реактивность иммунной системы беременных, так как эти воздействия могут или существенно осложнить беременность, или стимулировать выкидыш.

## 7. ИММУНОДЕФИЦИТЫ

*Иммунодефицит - это врожденная или приобретенная недостаточность механизмов специфического иммунитета (Т- и В-лимфоцитов) и связанных с ними неспецифических факторов защиты (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, комплемента). Возможны иммунодефициты отдельных специфических и неспецифических факторов или комбинированные иммунодефициты.*

### 7.1. Врожденные (первичные) иммунодефициты

Врожденные (первичные) иммунодефициты представляют собой генетические дефекты развития определенных звеньев иммунной системы и неспецифических факторов.

Возможны врожденные дефекты иммунной системы с поражением клеточного звена:

- полное отсутствие стволовых клеток костного мозга (дети умирают через несколько дней после рождения);

тяжелый комбинированный иммунодефицит Т- и В-лимфоцитов, в том числе отсутствие на лимфоцитах молекул ГКГС классов I или II (синдром "голых лимфоцитов"), - выявлен у детей, а также у арабских жеребят, около 3% которых погибают до 5-месячного возраста;

- дефекты с преимущественным поражением Т-клеток врожденное отсутствие или недостаточность развития тимуса, в результате чего дети обычно погибают в течение первого года жизни;

дефекты с преимущественным поражением В-клеток, при которых возможна агаммаглобулинемия, вследствие полного отсутствия В-клеток (болезнь Брутона); дети с отсутствием синтеза антител обычно погибают в раннем возрасте. При иммунодефицитах, связанных с нарушением дифференцировки В-клеток в антителопродуцирующие плазматические клетки, помимо агаммаглобулинемии, может быть нарушение способности к продукции какого-либо класса иммуноглобулинов, чаще IgA (реже IgG или IgM).

Среди дефектов неспецифических факторов встречаются генетически обусловленные дефекты различных компонентов комплемента (полное отсутствие или снижение их количества), а также дефекты фагоцитоза. У фагоцитов возможны недостаточность активных форм кислорода, ферментов (пируваткиназы и др.), отсутствие способности к формированию фаголизосом.

## 7.2. Приобретенные (вторичные) иммунодефициты

Представляется целесообразным с практической точки зрения приобретенные иммунодефициты разделить по их этиологии на 2 группы - физиологические и патологические.

### 7.2.1. Физиологические иммунодефициты

К физиологическим иммунодефицитам можно отнести иммунодефициты беременных, новорожденных и частично возрастные.

*Иммунодефицит беременных* связан, прежде всего, с ингибирующим действием (во время беременности) гормонов (кортикостероидов) и биологически активных веществ желтого тела и плаценты (прогестерона и др.), действующих как на центральные органы иммунной системы (с частичной инволюцией тимуса), так и местно - плацентарно. При этом в популяции Т-лимфоцитов повышается доля Т-супрессоров, подавляющих образование цитотоксических лимфоцитов и ингибирующих активацию В-лимфоцитов и, как следствие, антителообразование. Не исключена возможность появления иммунодефицита у беременных путем нейтрализации антител и эффекторных лимфоцитов регуляторными антиантителами (антиидиотипическими антителами).

*Иммунодефицит у новорожденных* проявляется, прежде всего, почти полным отсутствием синтеза антител в первые дни после рождения, что компенсируется поступлением в их организм готовых антител из материнского организма или через плаценту (люди, приматы, кролики, морские свинки), или через молозиво (лошади, свиньи, жвачные), или частично через плаценту и преимущественно через молозиво (собаки, мыши, крысы).

Иммунодефицит у новорожденных можно было бы отнести к врожденным, но он не является следствием генетических дефектов эмбрионального развития, характерных для различных врожденных иммунодефицитов. У новорожденных относительно развита Т-система лимфоцитов и завершается антигеннезависимая стадия формирования клонов В-лимфоцитов; формирования же антигензависимых плазматических клеток, а следовательно, и синтеза антител практически не происходит вследствие отсутствия в эмбриональный период антигенной стимуляции. После рождения требуется время для первичного иммунного ответа на поступающие в организм многочисленные и разнообразные антигены с образованием клеток памяти, плазматических клеток и синтезом специфических антител. Именно в этот период (то есть период новорожденности) и имеет место наиболее выраженный дефицит собственных иммуноглобулинов в организме, компенсируемый пассивным иммунитетом за счет материнских антител. В связи с тем, что иммуноглобулины класса IgG поступают в орга-

низм плода через плаценту главным образом в конце беременности, иммунодефицит особенно выражен у недоношенных новорожденных детей.

А.М. Петровым (1995, 1998) выявлена особая разновидность иммунодефицита *иммунодефицит новорожденных телят - трансплантатов*, имеющих по отношению к родившим их коровам-реципиентам 100% чужеродного генетического материала (см. 5.2.4.). Новорожденные телята-трансплантаты имеют еще больший иммунодефицит, чем обычные телята, особенно в плане синтеза антител, который гораздо в меньшей мере компенсируется приемом молозива. Телята-трансплантаты в отношении развития иммунной системы имеют некоторые функциональные признаки недоношенности.

Однако и эту разновидность иммунодефицита можно включить в группу физиологических, так как при соблюдении соответствующих гигиенических условий содержания и полноценном кормлении телята-трансплантаты развиваются нормально, и к 6-месячному возрасту у них, как и у обычных телят, завершается становление всех иммунологических параметров.

*Возрастные иммунодефициты*, вероятно, частично связаны с генетически запрограммированными процессами, а частично являются следствием патологических процессов, происходящих в организме в течение индивидуального развития. В частности, значительной физической инволюции подвергается тимус, особенно в период полового созревания и с наступлением старости.

Физиологическая инволюция тимуса у человека фактически начинается с первого года жизни, хотя общая масса паренхимы тимуса и уровень тимических гормонов достигают своего максимума к 10-летнему возрасту. Усиление атрофии паренхимы тимуса с уменьшением продукции тимических гормонов и Т-лимфоцитов происходит в возрасте 10-20 лет, а в возрасте 25-40 лет скорость атрофии паренхимы тимуса достигает 5% в год и резко снижается продукция тимических гормонов и Т-лимфоцитов. После 80 лет в тимусе остаются лишь мелкие островки эпителиальных клеток с небольшим количеством лимфоцитов, а продукция тимических гормонов снижается более чем на 50%.

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

С некоторым отставанием от инволюции тимуса происходит инволюция всех периферических органов иммунной системы.

В связи со снижением функциональной активности центральных и периферических органов иммунной системы с возрастом снижаются реакции клеточного иммунитета (уменьшается как количество, так и активность Т-клеток); уменьшается концентрация иммуноглобулинов, прежде

всего секреторного IgA, что ведет к повышению чувствительности эпителиальных покровов в отношении инфицирования; угнетается способность макрофагов и Т-лимфоцитов к контакту с антигеном, к его переработке и распознаванию; в субпопуляции Т-лимфоцитов увеличивается преобладание Т-супрессоров.

В целом с возрастом снижается способность иммунной системы к ответу на экзогенные антигены, что уменьшает резистентность организма к инфекции и повышает риск возникновения злокачественных опухолей; в то же время возрастает сенсibilизация иммунной системы к аутоантителам, что ведет, как указано выше, к увеличению аутоиммунной патологии. Выраженность аутоиммунных процессов при старении животных находится в обратной зависимости от способности к нормальному иммунному реагированию, которое, в свою очередь, обусловлено нормально функционирующим тимусом, контролирующим созревание Т лимфоцитов и опосредованно В-лимфоцитов. Характер возрастной инволюции тимуса различен у разных видов животных и в значительной мере коррелирует с продолжительностью жизни.

### 7.2.2. Патологические иммунодефициты

Приобретенная патологическая недостаточность специфических и неспецифических факторов резистентности является результатом патологических изменений в постнатальном периоде и встречается чаще, чем наследственная.

Приобретенные иммунодефициты возникают при состояниях, сопровождающихся потерей белка (голодание, болезни почек, некоторые болезни крови), при ожогах, тяжелых травмах, хирургических вмешательствах, при ряде злокачественных опухолей, инфекционных болезнях, при воздействии некоторых иммунотоксических лекарственных препаратов и экологических факторов.

При бактериальных инфекциях (лепра, туберкулез, сифилис, бруцеллез, пневмококк, менингококк, скарлатина, коклюш и др.) важную роль в развитии иммунодефицитов играют липополисахариды и элементы цитоплазмы, нарушающие функции тимуса и подавляющие функцию моноцито-макрофагальной системы. При протозойных и глистных болезнях возможны нарушения иммунорегуляции, угнетение функции макрофагов (малярия), выработка лимфоцитотоксинов (трихинеллез, описторхоз) или супрессивно действующих факторов (шисто- и трипаносомоз).

Наиболее активное воздействие на иммунную систему оказывают:

- вирусные инфекции, вызывающие вирусный иммунодефицит (вирусный СПИД);
- стрессорные факторы, вызывающие стрессовый иммунодефицит (стрессовый СПИД);

- экологические факторы, вызывающие экологический иммунодефицит (экологический СПИД).

### *7.2.2.1. Вирусные иммунодефициты*

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

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

Все вирусы гриппа (типы А, В, С) являются РНК-содержащими, состоят из 8 молекул РНК; из них наиболее изменчив вирус типа А, имеющий 3 подтипа (А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>, А<sub>3</sub>) и несколько штаммов. Вирус гриппа типа А особенно изменчив по поверхностным белкам - гемагглютиниину и нейраминидазе, вирусы В и С более стабильны. Вирус гриппа вызывает прежде всего снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, наиболее выраженное при заболевании, вызванном новым подтипом вируса А, полностью отличающимся по структуре гемагглютиниина и нейраминидазы от вирусов, с которыми заболевшие встречались ранее (Я.С.Шварцман и др., 1979).

Прямое воздействие вируса гриппа на Т-лимфоциты вызывает в первую очередь поражение их рецепторного аппарата, что ведет к резкому нарушению функции Т-лимфоцитов и к утрате в значительной степени их способности к рециркуляции. Вирус гриппа может оказывать и опосредованное действие на иммунную систему, влияя на синтез кортикостероидных гормонов.

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

У больных гриппом хемотаксис фагоцитов возвращается к норме не ранее чем через 3 недели после выздоровления, а полное восстановление популяции Т-лимфоцитов периферической крови происходит не ранее, чем через 4 недели от начала болезни. Следовательно, иммунодефицит при гриппе носит временный характер и относительно непродолжителен - около 4 недель. Однако в этот период он может быть причиной активации латентных форм инфекций (например, герпеса) или более тяжелого течения острых инфекций. Временное поражение Т-клеток вызывает и вирус кори.

