

ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ

Институт ветеринарной медицины и биотехнологии

Кафедра эпизоотологии и микробиологии

Ветеринарная иммунология

Краткий курс лекций

Новосибирск 2023

УДК 619:612.017(07)

ББК 48.47,я7

К 786

Составитель к.б.н, доц. О.А.Колганова

Рецензент Зав. лаб.лейкоза ИЭВСиДВ СФНЦА РАН,

с.н.с.,к.в.н , Агаркова Т.А.

Ветеринарная иммунология. Краткий курс лекций. Новосиб.
гос.аграрный ун-т; сост. О.А.Колганова- Новосибирск, 2023 -100с.

Краткий курс лекций по ветеринарной иммунологии представляет собой лекционный материал в котором отображены основные моменты развития иммунологии: история возникновения и основные открытия в иммунологии; механизмы иммунной защиты организма; дано описания и классификация антигенов и антител; доступно описана теория иммуногенеза; подробно описана характеристика органов иммунной системы. Материал доступен для студентов и дает возможность к дальнейшему изучению этого предмета.

Лекционный материал предназначен для студентов очного и заочного отделения факультета ветеринарной медицины.

Работа утверждена и рекомендована к изданию учебно-методическим советом ИВМиБ НГАУ протокол № 3 от 17.04. 2023г.

Содержание

1.История возникновения и основные открытия в иммунологии.....	4
2.Механизмы иммунной защиты.....	20
3.Антигены, антитела.....	28
4.Изучение иммунитета. Классификация видов иммунитета.....	42
5.Теория иммуногенеза. Органы иммунной системы.....	48
6.Иммунокомпетентные клетки.....	64
7.Специфическая иммунопрофилактика (вакцины, иммунные сыворотки, фаги).....	78
8.Иммунодиагностика.....	96

Ключевые слова: ветеринарная иммунология, антигены, антитела, органы иммунной системы

Лекция №1

Тема: История возникновения и основные открытия в иммунологии

Иммунология – наука об иммунитете – изучает генетические, молекулярные и клеточные механизмы реагирования организма на чужеродные субстанции, именуемые антигенами. Это могут быть микроорганизмы, чужеродные в генетическом отношении клетки или ткани; продукты жизнедеятельности чужеродных клеток – белки, полисахариды, нуклеотиды и др.

В более широком смысле **иммунология** – наука о защитных свойствах организма, его иммунитете. Изучает общебиологические основы иммунитета, его происхождение и эволюцию (иммунобиология), генетическую обусловленность его факторов, внутривидовое разнообразие и наследование тканевых антигенов (иммуногенетика), химическое строение и свойства антител и антигенов и закономерности их взаимодействия (иммунохимия). Практическая (клиническая) иммунология, или иммунопатология, использует иммунологические реакции для профилактики, диагностики и лечения ряда заболеваний. Возникновение иммунологии как самостоятельной науки связано с именами Л. Пастера, П. Эрлиха, И.И. Мечникова.

Иммунология изучает:

1. Строение иммунной системы;

2. Закономерности и механизмы развития иммунных реакций;
3. Механизмы контроля и регуляции иммунных реакций;
4. Болезни иммунной системы и её дисфункции;
5. Условия и закономерности развития иммунопатологических реакций и способы их коррекции;
6. Возможность использования резервов и механизмов иммунной системы в борьбе с инфекционными и неинфекционными заболеваниями;
7. Иммунологические проблемы трансплантации органов и тканей.

У истоков иммунологии лежат наблюдения древних народов. В Египте и в Греции было известно, что люди не болеют чумой повторно и поэтому переболевших привлекали к уходу за больными. Несколько веков назад в Турции, на Ближнем Востоке, в Китае для профилактики оспы втирали в кожу или слизистые оболочки носа гной из подсохших оспенных гнойников. Такое инфицирование обычно вызывало заболевание оспой в легкой форме и создавало невосприимчивость к повторному заражению. Этот метод профилактики оспы получил название вариоляции. Однако позже выяснилось, что этот метод далеко не безопасен, так как иногда приводит к заболеванию оспой в тяжелой форме и к смерти.

Самые ранние памятники древних культур свидетельствуют о том, что уже в начале своего развития человечество встретилось с опустошающими последствиями эпидемий. Болезнь рассматривалась как наказание за преступление, а действительная природа различных эпидемий и связь между ними оставалась неизвестной, хотя внимательные очевидцы не могли не заметить, что новая волна болезни часто шадит тех людей, которые уже перенесли эту болезнь прежде. Это явление прекрасно описал в 430 г до н.э. историк Фукидит: «Больше всего страдание и смерть шадят тех, кто уже оправился от болезни. Они знакомы с болезнью и не боятся ее, ибо знают, что

чума никогда не поражает человека дважды, по крайней мере смертельно».

Тысячу лет спустя историк Прокопий писал о чуме: «Чума вернулась и тех, кто прежде был поражен ею, она не коснулась вовсе».

Со временем устойчивость к повторному заражению стали обозначать словом иммунитет, от латинского слова *immunitas*.

Таким образом с древних времен складывалось представление о «приобретенном иммунитете». Но только в последнее тысячелетие стали появляться теории, которые стремились объяснить приобретенный иммунитет. Натуральная оспа была одной из болезней, которая раньше других была определена клинически, а вызываемый ею пожизненный иммунитет трудно не заметить. Поэтому вполне естественно, что наиболее ранние теории иммунитета были сформулированы в связи с этим заболеванием. Первое четкое описание оспы дал мусульманский врач Радес в X в.

В XI в. Авиценна предложил другую интересную теорию приобретенного иммунитета, которая 500 лет спустя была развита итальянским врачом Д.Фракастро в его книге «О заразе» 1546 г. Фракастро утверждал, что болезни вызываются мелкими семенами и передаются от человека к человеку и причем каждый обладает сродством к определенному виду растений, животным, определенному органу тела. Фракастро полагал, что его теория объясняет приобретенный иммунитет и к другим инфекционным заболеваниям. Огромное значение в развитии иммунологии играло введение прививок, т.е. инокуляция материала от пораженного оспой больного. Применение их в качестве профилактического средства в начале 18-го в. снова вызвало интерес к природе и механизмам приобретенного иммунитета. В народной медицине многих племен Азии, Африки и Европы

корки из пустул от больных применяли достаточно широко. Китайцы рекомендовали вдвухать материал через трубку в нос; в других местах делали надрез на коже.

В Англии в 1722 г принцы Уэльские позволили сделать инокуляцию своим детям.

В 1798 г Эдуард Дженнер опубликовал свое сообщение о более безопасной и еще более эффективной противооспенной вакцине, полученной из пустул при коровьей оспе. Эта вакцина завоевала мир, но Дженнер никогда не делал попытки объяснить, почему эта вакцина создает иммунитет, он не сумел сформулировать никаких общих принципов создания иммунитета против любых других инфекций.

В 70-х годах 19 в все большее распространение стала получать теория развития микробов как возбудителя болезней и благодаря работам Л.Пастера, Р.Коха и др. были установлены возбудители многих заболеваний и определен способ их действия. В 1880 г Пастер показал, что с помощью ослабленного (аттенуированного) штамма куриной холеры можно создать приобретенный иммунитет к этому заболеванию.

Вскоре Теобальд Смит показал, что вакциной могут служить и убитые микробы, а Эмиль Беринг обнаружил, что даже надосадочные жидкости из бульонных культур возбудителей дифтерии и столбняка могут вызывать иммунитет.

На заседании Парижской Академии наук в 1886г. Л. Пастер высказал гениальную мысль о возможности защиты от инфекции путем введения ослабленных микроорганизмов. В 1887 г. разработанной им вакциной Л. Пастер впервые спас от бешенства мальчика, укушенного бешеной собакой.

Луи Пастер впервые сформулировал основные принципы создания вакцин из микробов и разработал способ создания иммунитета к инфекционным заболеваниям путем активной иммунизации.

В развитие теории иммунитета наибольший вклад внесли И. И. Мечников – основоположник клеточной теории иммунитета и П. Эрлих – создатель гуморальной теории иммунитета.

Развитию иммунологии как науки в значительной мере способствовали исследования И. И. Мечникова. По образованию И. И. Мечников был зоологом, работал в Одессе, затем в Италии и во Франции, в институте Пастера. Работая в Италии, он проводил эксперименты с личинками морских звезд, которым вводил шипы розы. И. И. Мечников обнаружил, что у личинок морской звезды и других морских беспозвоночных имеются мобильные клетки, способные поглощать инородные тела.

Он наблюдал, что вокруг шипов скапливаются подвижные клетки, обволакивающие и захватывающие их. Эти мобильные клетки были названы им фагоцитами, а процесс поглощения чужеродных частиц – фагоцитозом. Таким образом И. И. Мечников разработал фагоцитарную теорию иммунитета, согласно которой освобождение организма от микробов происходит при помощи фагоцитов.

В 1884 г. И. И. Мечниковым впервые было сформулировано положение о том, что основную роль в защите организма от инфекций играют фагоцитирующие клетки. И. Мечников также впервые ввел понятие "клеточный иммунитет".

Второе направление в развитии иммунологии представлял немецкий ученый П. Эрлих. Он считал, что основным защитным механизмом от инфекции являются гуморальные факторы сыворотки крови - антитела. К

концу XIX века выяснилось, что эти две точки зрения не исключают, а взаимно дополняют друг друга. В 1908 году за развитие учения об иммунитете И. И. Мечников и П. Эрлих были удостоены Нобелевской премии.

Пауль Эрлих внес наибольший вклад в развитие гуморальной теории иммунитета. Он считал, что защиту организма от инфекций обеспечивают гуморальные факторы сыворотки. Ученый впервые показал, что антисыворотки можно получать не только к бактериям и их токсинам, а и к ядам немикробного происхождения и чужеродным белкам. П. Эрлих впервые объяснил механизм образования антител в сформулированной им теории "боковых цепей".

Последние два десятилетия XIX века ознаменовались выдающимися открытиями в области медицинской микробиологии и иммунологии. Были получены антитоксические противостолбнячные и противодифтерийные сыворотки путем иммунизации кроликов дифтерийным и столбнячным токсином. Так, впервые в медицинской практике, появилось эффективное средство для лечения и профилактики дифтерии и столбняка. В 1902 году за это открытие Беринг был удостоен Нобелевской премии.

В 1885 году Бухнер и сотрудники установили, что в свежей сыворотке крови микробы не размножаются, то есть она обладает бактериостатическим и бактерицидным свойствами. Вещество, содержащееся в сыворотке, при ее нагревании и длительном хранении разрушалось. В дальнейшем Эрлих назвал это вещество комплементом.

Бельгийский ученый Ж. Борде показал, что бактерицидные свойства сыворотки определяются не только комплементом, но и специфическими антителами.

В 1896 году Грубер и Дурхем установили, что при иммунизации животных различными микробами в сыворотке образуются антитела, которые вызывают склеивание (агглютинацию) этих микробов. Эти открытия расширили представление о механизмах антибактериальной защиты и позволили применить реакцию агглютинации для практических целей. Уже в 1895 году Видадь применил реакцию агглютинации для диагностики брюшного тифа. Несколько позже были разработаны серологические методы диагностики туляремии, бруцеллеза, сифилиса и многих других заболеваний, которые широко применяются в клинике инфекционных болезней и в настоящее время.

В 1897 году Крауз обнаружил, что кроме агглютининов, при иммунизации животных микробами образуются и преципитины, которые соединяются не только с микробными клетками, но и с продуктами их метаболизма. В результате образуются нерастворимые иммунные комплексы, которые выпадают в осадок.

В 1899 году Эрлих и Моргенрот установили, что эритроциты адсорбируют на своей поверхности специфические антитела и при добавлении к ним комплемента лизируются. Этот факт имел важное значение для понимания механизма реакции антиген-антитело.

Итак, иммунология как наука зародилась со времен Пастера, включая нерушимый пастеровский метод создания вакцин для иммунизации.

В 1882 г была получена вакцина против рожи свиней, чумы и др.

В 1899 г Борде и Ф.Чистович установили, что не только микроорганизмы стимулируют выработку антител. Если кроликам ввести эритроциты барана или чужеродную сыворотку, то против них тоже вырабатываются антитела. Этот факт послужил отправной точкой к изучению

тканевых антигенов животных разных видов, т.е. к возникновению неинфекционной иммунологии. Вещества, стимулирующие выработку антител, получили название антигенов.

В 1900 г К.Ландштейнер обнаружил 4 группы крови человека. Таким образом, возникла новая ветвь иммунологии, изучающая иммунологические различия организмов в пределах одного вида – учение о тканевых изоантигенах.

В этот период были заложены основы серодиагностики инфекционных болезней, разработана чувствительная и точная реакция связывания комплемента (Борде, Жангу, 1901; Вассерман, 1906).

Начало XX века ознаменовалось открытием, превратившим иммунологию из эмпирической науки в фундаментальную, и заложившим основу развития неинфекционной иммунологии. В 1902 г. австрийский ученый К. Ландштейнер разработал метод конъюгации гаптен с носителями. Это открыло принципиально новые возможности для исследования антигенной структуры веществ и процессов синтеза антител. Ландштейнер открыл изоантигены эритроцитов человека системы АВО и группы крови. Стало понятным, что существует неоднородность антигенной структуры разных организмов (антигенная индивидуальность), и что иммунитет - биологическое явление, которое имеет прямое отношение к эволюции.

В 1902 г. французские ученые Рише и Портье открыли явление анафилаксии, на основе которого в последующем создано учение об аллергии.

В 1923 г. Глени и Рамон обнаружили возможность превращения бактериальных экзотоксинов под влиянием формалина в нетоксичные

вещества - анатоксины, обладающие антигенными свойствами. Это позволило использовать анатоксины в качестве вакцинных препаратов.

Серологические методы исследования находят применение еще в одном направлении - для классификации бактерий. Используя антипневмококковые сыворотки, Гриффит в 1928 г. разделил пневмококки на 4 типа, а Ленсфильд с помощью антисывороток против группоспецифических антигенов, классифицировала все стрептококки на 17 серологических групп. По антигенным свойствам классифицированы уже многие виды бактерий и вирусов.

В 1953 г. возникло новое направление в иммунологии – учение об иммунологической толерантности. Толерантность открыли независимо друг от друга П.Медовар и М.Гашек. **Иммунологическая толерантность** – это распознавание чужого и специфическая терпимость к нему, тогда как иммунитет – распознаваемость чужого и нетерпимость к нему.

Исходя из идеи, высказанной в 1949 г. Бернетом и в дальнейшем развитой в гипотезе Ерне о том, что способность различить собственные и чужеродные антигены не является врожденной, а формируется в эмбриональном и постнатальном периодах, Медавар с сотрудниками в начале шестидесятых годов получили толерантность к кожным трансплантатам у мышей. Толерантность у половозрелых мышей к кожным трансплантатам доноров возникала, если им в эмбриональном периоде вводили лимфоидные клетки доноров. Такие реципиенты, став половозрелыми, не отторгали кожные трансплантаты доноров той же генетической линии. За это открытие Бернету и Медавару в 1960 г. присуждена Нобелевская премия.

Резкий подъем интереса к иммунологии связан с созданием в 1959 г. клонально-селекционной теории иммунитета Ф. Бернетом исследователем,

внесшим огромный вклад в развитие иммунологии. Согласно этой теории, система иммунитета осуществляет надзор за постоянством клеточного состава организма и уничтожением мутантных клеток. Клонально-селекционная теория Бернета явилась базой для построения новых гипотез и предположений.

В исследованиях Л. А. Зильбера и его сотрудников, выполненных в 1951-1956 гг., была создана вирусно-иммунологическая теория происхождения рака, по которой провирус, интегрированный в геном клетки, вызывает ее превращение в раковую клетку.

В 1959 г. английский ученый Р. Портер изучил молекулярную структуру антител и показал, что молекула гамма-глобулина состоит из двух легких и двух тяжелых полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями.

В дальнейшем была выяснена молекулярная структура антител, установлена последовательность аминокислот в легких и тяжелых цепях, иммуноглобулины разделены на классы и подклассы, получены важные данные об их физико-химических и биологических свойствах. За исследования по молекулярной структуре антител Р. Портеру и американскому ученому Д. Эдельману в 1972 г. присуждена Нобелевская премия.

Еще в 30-е годы А. Комза обнаружил, что удаление тимуса приводит к нарушению иммунитета. Однако истинное значение этого органа было выяснено после того, как в 1961 г. австралийский ученый Дж. Миллер произвел неонатальную тимэктомию у мышей, после которой развивался специфический синдром иммунологической недостаточности, в первую очередь, клеточного иммунитета. Многочисленные исследования показали, что тимус - центральный орган иммунитета. Интерес к тимусу особенно

резко возрос после открытия в 70-х годах его гормонов, а также Т - и В-лимфоцитов.

В 1945-1955 гг. опубликован ряд работ, в которых было показано, что при удалении у птиц лимфопитеталиального органа, именуемого сумкой Фабрициуса, снижается способность вырабатывать антитела. Таким образом, выяснилось, что существует две части иммунной системы - тимусзависимая, отвечающая за реакции клеточного иммунитета, и зависимая от сумки Фабрициуса, влияющая на синтез антител. Дж. Миллер и английский исследователь Г. Кламан в 70-е годы впервые показали, что в иммунологических реакциях клетки этих двух систем вступают в кооперативное взаимодействие между собой. Изучение клеточных коопераций является одним из центральных направлений современной иммунологии.

В 1948 г. А. Фагреус установила, что антитела синтезируют плазматические клетки, а Дж. Гоуенс путем переноса лимфоцитов в 1959 г. доказал роль лимфоцитов в иммунном ответе.

В 1956 г. Жан Доссе с сотрудниками открыли систему антигенов гистосовместимости HLA у человека, что позволило производить типирование тканей.

Мак Деввит в 1965 г. доказал, что гены иммунологической реактивности (Ig-гены), от которых зависит способность реагировать на чужеродные антигены, принадлежат к главному комплексу гистосовместимости. В 1974 г. П. Цинкернагель и Р. Догерти показали, что антигены главного комплекса гистосовместимости являются объектом первичного иммунологического распознавания в реакциях Т-лимфоцитов на различные антигены.

Важное значение для понимания механизмов регуляции деятельности иммунокомпетентных клеток и их взаимодействий со вспомогательными клетками имело открытие в 1969 г. Д. Дюмондом лимфокинов, продуцируемых лимфоцитами, и создание Н. Ерне в 1974 г. теории иммунорегуляторной сети «идиотип-антиидиотип».