Иммунитет у лиц, переболевших гриппом А, сохраняется 1-3 года, гриппом В - 3-6 лет. У новорожденных детей возможен непродолжитель-

ный пассивный иммунитет, передаваемый им через плаценту от матерей, имеющих иммунитет против гриппа.

*Вирусы простого герпеса* состоят из одной молекулы двухцепочечной ДНК, являются внутриклеточными паразитами, проникающими внутрь клетки-хозяина путем рецепторного пиноцитоза. Вирусная ДНК аккумулируется в ядре инфицированной клетки, где происходит ее депротеинизация, транскрипция и репликация с помощью клеточных и вирусных ферментов. Основными путями заражения вирусом простого герпеса являются воздушно-капельный и половой. Имеются сведения, что вирус герпеса встраивается в генный аппарат клетки человека и передается дочерним клеткам при каждом ее следующем делении. Вирус содержится в слюне, слезах, крови, моче, сперме, спинномозговой жидкости, молоке. Болезнь в основном ограничивается воротами внедрения вируса (кожа, губы, конъюнктив глаза, гениталии) и нервной тканью, иннервирующей место инокуляции. Однако в случае наличия иммунодефицита в момент инфицирования или при реактивации латентного вируса возможна генерализация вируса (в региональные лимфатические узлы, кровь, внутренние органы). Для вируса простого герпеса характерна пожизненная персистенция в виде двунитевых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных и вегетативных ганглиев, а также в коже (в латентном состоянии), с периодической реактивацией. Провоцирование рецидивов происходит преимущественно за счет вирусов, сохраняющихся в ганглиях. Возможна периодическая циркуляция вируса из нейронов в клетки эпителия интрааксонально и обратно - из эпителиальных клеток через нервные окончания в нейрон и далее в ганглий. Во время реинфицирования ганглия могут появиться новые фокусы латентной инфекции, проникающей в него через соседние сенсорные нервные окончания.

В противовирусной защите при инфицировании вирусом простого герпеса принимают участие как неспецифические факторы защиты (нейтрофилы, макрофаги, естественные киллеры,  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерфероны), так и специфические иммунные реакции, причем первые играют ведущую роль при первичной инфекции, а вторые приобретают важное значение при вторичной инфекции (Г.Т. Сухих и др., 1997).

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



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

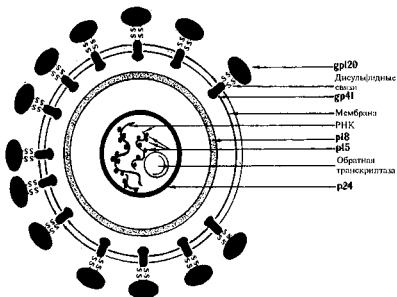
Вторичное появление эндогенных вирусных антигенов, связанное с рецидивами заболевания, в свою очередь сильно подавляет иммунные реакции, создавая условия для активной, несдерживаемой репликации вируса герпеса, для развития других инфекций, а также повышает риск возникновения злокачественных опухолей.

Наиболее тяжелый вирусный иммунодефицит вызывает *вирус иммунодефицита человека* (ВИЧ). Синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД), вызываемый ВИЧ-инфекцией, протекает с поражением иммунной и нервной систем и проявляется развитием тяжелых инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований.

ВИЧ относится к семейству ретровирусов - РНК-содержащих вирусов, обладающих ферментом обратной транскриптазой, способной на матрице РНК синтезировать ДНК (провирус), которая может интегрироваться в геном инфицированной клетки (рис. 15). К ретровирусам также относятся вирусы лейкоза крупного скота, лейкоза кошек, лейкоза птиц, опухолей молочных желез мышей (подсемейство *Oncovirinae*), вирусы прогрессирующей пневмонии мэди и висны овец (подсемейство *Lentivirinae*).

Для вирусов подсемейства *Lentivirinae*, к которому относится и ВИЧ, установлена одна характерная особенность: существенная часть синтезированной в инфицированной клетке вирусной ДНК не интегрирует с клеточным геномом, обеспечивая независимость размножения вируса от деления клеток.

Количество ВИЧ-ДНК в крови и ВИЧ-РНК в плазме инфицированных людей различно и коррелирует с клиническим состоянием пациента. Содержание ВИЧ-ДНК в крови разных людей колеблется от нескольких копий до сотен и тысяч на 10000 лимфоцитов всех типов. Среди всех лейкоцитов крови инфицированными бывают от 0,1 до 13%, а среди имеющих на поверхности клеточной мембраны CD4-рецепторы (Т-хелперы и макрофаги) - от 0,2 до 69%. В плазме может содержаться от 100 до 22000000 молекул РНК на 1 мл плазмы. Количество РНК в плазме минимально при асимптоматичной фазе и велико при развернутом СПИДе. В ходе противовирусной терапии отмечается снижение как ВИЧ-РНК в плазме, так и ВИЧ-ДНК в клетках.



**Рис. 15. Схема молекулярной организации ВИЧ:**  
**gp** – гликопротеин; **p** – протеин (Л.А. Кожемякин и др., 1990)

Прикрепительным белком ВИЧ является поверхностный белок-гликопротеин (gp 120), специфическим клеточным рецептором для которого служит детерминанта CD4. В связи с этим клетками-мишенями (CD4-содержащими) для ВИЧ выступают: Т-хелперы, макрофаги, моноциты, астроциты-глиальные клетки ЦНС, эпителиальные клетки слизистой оболочки прямой кишки.

Моноциты и макрофаги ВИЧ-инфицированных больных характеризуются сниженной бактерицидной активностью и способностью к хемотаксису, а также снижением функций рецепторов к  $F_c$ -фрагментам иммуноглобулинов.

Повреждение клеток, несущих на поверхности CD4-рецепторы, происходит не только за счет их ВИЧ-инфицирования, но и в результате аутоиммунных реакций, стимулируемых вирусом. Установлено, что вирусный белок gp 120 индуцирует образование клонов цитотоксических Т-лимфоцитов, направленных на специфическое уничтожение всех своих Т-клеток и моноцитов, в том числе и неиндуцированных, но несущих на поверхности белок gp 120, который продуцируется зараженными клетками, разносится по организму и связывается с CD4-рецепторами других клеток. Кроме того, обнаружено, что во внешних полипептидных цепях вирусного белка gp 120, мембранных белков ГКГС класса II антигенраспознающих клеток и белка CD4 находится один и тот же повторяющийся тетрапептид (Арг-Фен-Асп-Сер), являющийся высокоиммуногенным, стимулирующим выработку антител на ВИЧ и одновременно блокирующим кооперативное взаимодействие иммунокомпетентных клеток.

ВИЧ-инфекция вызывает дисфункцию В-системы иммунитета, в том числе поликлональную активацию В-клеток, приводящую к развитию гипергаммаглобулинемии всех классов, но особенно IgA и IgG. Однако несмотря на то, что суммарная концентрация иммуноглобулинов сыворотки крови при ВИЧ-инфекции повышена, имеет место диспропорция уровней подклассов иммуноглобулинов, в частности IgG, среди которых существенно уменьшена концентрация IgG2 и IgG4, и в связи с этим у ВИЧ-инфицированных наблюдается повышенная восприимчивость к пневмо- и стафилококкам.

Прямое и аутоиммунное повреждающее действие вируса на Т-хелперы и другие клетки ведет к постепенному их уменьшению в организме и, как следствие, к недостаточности Т-зависимых иммунных реакций, к расстройству регуляции всей иммунной системы, прогрессирующему снижению резистентности организма, развитию различных инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей.

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

*Стрессовый иммунодефицит* вызывается длительным воздействием на организм стрессорных факторов (стрессоров), которые условно делят на физические (большие физические нагрузки, жара, холод, стихийные бедствия, аварии, транспортировка животных), химические (интоксикация), биологические (инфекционный процесс), психозмоциональные воздействующие на психику и вызывающие сильные эмоции (информационные перегрузки, социальная и политическая нестабильность, конфликты на работе и в семье, постоянный страх и неуверенность в завтрашнем дне, потеря близких). Стресс, являясь вначале адаптацией организма к неблагоприятным воздействиям, может перейти в стадию истощения, когда изменения, происходящие в организме, в том числе и в иммунной системе, зачастую становятся необратимыми.

Стресс проявляется центральными регуляторными перестройками, включающими эндокринные, нейромедиаторные, нейропептидные компоненты и сопровождающимися значительными затратами энергии. Повышенный выброс в кровь катехоламинов способствует стимуляции гликогенолиза и быстрой мобилизации энергоресурсов на ранней стадии стресс-реакции; глюкокортикоиды на более поздних стадиях стимулируют образование углеводов (для энергетических целей) из расщепленных белков и свободных аминокислот.

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

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

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

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

- угнетение фагоцитоза;
- активация антителозависимой цитотоксичности.

Уровень иммуноглобулинов при стрессе может сохраняться в пределах нормальных значений.

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

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

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

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

### *7.2.2.3. Экологические иммунодефициты*

Экологический иммунодефицит вызывается различными физическими (в том числе радиацией) и химическими факторами, поражающими прежде всего центральные органы иммунной системы (костный мозг и тимус), в которых наиболее интенсивно протекают процессы пролиферации.

Особенно тяжелые последствия наблюдаются при комбинированных радиационно-термических поражениях, то есть при сочетании лучевых поражений с термическими ожогами, при которых наблюдается значительное угнетение как специфического иммунитета, так и неспецифических факторов защиты:

- деструкция лимфоидных органов;
- резкое снижение числа функционально активных Т- и В- лимфоцитов;
- резкое снижение числа и активности макрофагов;
- прогрессивное снижение уровня основных классов сывороточных иммуноглобулинов;
- прогрессирующая недостаточность барьерных функций эпителиальных тканей;
- поступление в общую циркуляцию микроорганизмов как из ожоговой раны, так и со слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Организм пострадавшего при комбинированном поражении становится практически беззащитным перед инфекцией и токсическими продуктами различной природы.

Из химических веществ к вторичным иммунодефицитам приводит воздействие на организм фосфоорганических пестицидов (резкое снижение количества и активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров), *диоксинов* (атрофия тимуса, угнетение синтеза антител - через воздействие на В-клетки), различных *мутагенов* и *канцерогенов* природного и антропогенного происхождения.

Последствиями вторичных иммунодефицитов, возникающих под влиянием физических и химических факторов могут быть:

- развитие инфекционных и аутоиммунных заболеваний;
- генетические повреждения в органах и тканях;
- возникновение злокачественных опухолей;
- наследственные мутации.

Иммунная система является одной из наиболее чувствительных систем организма, реагирующей на воздействие как физических, так и химических факторов внешней среды, и может быть индикаторной системой возникающих экологически неблагоприятных ситуаций.

## 8. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Появление в процессе эволюции сапрофитов (питающихся мертвыми органическими остатками) с последующим приобретением некоторыми из них факторов патогенности привело к адаптации некоторых древних сапрофитов к существованию за счет биосинтетических потенций других, в том числе высших организмов. Это послужило основой для формирования специфических экологических систем, в которых организмы одного вида являются средой обитания и жертвами другого - паразитоценозов (С.Н.Румянцев, 1983). Между ними идет непрерывная борьба с появлением и закреплением в генотипе специальных приспособлений, обеспечивающих развитие паразитов за счет веществ поражаемых организмов-хозяев и факторов, обеспечивающих защиту последних. Для человека и других млекопитающих важнейшими из таких приспособлений являются факторы естественной резистентности и специфическая иммунная система.

В то же время возможно появление новых физических, химических и биологических факторов, в том числе антропогенного характера, которые оказывают влияние как на патогенность паразитов (стимулируя или ослабляя ее), так и на резистентность человека и животных (стимулируя или ослабляя естественную резистентность и специфический иммунитет). Это приводит к модификации состояния иммунной системы, нередко вызывая вторичные иммунодефицитные ("экологический СПИД"), аутоиммунные и аллергические состояния.

Среди таких факторов - химические средства защиты растений, бытовой химии, лекарственные препараты, соединения, используемые в технологических процессах, формальдегид и его производные, поступающие в пищу из меламинаовой посуды, продукты неконтролируемого синтеза на свалках, ионизирующие излучения от радиационного загрязнения среды и применения в медицине, электромагнитные, шумовые, вибрационные и многие другие воздействия.

Так, например, лечение ряда заболеваний с помощью цитостатических препаратов, стероидов, рентгеновского облучения может вызывать существенное снижение уровня иммуноглобулинов (С.Н. Румянцев, 1983).

По данным журнала Science News (1998), в питьевой воде и природных водоемах Европы в значительных количествах обнаружены лекарственные препараты, понижающие уровень холестерина в крови, антибиотики, анальгетики, антисептики, бета-блокирующие сердечные лекарства. В окружающую среду они попадают как отходы жизнедеятельности людей. От половины до 90% лекарств выводится из тела пациента в первоначальном виде или в виде метаболитов. Работы сотрудника швейцарской федеральной исследовательской станции Х.Р.Базера, проведенные совместно с Техническим Университетом Берлина, показали наличие в природной воде

высоких уровней препарата, используемого медиками для снижения концентрации холестерина. Т.Тернс (1998) из муниципальной научно-исследовательской лаборатории воды в Висбадене (ФРГ) показал, что 30 из 60 лекарственных препаратов общего назначения обнаруживаются в сточной воде, очищенных стоках и реках. Среди них антибиотики, анальгетики, антисептики, лекарства, используемые при лечении эпилепсии, регуляторы липидного обмена и ряд других.

В России более 65 миллионов человек, проживающих в 187 городах, подвержены воздействию загрязняющих воздух веществ, за год средние концентрации которых превышают ПДК. Максимальные разовые концентрации вредных веществ с превышением 10 ПДК в 1997 г. зарегистрированы в 66 городах. Около 15 миллионов человек подвергается воздействию взвешенных веществ, 14 млн. чел. - бенз(а)пирена, более 5 млн. человек проживают на территориях с повышенным содержанием в воздухе диоксида азота, фтористого водорода и сероуглерода, более 4 млн. формальдегида и оксида углерода, более 3 млн. аммиака и стирола. Более 1 млн. человек подвергаются воздействию повышенных концентраций бензола, оксида азота, сероводорода, метилмеркаптана. Для ряда территорий характерно наличие в воздушной среде асбеста, винилхлорида, солей тяжелых металлов - свинца, кадмия, никеля, ртути, меди.

Озон, образующийся в воздухе при фотохимическом смоге, может вызывать изменения биохимических показателей легких. Уже при концентрации 100 частей на миллион в легких повышается содержание белков и простагландина E2 – сильного регулятора иммунной системы, вызывающего воспалительные процессы. Если простагландин E2 накапливается в больших количествах, он подавляет иммунную реакцию в легких и повышает восприимчивость к легочным инфекциям.

В результате, например, в г. Ангарске Иркутской области, по данным Иммунологического Центра, 70% жителей страдают разными формами иммунодефицита; в г. Чапаевске Самарской области - до 60%.

Экологическая иммунология возникла как новое направление клинической иммунологии, связанное с ухудшением экологической ситуации и возрастанием заболеваемости населения под влиянием названных неблагоприятных факторов окружающей среды, преимущественно антропогенного характера, которые часто являются иммунодепрессантами, аллергенами или кофакторами аллергий (Р.М. Хаитов и др., 1995).

Р.М.Хаитов, Б.М.Пинегин, Х.И.Истамов (1995), дав определение экологической иммунологии как науки, изучающей влияние факторов физической, химической и биологической природы на иммунную систему человека, впервые сформулировали ее задачи, проанализировали основные принципы оценки иммунного статуса человека и обобщили имеющиеся данные о влиянии химических факторов и радиации на клинико-аллергологические показатели населения нашей страны.



По их мнению, перед экологической иммунологией в настоящее время стоят две группы задач: *научно-практические* (создание методологии оценки и определения региональных параметров иммунного статуса населения; изучение влияния различных природных факторов на иммунную систему человека; разработка методов иммунокоррекции и т.д.) и *научно-организационные* (создание специализированной иммунологической службы; проведение в регионах иммунологического мониторинга; создание банка данных об иммунном статусе населения регионов и всей страны в целом).

**Предметом изучения** экологической иммунологии являются первичные генетически детерминированные и вторичные иммунные дефициты, возникающие под влиянием факторов физической, химической или биологической природы. Они могут развиваться вследствие нарушения как естественной резистентности, так и специфического иммунитета.

**Главная задача** экологической иммунологии – раннее выявление нарушений иммунной системы до развития выраженной клинической картины заболевания (донозологическая диагностика) с последующей иммунокоррекцией (донозологическая профилактика).

Реализуя этот подход, Институт иммунологии РАМН совместно с комиссией под руководством Р.В.Петрова на основе анализа существующих схем и принципов разработал методологию оценки иммунного статуса при массовых обследованиях (1992), которая включает три этапа:

- предварительная клиническая диагностика;
- оценка тестами первого уровня (ориентировочными - определение % лимфоцитов, в том числе Т- и В-лимфоцитов в периферической крови; концентрации IgG, IgM, IgA; фагоцитарной активности лейкоцитов);
- определение тестами второго уровня (аналитически функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, NK-киллеров, вспомогательных клеток и фагоцитов, определение комплемента) и обследование лиц с клиническими проявлениями иммунной недостаточности, не подтвержденными лабораторно (Р.М.Хаитов и др., 1995).

Представляется целесообразным (М.М.Серых, С.В.Симаков, 2000) расширение вышеназванных задач экологической иммунологии за счет комплексного изучения влияния факторов физической, химической и биологической природы, в том числе антропогенных, на животный мир естественных (природных) и искусственно созданных (продуктивных) биоценозов. При этом возможно изучение влияния экологических факторов, в том числе антропогенных, на диких, лабораторных и домашних животных в двух направлениях.

Первое направление может быть связано с тем, что иммунная система не только человека, но и других животных является наиболее чувствительной к воздействию различных факторов окружающей среды, а следовательно, и к меняющейся экологической ситуации. Это позволяет исполь-

зовать ее в качестве индикатора экологически неблагоприятной ситуации. При этом возможно расширение сферы деятельности региональных центров и лабораторий клинической иммунологии за счет иммунологического мониторинга в естественных и искусственных биогеоценозах. Можно изучать влияние различных факторов и их отдаленных последствий (злокачественных опухолей в онтогенезе, первичных иммунодефицитов у потомства) у животных с незначительным периодом воспроизводства и большой скоростью роста (таких, например, как мелкие млекопитающие грызуны и насекомоядные), что в короткие сроки не всегда возможно у человека. Необходимым условием реализации такого подхода является развитие представлений о норме для показателей иммунитета.

Второе направление - выявление видов и пород продуктивных животных с высоким уровнем естественной и специфической резистентности, обладающих более выраженными адаптационными способностями к условиям новых биогеоценозов. Известно, например, что в первые послевоенные годы в различные регионы СССР из Германии было перемещено в качестве репараций большое количество крупного рогатого скота и лошадей, большинство из которых вскоре погибли - первые преимущественно от туберкулеза, вторые - от гемоспоридиозов, к которым местные животные были значительно более резистентны. К сожалению, показатели резистентности животных при их перемещении из одного региона в другой даже в настоящее время не всегда исследуются и учитываются. Однако имеются данные о наличии видовых, породных и индивидуальных различий в показателях резистентности (Ю.Г.Абовян и др., 1991; Н.П.Высокок, 1987; С.И.Пиященко, 1991; К.В.Жучаев и др., 1994). В частности, в работе С.И.Пиященко выявлена взаимосвязь естественной резистентности и продуктивности. Так, у поросят с большей массой при отъеме показатели естественной резистентности и сохранность были более высокими. Исследования же К.В.Жучаева и соавторов показали, что повышенную жизнеспособность имеют поросята из гнезд со средней для популяции силой иммунного ответа. Поросята с большей или меньшей, чем среднепопуляционная, иммунореактивностью характеризуются пониженной выживаемостью, большей гибелью до отъема от свиноматок.

В.В.Ермаков, В.С.Зотеев, М.М.Серых (1998, 1999) исследовали показатели естественной резистентности (фагоцитарную активность лейкоцитов, лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови, содержание в сыворотке  $\gamma$ -глобулинов) у высокопродуктивных коз заанненской породы, выведенной в Европе и быстро распространившейся во всем мире. В Самарскую область заанненские козы поступили с Дальнего Востока, а туда - из Новой Зеландии. Козы заанненской породы и их помеси с местными грубошерстными козами имели более высокую молочную продуктивность и более высокие показатели естественной резистентности, кото-

рые, вероятно, и обеспечивали адаптационные способности коз этой породы.