Огромное значение для развития иммунологии, наряду с полученными фундаментальными данными, имели новые методы исследований. К ним относятся методы культивирования лимфоцитов (П. Новелл), количественного определения антителообразующих клеток (Н. Ерне, А. Нордин), колониеобразующих клеток (Мак Кулloch), методы культивирования лимфоидных клеток (Т. Мейкинодан), обнаружения рецепторов на мембранах лимфоцитов. Возможности использования иммунологических методов исследований и повышение их чувствительности значительно увеличилось в связи с внедрением в практику радиоиммунологического метода. За разработку этого метода американской исследовательнице Р. Ялоу в 1978 г. присуждена Нобелевская премия.

На развитие иммунологии, генетики и общей биологии оказала важное воздействие гипотеза, высказанная в 1965 г. В. Дрейером и Дж. Беннетом, о том, что легкая цепь иммуноглобулинов кодируется не одним, а двумя разными генами. До этого общепринятой была гипотеза Ф. Жакоба и Ж. Моно, согласно которой синтез каждой молекулы белка кодируется отдельным геном.

Очередным этапом развития иммунологии явилось изучение субпопуляций лимфоцитов и гормонов тимуса, оказывающих как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на иммунный процесс.

Достижения иммунологии подтвердили идею Бернета о том, что иммунитет - явление гомеостатического порядка и по своей природе направлено, в первую очередь, против клеток-мутантов и аутоантигенов, появляющихся в организме, а антимикробное действие - частное проявление иммунитета. Таким образом, инфекционная иммунология, долгое время развивающаяся как одно из направлений микробиологии, явилась базой возникновения новой области научных знаний - неинфекционной иммунологии.

Главной задачей современной иммунологии является выявление биологических механизмов иммуногенеза на клеточном и молекулярном уровнях. Исследуются структура и функции лимфоидных клеток, свойства и характер физико-химических процессов, протекающих на их мембранах, в цитоплазме и органоидах. В результате этих исследований сегодня иммунология близко подошла к познанию интимных механизмов распознавания, синтеза антител, их структуры и функций. Значительные успехи достигнуты в изучении рецепторов Т-лимфоцитов, клеточных коопераций и механизмов клеточных иммунных реакций.

Развитие иммунологии привело к выделению в ней ряда самостоятельных направлений: общей иммунологии, иммунотолерантности, иммунохимии, иммуноморфологии, иммуногенетики, иммунологии опухолей, трансплантационной иммунологии, иммунологии эмбриогенеза, аутоиммунных процессов, радиоиммунной иммунологии, аллергии, иммунобиотехнологии, экологической иммунологии

В 1962 г возникло еще одно направление при изучении эмбрионального развития и антигенного становления в процессе онтогенеза. О.Вязов показал появление на определенных этапах развития стадиоспецифических антигенов и их участие в формообразовательных процессах.

Новую струю в это направление внес Ф.Бернет (1964), определив значение иммунологических механизмов для поддержания целостности организма. Возникло учение об иммунодефицитах и зародилось представление о противоопухолевом иммунитете.

Крупнейшим обобщением 70-х годов 20 в. явилось выделение в иммунной системе двух независимых, но совместно функционирующих клеточных популяций: тимус зависимой (Т-лимфоциты) и не зависящей в своем развитии от вилочковой железы (В-лимфоциты).

Иммунология как самостоятельная научная дисциплина обладает собственной терминологией и специфическими методами исследования. В мире издаётся более 50 журналов, посвящённых вопросам иммунологии. Все иммунологи в своих странах объединены в общества иммунологов, которые, в свою очередь, объединены в международный союз иммунологических обществ.

Разрабатывается новое направление получения антител не путем иммунизации животных — продуцентов, а вне организма, с помощью клеточных гибридов, получаемых от слияния продуцирующих антитела лимфоцитов иммунных животных с быстро размножающимися миеломными штаммами. Образовавшаяся гибридома обладает антителобразующей функцией и способностью безграничного размножения.

Не менее перспективно направление современной иммунологии — фенотипическая коррекция. С ее помощью можно добиться высокого иммунного ответа от генетически низко реагирующих линий животных (Р.Петров, 1983). Предусматривается конструирование вакцин, заменяющих функцию Т-лимфоцитов.

С момента возникновения иммунология тесно взаимодействовала с другими науками: генетикой, физиологией, биохимией, цитологией. За

последние годы она стала обширной, самостоятельной фундаментальной биологической наукой. Медицинская иммунология практически решает большинство вопросов диагностики и лечения болезней и в этом отношении занимает центральное место в медицине.

Иммунология развивается очень быстрыми темпами, особенно на стыках с химией, генетикой, физиологией, радиобиологией и др. отраслями биологии и медицины. Иммунология состоит из ряда более или менее четко определившихся направлений, перечисленных ниже.

Иммуноморфология изучает анатомию, гистологию и цитологию иммунной системы организма. В ней используются гистологические и цитологические методы исследования, культивирование клеток вне организма, световая, флуоресцентная и электронная микроскопия, автордиография и др. В последние годы весь процесс первичного иммунного ответа лимфоидных клеток удалось воспроизвести в пробирке. Установлено, что специфический иммунный ответ, а отчасти и естественная устойчивость организма обеспечиваются функцией его лимфоидной системы и рассеянных по всем тканям фагоцитирующих клеток.

Сравнительная иммунология изучает иммунный ответ у разных видов животных. Эволюционное толкование явлений иммунитета помогает выяснить их механизмы.

Физиология иммунных реакций изучает механизмы, с помощью которых организм обнаруживает и удаляет «чужое» — вещества, не являющиеся нормальными компонентами его собственных тканей: мёртвые и злокачественно перерожденные клетки, собственные поврежденные молекулы, чужеродные клетки и молекулы, бактерии, вирусы, простейшие, гельминты и их яды и т. п.

Иммунопатология изучает не только чрезмерные или повреждающие организм иммунные реакции, но и заболевания, сопровождающиеся дефектами иммунной системы: наследственные и приобретённые агаммаглобулинемии и иммуноглобулинопатии при опухолях лимфо-ретикулярной ткани, при нефрозах, после применения цитостатических лекарственных препаратов и после облучения. В иммунопатологии особое внимание уделяется методам торможения и стимуляции иммунного ответа.

В последние годы интенсивно изучаются реакции организма на клетки и макромолекулы индивидуумов того же или другого вида. Эту отрасль называют **неинфекционной** иммунологией. Каждый многоклеточный организм обладает некоторыми уникальными, неповторимыми особенностями строения белков и клеточных мембран. Отличие одного индивидуума от другого обусловлено генетическими механизмами. Именно по этой причине введённые в организм извне клетки и молекулы распознаются как чужеродные и вызывают комплекс иммунных реакций, направленных на их удаление. Поэтому, несмотря на самую совершенную хирургическую технику, пересаженные органы и ткани обычно отторгаются, будучи не в состоянии преодолеть барьер тканевой несовместимости; её изучением занимается **трансплантационная** иммунология. Другой раздел неинфекционной иммунологии. — **иммунология опухолей** — изучает опухолевые антигены и механизмы распознавания и удаления злокачественно перерожденных клеток. В круг проблем неинфекционной И. входит также разработка способов создания специфической иммунологической толерантности, которые в будущем позволят сделать трансплантацию органов практически применяемым методом лечения всевозможных заболеваний. Получаемые иммунологией данные служат основой для развития прикладной, клинической иммунологии и таких её основных направлений, как: иммунопрофилактика, иммунотерапия, иммунодиагностика.

Иммунологические методы исследования широко используются для тонкого анализа в разнообразных отраслях медицины (гематологии, акушерстве, дерматологии и пр.), биологии (в биохимии, эмбриологии, генетике и антропологии), в ветеринарии.

Лекция № 2

Тема: Механизмы иммунной защиты

Сначала организм нейтрализует чужеродную субстанцию (антиген), вырабатывая активные клетки, фагоциты, захватывающие и переваривающие антиген. Это клеточный иммунитет, ведущая роль в выработке которого принадлежит вилочковой железе. Существует еще гуморальный иммунитет: антиген уничтожается путем выработки специальных химически активных молекул, антител, которые нейтрализуют его. Роль антител выполняют иммуноглобулины крови (совокупность сывороточных белков). Есть и другие механизмы иммунитета, направленные на защиту от любого антигена, это неспецифический иммунитет: кожа и слизистые непроницаемы для большинства микроорганизмов, в жидкостях организма есть специальные ферменты, разрушающие микроорганизмы, клетка, зараженная вирусом, вырабатывает противовирусный белок - интерферон и т.д.

Все системы, кроме лимфоидной, участвуют в реакциях иммунитета неспецифично. Функции системы иммунитета регулируются нервной и эндокринной системами организма. С другой стороны, системы иммунитета влияют на функции этих систем.

В результате эволюции у позвоночных во взаимоотношениях с микроорганизмами возникли многочисленные механизмы защиты.

Некоторые из них **конститутивны**: они существуют у хозяина, не подвергая его никакому воздействию, и являются наследственными. Другие механизмы **индуцибельны**, они возникают у животных, подвергшихся воздействию болезнетворных микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности.

Основные конститутивные механизмы, с которыми сталкивается микроорганизм – это кожные и слизистые барьеры, фагоцитоз, антимикробные вещества в тканях и жидкостях организма, воспаление, лихорадка. Эти факторы обладают широким диапазоном противомикробного действия и носят название факторов неспецифической резистентности. Они вырабатывались у животных в процессе эволюционного развития и существуют в организме в готовом виде с самых ранних этапов онтогенеза.

Условно эти барьеры можно разделить на 3 вида: кожно-слизистый, лимфатический и кровеносный.

Кожно-слизистые барьеры выдерживают первую атаку микроба-агрессора. Неповрежденные кожа и слизистые оболочки не только механическая преграда, но и стерилизующий фактор в отношении многих микроорганизмов. Кожа и слизистые оболочки покрыты слоем эпителиальных, постоянно обновляющихся клеток, преграждающих путь микроорганизмам. Чистая кожа относительно быстро справляется с некоторыми видами бактерий. Бактерицидное действие кожи связывают с веществами, выделяемыми потовыми и сальными железами, а также содержащимися в коже кислотами, которые способствуют элиминации патогенных микроорганизмов.

Выраженными барьерными свойствами обладают также конъюктива, слизистая оболочка носа. Слизистые оболочки также являются защитным барьером организма в отношении микробов, причём эта защита обусловлена

не только механическими функциями. Высокая кислотность желудочного сока, а также наличие в нём слюны, обладающей бактерицидными свойствами, препятствуют размножению бактерий. Слизистая оболочка кишечника, содержащего громадное количество бактерий, обладает резко выраженными бактерицидными свойствами. Бактерицидное действие отделяемого слизистых оболочек связано также с наличием в этом отделяемом особого вещества – лизоцима.

Лизоцим содержится в слезах, мокроте, слюне, плазме и сыворотке крови, лейкоцитах, в курином белке, в икре рыб. В наибольшей концентрации лизоцим найден в слезах и хрящах. Лизоцим не был обнаружен в спинномозговой жидкости, в мозгу, кале и поте. Лизоцим растворяет не только живых, но и мёртвых микробов. Кроме сапрофитов, он действует и на некоторых патогенных микробов (гонококк, сибиреязвенную бациллу), несколько подавляя их рост и вызывая частичное растворение. Лизоцим не оказывает какого-либо действия на изученные в этом отношении вирусы. Наиболее показательной является роль лизоцима в иммунитете роговицы, а также полостей рта, глотки и носа.

Лизоцим – белковое вещество, фермент с мурамидазной активностью, расщепляет клеточную стенку микробной клетки. Синтезируется микро- и макрофагами, насыщает все биологические жидкости организма. Лизоцим помимо прямой антибактериальной активности обладает свойством стимуляции фагоцитоза. Исчезновение лизоцима в молоке, как правило, говорит о скрытой форме мастита. Лизоцим был открыт А.Флеммингом в 1922 г.

Роговица – ткань, крайне чувствительная к инфекции, непосредственно соприкасается с громадным количеством микробов воздуха, в том числе и с такими, которые могут вызвать в ней нагноения (стафилококки,

пневмококки). Однако эти заболевания роговицы сравнительно редки, что можно объяснить высокой бактерицидностью слёз, постоянно омывающих роговицу, и содержанием в них лизоцима.

Слюна. Благодаря высокому содержанию лизоцима в слюне необычно быстро заживают всякие раны во рту. Если бы такая же раневая поверхность, какая возникает, например, при экстракции зуба, была в какой-либо другой области организма, заражение было бы не минуемо. Однако во рту, несмотря на наличие в нём громадного количества микробов, этого не происходит. Бактерицидность слюны делает понятным распространённый у всех животных инстинкт вылизывания языком. Таким вылизыванием достигается не только механическое удаление инфекта, но и внесение в рану бактерицидного агента. При этом к внесённым в рану микробам из полости рта животные оказываются менее восприимчивыми, чем к постороннему инфекту. Этим же объясняется легкая заживляемость ран в ротовой полости.

Слюна – первый секрет, обрабатывающий пищевые вещества, а также микрофлору поступающую в ротовую полость. При некоторых вирусных заболеваниях (ящур, чума крупного рогатого скота, бешенство) выделяется большое количество слюны, что ведет к освобождению инфицированного организма от возбудителя.

Околоушная железа - самые большие слюнные железы. Выводной проток каждой из них открывается в преддверии полости рта и имеет клапаны и терминальные сифоны, регулирующие выведение слюны. Они выделяют в полость рта серозный секрет. Его количество зависит от состояния организма, вида и запаха пищи, характера раздражения рецепторов полости рта. Клетки околоушной железы также выводят из организма различные лекарственные вещества, токсины и др.

Поднижнечелюстная слюнная железа (glandulasubmandibularis) выделяет серозно-слизистый секрет. Выводной проток открывается на подъязычном сосочке. Поднижнечелюстные слюнные железы иннервируются веточками поднижнечелюстного нервного узла.

Подъязычная слюнная железа (glandulasublingualis) является смешанной и выделяет серозно-слизистый секрет. Выводной проток открывается на подъязычном сосочке.

Желудочный сок также оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на ряд патогенных микроорганизмов. Однако в содержимом желудка выживают микобактерии и многие другие спорообразующие микроорганизмы.

Пищеварительный сок, выделяемый слизистой оболочкой желудка, в области дна и тела желудка локализуются кислотопродуцирующие железы, которые занимают примерно 80% поверхности слизистой оболочки желудка. Они представляют собой углубления слизистой (желудочные ямки), которые образованы тремя типами клеток: главные клетки продуцируют протеолитические ферменты пепсиногены, обкладочные (париетальные) - соляную кислоту и добавочные (мукоидные) - слизь и бикарбонаты. В области вентрального отдела располагаются железы, которые вырабатывают слизистый секрет.

Желчь бактериостатична для пастерелл, сибиреязвенной палочки, но в отношении кишечной палочки она бессильна. Желчь обладает разрушающим действием в отношении вирусов чумы крупного рогатого скота, инфекционной анемии и др.

Если болезнетворные микроорганизмы преодолели кожные и слизистые барьеры, то начинается массивное проникновение их в ткани. В

инфицированный участок быстро пребывает огромная масса фагоцитов и создается защитный вал вокруг микроорганизмов. Возникает местный воспалительный процесс. И.Мечников первый указал на защитную роль воспаления. Важнейшим защитным средством при этом является фагоцитоз. Местный воспалительный очаг ограничивает распространение бактерий в соседние ткани и кровь.

В норме в организме человека образуется 70-100 мл слизи за сутки. Во время заболевания эта цифра увеличивается до 2 литров. Большая часть слизи уходит на увлажнение вдыхаемого воздуха, а остальная обеспечивает транспорт инородных частиц.

Для бактерий застойный секрет является благоприятной средой обитания. В нем есть вода и питательные вещества, что способствует бурному росту микроорганизмов.

Лимфатические барьеры. При дальнейшем продвижении в ткани и кровь микробы встречают новый барьер – лимфатическую систему.

При искусственном заражении животных в ближайшие минуты и часы введенные под кожу патогенные бактерии можно обнаружить в большой концентрации в ближайшем лимфатическом узле. Лимфоузлы, расположенные по ходу лимфатических сосудов, играют роль своеобразных фильтров, которые задерживают микроорганизмы и другие нерастворимые частицы. Лимфоузлы являются важнейшей частью лимфоидной ткани, признанной органом иммунитета. Если возбудитель внедряется в организм через глотку, то первым лимфатическим барьером у него на пути будут узлы окологлоточного лимфатического кольца. Выраженную реакцию подчелюстных и ближайших лимфоузлов отмечают при мыте, сапе лошадей, сибирской язве и др. болезнях.

Бактерицидные свойства молока были подробно изучены Уилсоном и Розенблумом (1952). Особый фактор, названный лактенином, бактерицидный в отношении гемолитического стрептококка, был найден в молоке людей, коров и овец. Лактенин сохраняется при пастеризации, но разрушается при t 800 и выше.

Все эти малоисследованные вещества (лактенин, полипептид и др.) не являются бактерицидными в прямом смысле этого слова, убивающими бактериальную клетку путём деструкции её протоплазмы. Они подавляют размножение микробов, по-видимому, воздействуя на их обмен, подобно антибиотикам.

Кровяной барьер

Бактериостатическое действие связано с наличием в крови нормальных антител, обладающих способностью растворять клетки бактерий - бактериолизины.

а) Клеточная защита: в 1886 г Высокович установил любопытное явление, если кролику внутривенно ввести взвесь бактерий, то в ближайшее время мы их там не обнаружим. Ключом к открытию этого феномена оказалось учение Мечникова о макрофагах, обладающих выраженной фагоцитарной активностью («пожирать» попавшие в кровь микроорганизмы). Последователи ученого установили наличие в организме совокупность клеточных элементов, разбросанных в различных тканях и органах способных поглощать и перерабатывать чуждые для организма плотные частицы и микроорганизмы. Это единоедействующая совокупность клеток (макрофагов) была названа ретикуло-эндотелиальной системой.

Макрофаги осуществляют важнейшую в иммунитете функцию с помощью лизосом цитоплазмы, обладающих набором разнообразных ферментов.

б) Помимо клеточных средств, организм пускает в ход ряд специальных механизмов антимикробного действия. К ним относятся комплемент, пропердин, интерферон, ингибиторы – представляющие собой гуморальные факторы защиты.