Известно, что с возрастом функциональная активность Т-лимфоцитов существенно снижается, что проявляется в слабом пролиферативном ответе на Т-митогены и в низкой способности продуцировать иммунорегуляторные цитокины, необходимые для развития клеточного и гуморального иммунитета. Длительное воздействие ряда неблагоприятных антропогенных факторов вызывает изменения в организме, аналогичные преждевременному старению с соответствующими изменениями иммунной системы. Известен ряд производств, где рабочие "изнашиваются" к 40-50 годам. Для них характерно снижение клеточного иммунитета, развитие аутоиммунных и злокачественных процессов (таблицы 5 и 6).

Важным следствием снижения клеточного иммунитета является повышение чувствительности организма к оппортунистическим инфекциям, вызываемым условно-патогенными микроорганизмами. К таким микробам относятся бактерии: *L.monocytogenic*, *Mycobacterium*; грибы: *Candida sp.*, *Torulopsis*, *Mucor sp.*, *Aspergillus sp.*; вирусы: *Y.simplex*, *H.zoster*, CMF; легионеллы, микоплазмы, хламидии и др. (Elfenfein G.J., 1986).

Вторичные иммунодефицитные состояния развиваются и в результате воздействия пестицидов. При этом наблюдается резкое снижение числа Т-хелперов и Т-супрессоров и функциональной активности ЕК-лимфоцитов, в меньшей степени В-лимфоцитов.

Происходит это за счет угнетения пролиферации и миграции стволовых кроветворных клеток, ингибирования процессов миграции Т- и В-клеток, а также их кооперативного взаимодействия (Р.М. Рузыбакиев, 1987).

Несмотря на то, что по своей химической структуре, механизму действия пестициды весьма разнообразны, общим для них является высокая биологическая активность, способность проникать в организм разнообразными путями, преодолевать тканевые и клеточные барьеры, образовывать конъюгаты с сывороточными белками, непосредственно взаимодействовать с ИКК. Независимо от химической природы первым патогенетическим звеном воздействия химических факторов является мембраноповреждающий эффект, сопровождающийся нарушением функции каскада митохондриальных и микросомальных элементов - оксигеназ, гидролаз, участвующих в детоксикации и элиминации патогенного начала. Затем следуют остальные процессы, реализуемые на клеточном, органном и организменном уровнях. Типичным является действие на иммунную систему полихлорполициклических соединений типа диоксина. Основным механизмом его иммуносупрессивного действия связывают с его воздействием на В-клетки. При этом наблюдается атрофия тимуса и лимфоидной ткани, супрессия биосинтеза РНК, угнетение пролиферативного ответа клеток

лимфоидной системы, снижение титра противомикробных и антитоксических антител.

Таблица 5

**Особенности иммунного статуса, выявленные по тестам первого уровня у рабочих различных производств и регионов РФ,**

"↓" - пониженный, "↑" - повышенный, "=" - без изменений

(Р.В. Петров, Р.М. Хантов, И.В. Орадовская, 1992)

| Предприятие                   | Город        | Число обследованных | T-лимфоциты | B-лимфоциты | IgA | IgG | IgM |
|-------------------------------|--------------|---------------------|-------------|-------------|-----|-----|-----|
| Металлургический комбинат     | Челябинск    | 218                 | ↓           | =           | ↓   | ↑   | =   |
| Радиотехнический завод        | Екатеринбург | 264                 | ↓           | ↓           | =   | =   | =   |
| Фабрика "Одежда"              | Екатеринбург | 197                 | ↓           | ↓           |     | ↑   | =   |
| Приборостроительный завод     | Киров        | 200                 | ↑           | ↓           | =   | ↓   | =   |
| Деревообрабатывающий комбинат | Краснодар    | 148                 | ↓           | ↑           | ↓   | ↓   | ↓   |
| Химический комбинат           | Томск        | 185                 | ↓           | ↓           | ↓   | ↓   | ↓   |
| Свиноферма                    | Омск         | 158                 | =           | =           | =   | =   | ↑   |

Таблица 6

**Особенности иммунного статуса, выявленные по тестам второго уровня у рабочих различных производств и регионов РФ**

(Р.В. Петров, Р.М. Хантов, И.В. Орадовская, 1992)

| Предприятие                              | Город           | Число обследованных | CD5(+) лимфоциты | CD4(+) лимфоциты | CD8(+) лимфоциты | CD4/CD8 |
|--|-----------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Завод "Химласт"                          | Нижний Тагил    | 456                 | =                | =                | =                | =       |
| Металлургический комбинат                | Нижний Тагил    | 569                 | ↓                | ↓                | ↓                | =       |
| Шахты                                    | Ростовская обл. | 282                 | ↓                | ↓                | ↓                | =       |
| Завод антибиотиков                       | Москва          | 158                 | =                | ↑                | ↓                | =       |
| Белково-витаминный комбинат              | Кириши          | 219                 | ↓                | ↓                | ↓                | =       |
| Завод химических средств защиты растений | Щелково         | 175                 | ↓                | ↓                | =                | =       |

В основе патогенеза иммунологической недостаточности лежат механизмы, состоящие из:

– затруднения захвата антигена фагоцитами вследствие прямого токсического действия пестицидов на клетки и угнетения гуморальных факторов естественной резистентности;

– замедления обработки антигена и ухудшения передачи антигена в кооперативной клеточной системе макрофагами вследствие угнетения активности кислых гидролаз и изменения проницаемости лизосомальных мембран;

– ингибирования продукции антител вследствие угнетения биосинтеза белков поступающими в организм антибиотиками.

Необходимо отметить, что разные классы химических соединений действуют на иммунную систему неоднотипно (Н.М. Абтоходжаева, 1981; А.И. Олифер, 1976, цит. по Р.К. Хайтову и др., 1995).

Иммунная система является одной из наиболее чувствительных систем организма по отношению и к ионизирующей радиации. В настоящее время в мире уже действуют 443 атомные электростанции (С.В. Симак, М.М. Серых, Л.Н. Самыкина, 1998). Помимо незначительного повышения радиационного фона при штатном режиме их работы, время от времени на них происходят аварии, часть из которых сопровождается массированным загрязнением окружающей среды радиоактивными веществами. Наиболее крупные и известные из них - аварии в Уиндскейле (Великобритания) в 1957 г., Кыштыме (Южный Урал) в том же году, Чернобыльская авария в 1986 г. Огромное количество радионуклидов было выброшено в атмосферу в период испытаний атомного и ядерного оружия с 1945 по 1963 гг.

Миллионы людей ежегодно подвергаются медицинскому воздействию ионизирующей радиации для диагностики и радиотерапии.

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

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

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

По степени радиочувствительности иммунокомпетентные клетки располагаются от наиболее к наименее радиочувствительным в следующем порядке: Т-супрессоры, Т-киллеры, В-клетки-предшественники, Т-хелперы, зрелые антителпродуцирующие клетки. Макрофаги (А-клетки), которые концентрируют антигены и служат местом взаимодействия Т- и В-клеток, относительно радиорезистентны. Они сохраняют свою способность перерабатывать антиген даже при дозах до 100 Гр., однако взаимодействие Т-клеток с В-клетками нарушается уже при дозе 5 Гр.

Эпителиальные ткани относятся к наиболее чувствительным, действие на них ионизирующей радиации и угнетающих факторов химической природы, в том числе алкоголизма и цитотоксических препаратов, подавляет их барьерную функцию, которая в нормальном состоянии обеспечивается их морфологической структурой и бактерицидной активностью. Это влечет за собой интенсификацию процессов инфильтрации антигенов, в том числе микроорганизмов, во внутреннюю среду организма. Как механические, так и функциональные нарушения эпителиального покрова создают возможность для его колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, их проникновения в подслизистую оболочку и развития патологического процесса. Колонизация слизистых оболочек способствует исчезновению с их поверхности индигенных микроорганизмов. Особенно важную роль при этом играет поражение эпителия тонкого кишечника и дыхательной системы. Увеличение проницаемости стенок кишечника ведет к интоксикации и заражению организма и в тяжелых случаях к сепсису. Снижение защитной функции эпителия дыхательных путей, которая в норме обеспечивается реснитчатым и слизистым эпителием и бактерицидностью стенок дыхательных путей, ведет к интенсификации респираторных инфекционных заболеваний и нередко оборачивается бронхопневмониями и пневмониями (в норме альвеолы легких абсолютно стерильны).

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

Ряд факторов, имеющих различную природу, усиливают угнетающее действие друг друга на иммунную систему. Наиболее яркий пример появление в природе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в сочетании с загрязнением окружающей среды диоксинами - химическими веществами преимущественно антропогенного происхождения. ВИЧ вызывает иммунодефицит при СПИДе, поражая главным образом Т-хелперы. При воз-

действии 2,3,7,8-тетра-хлор-бензол-парадиоксида (2,3,7,8-ТХДД) также происходит уменьшение Т-хелперов, однако выраженность иммунного дефицита существенно меньше, чем при ВИЧ-инфекции. Однако 2,3,7,8-ТХДД обладает способностью стимулировать репродукцию ВИЧ-1 в зараженном организме. При этом значительно повышается уровень экспрессии вирусных белков, в 3-6 раз возрастает активность обратной транскриптазы, в 4-6 раз увеличивается вируспродукция (А.Г. Покровский и др., 1990). Это было показано на первично инфицированной культуре клеток МТ-4 (линии лимфоидных клеток человека, обладающих высокой чувствительностью к ВИЧ). Жизнеспособность же МТ-4 клеток в этих условиях по сравнению с контрольными образцами (без 2,3,7,8-ТХДД) не менялась, что свидетельствует, по мнению авторов, об отсутствии собственно цитотоксического эффекта использованных доз препарата.

Снижение уровня общей резистентности организма проявляется в уменьшении минимальных инфицирующих доз микроорганизмов, увеличении числа случаев с тяжелым клиническим течением инфекционных болезней, обострением латентных форм инфекций (В.М. Болковитянова, 1980), увеличивается частота аллергических состояний.

Защита организма от чужеродных агентов складывается как из факторов естественной резистентности, так и из специфических иммунологических факторов, к которым относятся антитела и Т-лимфоциты. Поэтому точкой приложения воздействия антропогенных факторов могут быть не только специфические иммунологические системы, но и факторы естественной резистентности. Однако, как правило, последние обладают большей невосприимчивостью к неблагоприятным воздействиям, чем первые. Например, макрофаги значительно устойчивее к поражающему действию рентгеновских лучей, чем лимфоциты.

Еще одним важным фактором защиты организма является фагоцитоз. Изменения фагоцитарной системы могут быть количественными и качественными и касаться как подвижных, так и фиксированных фагоцитов.