Комплемент – составная часть кровяной сыворотки, лимфы и тканевых жидкостей организма, представляющая собой комплекс девяти сывороточных белков. Комплемент активизирует и дополняет действие противобактериальных и противоклеточных антител. Комплемент используется в серологической диагностике многих заболеваний.

Система комплемента — комплекс сложных белков, постоянно присутствующих в крови. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма. Является важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета.

Пропердин – белок, принадлежащий к γ-глобулинам сыворотки крови, термолабилен. Содержит в свежей нормальной сыворотке крови, обладает бактерицидностью, а также способностью нейтрализовать некоторые вирусы.

В крови содержатся и другие антибактериальные вещества: лейкоцины, С-реактивный протеин, эритроин, липиды, плаксины, спермидин, нормальные антитела.

Лейкины и эритроины вырабатываются соответственно из лимфоцитов и эритроцитов, действуют на гр⁺ микроорганизмы. Плаксины из кровяных пластинок. Спермидин находится в почках, селезенке, тимусе.

Нормальные антитела содержатся в крови у всех животных. Они представляют собой глобулин, отличаются высокой реактивностью, фиксируют и нейтрализуют бактерии, распавшиеся клетки, гормоны, ферменты.

Лактоферрин, негиминовый гликопротеид, связывающий два атома трехвалентного железа, конкурирует с микроорганизмами, из-за чего их рост ингибируется. Он отсутствует в сыворотке крови и является специфическим компонентом секрета желез - молочной, слезных, слюнных, а также пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов. Поэтому лактоферрин можно считать фактором местного иммунитета, защищающим от инфекции эпителиальные покровы.

Лекция № 3

Тема: Антигены, антитела

Термин антиген был предложен в 1899 г, исходя из обязательного критерия – чужеродности для воспринимающего его организма.

В современной трактовке:

Антиген – генетически чужеродные вещества и клетки, которые при парентеральном проникновении в организм вызывают иммунный ответ: сенсibilизацию, аллергию, трансформацию клеток, выработку антител или

толерантность и способные реагировать с образованием антител как *in vitro*, так и *in vivo* (в организме).

Антигены - это биополимеры, естественные или синтетические соединения, которые распознаются лимфоидными клетками и способны вызывать иммунный ответ. Последний может проявляться синтезом антител, гиперчувствительностью, иммунологической памятью, иммунологической толерантностью. Из определения следует, что антигены характеризуются двумя взаимосвязанными свойствами: избирательно взаимодействуют со специализированными рецепторами лимфоцитов (антигенная специфичность) и тем самым вызывают синтез антител, и реагируют с ними. Антигенами являются белки, некоторые естественные и синтетические полипептиды, полисахариды и их комплексы с белками, липидами, нуклеиновые кислоты. Таким образом, антигены - это органические вещества микробного, растительного и животного происхождения, а также полученные синтетическим путем.

Антигенами могут быть белки, полисахариды, полипептиды, липополисахариды или нуклеиновые кислоты, а также собственные клетки с измененным генотипом, клетки другого организма, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности.

Антиген вызывает в организме образование антител и реагирует с ними как в живом организме, так и в пробирке.

Антигены, обладающие обоими этими свойствами, названы полноценными (полными). К таким антигенам относят белки животного, растительного и бактериального происхождения. Более изучены полные антигены, извлекаемые из гр- бактерий.

Существует много веществ, которые не вызывают образование антител, а лишь взаимодействуют со специфическими продуктами организма – это **неполноценные (неполные) антигены или гаптены**.

Гаптены могут приобрести свойства полноценных антигенов лишь при условии введения их в организм в комплексе с белком. Типичными гаптенами являются липиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, а также простые вещества, краски, йод, бром и др.

Бактерии содержат следующие антигены:

Соматический О-антиген. Ранее полагали, что О-антиген заключен в содержимом клетки, ее соме, поэтому и называли его соматическим антигеном. Впоследствии оказалось, что этот антиген связан с бактериальной клеточной стенкой. О-антиген грамотрицательных бактерий связан с ЛПС клеточной стенки. Детерминантными группами этого сложного комплексного антигена являются концевые повторяющиеся звенья полисахаридных цепей, присоединенные к ее основной части. Состав сахаров в детерминантных группах, так же как и их число, у разных бактерий неодинаковы. Чаще всего в них содержатся гексозы (галактоза, глюкоза, рамноза и др.), аминсахар (N-ацетилглюкозамин). О-антиген термостабилен: он сохраняется при кипячении в течение 1—2 ч, не разрушается после обработки формалином и этанолом. При иммунизации животных живыми культурами, имеющими жгутики, образуются антитела к О- и Н-антигенам, а при иммунизации кипяченой культурой образуются антитела только к О-антигену. Соматические О-АГ – имеют разнообразный химический состав, термостабильны;

К-антигены (капсульные). Эти антигены хорошо изучены у эшерихий и сальмонелл. Они, так же как О-антигены, тесно связаны с ЛПС клеточной

стенки и капсулой, но в отличие от О-антигена содержат главным образом кислые полисахариды: глюкуроновую, галактуриновую и другие уроновые кислоты. По чувствительности к температуре К-антигены подразделяют на А-, В- и L-антигены. Наиболее термостабильными являются А-антигены, выдерживающие кипячение более 2 ч. В-антигены выдерживают нагревание при температуре 60°C в течение часа, а L-антигены разрушаются при нагревании до 60 °С.

К-антигены располагаются более поверхностно, чем О-антигены, и часто маскируют последние. Поэтому для выявления О-антигенов необходимо предварительно разрушить К-антигены, что достигается кипячением культур. К капсульным антигенам относится так называемый **Vi-антиген**. Он обнаружен у брюшнотифозных и некоторых других энтеробактерий, обладающих высокой вирулентностью, в связи с чем данный антиген получил название **антигена вирулентности**.

Капсульные антигены полисахаридной природы выявлены у пневмококков, клебсиелл и других бактерий, образующих выраженную капсулу. В отличие от группоспецифических О-антигенов они часто характеризуют антигенные особенности определенных штаммов (вариантов) данного вида, которые на этом основании подразделяются на серовары. У сибиреязвенных бацилл капсульный антиген состоит из полипептидов.

Жгутиковые Н-антигены. Как видно из названия, эти антигены входят в состав бактериальных жгутиков. Н-антиген представляет собой белок флагеллин. Он разрушается при нагревании, а после обработки фенолом сохраняет свои антигенные свойства. Жгутиковый Н-АГ – представляют собой термолабильный белковый комплекс жгутиков, обладающих у многих энтеробактерий специфической и неспецифической фазой.

Антигены бактериальных токсинов. Токсины бактерий обладают полноценными антигенными свойствами в том случае, если они являются растворимыми соединениями белковой природы.

Ферменты, продуцируемые бактериями, в том числе факторы патогенности, обладают свойствами полноценных антигенов.

Протективные антигены. Впервые обнаружены в экссудате пораженной ткани при сибирской язве. Они обладают сильно выраженными антигенными свойствами, обеспечивающими иммунитет к соответствующему инфекционному агенту. Протективные антигены образуют и некоторые другие микроорганизмы при попадании в организм хозяина, хотя эти антигены не являются их постоянными компонентами

Знание антигенного строения бактерий необходимо для серологической идентификации микробной культуры, получение вакцинных препаратов, диагностических и лечебно-профилактических сывороток.

Среди бактериальных антигенов выделяют так называемые протективные или антигены главного действия, защитные антигены. Выработанные на них антитела защищают организм от данного микроба. Очищенные протективные антигены могут быть «идеальными» вакцинными препаратами. Макромолекулы, отличающиеся по происхождению и строению от основной массы меток организма и вызывающие иммунный ответ, называют антигенами (АГ). АГ поступают извне (пищевые, микробные, бытовые) или образуются внутри (эндогенные) организма. Антигенность вещества относительна: она зависит от способности клеток и находящихся в жидкостях тела веществ распознавать АГ. Антигенность молекул может усиливаться или ослабевать в случае соединения их с другими. Иммунная система реагирует на химические вещества различно: легче связывает такие,

к которым имеет специальные молекулы- рецепторы. Такие вещества называют антигенами. Другие вещества реагируют с иммунными соединениями и могут разрушать их. Значит, **антигены** (греч, ага -против, геннао- создавать) - это воспринимаемые иммунной системой химические раздражители (адекватные), вызывающие иммунные реакции.

Капсульные адгезивные антигены, ответственные за прикрепление бактерий к клеткам для дальнейшей колонизации.

Чтобы охарактеризовать вещества как антиген, следует остановиться на четырех понятиях: чужеродность, антигенность, иммуногенность, специфичность.

Чужеродность – неотделимое от антигена понятие. Без чужеродности не АГ применительно к данному организму. Если взять альбумин кролика, то для этого кролика он не будет антигеном, так как для него он не чужероден.

Антигенность– мера антигенного качества, способного вызывать образование антител.

Иммуногенность – способность создавать иммунитет. Это понятие относится главным образом к микробным антигенам, обеспечивающим создание иммунитета к инфекциям.

Специфичность – это антигенные особенности, благодаря наличию которых антигены отличаются друг от друга.

По характеру специфичности различают животные антигены следующих видов: видовые, групповой специфичности (изоантигены), органые или тканевые, стадийноспецифические, гетерогенные, антигены гистосовместимости, аутоантигены.

Белковые антигены обладают высокой видовой специфичностью, что дает возможность достоверно определить происхождение испытуемого антигена.

Антигены некоторых органов и тканей могут проявлять органную и тканевую специфичность. К таким антигенам относят хрусталик глаза, гипофиз, печень, сперму и т.д.

Антитела

Наиболее критический момент в процессе иммунного ответа – это распознавание, выявление химического маркера, который свойственный "чужому" агенту в отличие от "своего". Это задание положено на особенные белки, которые отличаются удивительным разнообразием молекулярной структуры. Основными распознающими белками являются антитела или иммуноглобулины (Ig). Существует пять классов иммуноглобулинов человека - G, M, A, E, D. Молекулы каждого класса состоят из тяжелых и легких полипептидных цепей.

Лёгкие полипептидные цепи (L) бывают двух видов либо κ , либо λ и одинаковые для всех классов иммуноглобулинов. Тяжелые цепи (H) у каждого класса разные. От строения тяжелой цепи происходит название класса иммуноглобулинов.

Антитела, или иммуноглобулины, составляют основу гуморального иммунитета, синтезируются в организме при стимуляции антигенами, поступающими в организм. Антитела представлены сывороточными γ -глобулинами. Антитела - специфические белки, иммуноглобулины, образующиеся в организме под воздействием антигена и обладающие

свойством специфически с ним связываться и отличающиеся от обычных глобулинов наличием активного центра.

Разные классы иммуноглобулинов отличаются друг от друга биологическими свойствами. Прежде всего это относится к их способности связывать гомологичные антигены. В данной реакции у мономеров IgG и IgE участвуют два антигенсвязывающих участка (активных центра), обуславливающих бивалентность антител. При этом каждый активный центр связывается с одним из эпитопов поливалентного антигена, образуя сетевую структуру, которая выпадает в осадок. Наряду с бивалентными существуют моновалентные антитела, у которых функционирует лишь один из двух активных центров, способный связаться лишь с единичной антигенной детерминантой без последующего образования сетевой структуры иммунных комплексов. Такие антителазываются неполными, они выявляются в сыворотке крови с помощью реакции Кумбса.

Иммуноглобулины характеризуются различной **авидностью**, под которой понимают скорость и прочность связывания с молекулой антигена. Авидность зависит от класса иммуноглобулинов, содержащих разное количество мономеров. В этой связи наиболее выраженной авидностью обладают пентамеры иммуноглобулинов класса М. Авидность антител меняется в процессе иммунного ответа в связи с переходом от синтеза IgM к преимущественному синтезу IgG.

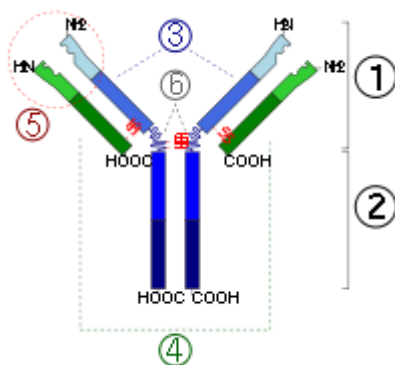
Разные классы иммуноглобулинов отличаются друг от друга по способности проходить через плаценту, связывать и активировать комплемент и др. За эти свойства отвечают отдельные домены Fc-фрагмента иммуноглобулина, образованные его тяжелой цепью.

Как вырабатываются антитела

Выработка антител в ответ на поступление в организм антигенов зависит от того, впервые или повторно организм сталкивается с данным антигеном. При первичной встрече антитела появляются не сразу, а через несколько дней, при этом сначала образуются IgM- антитела, а затем начинают преобладать IgG-антитела. Своего пика количество антител в крови достигает приблизительно за неделю, затем их количество медленно снижается.

При повторном поступлении антигена в организм выработка антител происходит быстрее и в большем объеме, при этом образуются сразу IgG-антитела. Иммунная система способна запоминать свои встречи с некоторыми антигенами очень надолго, этим объясняется, например, пожизненный иммунитет к некоторым инфекциям.

Строение антител



Общий план строения иммуноглобулинов: 1) Fab; 2) Fc; 3) тяжелая цепь; 4) легкая цепь; 5) антиген-связывающийся участок; 6) шарнирный участок

Антитела являются относительно крупными (~150 кДа — IgG) гликопротеинами, имеющими сложное строение. Состоят из двух

идентичных тяжелых цепей (H-цепи, в свою очередь состоящие из VH, CH1, шарнира, CH2- и CH3-доменов) и из двух идентичных лёгких цепей (L-цепей, состоящих из VL- и CL- доменов). Антитела – специфические или иммунные глобулины, которые отличаются от нормальных глобулинов или других иммуноглобулинов своими активными центрами – небольшими участками, ответственными за соединение с антигеном.

Больше всего антител содержится в кровяном русле, кроме того – в лимфе, молоке (особенно в молозиве), спинномозговой жидкости, различных секретах и воспалительных выпотах.

Антитела являются важным специфическим фактором защиты организма против возбудителей болезней и генетически чужеродных веществ. Антитела образуются в организме в результате инфицирования (естественная иммунизация), или вакцинации убитыми или живыми вакцинами (искусственная вакцинация), или контакта лимфоидной системы с чужеродными клетками, тканями (трансплантаты) либо с собственными поврежденными клетками, ставшими аутоантигенами.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1964 г различают 5 классов основных иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

IgG— является доминирующим в сыворотке крови, защищающий организм от бактерий, вирусов и токсинов. Синтез IgM обычно сменяется образованием IgG. Максимальное содержание при первичном ответе наблюдается через 6 — 8 сут. Обнаружение высоких титров IgG к конкретному возбудителю указывает на то, что организм находится на стадии выздоровления или что это заболевание перенесено недавно; составляя 70-80% всех иммуноглобулинов. Помимо крови содержится в тканевых

жидкостях. М.масса 160 000 дальтон, к.с. 7 S , мономер. У человека установлено 4 подкласса, у животных 2 (G1 и G2). Проходит через плаценту у человека. Является важным специфическим фактором иммунитета. IgG способен соединяться с клетками кожи, вызывая сенсibilизацию. Это свойство обуславливает реакцию гиперчувствительности немедленного типа, пассивную кожную анафилаксию. По сравнению с другими иммуноглобулинами IgG относительно термоустойчив – выдерживает нагревание при 75⁰ С 30 мин. Обезвреживает антиген путем его корпускуляризации (преципитации, осадения, агглютинации), что облегчает фагоцитоз, лизис, нейтрализацию. Способствует возникновению аллергических реакций замедленного типа.

Они образуются на высоте первичного иммунного ответа и при повторном введении антигена (вторичный ответ). IgG обладают достаточно высокой авидностью, т. е. сравнительно высокой скоростью связывания с антигеном, особенно бактериальной природы. IgG способен участвовать в защитных реакциях бактериолиза. IgG является единственным классом антител, проникающим через плаценту в организм плода. Из всех классов иммуноглобулинов в организме больше всего синтезируется IgG. Около 48 % IgG содержится в тканевой жидкости, в которую он диффундирует из крови. IgG, так же как и иммуноглобулины других классов, подвергается катаболическому распаду, который происходит в печени, макрофагах, воспалительном очаге под действием протеиназ.

IgM составляет 10% общего количества иммуноглобулинов. М.м. 900 000 дальтон, к.с. 19 S. Образуется на ранних стадиях иммуногенеза, обнаруживаемый при первичном попадании антигена в организм. Указывает на наличие острого инфекционного процесса. Это основной класс

иммуноглобулинов, синтезируемых у новорожденных животных, может содержаться в секретах слизистой оболочки;

IgM состоит из пяти субъединиц и имеет 10 активных центров. IgM содержится в плазме. Весьма эффективен в реакциях агглютинации, опсонизации, хорошо связывает комплемент. Действует на гр⁺ бактерии, активирует фагоцитоз.

По молекулярной массе они значительно превосходят все другие классы иммуноглобулинов. Это связано с тем, что IgM являются пентамерами, т. е. состоят из 5 субъединиц, каждая из которых имеет молекулярную массу, близкую к IgG. К IgM принадлежит большая часть нормальных антител — изогемагглютининов, которые присутствуют в сыворотке крови в соответствии с принадлежностью людей к определенным группам крови. Эти аллотипические варианты IgM играют важную роль при переливании крови. Они не проходят через плаценту и обладают наиболее высокой авидностью. При взаимодействии с антигенами *in vitro* вызывают их агглютинацию, преципитацию или связывание комплемента. В последнем случае активация системы комплемента ведет к лизису корпускулярных антигенов.

IgA секретируется на поверхности эпителиев, присутствует в слюне, слезах, молоке, выделяется на поверхность слизистых оболочек, где взаимодействует с антигенами; включает два вида: сывороточный и секреторный (sIgA). **Секреторный IgA** продуцируется лимфотической тканью слизистых оболочек (дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов). Секреторные IgA играют существенную роль в местном иммунитете, поскольку препятствуют адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках слизистых оболочек рта, кишечника, респираторных и мочевыводящих путей. Вместе с тем **SIgA (секреторный)** в агрегированной

форме активирует комплемент по альтернативному пути, что приводит к стимуляции местной фагоцитарной защиты Секреторные иммуноглобулины класса IgA(SIgA) отличаются от сывороточных наличием секреторного компонента, связанного с 2 или 3 мономерами иммуноглобулина А. Секреторный компонент синтезируется клетками секреторного эпителия и может функционировать в качестве их рецептора, а к IgAприсоединяется при прохождении последнего через эпителиальные клетки.