Недостаточное количество фагоцитов чаще всего бывает следствием цитотоксической или лучевой терапии, которую широко применяют при злокачественных заболеваниях, пересадках органов и тканей и при аутоиммунных процессах. В этих случаях количество нейтрофилов резко падает. Нарушения хемотаксиса и адгезивных свойств фагоцитирующих клеток наблюдаются при вторичных (приобретенных) иммунодефицитных состояниях, развивающихся при ожоговой болезни, диабете, злокачественных заболеваниях, плохом питании, у больных хроническими вирусными (СПИД, герпес, грипп и др.) и грибковыми инфекциями.

На способность нейтрофилов осуществлять киллинг и расщепление микроба существенное влияние оказывают стафилококковая инфекция, хронический пиелонефрит, хронические заболевания респираторного тракта, диабет, уремия, лейкозы, сепсис, недостаточность белкового пита-

ния, облучение, прием цитостатиков, стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов (Р.М. Хаитов, 1995).

Таким образом, воздействие факторов окружающей среды играет важнейшую модифицирующую роль в функционировании иммунной системы. Механизмы этого процесса до настоящего времени полностью еще не познаны.



## 9. РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Интенсивность иммунного ответа при поступлении в организм антигена в значительной мере определяется генотипом конкретного организма наличием или отсутствием Ig-генов, соответствующих тому или иному антигену (см. раздел 3.4). Однако на интенсивность иммунного ответа существенное влияние оказывают количество и свойства антигенов - их антигенность и иммуногенность (см. раздел 2.2.3.1), а также состояние регуляторных систем организма. Возможна как внутрисистемная регуляция иммунного ответа (за счет автономной деятельности иммунной системы), так и вовлечение других систем регуляции (нервной и эндокринной).

### 9.1. Внутрисистемная иммунная регуляция

В организме животных и человека возможна автономная деятельность иммунной системы по поддержанию гомеостаза от всех чужеродных веществ, попавших в организм извне или образовавшихся в нем. В саморегуляторной функции иммунной системы принимают участие факторы естественной резистентности (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, естественные киллеры, интерфероны, комплемент), которые, как правило, работают на ранних этапах защиты, а также клеточные и гуморальные факторы специфической иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, антитела и др.). Специфические механизмы защиты могут включаться на более поздних этапах защитных реакций, как бы "запаздывая". В ряде случаев, когда чужеродные экзогенные антигены или патологические аутоантигены (например, опухолевые) полностью устраняются фагоцитами, естественными киллерами, специфический иммунный ответ вообще не развивается. В большинстве же случаев иммунологическая реактивность, являясь высоко дифференцированной, реализует элиминацию чужеродных антигенов с помощью и неспецифических, и специфических механизмов защиты, характеризующихся синергизмом действия и проявляющих свои функции в неразрывной связи друг с другом.

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

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

Проникновение экзогенного антигена в организм животных и человека происходит преимущественно через эпителиальный покров (слизи-

стые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных, половых путей, кожу и др.), а при их повреждении (при травмах, инъекциях - вакцинациях и с лечебной целью) - непосредственно в различные ткани и кровь.

На путях возможного внедрения в организм генетически чужеродных веществ находятся как свободно перемещающиеся фагоциты, лимфоциты, плазматические клетки, так и многочисленные скопления лимфоидной ткани, сосредоточенные во всех слизистых оболочках. Имунокомпетентные лимфоциты, сенсibilизированные к антигену в каком-либо одном участке слизистых оболочек, способны заселять анатомически удаленные области, не подверженные действию данного антигена. Источником лимфоидных клеток, сенсibilизированных к попадающим на слизистые оболочки антигенам, служит лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником и бронхами (М.А. Уланова, 1988). Только в самом поверхностном слое тонкой кишки на каждые три эпителиальные клетки приходится один лимфоцит (В-лимфоциты, Т-хелперы), а непосредственно под эпителием располагаются Т-лимфоциты, обладающие цитотоксической и супрессорной функциями (М.Р. Салин, Л.Е. Этинген, 1996). Кроме того, в слизистой оболочке и подслизистом слое кишечника находятся макрофаги, тучные клетки и эозинофилы, участвующие совместно с лимфоидной тканью в создании местного иммунитета.

Наиболее важным эффекторным звеном местного иммунитета является секреторный IgA, основная функция которого препятствовать в кооперации с лизоцимом, комплементом, интерфероном, муцином и другими неспецифическими факторами проникновению в организм через слизистую оболочку различных антигенов, в том числе токсинов и нативных пищевых молекул, а также ингибировать колонизацию эпителия бактериями и вирусами. В кишечнике синтезируется и IgM, продукция которого резко повышается при дефиците секреторного IgA. IgA и IgM действуют как первая линия защиты против антигенов, попадающих на слизистую оболочку.

Секретируемый в некоторых плазматических клетках кишечника IgE, по-видимому, выполняет роль второй линии защиты, фиксируя антитела пищи на местных тучных клетках, тем самым удерживая антигены в слизистой оболочке. Тучные клетки кишечника с трудом выделяют гистамин, поэтому присоединение антигена к IgE на тучных клетках может не вызвать воспалительной реакции.

Регуляция секреторного иммунного ответа желудочно-кишечного тракта осуществляется в лимфоидной ткани, где происходит обработка макрофагами захватываемых из просвета кишечника антигенов и представление их (после первичного процессинга) Т-лимфоцитам, которые в ответ на антигенную стимуляцию выделяют медиаторы, действующие на другие лимфоциты, в том числе активируя В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты из подслизистого слоя кишечника мигрируют через лимфу в

периферическую кровь и оседают в собственной пластинке слизистой оболочке, где развиваются в плазматические клетки, продуцирующие преимущественно димерный IgA, и в клетки памяти.

Основную роль в регуляции уровня циркулирующего IgA и его димера выполняет печень. Синтезированный в кишечнике IgA через лимфатические пути и воротную вену поступает в печень, где связывается с синтезируемым гепатоцитами секреторным компонентом, поглощается гепатоцитами, транспортируется внутриклеточно и переходит в просвет желчных капилляров, а оттуда в желчный пузырь. В желчном пузыре также происходит синтез IgA и свободного секреторного компонента, в результате чего в желчи повышается концентрация IgA, который в составе желчи поступает в кишечник.

IgA, транспортируемый из крови в желчь, принимает участие в образовании иммунных комплексов с антигенами, преодолевшими защитные барьеры пищеварительного тракта, которые затем задерживаются в печени, подвергаются инактивации, в том числе детергентами желчи, и удаляются из циркуляции без развития системного иммунного ответа.

В коже основными клетками, регулирующими иммунный ответ, являются клетки Лангерганса, которые представляют антиген Т- и В-лимфоцитам. Антигенный стимул вызывает активацию клеток Лангерганса и их миграцию в паракортикальную зону лимфоузлов, где клетки Лангерганса дифференцируются в дендритные клетки, контактируют с Т-хелперами, представляя им антигены, вызывая антигенспецифический иммунный ответ. В других эпителиальных тканях местная защитная реакция также начинается с поглощения антигена макрофагами или другими антигенпредставляющими клетками.

Спокойная работа иммунной системы характеризуется низким уровнем связей ее компонентов, а активная (в период борьбы с чужеродным антигеном, проникающим в организм через барьеры местного иммунитета) - возникновением новых связей между компонентами иммунной системы и образованием очага воспаления в месте атаки чужеродного антигена.

Антигены, проникшие в организм через барьеры местного иммунитета, задерживаются прежде всего в регионарных лимфатических узлах, где с помощью макрофагов и других антигенпредставляющих клеток перерабатываются и представляются Т-хелперам в комплексе с Ia-антигеном. При этом происходит активация и макрофагов (к секреции иммуностимулирующих цитокинов ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- $\alpha$ ), и Т-хелперов (к секреции ИЛ-2,  $\gamma$ -интерферона и др.), с последующей активацией образования Т-киллеров и плазматических клеток-продуцентов антител. Некоторые из цитокинов с током лимфы и крови достигают центральных органов иммунитета (в частности, костного мозга), вызывая в них изменения в продукции миелопептидов. Миелопептиды способны по-

вышать иммунный ответ на высоте продуктивной фазы антителогенеза, переводят В-клетки иммунологической памяти без деления в антитело-продуцирующие, инактивируют Т-супрессоры, ускоряют дифференцировку цитолитических лимфоцитов, увеличивают содержание общих Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов (А.М. Земсков и др., 1997).

Пептиды тимуса синтезируются постоянно, без антигенного стимула и при сниженных показателях иммунного статуса они способны повышать общее количество Т-клеток, увеличивать хелперную и киллерную активность, неспецифически стимулировать синтез антител.

Специфические иммунологические реакции могут неспецифически регулироваться F(ab)<sub>2</sub>-фрагментами IgG (усиление иммуногенеза), продуктами расщепления Fc-фрагментов различных классов антител (стимуляция миграции нейтрофилов, активация Т-хелперов и др.), продуктами превращения арахидоновой кислоты - лейкотриенами и простагландинами, лейкоцитарными интегринами - адгезивными рецепторами иммунной системы.

На высоте иммунного ответа для предотвращения развития неконтролируемой иммунной реакции включаются механизмы ограничения иммунного ответа.

Одним из наиболее эффективных механизмов ограничения синтеза антител является механизм отрицательной обратной связи, в результате которого образующиеся антитела подавляют иммунный ответ. Важная роль в регуляции действия лимфоцитов принадлежит IgG, малое количество которого стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, а когда антитела IgG достигнут высокой концентрации - процесс антителообразования тормозится. Следует отметить, что IgM не обладает тормозящим эффектом, а лишь усиливает иммунный ответ. Подавлять активность Т-хелперов и В-клеток способны Т-супрессоры, которые могут быть антигенспецифическими (подавляют иммунный ответ лишь на определенный антиген) и антигеннеспецифическими, а также некоторые цитокины (ИЛ-10 и др.).

В настоящее время большое значение в регуляции иммунного ответа придается существованию аутоклонов иммунокомпетентных клеток, способных распознавать "свои" - идиотипические детерминанты антител, образующихся на "чужие" антигены, и формировать эффекторные реакции по отношению к ним, в том числе вырабатывать антиидиотипические антитела, а далее антитела к антиидиотипическим антителам и т.д. В результате происходит нейтрализация идиотипических детерминант (активных центров антител) и постепенное "затухание" иммунного ответа с формированием сложных сетевых взаимодействий "идиотип антиидиотип", которые, по гипотезе Ерне, участвуют в регуляции иммунитета.