Сывороточный IgA синтезируется в периферических лимфоузлах, в плазматических клетках селезенки, костном мозге и слизистых оболочках. Представляет собой мономер. М.м. 300 000 д.,к.с. (7-13 S). Защищает организм от кишечных и респираторных инфекций. Обладает бактерицидностью и опсоническим эффектом. Секреторные IgA препятствуют адсорбции и репродукции вирусов в эпителиальных клетках слизистой оболочки.

IgD— предстает собой сывороточный компонент, быстро катаболизируется (период полураспада 3 дня). Почти все IgD вместе с IgM находится на поверхности лимфоцитов крови и осуществляет контроль за активацией и супрессией лимфоцитов. IgD участвует в реакции аллергии.

IgE – участвует в аллергической реакции немедленного типа. Уровень IgE повышается при гельминтозах. Концентрация в крови не велика, специфически взаимодействует с тучными клетками и базофильными лейкоцитами. После взаимодействия со специфическими антигенами IgE фиксируются на указанных клетках, происходит высвобождение гистамина и других биологически активных веществ, развивается острая аллергическая реакция. Защитные свойства IgE проявляются в основном против гельминтов (нематод). Синтез IgE увеличивается при паразитарных инвазиях;

Иммуноглобулины обладают рядом общих свойств:

- 1) их активные центры заряжены отрицательно;
- 2) все обладают специфичностью, каждое антитело соединяется только с гомологичным антигеном;
- 3) обладают комплементарностью – взаимодействуют с антигенами против которых они выработаны и подходят к ним по пространственной структуре.

ИММУНОГЛОБУЛИН	ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ
IgG	Основные антитела при вторичном иммунном ответе. Опсонизируют бактерии, способствуют активизации фагоцитоза. Фиксируют комплемент, способствуя лизису бактерий. Нейтрализуют бактериальные токсины и вирусы. Проходят через плаценту.
IgA	Секреторные IgA предупреждают адгезию бактерий и вирусов на слизистых оболочках. Не фиксируют комплемент.
IgM	Первыми синтезируются при попадании антигена. Фиксируют комплемент. Не проходят через плаценту. Антигенные рецепторы на поверхности В-лимфоцитов.
IgD	Не выясненная. Находятся на поверхности В-лимфоцитов и в сыворотке.
IgE	Реализуют гиперчувствительность немедленного типа путём выделения тучными клетками и базофилами медиаторов после присоединения антигена. Основная защита от глистной инвазии путем выделения энзимов из эозинофилов. Не фиксируют комплемент.

Антитела - это защитники, которые не позволяют бактериям и вирусам беспрепятственно проникать в организм.

Лекция № 4

Тема: Изучение иммунитета. Классификация видов иммунитета

Иммунитет — способность организма к невосприимчивости и сопротивлению чужеродным веществам различного происхождения, устойчивости микроорганизма к воздействию чужеродных веществ и клеток инфекционного или неинфекционного характера, поступившего из вне или собственных клеток изменивших свою наследственность.

Эта сложная система защиты создавалась и менялась одновременно с развитием эволюции. Изменения эти продолжаются и сейчас, так как постоянно изменяются условия окружающей среды, а значит и условия проживания существующих организмов. Благодаря иммунитету, организм способен к распознаванию и уничтожению болезнетворных организмов, инородных тел, ядов и внутренних переродившихся клеток организма.

Понятие об иммунитете определяется общим состоянием организма, которое зависит от процесса обмена веществ, наследственности и изменений под действием внешней среды.

Естественно, организм будет отличаться крепким здоровьем, если сильным будет иммунитет. Виды иммунитета по своему происхождению делятся на врожденный и приобретенный, естественный и искусственный.



Врожденный иммунитет – это генотипический признак организма, передающийся по наследству. Работа этого вида иммунитета обеспечивается многими факторами на различных уровнях: клеточном и не клеточном (или гуморальном). В некоторых случаях естественная функция защиты организма может снижаться в результате совершенствования чужеродных микроорганизмов. При этом естественный иммунитет организма понижается. Это, как правило, происходит во время стрессовых ситуаций или при гиповитаминозе. Этот вид иммунитета свойственен животным определенного вида к определенному возбудителю и передается из поколения в поколение. В основе механизма лежит отсутствие в клетках организма рецепторов и субстратов, необходимых для адгезии и размножения микроорганизмов, наличие веществ, блокирующих размножение патогенных микроорганизмов.

Врожденный иммунитет прочный, но не абсолютный, поэтому животные могут не болеть, но быть носителями.

Если чужеродный агент во время ослабленного состояния организма попадает в кровь, то в этом случае свою работу начинает приобретенный иммунитет. То есть разные виды иммунитета сменяют друг друга.

Приобретенный иммунитет – это фенотипический признак, сопротивляемость чужеродным агентам, которая формируется после вакцинирования или перенесенного организмом инфекционного заболевания. Поэтому стоит переболеть какой-либо болезнью, и тогда в организме формируются специальные средства защиты от этих болезней.

У птиц **трансовариальный иммунитет** (через лецитиновую фракцию желтка).

Активный (постинфекционный) иммунитет образуется после переболевания.

Иммунизирующая субинфекция – когда в организм систематически попадают небольшие дозы возбудителя, не вызывающие заболевания.

Естественный иммунитет может быть, как врожденным, так и приобретенным после перенесенного инфекционного заболевания. Также этот иммунитет может создаваться с помощью антител матери, которые поступают к плоду во время беременности, а потом и при вскармливании новорожденному молозива (**колостральный иммунитет**). Иммунитет за счет поступления антител через плаценту наз. **трансплацентарным**.

Неспецифический (врожденный) иммунитет обуславливает однотипные реакции на любые чужеродные антигены. Главным клеточным компонентом системы неспецифического иммунитета служат фагоциты, основная функция

которых - захватывать и переваривать проникающие извне агенты. Для возникновения подобной реакции чужеродный агент должен иметь поверхность, т.е. быть частицей (например, заноза).

Если же вещество молекулярно-дисперсное (например: белок, полисахарид, вирус), и при этом не токсичное и не обладает физиологической активностью - оно не может быть нейтрализовано и выведено организмом по вышеописанной схеме. В этом случае реакцию обеспечивает специфический иммунитет. Он приобретается в результате контакта организма с антигеном; имеет приспособительное значение и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями служат лимфоциты, а растворимыми - иммуноглобулины (антитела).

Первичный и вторичный иммунный ответ

Специфические антитела продуцируются специальными клетками - лимфоцитами. Причем для каждого вида антител существует свой тип лимфоцитов (клон).

Первое взаимодействие антигена (бактерии или вируса) с лимфоцитом вызывает реакцию, названную первичным иммунным ответом, в ходе которого лимфоциты начинают развиваться (пролиферировать) в виде клонов, претерпевая затем дифференцировку: некоторые из них становятся клетками памяти, другие превращаются в зрелые клетки, продуцирующие антитела. Главные особенности первичного иммунного ответа - существование латентного периода до появления антител, затем выработка их лишь в небольшом количестве.

Вторичный иммунный ответ развивается при последующем контакте с тем же самым антигеном. Основная особенность - быстрая пролиферация лимфоцитов с дифференцировкой их в зрелые клетки и быстрая выработка

большого количества антител, которые высвобождаются в кровь и тканевую жидкость, где могут встретиться с антигеном и эффективно побороть болезнь.

Искусственный иммунитет, в отличие от естественного приобретается организмом после вакцинации или в результате введения особого вещества – лечебной сыворотки.

Если у организма наблюдается длительная устойчивость к повторному случаю инфекционного заболевания, то иммунитет можно назвать постоянным. При невосприимчивости организма к заболеваниям в течение некоторого времени, в результате введения сыворотки, иммунитет называют временным.

При условии выработки организмом антител самостоятельно – **иммунитет активный**. Если же антитела организм получает в готовом виде (через плаценту, из лечебной сыворотки или через грудное молоко), то говорят о **пассивном иммунитете**.

К факторам естественного иммунитета относят иммунные и неиммунные механизмы. К первым относятся гуморальные (система комплемента, лизоцим и др. белки). Ко вторым относятся барьеры (кожа, слизистая), секрет потовых, сальных, слюнных желез (содержит разнообразные бактерицидные вещества), желез желудка (соляная кислота и протеолитические ферменты), нормальная микрофлора (антагонисты патогенных микроорганизмов).

Искусственный иммунитет вырабатывает при введении в организм вакцины или иммуноглобулина.

Иммунитет - это комплексная реакция организма, направленная на его защиту от внедрения чужеродного материала: бактерий и их токсинов, вирусов, паразитов, донорских тканей, измененных собственных клеток (например, раковых) и т.д.

Главная функция иммунной системы - сохранять "свое" и устранять чужеродное. Носители "чужого" с которыми иммунная система сталкивается повседневно, - это прежде всего микроорганизмы. Кроме них, она способна устранять злокачественные новообразования и отторгать трансплантаты чужеродных тканей. Для этого иммунная система обладает сложнейшим набором постоянно взаимодействующих неспецифических и специфических механизмов. Неспецифические механизмы относятся к врожденным, а специфические приобретаются в процессе "иммунологического обучения".

Активный и пассивный иммунитет

Активная иммунизация стимулирует собственный иммунитет, вызывая выработку собственных антител, вырабатывается в ответ на возбудитель. Образуются специализированные клетки (лимфоциты), которые продуцируют антитела к конкретному возбудителю. После инфекции в организме остаются "клетки памяти", и в случае последующих столкновений с возбудителем начинают снова (уже быстрее) продуцировать антитела.

Активный (поствакцинальный) иммунитет может быть естественным и искусственным. **Естественный** - приобретается в результате перенесенного заболевания. **Искусственный** - вырабатывается при введении вакцин.

Пассивный иммунитет: в организм вводятся уже готовые антитела (гамма-глобулин). Введенные антитела в случае столкновения с возбудителем "расходуются" (связываются с возбудителем в комплекс "антиген-антитело"), если встречи с возбудителем не произошло, они имеют некий период

полужизни, после чего распадаются. Пассивная иммунизация показана в тех случаях, когда необходимо в короткие сроки создать иммунитет на непродолжительное время (например, после контакта с больным).

Новорожденный обычно имеет иммунитет (невосприимчивость) к некоторым инфекциям. Это заслуга борющихся с болезнями антител, которые передаются через плаценту от матери. Передаются антитела против возбудителей тех болезней, которыми мать переболела или против которых была иммунизирована. Впоследствии, вскармливаемый молозивом новорожденный постоянно получает дополнительную порцию антител с молоком матери. Это естественный пассивный иммунитет. Он также носит временный характер, угасая к концу первого года жизни.

Стерильный иммунитет- после перенесенного заболевания организм освободился от возбудителя, сохраняя при этом состояние невосприимчивости. В некоторых случаях иммунитет сохраняется пожизненно. А в некоторых случаях иммунитет сохраняется только до тех пор, пока в организме есть возбудитель (туберкулез) - нестерильный иммунитет или инфекционный.

Гуморальный иммунитет – обусловлен выработкой специфических антител в зараженном организме.

Клеточный иммунитет – за счет образования специфических реагирующих с возбудителями (АГ) Т-лимфоцитов.

Классификация видов иммунитета по направленности действия защитных механизмов организма

Лекция № 5

Тема: Теория иммуногенеза. Органы иммунной системы

В иммуногенезе особое значение имеет взаимодействие трех типов иммунокомпетентных клеток путем прямого контакта и посредством медиаторов: макрофаги, Т- и В-лимфоциты. При взаимодействии этих клеток с антигеном или между собой возникает комплекс явлений, получивший название «иммунный ответ», в результате которого вырабатывается иммунитет клеточного и гуморального типов.

Клеточный иммунитет по ряду признаков принципиально отличается от гуморального, и в первую очередь тем, что эффекторными элементами клеточного иммунитета являются Т-лимфоциты, а гуморального – плазматические клетки.

При проникновении в организм антигены обнаруживают Т-лимфоциты и макрофаги. Через 5 минут после введения АГ, его наличие отмечают в мозговом и корковом веществе лимфатического узла. Антиген адсорбируется на поверхности макрофагов и Т-лимфоцитов. В течение последующих 24 ч антиген фагоцитируется макрофагами первого типа переводящими антиген в неиммунную форму, т.е. с полным нарушением его целостности. В макрофагах второго и третьего типов образуется комплекс АГ+РНК, который передается через плазматический мостик или при участии рецепторов Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, макрофаги третьего типа способны вырабатывать некоторое количество антител. При этом макрофаги и Т-лимфоциты с помощью медиаторов вступают в контакт.

Т-лимфоциты, обнаружив чужеродную клетку, выделяет медиатор, угнетающий миграцию макрофагов. Таким образом, АГ будет поражен Т-лимфоцитом и поглощен макрофагом.

Другой медиатор, хелперный фактор (фактор помощи) выделяется Т-лимфоцитами, когда необходимо «заставить» В-лимфоциты синтезировать антитела против чужеродных антигенов, Т-супрессор дает команду «стоп».

Кроме того, Т-лимфоциты выделяют медиаторы, обеспечивающие положительный или отрицательный хемотаксис у других клеток тела. Получив антигенную информацию, Т-лимфоциты трансформируются в иммуноциты. Деятельность Т-лимфоцитов регулируется тимусом. Он либо сообщает клеткам-предшественникам, находящимся в его тканях, способность специфически реагировать с антигеном, либо выделяет гормоны (тимозин, тиморин), выполняющие эту же функцию в периферических органах иммунитета.

Функция В-лимфоцитов регулируется комплексом АГ+РНК, влиянием Т-лимфоцитов, имевших встречу с антигеном, медиатором костного мозга – стимулятором антителпродуцентов (САП). Костный мозг с помощью САП активирует готовые к выработке антител В-клетки.

Т-лимфоциты выполняют ряд следующих функций:

1. Являются носителями иммунологической памяти и антигена, составляют основу длительного иммунитета, так как живут 100 суток и, размножаясь, передают информацию потомству.
2. Ответственны за вторичный иммунный ответ.
3. Активируют В-лимфоциты особым медиатором.
4. Ответственны за становление, проявление и сохранение клеточного иммунитета.
5. Обеспечивают развитие аллергии, отторжение чужеродных тканей, состояние толерантности.

В-лимфоциты после воздействия медиаторов приобретают способность реагировать с антигеном (с помощью поверхностных рецепторов – иммуноглобулинов), поступающим от макрофага. Они становятся носителями иммунологической памяти и выполняют функции:

1. Трансформируют в плазмобласты, затем в плазматические клетки;
2. Отвечают за проявление вторичного иммунитета;
3. Синтезируют антитела;
4. Обеспечивают проявление и сохранение приобретенного иммунитета гуморального типа.

В достаточной концентрации антитела накапливаются через 7-10 суток. Вторичный иммунитет наступает быстрее. Молекула специфического антитела активна 7-14 суток, но в кровь поступают постоянно новые порции плазмоцитов. Благодаря этому их титр (концентрация) остается высоким. Иммунитет сохраняется 4-12 месяцев.

Иммунная система – это система органов, тканей и клеток, деятельность которых обеспечивает сохранение антигенного постоянства внутренней среды организма - иммунного гомеостаза.

Органы иммунной системы (лимфоидные) подразделяются на две группы:

1. Центральные (первичные). В них происходит формирование и созревание иммунокомпетентных клеток. К центральным органам иммунитета у млекопитающих относят костный мозг и тимус. У птиц – костный мозг, тимус, Фабрициева бурса.

2. Периферические (вторичные) – в них лимфоциты «работают», т. е. обезвреживают антигены. К этим органам относится селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань пищеварительного тракта (миндалины, пейеровы бляшки, солитарные фолликулы). Установлено, что иммунные функции выполняет нейроглия центральной нервной системы и кожа.

Важнейшие функции лимфоидной системы следующие:

создание микроокружения для регуляции процесса созревания лимфоцитов;

соединение разбросанных по всему телу популяций лимфоцитов в органные системы;

регуляция взаимодействия разных классов лимфоцитов в органные системы;

регуляция взаимодействия разных классов лимфоцитов и макрофагов в процессе реализации иммунных процессов;

обеспечение своевременной доставки элементов иммунной системы к очагам поражения.

Тимус – вилочковая железа, расположенная в грудной полости – представляет собой корковый слой, плотно заселенный лимфоцитами (тимоцитами). Тимус продуцирует иммунокомпетентные клетки, постоянно перемещающиеся к периферическим органам. Тимус выделяет гормон – тимозин, тимарин; стимулирует иммунокомпетентность стволовых клеток, повышает синтез иммуноглобулинов, влияет на функции гипофиза, щитовидной железы, надпочечников. Удаление тимуса в неонатальный период приводит к гибели. У взрослых животных развитие многих клеток иммунной системы практически завершается в костном мозге. Лишь Т-лимфоциты требуют особых условий развития, которые могут быть обеспечены только в тимусе, куда предшественники Т-лимфоцитов поступают из костного мозга. Удаление тимуса ведет к тяжелым нарушениям иммунных реакций организма (прежде всего связанных с клеточным иммунитетом) вплоть до летального исхода.

У млекопитающих тимус представляет собой парный дольчатый орган, покрытый соединительно-тканной капсулой, от которой отходят перегородки, разделяющие ее паренхиму на дольки. У птиц отдельные дольки тимуса располагаются в области шеи по обе стороны пищевода. Основу долек тимуса составляет рыхлая сеть эпителиоретикулярных

звездчатых клеток, петли которой инфильтрированы лимфоцитами. В каждой дольке имеется корковое и мозговое вещество. В наружном, корковом, слое располагаются незрелые размножающиеся клетки – лимфобласты, от которых происходят Т-лимфоциты (timoциты). В мозговом слое долек тимуса звездчатые эпителиальные клетки преобладают над лимфоцитами. Здесь же встречаются тельца Гассала (тимические тельца) – концентрические скопления продолговатых и веретенообразных клеток с большим ядром. Эпителиоретикулярные клетки образуют также гемотимусный барьер, препятствующий проникновению антигенов в тимус и в то же время пропускающий клетки лимфоидного ряда в кровяное русло.

Фабрициева сумка – представляет собой фолликулярно-эпителиальный орган клоаки птиц. В корковой зоне находятся зрелые, а в мозговой – незрелые лимфоциты. Сумка Фабрициуса (*bursaFabricii*) — центральный орган иммунопоза у птиц, где происходит развитие В-лимфоцитов, находится в области клоаки. Для ее микроскопического строения характерно наличие многочисленных складок, покрытых эпителием, в которых расположены лимфоидные узелки, ограниченные мембраной. В узелках содержатся эпителиоциты и лимфоциты на различных стадиях дифференцировки. В период эмбриогенеза в центре фолликула формируется мозговая зона, а на периферии (снаружи от мембраны) — корковая зона, в которую, вероятно, мигрируют лимфоциты из мозговой зоны. В связи с тем что в сумке Фабрициуса у птиц образуются исключительно В-лимфоциты, она является удобным объектом для изучения строения и иммунологических характеристик этого вида лимфоцитов. Для ультрамикроскопического строения В-лимфоцитов характерно наличие в цитоплазме групп рибосом в виде розеток. Эти клетки имеют более крупные ядра и менее плотный хроматин, чем у Т-лимфоцитов, в связи с увеличением содержания эухроматина.

Пейеровы бляшки – расположены под слизистой оболочкой тонкого отдела кишечника. В них локализованы лимфоциты. Предполагают, что у животных они являются эквивалентом Фабрициевой сумки.

Лимфоидные (пейеровы) бляшки представляют собой узелковые скопления лимфоидной ткани, располагающиеся в стенках тонкой кишки, главным образом у ее конечного отдела - в стенке подвздошной кишки.

Имеют форму плоских образований (круглая форма, овальная);

Состоят из лимфоидных узелков и диффузной лимфоидной ткани;

- между лимфоидными узелками располагаются тонкие пучки соединительнотканых волокон;

- лимфоидные узелки состоят из лимфоидной ткани, содержащей лимфоциты, плазматические клетки, бласты, макрофаги;

- контур узелков четкий, середина – это центр размножения.

- лимфоидные бляшки залегают в толще слизистой оболочки и в подслизистой основе. В этих местах ворсинки слизистой оболочки отсутствуют.

Костный мозг – является продуцентом гемопоэтических стволовых клеток – родоначальниц всех клеток крови, в том числе и лимфоидных стволовых. **Стволовые клетки трансформируют Т- и В-лимфоциты.** Костный мозг является одновременно органом кроветворения и органом иммунной системы. Кроветворение (гемопоэз) поддерживается в течение всей жизни в костном мозге плоских костей – грудине, ребрах, крыльях подвздошной кости, костях черепа и позвонках. Основная масса форменных элементов крови образуется в красном костном мозге. Строма костного мозга

поддерживает пролиферацию и дифференцировку эритроидного (в итоге – эритроциты), миелоидного (лейкоциты) и мегакариоцитарного (тромбоциты) ростков кроветворения. В костном мозге происходит дифференцировка всех лейкоцитов крови.

К периферическим органам иммунной системы относятся: селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные образования органов пищеварения, дыхания, кожи, мочевыводящих путей, матки, большого сальника и других тканей. К лимфоидной ткани причисляют и особые субпопуляции лимфоцитов в печени. Лимфоидная ткань представлена практически во всех слизистых оболочках внутренних органов и даже в эпителиальных покровах тела и органов. Лимфоидная ткань образует первую «линию обороны» против чужеродных агентов. Ее расположение и строение преследует целью обеспечить максимальную защиту организма от них. Во всех периферических органах лимфоидной системы есть лимфоидные узелки, строма, образованная ретикулярной тканью, во многих из них есть соединительнотканная капсула. В лимфоидных органах периферической иммунной системы присутствуют все клетки, отвечающие за развитие иммунного ответа (Т - и В-лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки). В эти органы иммунокомпетентные Т - и В-лимфоциты поступают из центральных звеньев иммунной системы.

Кровь – содержит отдельные лимфоидные клетки различной зрелости, гранулоциты, моноциты и иммуноглобулины.

Она постоянно циркулирует в замкнутой системе кровеносных сосудов и выполняет в организме различные функции:

транспортная - заключается в переносе необходимых для жизнедеятельности органов и тканей различных веществ, газов и продуктов

обмена. Данная функция осуществляется как плазмой, так и форменными элементами. Благодаря транспорту газов, таких как кислород и диоксид углерода, осуществляется дыхательная функция крови. Она осуществляет перенос гормонов, питательных веществ от кишечника, продуктов обмена;

защитная - обеспечивает специфический иммунитет за счёт лейкоцитов и неспецифический или гуморальный (главным образом фагоцитоз). К защитной функции также относится сохранение гемостаза организма - предотвращение кровопотерь при повреждении кровеносных сосудов, а также растворение сгустков (фибринолиз). Гуморальная функция в первую очередь связана с поступлением в циркулирующую кровь гормонов, биологически активных веществ и продуктов обмена.

С помощью регуляторной функции осуществляется сохранение постоянства внутренней среды организма (гомеостаз), водного и солевого баланса тканей и температуры тела, контроль за интенсивностью обменных процессов, регуляция гемопоеза и других физиологических функций.

Составляющие крови:

Эритроциты. Свое название эти клетки получили в связи с наличием в цитоплазме дыхательного пигмента гемоглобина, который имеет желто-зеленую окраску, и лишь совокупность многих клеток обуславливает характерный красный цвет крови. Гемоглобин способен быстро соединяться с кислородом и отдавать его тканям, а также удалять из тканей углекислый газ. Эритроциты представляют собой высокоспециализированные клетки, в связи с чем они утратили митохондрии, клеточный центр, эндоплазматическую сеть, а у млекопитающих даже ядро. Эритроциты позвоночных имеют овальную форму. Они существуют около 120 суток.

Лейкоциты в отличие от эритроцитов имеют ядро. Все лейкоциты

шаровидной формы. На протяжении суток количество лейкоцитов в крови изменяется в связи с пищеварением, физической нагрузкой. Лейкоциты способны к активному движению при помощи псевдоподий — временных выпячиваний цитоплазмы клетки. Лейкоциты способны к захватыванию и внутриклеточному перевариванию инородных тел, микроорганизмов в связи с наличием в их цитоплазме разнообразных гидролитических ферментов. Велика также роль лейкоцитов в образовании иммуннокомпетентных белков и бактерицидных веществ.

Эозинофилы - цитоплазматические гранулы эозинофилов шаровидной или овальной формы, диаметром 0,7—1,3 мкм. Из всех зернистых лейкоцитов у эозинофилов гранулы самые крупные, они хорошо видны даже в неокрашенных клетках. Эти гранулы содержат гидролитические ферменты, на основании чего зернистость эозинофилов относят к лизосомам. Эозинофилы способны обезвреживать чужеродные белки и белки отмерших тканей.

Базофилы- Диаметр базофилов составляет 11—12 мкм. Цитоплазматические гранулы базофилов шаровидной или овальной формы, диаметром 0,8—1 мкм. Гранулы содержат кислый мукополисахарид гепарин, препятствующий свертыванию крови. По современным представлениям, базофилы принимают участие в процессах свертывания крови и обеспечивают проницаемость сосудов для форменных элементов крови.

Нейтрофилы, являются наиболее распространенным видом лейкоцитов. Диаметр гранул не превышает 0,2—0,5 мкм, они овальной формы. Гранулы содержат гидролитические ферменты и являются типичными лизосомами. Нейтрофилы способны захватывать и переваривать с помощью гидролитических ферментов лизосом микроорганизмы. Погибшие нейтрофилы вместе с остатками разрушенных клеток и тканей образуют

массу, именуемую гноем.

Лимфоциты—наиболее распространенный вид незернистых лейкоцитов. Лимфоциты имеют шаровидную форму, диаметр клеток колеблется от 7 до 10 мкм. Продолжительность жизни лимфоцитов колеблется в среднем от 3 суток до 6 месяцев, а некоторых клеток— до 5 лет.

Лимфоциты, которые локализованы в вилочковой железе, или тимусе, получили название тимусзависимых лейкоцитов или тимоцитов. Когда они оказываются за пределами тимуса, то называются Т-лимфоцитами. **Т-лимфоциты** ответственны за систему клеточного иммунитета. Они уничтожают чужеродные клетки, клетки, уклонившиеся от нормального развития, противодействуют патогенным вирусам, грибам, а также определяют направление кроветворения.

Вторую популяцию лимфоцитов называют **В-лимфоцитами**. Свое название они получили от лимфоидного органа птиц — бурсы Фабрициуса (bursa — сумка), где были впервые обнаружены. Эти лимфоциты не проходят дифференциации в тимусе. В-лимфоциты ответственны за систему гуморального иммунитета. Они защищают организм от бактериальных и повторных вирусных инфекций, вырабатывая специальные белки— антитела,

Плазмоциты являются конечным этапом дифференцировки некоторых В-лимфоцитов. Плазмоциты встречаются в кровяном русле, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, рыхлой соединительной ткани.

Моноциты— самые крупные клетки крови, их диаметр может достигать 20 мкм. Ядра моноцитов очень крупные с нежным, сетевидным хроматином. По современным представлениям, моноциты могут давать начало многим клеткам. (свободным и фиксированным макрофагам селезенки, костного мозга, лимфатических узлов)

Кровяные пластинки. Кровяные пластинки крови человека представляют собой бесцветные, сферические тельца размером 2—3 мкм, которые лишены ядер. Кровяные пластинки содержат фермент тромбопластин, который играет важную роль в начальных процессах свертывания крови. Продолжительность жизни кровяных пластинок оценивается в 8 суток.

Плазма крови— это жидкое межклеточное вещество крови. Она представляет собой вязкую жидкость желтоватого цвета, которая состоит из смеси белков, аминокислот, углеводов, жиров, солей, гормонов, ферментов и растворенных газов.

Тканевая жидкость из межклеточных щелей поступает в систему лимфатических сосудов, по которым она вновь возвращается в кровяное русло. Содержимое лимфатических сосудов называется лимфой. По сравнению с плазмой крови лимфа содержит меньше белка. Она имеет слегка желтоватый цвет, состав ее различный.

Лимфатические узлы — связаны с кровотоком, выделяют в грудной поток преимущественно лимфоциты. Лимфоузлы — это периферические органы иммунной системы, которые расположены по ходу лимфатических сосудов. Основные функции — это задержание и предотвращение распространения антигенов, что осуществляется за счет Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Они являются своеобразным фильтром для микроорганизмов, переносимых лимфой. Микроорганизмы проходят через кожу или слизистые оболочки, попадают в лимфатические сосуды. По ним они проникают в лимфатические узлы, где задерживаются и уничтожаются. Функции лимфатических узлов:

- 1) барьерная – они первыми реагируют на контакт с повреждающим агентом;
- 2) фильтрационная – в них осуществляется задержка проникающих с током лимфы микробов, инородных частиц, опухолевых клеток;
- 3) иммунная – связана с выработкой в лимфатических узлах иммуноглобулинов и лимфоцитов;
- 4) синтетическая – синтез специального лейкоцитарного фактора, который стимулирует размножение клеток крови;
- 5) обменная – лимфатические узлы принимают участие в обмене жиров, белков, углеводов и витаминов.

Существует несколько групп лимфатических узлов. Располагаются эти группы таким образом, чтобы стать преградой на пути у инфекции и рака. Так, лимфоузлы располагаются в локтевом сгибе, подмышечной впадине, в коленном сгибе, а также паховой области. Лимфоузлы шеи обеспечивают защиту от инфекций и опухолей головы и органов, расположенных в области шеи. Огромное количество лимфатических узлов находится в брюшной и грудной полости. Лимфокапилляры пронизывают органы, также как и поверхностные ткани. Лимфоузлы, располагающиеся по ходу кровеносных сосудов, выполняют те же самые функции.

Видовые особенности:

- у крупного рогатого скота и овец лимфатические узлы овальной формы, окружены жировой тканью и имеют на разрезе серый или интенсивно-серый цвет
- у свиней форма лимфоузлов округлая, иногда немного бугристая.

На разрезе цвет лимфатических узлов светло-желтый (они похожи на жир, но более плотные и компактные). По сравнению с крупным рогатым скотом некоторые лимфатические узлы у свиней отсутствуют. В области головы и особенно шеи располагается большое количество отдельных узелков, разбросанных в жировой ткани в виде пакетов.

- у лошадей отдельные лимфатические узлы отсутствуют, т. е. не срастаются в один большой узел, а соединяются в большие пакеты, состоящие из многочисленных узелков различной величины. Обслуживают они несколько иные группы мышц и участки тела, не такие, как у крупного рогатого скота. Обычно у лошадей между лимфатическими сосудами находят анастомозы, которые состоят из групп (20-40) узелков, расположенных в виде пакетов. Цвет лимфатических узлов на разрезе бледно-серый.

- у птиц лимфатическая система представлена фабрициевой сумкой, лимфой и лимфатическими сосудами. Лимфатические узлы как анатомические образования у птиц отсутствуют.

Селезенка – содержит собственно лимфоидную ткань в виде белой пульпы. Из селезенки в кровоток поступают лимфоидные клетки. Селезенка имеет строение, близкое к строению вилочковой железы. В селезенке образуются гормоноподобные вещества, участвующие в регуляции деятельности макрофагов. Кроме того, здесь происходит фагоцитоз поврежденных и старых эритроцитов.

Функции селезенки:

1) синтетическая – именно в селезенке осуществляется синтез иммуноглобулинов классов М и J в ответ на попадание антигена в кровь или лимфу. В ткани селезенки содержатся Т и В-лимфоциты;

2) фильтрационная – в селезенке происходят разрушение и переработка чужеродных для организма веществ, поврежденных клеток крови, красящих соединений и чужеродных белков.

- Иммунная функция. Селезенка действует как мелкий фильтр: нейтрализует и блокирует вредные вещества, при этом пропускает необходимые для жизни и здоровья. За счет этого кровь полностью избавляется от бактерий и вирусов. Удаление отживших эритроцитов.

- Принимает активное участие в обменных процессах.
- Самостоятельно синтезирует иммуноглобулин, без которого иммунная система не способна защищать.

- Контролирует и страхует кровь от перегрузки. Многие могут замечать, что при внезапной пробежке резко колет в левом боку. Боль проходит по мере того, как организм возвращается в спокойное состояние. Иногда такие колики мешают даже сделать вдох. Это происходит потому, что при внезапной нагрузке человеку мало кислорода. Поэтому селезенка, получив сигнал, сбрасывает весь запас крови. Этот сброс и вызывает кратковременную боль (спазм сосудов).

Селезенка, как и другие периферические органы иммунной системы, принимает участие в обеспечении неспецифической резистентности, играя роль фильтра, удаляющего из циркуляции чужеродные частицы и собственные поврежденные или отжившие свой срок клетки крови. Вместе с тем селезенка входит в число основных органов иммуногенеза и образования антител, особенно выраженного в тех случаях, когда антиген поступает с током крови непосредственно в селезенку, которая по строению сходна с

лимфатическими узлами. От покрывающей орган капсулы отходят трабекулы, составляющие каркас органа. Селезенка содержит белую пульпу - аналог коры лимфоузлов, заполненную в основном лимфоидными клетками, и красную пульпу, где преобладают эритроциты и макрофаги. В белой пульпе и пограничной зоне между белой и красной пульпой имеются Т-зависимые зоны, где сосредоточены преимущественно Т-лимфоциты, и Т-независимые зоны или зародышевые центры, содержащие преимущественно В-лимфоциты.

Удаление селезенки (травма, лечение анемий) снижает способность организма к продукции антител, но не влияет на Т-зависимые формы иммунного ответа, продукцию иммуноглобулинов, процессы фагоцитоза. Функции селезенки дублируются другими органами иммунной системы.

Родоначалницей всех клеток иммунной системы является кроветворная стволовая клетка. Из лимфоидных стволовых клеток образуются предшественники Т- и В-клеток, которые при расселении в первичные органы иммунитета – тимус, фабрициевую сумку, пейеровы бляшки – пролиферируют в лимфоидные клетки с последующим созреванием из них иммунокомпетентных клеток.

2. Иммунокомпетентные клетки - клетки, способные специфически распознавать антиген и отвечать на него иммунной реакцией. Такими клетками являются Т- и В-лимфоциты (тимусзависимые и костномозговые лимфоциты), которые под влиянием чужеродных агентов дифференцируются в сенсibilизированный лимфоцит и плазматическую клетку.

Лекция № 6

Тема: Иммунокомпетентные клетки

Развитие Т- и В-лимфоцитов

Т-лимфоциты — самая многочисленная, сложная по составу группа клеток, популяция лимфоцитов, составляющая 70—90% лимфоцитов крови. Они дифференцируются в вилочковой железе — тимусе (отсюда их название), поступают в кровь и лимфу и заселяют Т-зоны в периферических органах иммунной системы — лимфатических узлах (глубокая часть коркового вещества), селезенке (периартериальные владалища лимфоидных узелков), в одиночных и множественных фолликулах различных органов, в которых под влиянием антигенов образуются Т-иммуноциты (эффекторные) и Т-клетки памяти. Для Т-лимфоцитов характерно наличие на плазмолемме особых рецепторов, способных специфически распознавать и связывать антигены. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный иммунитет, участвуют в регуляции гуморального иммунитета, осуществляют продукцию цитокинов при действии антигенов. Из вилочковой железы мигрируют не все клетки. Часть Т-лимфоцитов погибает. Существует мнение, что причиной их гибели служит присоединение антигена к антигенспецифическому рецептору. В вилочковой железе нет чужеродных антигенов, поэтому данный механизм может служить для удаления Т-лимфоцитов, способных реагировать с собственными структурами организма, т.е. выполнять функцию защиты от аутоиммунных реакций. Гибель части лимфоцитов является генетически запрограммированной (апоптоз).

Т-лимфоциты разделяются на две субпопуляции: иммунорегуляторы и эффекторы. Задачу регуляции иммунного ответа выполняют Т-хелперы. Эффекторную функцию осуществляют Т-киллеры и естественные киллеры. В организме Т-лимфоциты обеспечивают клеточные формы иммунного ответа,

определяют силу и продолжительность иммунной реакции.

1-я группа иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоциты):

- составляет большую часть (65-80%) циркулирующих лимфоцитов;
- очень подвижны;
- живут в крови месяцы, годы;
- имеют гладкую поверхность;
- основная функция сводится к фагоцитозу (Т-киллеры);
- клеточный иммунитет – основная функция;
- расселяются в периферические лимфоидные органы и трансформируются в Т1 – и Т2 – клетки.

Т 1 - клетки локализуются в периартериальных зонах селезенки, слабо реагируют на действие лучистой энергии и являются предшественниками эффекторов клеточного иммунитета.