## 9.2. Взаимосвязь иммунной, эндокринной и нервной систем регуляции

В ходе иммунного ответа запуск в работу многочисленного ряда только внутрисистемных факторов регуляции нередко оказывается недостаточным для поддержания гомеостаза. Следом, иногда очень быстро, в регуляторный каскад событий включаются практически все гомеостатические системы регуляции, в том числе эндокринная и нервная. Нервная и эндокринная системы участвуют в регуляции обмена веществ, в защите организма от химических, физических и других факторов. Иммунная система направлена главным образом против чужеродных биологических агентов, к которым нет рецепторов у нервной и эндокринной систем. Нервная, эндокринная и иммунная системы регуляции выступают, с одной стороны, как самостоятельные, а с другой - как тесно взаимосвязанные системы. От того, как станут взаимодействовать эти регулирующие механизмы, будет зависеть в значительной мере и величина конкретного ответа иммунной системы на конкретный антиген: будет ответ нормальным, сниженным (при иммунодефиците) или даже повышенным (перед развитием аллергии).

Имеются многочисленные факты, свидетельствующие о существовании взаимосвязи трех главных систем регуляции. Прежде всего, это наличие хорошо развитой симпатической и парасимпатической иннервации центральных и периферических лимфоидных органов и рецепторов к нейромедиаторам и гормонам как в лимфоидных органах, так и на отдельных иммунных лимфоцитах (к катехоламинам, холинэргическим веществам, нейро- и миелопептидам). Известно, что не только воздействие со стороны нейроэндокринной системы влияет на развитие иммунного ответа, но и изменение функциональной активности иммунной системы (сенсibilизация, стимуляция выработки лимфокинов, монокинов) приводит к характерным сдвигам электрофизиологических показаний нейрональной активности.

В центральной нервной системе и в железах внутренней секреции имеются рецепторы к интерлейкинам, миелопептидам, гормонам тимуса пептидной природы и другим медиаторам иммунной системы, обладающим нейротропным действием. О существовании тесных функциональных взаимоотношений между нервной, эндокринной и иммунной системами говорит обнаружение в них общих гормонов и медиаторов. Например, в функционировании нервной системы существенная роль принадлежит нейропептидам - эндорфинам и энкефалинам, секретируемым некоторыми нейронами головного мозга. Эти же нейропептиды являются составной частью, действующим началом лейкоцитарного интерферона, миелопептидов костного мозга, тимозина, некоторых медиаторов Т-хелперов. Ацетилхолин, норадреналин, серотонин образуются в нервных клетках и в

лимфоцитах, соматотропин - в гипофизе и лимфоцитах. Интерлейкин-1 продуцируется преимущественно мононуклеарными фагоцитами. Его продуцентами также являются нейтрофилы, В-лимфоциты, нормальные киллеры, клетки нейроглии, нейроны головного мозга, периферические симпатические нейроны, мозговое вещество надпочечников.

В связи с общностью структуры многих медиаторов и рецепторов к ним в различных системах регуляции антиген в организме вызывает активацию не только иммунной системы, но и нервной и эндокринной систем, которые по принципу обратной связи могут усилить или ослабить иммунный ответ. Характер реактивности зависит от природы, иммуногенности реагентов (различных белков). Следует, однако, подчеркнуть, что нейроэндокринные факторы могут изменить лишь интенсивность ответной реакции (усиление или ослабление), но не специфичность иммунного ответа. Модулирующее влияние на иммунную систему возможно через холин- и адренергические волокна и окончания в лимфоидных органах, а также через функциональные специализированные рецепторы к медиаторам и гормонам на лимфоидных клетках, то есть это влияние возможно как в индуктивную (за счет увеличения количества антителообразующих клеток), так и в продуктивную (за счет увеличения синтеза антител, без увеличения количества антителообразующих клеток) стадии иммунного ответа. В частности, холинотропные препараты резко увеличивают образование антител без увеличения количества плазматических клеток, а атропин снимает этот эффект.

Комплекс нейроэндокринных факторов потенцирует иммунный ответ в адаптационную стадию стресса. При длительном же действии стрессора происходит угнетение иммунного ответа, как специфического, так и неспецифического. При глубоком стрессе, а также при применении высоких доз гормонов, обладающих иммуносупрессорным действием (гидрокортизон и др.), при различных заболеваниях, пересадке органов и тканей резко уменьшается популяция Т-киллеров, что в десятки и сотни раз повышает риск возникновения злокачественных опухолей.

Имеются наблюдения (В.В.Абрамов, 1988), что под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (химических, биологических и физических) возможно истощение компенсаторных, адаптационных возможностей нервной системы, в том числе и при длительном, чрезмерном поступлении информации от иммунной системы. Это может способствовать нарушению нервной регуляции иммунологических функций и, как следствие, усилению "автономности" иммунной системы, нарушению ее функций иммунологического контроля, регулирования пролиферации и дифференцировки клеток различных тканей и риска опухолевого роста в этих тканях, повышению восприимчивости к инфекционным заболеваниям, нарушению процессов оплодотворения.

Приведенные выше факты указывают на то, что нормальное функционирование иммунной системы возможно лишь при нормальном функционировании нервной и эндокринной систем регуляции и при тесном их взаимодействии с иммунной системой.

Формирование нейроэндокринноиммунных взаимодействий закладываются уже в раннем онтогенезе. Большинство млекопитающих рождаются с примерно одинаковой степенью зрелости иммунной и нервной систем. Центральным звеном, координирующим нейроэндокринноиммунное взаимодействие, является гипоталамо-гипофизарная система, осуществляющая в пренатальном онтогенезе не только регуляторную, но и морфогенетическую функции, контролируя созревание иммунной системы и включение ее в регуляцию иммунологических функций. В частности, выраженность эндокринной функции гипофиза плода коррелирует с массой тимуса и созреванием в нем лимфоцитов (Л.А.Захаров, М.В.Угрюмов, 1998).

### 9.3. Пути повышения резистентности человека и животных

Для нормального функционирования всех звеньев защиты организма - неспецифических факторов защиты, специфической системы иммунитета и механизмов их регуляции, необходимы полноценное сбалансированное питание; соблюдение правил личной и общественной гигиены человека и соответствующих зоогигиенических условий содержания животных; достаточная двигательная активность; закаливание; рациональный режим дня; у человека, кроме того, отказ от вредных привычек и обычаев.

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

Пластические и энергетические компоненты пищи необходимы для обеспечения процессов пролиферации, дифференцировки клеток иммунной системы, синтеза антител, рецепторов иммуноактивных веществ, участвующих в иммунном ответе.

При несоблюдении правил гигиены у человека и животных возможно за счет выделений потовых и сальных желез и скопления грязи создание условий для развития микроорганизмов, процессов гниения, расчесов кожи с нарушением механических и химических факторов защиты и открытием так называемых "ворот для инфекции".

Вредные привычки (курение, алкоголизм, наркомания) понижают сопротивляемость организма к инфекциям и повышают риск появления злокачественных опухолей. В частности, образующиеся при сгорании табачных изделий бензпирены, обладая мутагенной и канцерогенной активно-

стью, повышают в десятки раз риск появления рака легких у курящих по сравнению с некурящими. При алкоголизме возможно развитие цирроза печени с нарушением ее барьерной (защитной) функции (в том числе с участием макрофагов клеток Купфера). При приеме наркотических веществ, многие из которых по химической структуре и родству к рецепторам близки к эндорфинам и энкефалинам, являющимися медиаторами (или действующим началом некоторых медиаторов) нервной, эндокринной и иммунной систем регуляции (см. раздел 9.2), возможно, по принципу обратной связи, угнетение синтеза эндорфинов и энкефалинов в организме человека с тяжелыми последствиями, которые могут быть и необратимыми.

В связи с тем, что иммунологические нарушения развиваются одновременно с нарушениями клеточного метаболизма и возникновением ряда патофизиологических процессов, которые нормализуются под влиянием неспецифических иммунокорректоров, в последние годы для уменьшения или устранения иммунологических расстройств все более широко используются препараты общего действия (А.М.Земсков и др., 1997).

В качестве мишеней неспецифических иммуномодуляторов могут быть стволовые клетки, В- и Т-клетки, клетки иммунологической памяти, иммуноглобулины различных классов. Некоторые препараты - нуклеинат натрия, тимусные производные (тималин, Т-активин), липополисахариды, миелопид (В-активин), риботан, левамизол (декарис), интерфероны, полиэлектролиты, могут влиять на все основные звенья иммунологической реактивности (специфические и неспецифические факторы).

Среди иммунокорректоров имеются стимуляторы антиинфекционной и антитоксической резистентности. В частности, интерферонстимулирующей активностью обладают витамины А, В, С, дибазол, левамизол, метилурацил, миелопид, нуклеинат натрия, тимусные препараты, риботан и др.; функцию натуральных киллеров и К-клеток активируют ацикловир, интерфероны, левамизол, нуклеинат натрия, полиэлектролиты, тимусные препараты и др. В наибольшей степени подвергаются стимуляции препаратами общего действия клетки с расстроеным метаболизмом.

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

Эндокринная система является важнейшей системой регуляции иммунологического гомеостаза. Сами гормоны не могут индуцировать иммунный ответ, но могут его усилить или ослабить. Стимулирующее влия-



ние на активность лимфоидных клеток в физиологических условиях оказывают гормоны щитовидной и поджелудочной желез, эпифиз, тормозящее - гормоны надпочечников и половых желез.

Для специфической профилактики используют иммунизацию человека и животных. Различают иммунизацию *активную* путем введения в организм вакцины или анатоксина, *пассивную* при которой вводят иммунную сыворотку (серопротектор) или иммуноглобулины, а также *пассивно-активную* - когда вначале вводят иммунную сыворотку, а затем вакцину или анатоксин. Вакцинопрофилактика по сравнению с серопротекторной обеспечивает защиту на более длительный срок. Иммунизация сывороткой проводится в первую очередь лицам и животным, которым раньше не вводились вакцины в связи с наличием противопоказаний, а также больным, находящимся в тяжелом состоянии.

В качестве специфической иммунотерапии применяют антитоксические иммуноглобулины и сыворотки (противостолбнячную, противоботулиническую, противодифтерийную и др.), противомикробные сыворотки и иммуноглобулины (противогриппозный, противокоревой, антистафилококковый и др.), фаготерапию (стафилококковая инфекция, сальмонеллез).

Людей и животных, общавшихся с больными инфекционной болезнью в эпидемическом очаге, рассматривают как уже заразившихся и, следовательно, находящихся в инкубационном периоде болезни. Поэтому практически не разграничивается профилактическое и лечебное действие иммунных сывороток, которые, в связи с этим, называют лечебно-профилактическими.