Т 2- клетки накапливаются в перикортикальных зонах лимфоузлов, высокочувствительны.

Виды Т-клеток:

Т m -клетки иммунной памяти, обуславливающие быстрый и сильный ответ на повторный стимул гомологичным антигенам. Клетки иммунологической памяти - долгоживущие Т- и В-лимфоциты, сохраняющие многие годы способность реагировать на повторное введение антигена, так как вырабатываются рецепторы к этому антигену. Иммунологическая память проявляется как ускоренный специфический ответ на повторное введение антигена.

Иммунологическая память к антигенным компонентам окружающей среды

лежит в основе аллергических заболеваний, а к резус-антигену (возникает при резус-несовместимости беременности) - в основе гемолитической болезни новорожденных. Феномен иммунологической памяти используется в практике вакцинации людей.

Ts - подавляют действие хелперов, тормозят пролификацию иммунокомпетентных клеток. Tс способны ингибировать активность Tх, В-лимфоцитов и плазмоцитов. Они участвуют в аллергических реакциях, реакциях гиперчувствительности. Tс подавляют дифференцировку В-лимфоцитов. Т-супрессоры - регуляторы антителообразования, участвуют в формировании иммунологической толерантности.

Одной из основных функций Т-лимфоцитов является продукция цитокинов, которые оказывают стимулирующее или тормозящее влияние на клетки, участвующие в иммунном ответе (хемотаксические факторы, макрофаги ингибирующий фактор — МИФ, неспецифические цитотоксические вещества и др.).

Tk – киллеры, осуществляют клеточно-опосредованный иммунитет. Tk участвуют в реакциях клеточного иммунитета, обеспечивая разрушение (лизис) чужеродных клеток и собственных измененных клеток (например, опухолевых клеток). Рецепторы позволяют им распознавать белки вирусов и опухолевых клеток на их поверхности. При этом активизация Tk (киллеров) происходит под влиянием антигенов гистосовместимости на поверхности чужеродных клеток.

Т-киллеры разрушают инфицированные и злокачественные клетки. Клетки-мишени поражаются при прямом контакте под действием лимфотоксина без участия антител и комплемента.

Т а -клетки усилители киллеров (амплифайеры)

Td – клетки, влияющие на направленную дифференцировку стволовых клеток в сторону Т-лимфоцитов

Th - хелперы, усиливают гуморальный ответ В-лимфоцитами. Главной функцией Th является распознавание чужеродных антигенов (представляемых макрофагами), секреция интерлейкинов, стимулирующих В-лимфоциты и другие клетки для участия в иммунных реакциях.

Снижение в крови числа Th ведет к ослаблению защитных реакций организма (эти лица более подвержены инфекциям). Отмечено резкое снижение числа Th у лиц, инфицированных вирусом СПИДа. Т-хелперы – посредники. Они через контакт с тимусзависимым антигеном индуцируют превращение В-лимфоцитов в плазмocyты. Индуцируют образование Т-киллеров.

2-я группа иммунокомпетентных клеток (В-лимфоциты)

В-лимфоциты – преимущественно эффекторные иммунокомпетентные клетки. Зрелые В-лимфоциты и их потомки – плазматические клетки являются антителопродуцентами. Их основными продуктами являются иммуноглобулины. В-лимфоциты участвуют в формировании гуморального иммунитета, В-клеточной иммунологической памяти и гиперчувствительности немедленного

В-лимфоциты являются основными клетками, участвующими в гуморальном иммунитете. Они образуются из СКК красного костного мозга, затем поступают в кровь и далее заселяют В-зоны периферических лимфоидных органов — селезенки, лимфатических узлов, лимфоидные

фолликулы многих внутренних органов. В крови их содержится 10—30% от всей популяции лимфоцитов.

Для В-лимфоцитов характерно наличие на плазмолемме поверхностных иммуноглобулиновых рецепторов (SIg или MIg) для антигенов. Каждая В-клетка содержит 50000...150000 антигенспецифических молекул SIg. В популяции В-лимфоцитов находятся клетки с различными SIg: большинство ($\frac{2}{3}$) содержат IgM, меньшее число ($\frac{1}{3}$) — IgG и около 1—5 % — IgA, IgD, IgE. В плазмолемме В-лимфоцитов имеются также рецепторы для комплемента (C3) и Fc-рецепторы.

При действии антигена В-лимфоциты в периферических лимфоидных органах активизируются, пролиферируют, дифференцируются в плазмциты, активно синтезирующие антитела различных классов, которые поступают в кровь, лимфу и тканевую жидкость.

Свойства: 1) составляет небольшую часть малых лимфоцитов — около 30%;

2) вырабатывают специфические антитела;

3) продолжительность жизни — дни, недели.

Виды В-клеток:

Вк— взаимодействуют с Ig

В2 - Вм — клетки иммунной памяти

- **BS**— подавляют гуморальный ответ

В1— не имеют поверхностных рецепторов, трансформируются в плазматические клетки синтезирующие IgM.

Обе группы Т- и В-клеток обладают следующими общими свойствами:

- 1) иммунная защита;
- 2) иммунная память;
- 3) ответственны за аллергические реакции;
- 4) способны к пролиферации – размножению.

В иммунном ответе кроме Т- и В-лимфоцитов принимает участие

3-я группа иммунокомпетентных клеток: плазматические клетки, макрофаги, ретикулярные и тучные клетки.

Плазматические клетки — основная часть антителообразующих клеток. Известны они стали в 1875 г, а их антителообразующая функция впервые установлена Фагреусом в 1948 г. На разных фазах развития они имеют величину от 10 до 20 мкм, обладают эксцентричным ядром. Их протоплазма богата РНК. В большом количестве их обнаруживают в мозговом веществе лимфоузлов, селезенке, костном мозге. Эти клетки образуют антитела только одной специфичности. За секунду продуцируется 1000-1500 молекул антител. Плазматические клетки основные продуценты гуморальных антител.

Макрофа́ги (от др.-греч. μακρός — большой, и φάγος — пожиратель) — клетки в организме животных и человека, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц.

Макрофаги присутствуют практически в каждом органе и ткани, где они выступают в качестве первой линии иммунной защиты от патогенов и играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза

Макрофаги – крупные клетки диаметром 20 мкм, имеют бобовидное ядро, окруженное широким слоем цитоплазмы. Способны к фагированию и деагрегации чужеродных частиц. Первыми воздействуют на АГ, ассимилируют его и передают информацию о нем другим иммунокомпетентным клеткам.

Макрофаги развиваются из лейкоцитов, называемых моноцитами. Моноциты представляют собой самый большой тип одноядерных лейкоцитов.

Моноциты в свою очередь продуцируются в костном мозге и циркулируют в крови от одного до трех дней. Эти клетки выходят из кровеносных сосудов, проходя через эндотелий кровеносных сосудов, чтобы войти в ткани. После достижения своего назначения моноциты превращаются в макрофаги или в другие иммунные клетки, называемые дендритными клетками.

Макрофаги находятся во всех внутренних органах, но преобладают на периферии. Синтезируют ряд компонентов системы комплемента – лизоцим, интерферон и др. Макрофаги - клетки соединительной ткани, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков клеток и других, чужеродных для организма частиц. Основная функция макрофагов сводится к борьбе с теми бактериями, вирусами и простейшими, которые могут существовать внутри клетки-хозяина, при помощи мощных бактерицидных механизмов. Роль макрофагов в иммунитете исключительно важна - они обеспечивают фагоцитоз, переработку и представление антигена Т-клеткам.

Функции макрофагов:

Макрофаги несут множество важных функций, обладают прежде всего необходимым арсеналом средств для участия в защитных и регенеративных реакциях ткани.

Наиболее важной, значительной их защитной функцией является способность к фагоцитозу, это даже определило их второе название – мононуклеарные фагоциты.

Мононуклеарные фагоциты выполняет две основные функции, осуществляемые двумя разными типами клеток костномозгового происхождения:

1) - "профессиональные" макрофаги, главная роль которых - устранение корпускулярных антигенов

2) - антигенпрезентирующими клетками (АПК), роль которых заключается в поглощении, процессинге и представлении антигена Т-клеткам.

Ретикулярные клетки – составляют строму костного мозга, лимфоузлов, селезенки. Имеют неправильную форму и многочисленные отростки. Под влиянием антигена пролиферируют и трансформируются в другие клетки. Их основная функция – фагоцитоз и пиноцитоз.

Ретикулярные клетки - удлинённые многоотростчатые клетки, которые, соединяясь своими отростками, формируют сеть. При неблагоприятных условиях (инфекция, внедрение инородных частиц и т. д.) ретикулярные клетки округляются, отделяются от ретикулярных волокон и становятся способными к фагоцитозу. Ретикулярные клетки и волокна образуют строму органов иммунной системы и кроветворения .

Основные функции ретикулярных клеток:

Синтетическая – образование волокон и аморфного межклеточного вещества (гликозаминогликаны и др.);

Регуляторная – для развивающихся клеток крови: синтез гемопоэтинов (цитокинов, факторов роста) для регуляции деления и дифференцировки клеток;

Трофическая – транспорт и распределение питательных веществ, поступающих из капилляров.

Незрелые клетки ретикулярной группы бывают при лимфомах; их обычно называют ретикулярными. Многие авторы применяют термин «ретикулярная клетка» также и для обозначения зрелых ретикулярных клеток

В незрелой ретикулярной клетке, ядро меньших размеров, чем ядро материнской недифференцированной клетки, но крупнее, чем ядро гистиоцита. Ядро может быть круглой формы, но обычно оно овальное или почкообразное. Оно бледно окрашивается, имеет довольно обильную хроматиновую сеть и отчетливую базофильную ядерную мембрану. Протоплазма обильная и эозинофильная, часто неправильных очертаний и может иметь выступы типа псевдоподий. Вследствие незрелости эти клетки могут образовывать ретикулярные волокна лишь в незначительной степени; фагоцитирующие свойства у них отсутствуют или выражены слабо.

Гистиоцит (зрелая ретикулярная клетка). В нормальной коже гистиоцитов мало, они расположены вокруг капилляров («перителиальные клетки»). При патологических условиях, например при воспалительных дерматозах и гранулемах, гистиоциты имеют тенденцию проникать из перикапиллярных областей в дерму («тканевые моноциты», «блуждающие соединительнотканые клетки»). Гистиоциты образуют обильные ретикулярные волокна и обладают способностью к фагоцитозу бактерий и особых частиц.

Гистиоциты могут весьма напоминать фибробласты; часто бывает невозможно с уверенностью отличить одну клетку от другой. Как правило, однако, ядра гистиоцитов больших размеров и более бледно окрашиваются, чем ядра фибробластов. Ядра обеих клеток могут иметь овальную форму; однако ядра гистиоцитов имеют тенденцию принимать почкообразную, а ядра фибробластов — веретенообразную форму. Гистиоциты обладают способностью образовывать ретикулярные волокна, фибробласты образуют коллаген. Следует помнить, что четкой границы между гистиоцитом и фибробластом не существует, так как гистиоцит представляет собой материнскую клетку для фибробласта и может в него превращаться.

Гистиоциты обладают способностью к фагоцитозу особых частиц и некоторых микроорганизмов. Гистиоциты, содержащие фагоцитированный материал, называют макрофагами. Гистиоциты проникают в качестве блуждающих клеток в участки, где есть материал, подлежащий фагоцитозу. Они могут фагоцитировать меланин — в этих условиях их называют хроматофорами или меланофорами. При переваривании липоидов гистиоциты обозначаются как пенистые клетки. Они могут переваривать также эритроциты и гемосидерин, а также некоторые бактерии, грибки, вирусы и простейшие. Когда отдельные макрофаги «не способны к переносу фагоцитируемого материала, они имеют тенденцию группироваться вместе и образовывать многоядерные гигантские клетки чужеродного тела

Тучные клетки

Это тип белых клеток крови - гранулоцитов. В зрелом состоянии встраиваются в соединительные ткани, являются частью иммунной системы.

Происходят из миелоидных стволовых клеток (в красном КМ).

Содержат большое количество гранул, с БАВ: гистамином, гепарином, протеазой, интерлейкинами.

Несмотря на то, что лучше всего изучена их роль в аллергических реакциях (при анафилаксии), известно также, что мастоциты играют защитную роль в заживлении ран.

Мастоциты по внешнему виду и функциям сильно схожи с базофилами, но отличаются большими размерами. Несмотря на то, что мастоциты изначально считали тканевой разновидностью базофилов, было доказано, что эти клетки развиваются не из базофилов, поэтому не являются одним типом клеток.

Основная функция тучных клеток участие в аллергических реакциях. Это главные резервуар гистамина. Обладают свойством – под воздействием антигена лопаются и высвобождается большое количество гистамина. При этом происходит местное расширение сосудов, отек, гиперемия.

Зрелые тучные клетки чаще всего обнаруживаются в коже, лимфоидных органах, тимусе, легких, матке, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, конъюнктиве, слизистой носа, брыжейке. На основе наличия в клетках триптазы (трипсин подобной протеазы) и химазы (химотрипсин подобной протеазы) обычно выделяют две субпопуляции.

Место образования – костный мозг.

Располагаются они не по всему телу, а выборочно: как правило возле мест контакта с чужеродным объектом (кожа, слизистая носа, гайморовых пазух, бронхов) их функция: не допустить проникновения чужеродных частиц в организм.

«ПАТОГЕНЕЗ»: Когда в организм проникает аллерген, тучные клетки активируются. Иммуноглобулины Е, выделяющиеся лимфоцитами, прикрепляются к соответствующим рецепторам на мембранах мастоцитов и вызывают в них изменения. Их гранулы подходят к наружной мембране, выбрасывая наружу клетки, свое биологически активное содержимое:

Гепарин разжижает кровь и не дает ей свертываться,

Гистамин повышает проницаемость сосудов, что ведет к местному отёку.

Этот процесс называется дегрануляция тучных клеток.

В месте высвобождения этих соединений из других частей организма привлекаются клетки, «отвечающие» за воспалительную реакцию.

Дегрануляция тучных клеток – защитное явление, однако, оно не всегда действует во благо. К примеру, при бронхиальной астме. В основе этого заболевания лежит аллергия: мастоциты при нем реагируют на наличие аллергенов в дыхательные пути. Под влиянием веществ, которые выделяются этими клетками (гистамин), возникает отек, спазм мелких бронхов, ведущий к приступу удушья.

Возникает необходимость в использовании средств, которые нарушали бы этот механизм. Для этого и были созданы стабилизаторы тучных клеток: это препараты, которые подавляют высвобождение гистамина, гепарина, препятствуют спазму дыхательных путей.

Возникает вопрос: а если блокировать защитную реакцию организма, не приведет ли это к тому, что аллерген проникнет в тело и нанесет ущерб здоровью?

На тучных клетках больных людей гораздо больше рецепторов к иммуноглобулинам Е, чем у здоровых. Эти клетки бурно реагируют на минимальное раздражение, что означает, что стабилизаторы безвредны.

Гистомин — гормон, вызывающий воспаление. Гистамин, также имидазолил-2-этиламин — органическое соединение, биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа, также является регулятором многих физиологических процессов. Гистамин является одним из эндогенных факторов (медиаторов), участвующих в регуляции жизненно важных функций организма и играющих важную роль в патогенезе ряда болезненных состояний.

В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии. При различных патологических процессах (анафилактический шок, ожоги, обморожения, сенная лихорадка, крапивница и аллергические заболевания), а также при поступлении в организм некоторых химических веществ, количество свободного гистамина увеличивается. «Высвободителями» («либераторами») гистамина являются d-тубокурарин, морфин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты, никотиновая кислота, высокомолекулярные соединения (декстран и др.) и другие лекарственные средства.

Свободный гистамин обладает высокой активностью: он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления; застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок; вызывает отёк окружающих тканей и сгущение крови. В связи с рефлекторным возбуждением мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, суживаются артериолы и

учащаются сердечные сокращения. Гистамин вызывает усиление секреции желудочного сока.

Некоторые количества гистамина содержатся в ЦНС, где, как предполагают, он играет роль нейромедиатора (или нейромодулятора). Не исключено, что седативное действие некоторых липофильных антагонистов гистамина (проникающих через гемато-энцефалический барьер противогистаминных препаратов, например, димедрола) связано с их блокирующим влиянием на центральные гистаминовые рецепторы.

► **Цитокины.** Иммунная система регулируется растворимыми медиаторами, которые называются **цитокинами**. Эти белки низкой молекулярной массы продуцируются фактически всеми клетками врожденной и адаптивной иммунной систем и в особенности CD4⁺-T-клетками, которые регулируют многие эффекторные механизмы. Важным функциональным свойством цитокинов является регуляция развития и поведения клеток-эффекторов иммунной системы.

Цитокины служат химическими медиаторами в пределах иммунной системы, хотя также взаимодействуют с определенными клетками других систем, включая нервную. Таким образом, они участвуют в поддержании гомеостаза. При этом они играют значительную роль в управлении гиперчувствительностью и воспалительным ответом и в некоторых случаях могут способствовать развитию острого или хронического повреждения тканей и органов.

Лекция № 7

1. Специфическая иммунопрофилактика (вакцины, иммунные сыворотки, фаги)

Специфическая профилактика инфекционных болезней - это система комплексных мер, направленных на предупреждение появления, ограничение распространения и ликвидацию определенных (конкретных) инфекционных болезней путем создания у животных иммунитета (невосприимчивости) к ним, а также проведение специальных мероприятий, диагностических исследований и применение лечебно-профилактических средств.

Создание иммунитета с помощью биол. препаратов (вакцин, сывороток, глобулинов) имеет большое значение в профилактике и ликвидации инфекционных болезней. Искусственная иммунизация, за исключением небольшого числа болезней, строго специфична, так как может предупреждать ту инфекционную болезнь, против которой она направлена. Поэтому иммунизацию в системе противоэпизоотической работы относят к специфическим мероприятиям, направленным на третье звено эпизоотологической цепи - восприимчивых животных.

Специфическая диагностика - проведение специальных микробиологических (вирусологических, бактериологических, микологических), серологических, аллергических, гематологических и других исследований для обнаружения и идентификации возбудителей болезней. Для предупреждения инфекционных болезней применяют превентивную (предохранительную) изоляцию под усиленным ветеринарным наблюдением. В других случаях для уточнения диагноза болезни проводят вынужденное карантинирование животных, например при подозрении на бешенство и др.

Иммунопрофилактика инфекционных болезней - предупреждение

определенных инфекционных болезней путем проведения иммунизации животных для создания у них искусственного иммунитета.