В последние годы появились работы о возможности профилактики иммунодефицитов у новорожденных путем введения иммуномодуляторов беременным животным. Так, например, показана возможность предупреждения снижения иммунного статуса новорожденных телят, полученных от высокопродуктивных коров при промышленных способах содержания, путем инъекции беременным коровам за 1,5-2 месяца до родов Т- и В-активиров (В.Н.Денисенко, Е.С.Воронин, Г.Н.Печников, О.О. Смоленская-Суворова, 1992), которые, по мнению авторов, проникают через плацентарный барьер коров и непосредственно воздействуют на лимфоидную ткань плода. В наших исследованиях (Т.А.Зудова, А.А.Зудов, А.М.Петров, М.М.Серых, 1999, 2000) в условиях крупного свиноводческого хозяйства введение свиноматкам в конце беременности иммуномодулятора риботана и препарата полифага (комплекса бактериофагов против пастерелл, сальмонелл, кишечной палочки, стрептококков, стафилококков, клебсиел и протей), каждого в отдельности и в сочетании друг с другом, привело к повышению в крови новорожденных поросят количества лейкоцитов и лимфоцитов, показателей фагоцитарной активности, а также лизоцимной (по отношению к лизирующему микрококку) и бактерицидной (по отношению к кишечной палочке 0-20) активности сыворотки крови, особенно

при совместном применении риботана и полифага. Эти более высокие показатели естественной резистентности у поросят опытных групп, по сравнению с контрольными, сохранялись до 15 дня жизни, а при введении риботана с полифагом также и опытным пороссятам более высокие показатели естественной резистентности у них имели место более продолжительное время.

Имеется сообщение (Р.М.Хаитов. «Здоровье», №1, 2000, с. 40-45) о синтезе в Институте иммунологии РАМН уникального полимерного иммуномодулятора – полиоксидония и создания на его основе вакцин нового поколения. В частности, в Институте иммунологии создан препарат гриппол, в котором белки-антигены всех вариантов вируса гриппа соединены в одну молекулу с иммуномодулятором полиоксидонием. Гриппол вызывает мощный иммунный ответ организма на вирус гриппа. С использованием полиоксидония создана также вакцина против брюшного тифа, ведутся работы по созданию новых вакцин против туберкулеза, бруцеллеза, гепатита В и С, ряда других инфекций.

Таким образом, необходимыми условиями для повышения резистентности человека и животных против эндо- и экзогенных чужеродных агентов являются полноценное питание, соблюдение правил гигиены, режима дня, достаточная двигательная активность, отказ от вредных привычек у человека, использование неспецифических иммуномодуляторов и факторов, а также специфической активной и пассивной иммунизации.

Однако следует обратить внимание на необходимость крайне осторожного использования иммуномодуляторов, особенно гормональных препаратов, для коррекции иммунного статуса организма, так как исследования отдаленных последствий применения многих иммуномодуляторов при нарушениях иммунных реакций далеко недостаточны и требуют дальнейших наблюдений и поисков более безопасных и эффективных методов иммунокоррекции. В частности, ведутся работы по созданию новых иммуномодуляторов-иммуностимуляторов и иммунодепрессантов, в том числе моноклональных антител против адгезивных молекул, отдельных цитокинов и их рецепторов. Цитокины и их антагонисты рассматриваются и как точки приложения, и как возможные источники новых препаратов для иммунокоррекции. Представляются перспективными работы по ингибированию экспрессии генов (цитокиновых и их рецепторов), интегрированию в геном регуляторных генов (И.С.Фрейдлин, 1995). Но при этом, по мнению И.С.Фрейдлин, остается в силе главная заповедь иммунокоррекции: "Не навреди", которой нам представляется целесообразным завершить данный заключительный раздел учебного пособия.

**Авидность антител** - определяет степень сродства антител к антигенам и реакцию образования комплекса антиген-антитело.

**Адьюванты** химические вещества, обладающие свойством усиливать ответную реакцию на антигены. Например, полный адьювант Фрейнда состоит из вазелинового масла, лаанолина и микобактерий туберкулеза; неполный - из вазелинового масла и лаанолина.

**Аллергены** - антигены, вызывающие аллергические реакции.

**Аллергия** (аллергические реакции) - иммунные реакции организма на вещества антигенной природы, сопровождающиеся повреждением клеток, тканей и органов.

**Аллогенная (видовая) специфичность антигенов** обеспечивает отличия и защиту представителей одного вида от особей другого вида.

**Аллогенная трансплантация** - донор и реципиент принадлежат к одному и тому же виду.

**Анатоксины** токсины бактерий, потерявшие токсические свойства при инактивации формалином, с сохранением антигенности.

**Анафилаксия** явление резко повышенной чувствительности к повторному введению гомологичного антигена.

**Антигенная мимикрия** общность антигенной структуры у клеток различных видов, которая может привести к снижению (или утрате) способности иммунной системы организма данного вида распознавать чужеродные антигены другого вида, а следовательно, к снижению иммунного ответа и выработке иммунитета к ним.

**Антигенная специфичность** это антигенные особенности, отличающие антигены друг от друга и обуславливающие специфичность иммунологических реакций при поступлении их в организм.

**Антигенность** большая или меньшая способность антигенов вызывать образование антител и эффекторов клеточного иммунитета.

**Антигенные детерминанты (эпитопы)** минимальные участки молекулы антигена, вызывающие иммунный ответ и определяющие его специфичность.

**Антигены** генетически чужеродные, как правило, макромолекулярные вещества (белки, полисахариды и др.), способные индуцировать иммунный ответ (образование антител и эффекторов клеточного иммунитета) и вступать в реакцию с продуктами этого ответа. Иммунный ответ на каждый индивидуальный антиген специфичен.

**Антитела** (синоним иммуноглобулины) белки глобулярной природы, образующиеся в организме позвоночных в ответ на введение (или попадание) антигенов и способные связывать их или гаптены, имеющие аналогичные детерминантные группы.

**Антитела моноклональные** иммуноглобулины, синтезируемые только одним клоном плазматических клеток, обладающие высокой специфичностью и гомологией.

**Аутоаллергические** (аутоиммунные) болезни аллергические болезни, вызываемые иммунной реакцией на антигены собственных тканей.

**Аутоантигенная специфичность** обусловлена белками индивидуальности (антигенами тканевой совместимости) собственными "опознавательными знаками", имеющимися только в клетках данной особи.

**Аутотрансплантация** - пересадка собственных органов и тканей, то есть пересадка в пределах одного организма.

**Вакцина** - биологический препарат, способный при введении в организм индуцировать образование иммунитета против соответствующего заболевания.

**Валентность антигена** количество антигенных детерминант на молекулу антигена, которые могут реагировать с антителами. Каждая антигенная детерминанта обладает антигенной специфичностью.

**Валентность антител** количество активных центров антител, способных вступить во взаимодействие с антигеном.

**Виргильные лимфоциты** (от англ. *virgin* - нетронутый, девственный) клоны Т- и В-лимфоцитов, которые в процессе своего развития в центральных органах иммунной системы приобретают способность специфически реагировать лишь с определенным антигеном, еще ни разу с ним не встречавшись (антигеннезависимая дифференцировка). Антиген избирательно стимулирует в периферических органах иммунной системы дальнейшее развитие и дифференцировку лишь определенных клонов виргильных лимфоцитов (антигензависимая дифференцировка).

**Гаплотип** сочетание (комбинация) генов в локусе одной из двух парных хромосом.

**Гаптен** низкомолекулярное вещество, способное вступать во взаимодействие с антителами, но не способное вызывать иммунный ответ.

**Гиалуронидаза** фермент, образуемый сперматозоидами, а также стафилококками, стрептококками и другими микроорганизмами, осуществляющий гидролиз гиалуроновой кислоты клеточных мембран.

**ГКГС** - **главный комплекс гистосовместимости** (синоним МНС - от англ. *major histocompatibility complex*) группа сцепленных генетических локусов, выполняющих центральную роль в совместимости тканей, контролирующая иммунный ответ и высоту иммунного ответа на тот или иной антиген.

**Изоантигены** антигены, благодаря которым особи или группа особей животных одного вида различаются между собой.

**Иммуногенность** - способность антигенов вызывать иммунный ответ и создание иммунитета, обеспечивающего защиту организма от проникновения вызвавших иммунный ответ антигенов.

**Иммунодефицит** - это врожденная или приобретенная недостаточность механизмов специфического иммунитета (Т- и В-лимфоцитов) и связанных с ними неспецифических факторов защиты (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, комплемента).

**Иммунологическая толерантность** (от лат. *tolerantia* - терпимость, переносимость) - это специфическое подавление иммунного ответа, индуцированное антигеном. Иммунологическая толерантность более легко воспроизводится при введении антигена животному в эмбриональный период или сразу после рождения.

**Иммуномодуляторы** - вещества, вызывающие изменения функциональной активности системы иммунитета или ее отдельных компонентов.

**Иммунный комплекс** - соединение из антигена и антитела.

**Интегрины** - семейство гетеродимерных белков, молекула которых состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, формирующих трансмембранные белки и участвующих в клеточно-субстратных и межклеточных взаимодействиях.

**ИФН (интерфероны)** - вещества белковой природы, которые вырабатываются клетками позвоночных животных в ответ на внедрение вирусов и других природных и синтетических продуктов.

**Клеточные онкогены** - активированные протоонкогены.

**Конъюгированные антигены** - антигены, полученные путем присоединения к молекуле белка группы, обеспечившей новую специфичность.

**Ксеногенная трансплантация** - донор и реципиент принадлежат к разным видам.

**Нейраминидаза** - фермент патогенности некоторых бактерий и вирусов, отщепляющий *N*-ацетилнейраминовою кислоту от полимерных соединений (олигосахаридов) клеточных мембран.

**Онкогены** - гены вирусов, способные превращать нормальную клетку в опухолевую.

**Опонины** - белки сыворотки крови (иммуноглобулины - преимущественно IgG, а также некоторые компоненты комплемента), облегчающие макрофагам фагоцитоз бактерий.

**Опсонизация** - связывание антител с бактериями и одновременно с макрофагами или нейтрофилами.

**Опухоль (новообразование, бластома, неоплазма)** - патологическое разрастание, характеризующееся автономностью и способностью к неограниченному росту.

**Протоонкогены** - нормальные гены клеток, активация которых может вызывать неопластическую трансформацию.

**Процессинг антигена** - частичное разрушение антигена в процессе фагоцитоза с выносом антигенной детерминанты на поверхность макрофага.

**Резистентность** — это устойчивость организма к действию физических, химических и биологических агентов, способных вызвать патологическое состояние.