Иммунизация животных (проведение профилактических прививок) имеет наиболее важное значение в системе специфической профилактики инфекционных болезней собак и кошек, поэтому необходимо рассмотреть более подробно это направление.

Различают три вида иммунизации: активную, пассивную и пассивно-активную.

Активная иммунизация - метод создания активного искусственного иммунитета путем введения в организм вакцин и (или) анатоксинов. В зависимости от вида используемых вакцин активная иммунизация подразделяется на **простую (раздельную) и комплексную**. Для простой иммунизации применяют только моновакцины (Вакчум, Мультикан-1, Рабизин и др.). При комплексной активной иммунизации, когда необходимо сформировать у животных иммунитет в короткий срок против двух и более болезней, используют одновременное или последовательное введение нескольких моновакцин. Однако в последние годы для активной иммунизации животных применяют в основном ассоциированные вакцины против 3-5 и более болезней.

Пассивная иммунизация - метод создания пассивного искусственного иммунитета посредством введения в организм определенных антител, содержащихся в иммунных сыворотках, иммуноглобулинах, иммунолактонах. Пассивная иммунизация, так же как и активная, делится на простую и комплексную. Для простой пассивной иммунизации используют моносыворотки, а для комплексной иммунизации - поливалентные сыворотки иммунных животных и (или) иммуноглобулины: Витакан-С (сыворотка

поливалентная против чумы, парвовирусного энтерита и аденовирусных инфекций плотоядных), Витафел-С (сыворотка специфическая против панлейкопении, инфекционного ринотрахеита и калицивируса кошек), Глобкан-5 (иммуноглобулины против чумы, парвовирусного, коронавирусного энтеритов и аденовирусных инфекций собак) и др.

Пассивную иммунизацию широко применяют как с профилактической, так и с лечебной целью для создания экстренного, немедленного иммунитета.

Например, при вынужденной пассивной иммунизации животных в эпизоотическом очаге иммунизируют явно больных и подозрительных по заболеванию животных, а в отдельных случаях и животных, подозреваемых в заражении. Кроме того, этот метод используют для иммунизации животных, при иммунологической недостаточности или при неизвестном иммунном статусе. Однако следует учитывать, что повторное введение иммунных гетерологичных сывороток или гаммаглобулинов, полученных от животных других видов, может вызывать анафилаксию (анафилактический шок). В связи с этим необходимо проводить предварительную десенсибилизацию организма животных перед повторным введением указанных биопрепаратов.

Пассивно-активная иммунизация - комбинированный (смешанный) метод создания искусственного пассивно-активного иммунитета, основанный на введении в организм сыворотки и соответствующей вакцины одновременно (симультанно) или последовательно: вначале вводят сыворотку, а затем вакцину. Этот метод, так же как и пассивная иммунизация, применяется для создания немедленного иммунитета у животных с ослабленной иммунной системой (иммунологической недостаточностью) для предупреждения и смягчения сильной реакции на вакцины, особенно на живые ассоциированные вакцины. Кроме того, пассивно-активную иммунизацию используют при вакцинации животных, подозреваемых в заражении.

Параиммунизация (неспецифическая иммунная профилактика) - применение неспецифических антигенов или индукторов параиммунитета (иммуномодуляторов), повышающих общую резистентность организма и стимулирующих формирование специфической иммунной защиты при внедрении возбудителей (инфекций, инвазий). В отличие от ранее известных иммунокорректоров (интерферон, тималин, тимоптин, тактивин, левамизол и др.) иммуномодуляторы нового поколения, применяемые в настоящее время в основном в медицине (ликопид, полиоксидоний, вегетан (витан), галавит и др.), имеют ряд принципиальных особенностей. Указанные препараты являются высокоэффективными активаторами фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета, не оказывают побочных действий на организм, хорошо сочетаются с различными лекарственными средствами и рекомендуются для комплексной терапии вирусных, бактериальных и грибковых болезней.

Профилактика инфекционных заболеваний может проводиться специфическими (вакцины, анатоксины, бактериофаги) и неспецифическими (антимикробные препараты, пробиотики, интерферон, иммуностимуляторы) средствами. Экстренное создание пассивного искусственного иммунитета предполагает введение антител – готовых продуктов иммунного ответа. В общем комплексе борьбы с инфекциями большое значение придают специфической профилактике – применению **вакцин**.

Вакцинами называют препараты, получаемые из ослабленных или убитых возбудителей болезней или продуктов их жизнедеятельности и применяемые для активной иммунизации животных с целью специфической профилактики и терапии болезней.

Вакцины подразделяются на группы:

Живые – получают из чистых культур возбудителей болезни, некоторые из них выпускают в сухом виде. Живые вакцины имеют ряд преимуществ перед вакцинами других типов. Создают иммунитет высокой напряженности и длительности, возможность однократного введения, но в то же время возможна опасность заражения животных и распространения инфекции.

Иммунизация живой вакциной приводит к развитию вакцинального процесса, протекающего у большинства привитых без видимых клинических проявлений. Основное достоинство живых вакцин — полностью сохранённый набор Аг возбудителя, что обеспечивает развитие длительной невосприимчивости даже после однократной иммунизации. Живые вакцины обладают и рядом недостатков. Наиболее характерный — риск развития манифестной инфекции в результате снижения аттенуации вакцинного штамма. Подобные явления более типичны для противовирусных вакцин

Ослабленные (аттенуированные) вакцины изготавливают из микроорганизмов с пониженной патогенностью, но выраженной иммуногенностью. Введение вакцинного штамма в организм имитирует инфекционный процесс: микроорганизм размножается, вызывая развитие иммунных реакций. Наиболее известны вакцины для профилактики сибирской язвы, бруцеллёза, Ку-лихорадки, брюшного тифа. Однако большая часть живых вакцин — противовирусные. Наиболее известны вакцина против возбудителя жёлтой лихорадки, противополиомиелитная вакцина Сэйбина, вакцины против гриппа, кори, краснухи, паротита и аденовирусных инфекций.

Дивергентные вакцины

В качестве вакцинных штаммов используют микроорганизмы,

находящиеся в близком родстве с возбудителями инфекционных болезней. Аг таких микроорганизмов индуцируют иммунный ответ, перекрёстно направленный на Аг возбудителя. Наиболее известны и длительно применяются вакцина против натуральной оспы (из вируса коровьей оспы) и БЦЖ для профилактики туберкулёза (из микобактерий бычьего туберкулёза).

Инактивированные (убитые) вакцины – готовят из штаммов возбудителей с высокой вирулентностью и полноценными антигенными свойствами. Инактивированные вакцины получают путем воздействия на микроорганизмы химическим путем (формалином, фенолом, спиртом) или нагреванием. Такие вакцины являются достаточно стабильными и безопасными, так как не могут вызвать реверсию вирулентности. Они часто не требуют хранения на холоде, что удобно в практическом использовании. Однако у этих вакцин имеется и ряд недостатков, в частности, они стимулируют более слабый иммунный ответ и требуют применения нескольких доз (бустерные иммунизации).

Они содержат либо убитый целый микроорганизм (например, цельноклеточная вакцина против бешенства, вакцина против вирусного гепатита А), либо компоненты клеточной стенки или других частей возбудителя, как например в ацеллюлярной вакцине против гемофильной инфекции или в вакцине против менингококковой инфекции. Их убивают физическими (температура, радиация, ультрафиолетовый свет) или химическими (спирт, формальдегид) методами. Такие вакцины реактогенны, применяются мало. Инактивированные вакцины также являются корпускулярными. Анализируя свойства корпускулярных вакцин также следует выделить, как положительные так и их отрицательные качества. Положительные стороны: Корпускулярные убитые вакцины легче дозировать, лучше очищать, они длительно хранятся и менее чувствительны

к температурным колебаниям. Отрицательные стороны: вакцина корпускулярная - содержит 99 % балласта и поэтому реактогенная, кроме того, содержит агент, используемый для умерщвления микробных клеток (фенол). Еще одним недостатком инаktivированной вакцины является то, что микробный штамм не приживляется, поэтому вакцина слабая и вакцинация проводится в 2 или 3 приема, требует частых ревакцинаций, что труднее в плане организации по сравнению с живыми вакцинами. Инаktivированные вакцины выпускают как в сухом (лиофилизированном), так и в жидком виде. Многие микроорганизмы, вызывающие заболевания, опасны тем, что выделяют экзотоксины, которые являются основными патогенетическими факторами заболевания (например, столбняк). Анатоксины, используемые в качестве вакцин, индуцируют специфический иммунный ответ. Для получения вакцин токсины чаще всего обезвреживают с помощью формалина.

Поливалентные – состоящие из нескольких штаммов возбудителей одной болезни, например, поливалентная депонированная вакцина против лептоспироза; поливалентная концентрированная ГОА-вакцина против браззота и др.

Химические или молекулярные вакцины – готовят из очищенных АГ, извлеченных из микробной клетки путем экстрагирования ТХУК, путем кислотного гидролиза. Они менее реактогенные, если сравнивать их с живыми или корпускулярными (содержащие в себе ослабленные или убитые компоненты вириона).

Ассоциированные – это биопрепараты, содержащие антигены различных бактерий или неоднородные антигены.

- ассоциированная поливалентная вакцина против сальмонеллеза, пастереллеза и диплококковой септицемии поросят;

- вакцина «Бивак» против инфекционного ринотрахеита и парагриппа крупного рогатого скота.

Эффективность убитых вакцин ниже, чем живых, поэтому их вводят дважды. С целью усиления иммуногенных свойств к ним добавляют адъюванты – вещества, создающие депо антигена на месте введения, что неспецифически усиливает иммунный ответ.

Вакцины имеют ряд недостатков:

1. Вызывают послепрививочные реакции, что приводит к снижению продуктивности;
2. Вызывает аллергические реакции;
3. Приводит к возникновению диагностических проблем;
4. Создают иллюзию благополучия и снижают уровень санитарно-профилактических мер.

К вакцинам нового поколения относят – рекомбинантные. Их получают с помощью генной инженерии.

Для производства этих вакцин используют рекомбинантную технологию, встраивая генетический материал микроорганизма в дрожжевые клетки, продуцирующие антиген. После культивирования дрожжей из них выделяют подходящий антиген, очищают и готовят вакцину. Примером таковых вакцин может служить вакцина против гепатита В (Эувакс В).

Биосинтетические вакцины - это вакцины, полученные способами генной инженерии и представляют собой искусственно созданные антигенные детерминанты микроорганизмов. Примером может служить

рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В, вакцина против ротавирусной инфекции. Для их получения употребляют дрожжевые клетки в культуре, в которые встраивают вырезанный ген, кодирующий выработку нужного для получения вакцины протеин, который потом выделяется в чистом виде. На современном этапе развития иммунологии как базовой медико-биологической науки стала очевидной необходимость сотворения принципиально новейших подходов к конструированию вакцин на базе знаний об антигенной структуре патогена и об иммунном ответе организма на патоген и его составляющие. Биосинтетические вакцины представляют собой синтезированные из аминокислот пептидные фрагменты, которые соответствуют аминокислотной последовательности тем структурам вирусного (бактериального) белка, которые распознаются иммунной системой и вызывают иммунный ответ. Принципиальным преимуществом синтетических вакцин по сравнению традиционными является то, что они не содержат микробов и вирусов, товаров их жизнедеятельности и вызывают иммунный ответ узенькой специфичности. Не считая того, исключаются трудности выкармливания вирусов, хранения и способности репликации в организме вакцинируемого в случае использования живых вакцин. При разработке данного типа вакцин можно присоединять к носителю несколько различных пептидов, выбирать более иммуногенные из них для комплексования с носителем. Совместно с тем, синтетические вакцины менее эффективны, по сравнению с традиционными, т.к. Многие участки вирусов проявляют вариабельность в плане иммуногенности и дают меньшую иммуногенность, ежели нативный вирус. Но, внедрение одного либо двух иммуногенных белков заместо целого возбудителя обеспечивает формирование иммунитета при значимом понижении реактогенности вакцины и её побочного деяния.

Анатоксины. Вакцины основой которых служит инактивированный токсин выделяемый бактериями. Наиболее яркими представителями являются вакцины от столбняка и дифтерии.

Рибосомальные вакцины. Для получения такого вида вакцин употребляют рибосомы, имеющиеся в каждой клеточке. Рибосомы - это органеллы, продуцирующие белок по матрице - и-РНК. Выделенные рибосомы с матрицей в чистом виде и представляют вакцину. Разработка и изготовление современных вакцин делается в согласовании с высокими требованиями к их качеству, в первую очередь, безвредности для привитых.

1

Новое поколение вакцин

Внедрение новейших технологий позволило сделать вакцины второй генерации:

а) **конъюгированные** - некие бактерии, вызывающие такие опасные заболевания, как менингиты либо пневмонию имеют антигены, тяжело распознаваемые незрелой иммунной системой новорожденных. В конъюгированных вакцинах употребляется принцип связывания таковых антигенов с протеинами либо анатоксинами другого типа микроорганизмов, отлично распознаваемых иммунной системой новорожденного.

б) **субъединичные вакцины** состоят из фрагментов антигена, способных обеспечить адекватный иммунный ответ. Эти вакцины могут быть представлены как частицами микробов, так и получены в лабораторных условиях с внедрением генно-инженерной технологии. Примерами субъединичных вакцин, в которых употребляются фрагменты микроорганизмов, являются вакцины против *Streptococcus pneumoniae* и вакцина против менингококка типа А.

в) рекомбинантные субъединичные вакцины (к примеру, против гепатита В) получают методом введения части генетического материала вируса гепатита В в клетки пекарских дрожжей. В итоге экспрессии вирусного гена происходит наработка антигенного материала, который потом очищается и связывается с адъювантом. В итоге выходит эффективная и безопасная вакцина.

г) рекомбинантные векторные вакцины. Вектор, либо носитель, - это ослабленные вирусы либо бактерии, вовнутрь которых может быть вставлен генетический материал от другого микроорганизма, являющегося причинно-значимым для развития заболевания, к которому нужно создание протективного иммунитета. Вирус коровьей оспы употребляется для сотворения рекомбинантных векторных вакцин, в частности, против ВИЧ-инфекции. Подобные исследования проводятся с ослабленными бактериями, в частности, сальмонеллами, как носителями частиц вируса гепатита В. В настоящее время широкого внедрения векторные вакцины не нашли. Несмотря на неизменное улучшение вакцин, существует целый ряд событий, изменение которых в реальный момент нереально. К ним относятся следующие: добавление к вакцине стабилизаторов, наличие остатков питательных сред, добавление лекарств. Понятно, что вакцины могут быть различными и тогда, когда они выпускаются различными фирмами. Не считая того, активные и инертные ингредиенты в различных вакцинах могут быть не постоянно идентичными (для одинаковых вакцин). Таким образом, создание современных вакцин - это высокотехнологичный процесс, использующий заслуги во многих отраслях знаний. Вакцины будущего.

В 1990 г. в некоторых исследовательских лабораториях приступили к разработке новых вакцин, которые основаны на введении «голой» молекулы ДНК. Уже в 1992-1993 гг. несколько независимых групп исследователей в

результате эксперимента доказали, что введение чужеродной ДНК в организм животного способствует формированию иммунитета.

Принцип применения ДНК-вакцин заключается в том, что в организм вводят молекулу ДНК, содержащую гены, кодирующие иммуногенные белки патогенного микроорганизма. ДНК-вакцины называют еще генными, генетическими, полинуклеотидными вакцинами, вакцинами из нуклеиновых кислот. Очищенная молекула ДНК и служит вакциной.

Препараты для пассивной иммунопрофилактики. Для пассивной иммунопрофилактики используют сыворотки, иммуноглобулины, плазму и моноклональные антитела.

Сыворотки – очищенные от балластных белков и концентрированные препараты, содержащие готовые антитела. Их проверяют на апиrogenность, безвредность и стерильность; затем титруют. Хранят сыворотки до 2 лет при +2, замораживание недопустимо; качественная сыворотка - прозрачная или опалесцирующая жидкость желтоватого оттенка.

Сыворотки используют для получения иммуноглобулинов.

Классификации сывороток.

По специфичности:

нормальная – получают из донорской, плацентарной или абортной крови, благодаря этому она содержит высокие титры антител, в основном IgG;

иммунные – получают из крови:

- практически здоровых специально иммунизированных доноров;
- переболевших (редко);
- гипериммунизированных животных, которым вводят нарастающие дозы антигена для достижения максимального уровня специфических антител.

По способу получения:

гомологичные (аллогенные) - получают из крови людей, поэтому они менее

реактогенны, дают меньше осложнений;

гетерологичные (ксеногенные) - получают из крови гипериммунизированных животных. Для получения гетерологичных сывороток используют лошадей, так как они дают более высокий иммунный ответ, чем другие животные, а лошадиный белок менее анафилактогенный.

По объекту действия антител:

антитоксические (противодифтерийная, противостолбнячная, противоботулинистические, противогангренозные, противостафилококковая,); их получают путём гипериммунизации лошадей, вначале анатоксинами, а после создания базового иммунитета – высокими дозами токсина для получения высоких титров антитоксических антител.

Механизмы действия антитоксических антител:

- 1) прямая реакция антител с молекулярными сайтами, ответственными за токсичность экзотоксина;
- 2) взаимодействие антитоксина с рецепторными участками токсина, что препятствует фиксации токсина на рецепторах клеток-мишеней;
- 3) образование иммунного комплекса и его фагоцитоз, что ограничивает проникновение токсина в ткань.

Антимикробные сыворотки не титруются. Их лечебная доза определяется по объёму, улучшающему состояние здоровья больного, и зависит от тяжести заболевания и возраста больного. В настоящее время антибактериальные сыворотки используются редко, более распространена антибиотикотерапия бактериальных инфекций.

По назначению:

лечебно-профилактические - используют для экстренного создания пассивного иммунитета:

- при серотерапии - основном методе лечения инфекций, в патогенезе которых первостепенное значение играют экзотоксины (ботулизм, столбняк) и для лечения ядовитых укусов. Использование специфических сывороток и иммуноглобулинов - единственный метод специфического лечения многих вирусных инфекций.

- при серопротекции инфекционных заболеваний у контактных лиц. Особенно важно своевременное проведение пассивной иммунопрофилактики у животных с ослабленным видовым иммунитетом (белковое голодание), диагностические - получают путём гипериммунизации кроликов, используют для определения инфекционных и соматических антигенов в серологических реакциях.