**Сингенная трансплантация** — донор и реципиент являются идентичными в генетическом отношении (однояйцевые близнецы, особи животных генетически чистой линии, клонированные особи — особи одного клона).

**Система комплемента** — сложный комплекс белков, насчитывающий, включая регуляторные, около 20 компонентов, на долю которых приходится 10% белков сыворотки крови.

**Сыворотка гипериммунная** — сыворотка крови позвоночных, подвергнутых многократной иммунизации.

**Трансплантация** (лат. *transplantatio* — пересаживание) — замещение поврежденных тканей или органов собственными тканями либо тканями и органами, взятыми из другого организма.

**Фагоцитоз** — специальная форма эндоцитоза, при которой поглощаются крупные частицы (микробы, клетки и др.).

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Д., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3 т. / Пер. с англ. М.: Мир, 1994.-Т.3.- 504 с.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. Универсум паблишинг. М.,1998.- 584 с.
3. Барбер Х.Р.К. Иммунобиология для практических врачей / Пер. с англ. - М.: Медицина,1980.- 355 с.
4. Биохимия иммунитета, покоя, старения растений / Метлицкий Л.В., Озерцовская О.Л., Кораблева Н.П. и др. - М.: Наука, 1984. - 264 с.
5. Булбук Г.А. Иммунотерапия опухолевых заболеваний. - Кишинев: Штиинца, 1983.- 184 с.
6. Галактионов В.Г. Иммунология. - М.: Изд-во МГУ, 1998. – 480 с.
7. Герасимов Г. Генетическая рулетка // Новое время. 1998. № 4. С.34-36.
8. Гистология: Учебник / Под ред. Ю.И.Афанасьева, Н.А.Юриной. - М.: Медицина, 1989. - 672 с.
9. Говалло В.И. Иммунология репродукции. - М.: Медицина,1987. - 304 с.
10. Горышнина Е.Н., Чага О.Ю. Сравнительная гистология тканей внутренней среды с основами иммунологии / Под ред. А.А.Заварзина. - Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1990. 320 с.
11. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1998. - 208 с.
12. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Бжозовский Е. Специфическая и неспецифическая иммунокоррекция // Успехи совр. биологии. 1997. Т.117. В.3. С. 261-268.
13. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И.Козинца и В.А.Макарова. - М.: Триада-Х, 1997. - 480 с.
14. Иммунология: В 3 т. / Пер. с англ.; Под ред. У.Пола. - М.:Мир, 1987. - Т.1. - 476 с., 1988. - Т.2. - 456 с., 1989. - Т.3. - 360 с.
15. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. - М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 604 с.
16. Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова. - М.: Медицина, 1998. – 272 с.
17. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. - Л.: Медицина, 1986. - 312 с.
18. Кожемякин Л.А., Бондаренко И.Г., Тяптин А.А. СПИД: Синдром приобретенного иммунодефицита. - Л.: Знание, 1990. 112 с.
19. Медунинцын Н.В. Вакцинология. - М.: Триада-Х, 1999. - 272 с.
20. Опухолевый рост как проблема биологии развития. - М.: Наука, 1979. - 244 с.
21. Павлович С.А. Основы иммунологии. - Минск: Высшая школа, 1998. - 114 с.

22. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. - 224 с.
23. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994. - 468 с.
24. Першин С.Б., Кончугова Т.В. Стресс и иммунитет. - М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. - 160 с.
25. Петров А.М., Воронин Е.С., Серых М.М. Методические рекомендации по изучению резистентности телят-трансплантатов и ее коррекции. - М.: Россельхозакадемия, 1995. - 80 с.
26. Петров Р.В. Иммунология. - М.: Медицина, 1982, 1987. - 264 с.
27. Петров Р.В., Атаулдаханов Р.И. Клеточные мембраны и иммунитет. - М.: Высшая школа, 1991. - 114 с.
28. Плейфер Дж. Наглядная иммунология / Пер с англ. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. - 96 с.
29. Ройт А. Основы иммунологии / Пер с англ. - М.: Мир, 1991. - 328 с.
30. Руководство по иммунофармакологии / Пер с англ.; Под ред. М.М.Дейла, Дж. К. Формена. - М.: Медицина, 1998. 332 с.
31. Румянцев С.Н. Конституциональный иммунитет и его молекулярно-экологические основы. - Л.: Наука, 1983. - 187 с.
32. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. - М.: Медицина, 1996. - 304 с.
33. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996. - 384 с.
34. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммунитет и генитальный герпес. - Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1997. - 224 с.
35. Ульянкина Т.И. Зарождение иммунологии. - М.: Наука, 1994. - 319 с.
36. Фрейдлин И.С. От иммунорегуляции к иммунокоррекции. Санкт-Петербург, 1995. - 28 с.
37. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. - М.: Изд-во ВНИРО, 1995. - 219 с.
38. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.



# СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....  | 3  |
| <b>1. ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИИ</b><br>(М.М.Серых) .....  | 6  |
| <b>2. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ</b> .....  | 14 |
| <b>2.1. Факторы естественной резистентности</b> (М.М.Серых) .....  | 14 |
| 2.1.1. Конституциональные факторы .....  | 14 |
| 2.1.2. Система фагоцитов .....   | 18 |
| 2.1.3. Система комплемента .....   | 20 |
| <b>2.2. Специфическая система иммунитета</b> (М.М.Серых) .....   | 23 |
| 2.2.1. Основные особенности и свойства специфической системы<br>иммунитета .....   | 23 |
| 2.2.2. Специфические факторы гуморального и клеточного<br>иммунитета .....   | 26 |
| 2.2.2.1. Структура и свойства антител .....  | 33 |
| 2.2.2.2. Особенности структуры антигенсвязывающих рецепторов<br>Т-лимфоцитов .....   | 42 |
| 2.2.3. Антигены .....  | 43 |
| 2.2.3.1. Структура и свойства антигенов .....  | 43 |
| 2.2.3.2. Виды антигенной специфичности .....   | 48 |
| 2.2.4. Взаимодействие антигена и антитела и иммунные<br>комплексы .....  | 51 |
| <b>2.3. Морфофункциональные особенности центральных и<br/>        периферических органов иммунной системы</b> (Г.Л.Рытов,<br>О.Н.Макурина) ..... | 54 |
| 2.3.1. Центральные органы иммунной системы .....   | 60 |
| 2.3.1.1. Костный мозг .....  | 60 |
| 2.3.1.2. Тимус .....   | 60 |
| 2.3.2. Периферические органы иммунной системы .....  | 62 |
| 2.3.2.1. Селезенка .....   | 63 |
| 2.3.2.2. Лимфатические узлы .....  | 63 |
| 2.3.3. Другие периферические органы лимфоидной системы .....   | 65 |
| 2.3.3.1. Лимфоидные образования органов пищеварения .....  | 67 |
| 2.3.3.2. Большой сальник .....   | 68 |
| 2.3.3.3. Кожа .....  | 69 |
| <b>3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА</b><br>(Г.Л.Рытов).....   | 71 |

|  |            |
|--|------------|
| 3.1. Генетические механизмы разнообразия антител и рецепторов Т-клеток .....                   | 71         |
| 3.2. Антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка В- и Т-лимфоцитов .....             | 75         |
| 3.3. Главный комплекс гистосовместимости .....   | 78         |
| 3.4. Генетический контроль интенсивности иммунного ответа .....                                | 81         |
| <b>4. ЭВОЛЮЦИЯ ИММУНИТЕТА (М.М.Серых) .....</b>  | <b>84</b>  |
| 4.1. Филогенез иммунного ответа .....  | 84         |
| 4.2. Онтогенез иммунного ответа .....  | 86         |
| <b>5. ОСНОВНЫЕ ФЕНОМЕНЫ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА (А.М.Петров, М.М.Серых) .....</b> | <b>91</b>  |
| 5.1. Аллергия и ее виды .....  | 91         |
| 5.1.1. Гиперчувствительность немедленного типа.....  | 92         |
| 5.1.2. Гиперчувствительность замедленного типа.....  | 93         |
| 5.2. Трансплантационный иммунитет .....  | 98         |
| 5.2.1. Генетические законы совместимости тканей .....  | 99         |
| 5.2.2. Иммунологическая природа отторжения .....   | 101        |
| 5.2.3. Некоторые феномены трансплантационного иммунитета .....                                 | 103        |
| 5.2.3.1. <i>Феномены усиления роста трансплантата и аллогенной ингибиции</i> .....             | 103        |
| 5.2.3.2. <i>Реакция «трансплантат против хозяина»</i> .....                                    | 104        |
| 5.2.4. Трансплантация эмбрионов .....  | 105        |
| 5.3. Иммунологическая толерантность .....  | 110        |
| 5.3.1. Механизмы формирования иммунологической толерантности .....                             | 110        |
| 5.3.2. Условия формирования иммунологической толерантности .....                               | 113        |
| 5.3.3. Отмена толерантности .....  | 115        |
| 5.4. Противоопухолевый иммунитет .....   | 116        |
| <b>6. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ (А.М.Петров, М.М.Серых) ...</b>                                  | <b>121</b> |
| 6.1. Иммунологические отношения при оплодотворении .....                                       | 121        |
| 6.2. Иммунологические отношения в системе «мать-плод» .....                                    | 126        |
| 6.3. Особенности иммунитета материнского организма при беременности .....                      | 131        |
| <b>7. ИММУНОДЕФИЦИТЫ (М.М.Серых) .....</b>   | <b>134</b> |
| 7.1. Врожденные (первичные) иммунодефициты .....   | 134        |
| 7.2. Приобретенные (вторичные) иммунодефициты .....  | 135        |
| 7.2.1. Физиологические иммунодефициты .....  | 135        |
| 7.2.2. Патологические иммунодефициты .....   | 137        |
| 7.2.2.1. <i>Вирусные иммунодефициты</i> .....  | 138        |

|  |            |
|--|------------|
| 7.2.2.2. Стрессовые иммунодефициты .....                                   | 143        |
| 7.2.2.3. Экологические иммунодефициты .....                                | 144        |
| <b>8. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ (С.В.Симак) .....</b>                      | <b>146</b> |
| <b>9. РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА (М.М.Серых) .....</b>                     | <b>156</b> |
| 9.1. Внутрисистемная иммунная регуляция .....                              | 156        |
| 9.2. Взаимосвязь иммунной, эндокринной и нервной систем<br>регуляции ..... | 160        |
| 9.3. Пути повышения резистентности человека и животных .....               | 162        |
| <b>СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ .....</b>                                 | <b>166</b> |
| <b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....</b>                                      | <b>170</b> |