Препараты иммуноглобулинов (γ -глобулинов) - глобулиновая фракция составляет не менее 97% общего белка. Основным активным компонентом препаратов является IgG, в небольших концентрациях могут обнаруживаться IgM и IgA. Иммуноглобулины выделяют спиртовым осаждением из смеси большого числа (не менее 5000) сывороток, благодаря чему они содержат широкий спектр антител разнообразной специфичности, отражающий состояние коллективного иммунитета контингента доноров. Поэтому иммуноглобулины имеют несомненные преимущества перед сыворотками. Принципиальное значение для получения высококачественных препаратов иммуноглобулинов имеет очистка от балластных компонентов. Это позволяет уменьшить вводимую дозу препарата и снизить его сенсibilизирующее действие на организм. γ -глобулиновые фракции иммунных сывороток или плазмы, содержащие специфические антитела. γ -активные в иммунном отношении.

Функции иммуноглобулинов:

- а) участие в осуществлении нейтрализации бактерий, вирусов и токсических субстанций;
- б) активация системы комплемента и участие в реализации воспаления; активируя систему комплемента, иммуноглобулины способствуют элиминации циркулирующих иммунных комплексов и диссоциации отложений патологических иммунных комплексов;
- в) активация иммунокомпетентных клеток; активируя моноциты, макрофаги, нейтрофилы, иммуноглобулины повышают эффективность иммунного фагоцитоза.

Механизмы действия препаратов иммуноглобулинов:

- а) восполняют недостающий спектр антител в организме;
- б) активно воздействуют на некоторые звенья клеточного иммунитета: восстанавливают активность субпопуляции CD4⁺лимфоцитов, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов. При этом прекращается реакция системного воспаления и иммунного паралича.

Классификации препаратов иммуноглобулинов

По специфичности:

А. Нормальный иммуноглобулин с общенаправленным влиянием (общий, неспецифический, противокоревой) - получают из донорской, плацентарной или абортной сыворотки. Он содержит антитела против возбудителей многих инфекционных заболеваний, образовавшихся как результат бытовой иммунизации, перенесенных заболеваний или вакцинаций.

Нормальный Ig для внутривенного введения (например, интраглобин) в настоящее время применяются чаще, так как в/м инъекции не позволяют вводить нормальный иммуноглобулин в высоких дозах. В связи с тем, что

эффективные дозы препаратов иммуноглобулинов для в/в введения бывают достаточно велики, при их производстве используют усовершенствованные технологии (частичное расщепление протеолитическими ферментами, восстановление и алкилирование, дополнительные этапы хроматографической очистки). При этом важно, чтобы в препарате отсутствовали молекулярные агрегаты, которые способны вызвать активацию комплемента и внутрисосудистое свёртывание крови у реципиентов. Преимущество получают те препараты иммуноглобулинов, при приготовлении которых была использована более надёжная вирус-инактивирующая технология.

Нормальные иммуноглобулины не эффективны при частых острых респираторных заболеваниях, аллергических заболеваниях.

Препараты, обогащённые специфическими антителами, применяют для профилактики и лечения конкретных инфекций. Специфические иммуноглобулины выделяют из сыворотки вакцинированных или недавно перенесших инфекцию доноров. Стандартизация этих препаратов основана на определении титра антител к антигенам соответствующего возбудителя.

Специфические иммуноглобулины наиболее эффективны при введении сразу после заражения. Поскольку продолжительность их действия невелика, одновременно с ними, по возможности, следует вводить соответствующие вакцины.

Принципы использования сывороток и иммуноглобулинов

Иммунные сыворотки применяются только по абсолютным показаниям. Обязательно уточняют, назначались ли иммунные сыворотки раньше и не было ли на них реакций. Особую осторожность следует соблюдать при сенсибилизации к лошадиному белку. Даже при отсутствии реакций на иммунные сыворотки в анамнезе, их вводят только после проведения кожных проб.

Фаги представляют собой вирусы, способные проникать в бактериальную клетку, репродуцироваться и вызывать ее лизис.

В 1896 г. русский Владимир Ааронович Хавкин обнаружил антимикробную активность водных образцов из рек Индии. Эти препараты ингибировали рост культуры холерного вибриона. В 1898 г. русский Н.Ф. Гамалея наблюдал растворение культуры возбудителя сибирской язвы под действием фильтрата этого микроорганизма и назвали его (фильтрат) бактериолизином. В 1915 г. англичанин Эдвард Творт описал агент, проходящий через бактериальный фильтр и вызывающий лизис стафилококков. В 1917 г. француз Феликс Д'Эррель – обнаружил феномен литического действия фильтрата испражнений переболевшего дизентерией, что выразилось в просветлении бульонной культуры и образовании «стерильных пятен» на агаровой культуре возбудителя. Он назвал это явление бактериофагией, а литический агент, способный размножаться на гомологичных бактериях, -бактериофагом.

Бактериофаги применяются для фагопрофилактики и фаготерапии инфекционных заболеваний. Преимущество фаготерапии заключается в возможности избирательного лизирования определенных микробов и безвредности для пациента. Назначают бактериофаги при различных кишечных инфекциях, дисбактериозе, гнойных инфекциях и др. Возможно сочетание фаго- и химиотерапии.

В диагностических целях применяют широкий спектр бактериофагов. По спектру действия выделяют поливалентные (лизирующие родственные бактерии, в том числе близких видов), моновалентные (лизирующие бактерии одного вида) и типоспецифические (лизирующие отдельные штаммы бактерий одного вида) фаги. Стандартные наборы фагов применяют для фаготипирования возбудителей холеры, брюшного тифа, дифтерии,

сальмонел-лёзов, стафилококковых инфекций и др. Фаготипирование проводят с целью выявления чувствительности патогенных бактерий к препаратам на основе этих фагов; а также для установления характера и скорости изменения микробных пейзажей в ЛПУ.

Бактериофаги различаются по химической структуре, типу нуклеиновой кислоты, морфологии и характеру взаимодействия с бактериями. По размеру бактериальные вирусы в сотни и тысячи раз меньше микробных клеток. Типичная фаговая частица (вирион) состоит из головки и хвоста. В головке содержится генетический материал — одноцепочечная или двуцепочечная РНК или ДНК с ферментом транскриптазой в неактивном

Фаги весьма разнообразны по морфологии. Самые распространённые классификации это по Бредли и по Тихоненко.

Классификация по спектру действия.

По спектру действия выделяют следующие фаги:

- Поливалентные (лизирующие родственные бактерии, в том числе близких видов)
- Моновалентные (лизирующие бактерии одного вида)
- Типоспецифические (лизирующие отдельные штаммы бактерий одного вида)

Получение. Бактериофаги широко распространены в природе. Их можно выделить из открытых полостей организма человека и животных, водоемов, сточных вод, почвы, из соответствующих культур бактерий и т.д. Большое количество бактериофагов находится в выделениях больных людей и животных, особенно в период выздоровления от инфекционных заболеваний. Для выделения бактериофага, исследуемый материал засевают в жидкую питательную среду, инкубируют в термостате, и через сутки

помутневшую жидкость пропускают через бумажный, а затем через бактериальный фильтры.

Лекция №8

Тема: Иммунодиагностика

Иммунодиагностика основана на специфичности взаимодействия антител с антигеном и с помощью одного из известных компонентов этой реакции можно определить наличие второго.

Для прижизненной диагностики ряда инфекционных болезней (туберкулез, бруцеллез, паратуберкулез, сап) используются аллергены (АГ). Аллергены получают из чистых культур или продуктов их жизнедеятельности. Их используют для постановки серологических реакций, когда по известному антигену определяют наличие специфических антител в сыворотке крови больного животного. Наиболее распространенные реакции: РА, РП, РСК, ИФА, ПЦР.

В РА-реакции агглютинации участвуют антитела (агглютинины), содержащиеся в крови больного организма, антиген (агглютиноген) – клетки живых или убитых бактерий, возбудителя данной болезни.

Сущность реакции заключается во взаимодействиях АТ с АГ, в результате чего происходит склеивание микробов с образованием хлопьев, комочков, видимых невооруженным глазом. РА характеризуется высокой специфичностью и используется для:

- диагностики инфекционной болезни путем обнаружения в сыворотке крови больного животного АТ к определенному известному виду микроба (АГ);

- определение вида (типа) выделенного микроба при помощи заведомо известных агглютинирующих сывороток, содержащих видо- и типоспецифические антитела (агглютинины).

Различают прямую и непрямую реакции агглютинации

РНГА - реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации.

Сущность реакции заключается в том, что белковые молекулы антигена предварительно адсорбируют на обработанных танином эритроцитах барана. Затем ставят реакцию путем смешивания сенсibilизированных эритроцитов с сывороткой крови больных животных. При наличии в сыворотке крови специфических антител на данный антиген происходит агглютинация эритроцитов. РНГА ставят при диагностике микоплазмоза, сальмонеллеза, вирусных инфекций.

Прямая и непрямая антииммуноглобулиновые реакции Кумбса, используется для определения неполных антител. Прямая реакция: к отмытым эритроцитам крови больного добавляют антииммуноглобулиновую сыворотку. Если на эритроцитах есть неполные антитела (иммуноглобулины), что наблюдается при гемолитической анемии, резус-конфликте (эритроциты плода), то они агглютинируются.

Розбенгал проба – экспресс метод, позволяющий за несколько минут провести большое количество оценочных реакций.

При образовании комплекса АГ–АТ происходит взаимодействие с образованием видимых агрегатов (помутнение, хлопья) частиц, которые постепенно оседают на дно. Поиск антигена в искомом материале проводят с заведомо известной преципитирующей сывороткой.

Реакция преципитации (РП) высокоспецифична и чувствительна, позволяет обнаружить антиген в разведении 1:10 млн. Широкое применение РП нашла при исследовании кожевенного сырья на сибирскую язву, а также для диагностики туляремии – опасного для человека заболевания, которым он заражается от больных грызунов, ондатр, водяных крыс, зайцев и др. РП можно идентифицировать некоторые виды бактерий – стрептококки и пневмококки (выявление их полисахаридов). Как высокоспецифичный метод РП используют в криминалистике – для определения видовой принадлежности следов крови, в санитарной пищевой экспертизе – наличие в колбасе некондиционного мяса, а в муке некондиционного вида зерна. При исследовании крови у насекомого РП можно установить вид животного, от которого насекомое сосало кровь.

Существуют различные методы постановки РП. В ветеринарной практике большее применение нашли реакция **кольцепреципитации** и **диффузионной преципитации в геле агара (РДП)**.

Реакция преципитации в жидкой среде (кольцепреципитация). Реакцию ставят в узких пробирках, куда вносят преципитирующую антисыворотку, а сверху осторожно наслаивают прозрачный раствор антигена. При положительной реакции через несколько минут на границе соприкосновения двух жидкостей появится кольцо преципитации. При малых количествах реагентов реакцию можно проводить в капиллярах (микропреципитация).

Реакция преципитации в агаре. Сущность реакции в том, что антигены и антитела, помещенные в разные лунки в агаре, диффундируют навстречу друг другу и при взаимодействии образуют комплекс, который осаждается в виде линии преципитации.

Двойная радиальная иммунодиффузия по Оухтерлони. Реакцию проводят на пластинках с агаровым гелем. Растворы антигена и антисыворотки помещают в лунки, вырезанные на некотором расстоянии друг от друга. Иммунореагенты диффундируют в геле, при встрече образуют комплексы, которые осаждаются в виде линий преципитации. Этот метод позволяет исследовать сразу несколько образцов иммунореагентов. Например, вокруг лунки с антисывороткой можно разместить несколько лунок с растворами разных антигенов или наоборот.

В РСК помимо антигена и антител принимает участие третий компонент - комплемент, который способен связываться с комплексом антиген-антитело. РСК позволяет выявлять антигены при наличии к ним антисывороток или антитела с помощью антигенов-диагностикумов.

Образование комплексов антиген-антитело и фиксация комплемента не сопровождаются видимыми изменениями. Для обнаружения связывания комплемента используют дополнительную индикаторную гемолитическую систему. Эта система состоит из эритроцитов барана, обработанных гемолитической антисывороткой. В присутствии комплемента (сыворотки морской свинки) происходит лизис эритроцитов.

Принцип метода состоит в том, что если в опытной системе образовался комплекс антиген-антитело, который связал комплемент, то не будет лизиса эритроцитов в индикаторной гемолитической системе (РСК положительная, выявлен антиген или антитело). Если в опытной системе комплекс антиген-антитело не формируется, комплемент остается свободным, взаимодействует с гемолитической системой и вызывает лизис эритроцитов (РСК отрицательная, есть гемолиз). РСК лежит в основе реакции Вассермана, которая применяется для диагностики сифилиса.

РСК – реакция связывания комплемента, используется для выявления антител на определенный антиген по известному антителу. Это сложная серологическая реакция в которой участвуют две системы.

Первая система бактериолотическая (основная), состоит:

- исследуемая сыворотка крови – инактивированная
- антиген – биофабричный
- комплемент – морской свинки

Вторая система гемолитическая (индикаторная):

- гемолизин (АГ)
- эритроциты барана (АГ)

Сущность РСК состоит в том, что комплемент добавленный к специфическому комплексу (АГ+АТ), связывается с последним. Это можно установить после добавления гемолитической системы. Если комплекс связался в бактериологической системе, то гемолиз не произойдет – реакция положительная.

Приналичие свободного комплемента, если в сыворотке крови нет специфических антител, то комплемент переходит в гемолитическую систему и вызывает гемолиз эритроцитов – реакция отрицательна.

Антигены для РСК готовят из убитых разрушенных микробов, чаще путем экстрагирования. РСК широко используют для диагностики бруцеллеза, сапа, риккетсиозов, ящура и мн.др.

Наиболее широкое распространение получил иммуноферментный метод (ИФА). Реакцию проводят в двух вариантах:

1. Прямой метод с использованием меченной ферментом иммунной сыворотки против гомологичного антигена;

2. Непрямой – с помощью меченной ферментом антивидовой сыворотки против иммуноглобулина исследуемого организма.

В методах иммуноферментного анализа (ИФА) используют иммунореагенты, меченные ферментами. Наиболее широко применяется твердофазный ИФА. В качестве твердой фазы чаще всего используют полистироловые или поливиниловые планшеты или шарики, на которых адсорбированы антигены или антитела.

Методы ИФА обладают высокой чувствительностью и специфичностью и получили широкое распространение в различных областях биологии и медицины.

Иммуноэлектрофорез, метод электрофоретического разделения смеси антигенов (антител) в геле с последующим их проявлением.

Иммуноэлектрофорез— метод исследования антигенного состава биологических материалов, сочетающий электрофорез и иммунодиффузию. Впервые описан Грабаром и Уильямсом в 1953 году, в 1965 году метод был модифицирован Шейдеггером с целью минимизации (т.н. микромодификация метода ИЭФ).

Электросинерез (встречный электрофорез, электроиммуноосмофорез)

Этот метод, впервые предложенный Бассардом ,широко используется в лабораторной практике. Он позволяет обнаруживать реакцию преципитации между растворимыми антигенами и антителами. Реагенты помещают в отдельные углубления в агаровом или агарозном геле, содержащем

соответствующий буфер. Их миграция в геле навстречу друг другу осуществляется не в результате диффузии, а под действием электрического поля.

Иммунофлюоресцентные методы. Прямой метод иммунофлюоресценции (по Кунсу) основан на взаимодействии антител, меченых флюорохромом, с антигеном, который находится на клетке, в клетке или в тканях. В качестве флюорохрома используют флюоресцеинизотиоцианат (ФИТЦ). Он дает зеленое свечение в ультрафиолетовых лучах, а тетраметилродаминизотиоцианат (ТРИТЦ) - оранжево-красное свечение.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это метод молекулярной биологии, который позволяет обнаружить в биологическом материале малые количества дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), точнее, определенных ее фрагментов, и размножить их во много раз. Затем их идентифицируют визуально путем электрофореза в геле. Реакция была разработана в 1983 г. К. Муллисом и включена в список выдающихся открытий последних лет.

Сущность ее в том, что во время одного цикла праймеры присоединяются к нужным участкам ДНК, после чего идет ее удвоение под действием фермента. На основе получившихся нитей ДНК в последующих циклах синтезируются новые и новые идентичные фрагменты молекулы.

Список используемой литературы

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Мартынов А. И., Пинегин Б. В., Пашенков М. В. Врожденный иммунитет как система защиты от воздействия на организм человека антропогенных факторов. М. : Миттель пресс, 2014.
3. Мечников И. И. Иммунология. Избранные работы., 2018.

4. Нейтрофильные гранулоциты: новые роли старых игроков / И. В. Нестерова [и др.] // Иммунология. 2015. № 4. С. 257—265.
5. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов / Л. С. Литвинова [и др.] // Медицинская иммунология. 2014. Т. 6 (1). С. 7—26.
6. Плейфейер Дж. Х. Л., Чейн Б. М. Наглядная иммунология : пер. с англ. / под ред. А. В. Караулова. 2-е изд. перераб. и доп. М. : ГЭОТАР- Медиа, 2008.
7. Рабсон А., Ройт, Делвз П. Основы медицинской иммунологии : пер. с англ. М. : Мир, 2006.
8. Сенников С. В., Облеухова И. А. Методы индукции толерогенных дендритных клеток у животных и человека // Иммунология. 2016. Т. 37 (5). С. 291—296.
9. Сизякина Л. П., Андреева И. И. Компенсаторные реакции иммунной системы при дефекте синтеза антител — агаммаглобулинемии // Российский аллергологический журнал. 2016. № 2. С. 15—18.
10. Синергическое усиление транскрипции генов интерферонов и цитокинов при активации макрофагов и дендритных клеток сочетанием двух агонистов PRR / Е. С. Лебедева [и др.] // Иммунология. 2017. Т. 38 (1). С. 64—71.
11. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
12. Черешнев В. А., Шмагель К. В. Иммунология. М. : Издательский Дом «МАГИСТР-ПРЕСС», 2013.
13. Basic immunology : functions and disorders of the immune system / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai ; Illustrations by David L. Baker, Alexandra Baker. Fifth edition. Elsevier, 2016.
14. Immunology / Dale Male etc. MOSBY ELSEVIER, 2006.
15. Иммунология : словарь / Карл Дреслер; пер. с нем. Л. И. Мартынова ; под ред. А. Е. Вершигоры. К. : Выща шк., 1988.
16. Иммуноterapia: руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014.
17. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2008.

18. Клиническая иммунология и аллергология : в 3 т. / под ред. Л. Йегера. М. : Медицина, 1990.