

## Лекция 1

### ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ И ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИИ

#### План лекции

1. Предмет и задачи иммунологии. Развитие иммунологии.
2. Понятие о резистентности и иммунитете.  
Виды иммунитета. Неспецифические факторы защиты микроорганизмов.

#### 1. Предмет и задачи иммунологии

**Иммунология** – наука, изучающая процесс иммунитета, молекулярные и клеточные механизмы реагирования организма на чужеродные вещества, называемые антигенами.

Основоположником современной научной иммунологии является Луи Пастер. В 1881г. он сообщил, что куры при заражении ослабленным возбудителем холеры кур становятся невосприимчивы к вирулентным культурам.

На основании этого он сформулировал основной принцип защиты от возбудителя любой инфекционной болезни: **организм после встречи с ослабленным возбудителем становится невосприимчив к вирулентным микробам того же вида.**

Л. Пастер в честь Дженнера назвал ослабленные культуры возбудителей инфекционных болезней **вакцинами** (от лат. vacca - корова).

Пастером были изготовлены вакцины против сибирской язвы, бешенства, рожи свиней и др.

Большой вклад в развитие иммунологии внес И. И. Мечников. В 1883г. он открыл фагоцитоз и ввел понятие «клеточный иммунитет».

В 1898г. Эрлих создал теорию гуморального иммунитета.

В 1908г. Мечникову и Эрлиху была присуждена Нобелевская премия за выдающиеся открытия по иммунитету.

В 1900г. К. Ландштейнер открыл группы крови (А, В, О) у человека.

В 1962г. Ж. Миллер установил роль тимуса как первичного лимфоидного органа.

В 1975г. Ц. Мильштейн и Д. Кехлер предложили методику получения моноклональных антител.

Крупнейшим достижением в иммунологии явилось выделение двух клеточных популяций в иммунном ответе Т- и В-лимфоцитов.

Основные задачи иммунологии:

Изучение закономерностей формирования устойчивости организма к инфекционным болезням (иммунитет).

Разработка и совершенствование методов серологической и аллергической диагностики инфекционных болезней.

Разработка и применение биопрепаратов (вакцин, иммунных сывороток, гаммаглобулинов для специфической профилактики и лечения инфекционных болезней животных).

## 2. Понятие о резистентности и иммунитете

**Резистентность** – (от лат. *resistentia* – сопротивление) это повышенная устойчивость организма к инфекции, обусловленная его биологическими особенностями.

Резистентность может быть свойственна всему организму или его отдельным системам, тканям и органам.

Она связана с анатомо-физиологическими и генетическими особенностями организма, с его механизмами, гуморальными и клеточными неспецифическими факторами защиты, с воспалением, с нормальными антителами, а также во многом зависит от полноценного кормления, соблюдения зооветеринарных правил содержания животных.

**Неспецифическая резистентность** – это относительный уровень врожденной устойчивости организма, независимо от его вида, к различным патогенным факторам. Неспецифическая резистентность является первым защитным барьером на пути внедрения инфекционного агента.

Наблюдается видоспецифическая резистентность, когда один вид животных невосприимчив к инфекциям других видов животных (чума свиней только у свиней, чума КРС – у крупного рогатого скота).

Неспецифические факторы защиты действуют против многих патогенных агентов одновременно.

**Слизистые оболочки и кожа** сами по себе уже являются барьером для многих возбудителей. Однако покровы наделены и другими факторами защиты, к ним относятся следующие:

**слизь и реснички** на слизистых верхних дыхательных путей и бронхов, механически удаляющие бактерии;

**лизоцим**, убивает микрококки, гемолитические стрептококки и менингококки;

**ингибин** – белковый субстрат, убивает дифтерийные бактерии.

**Слюна** бактерицидна для многих микробов. Факторами бактерицидности в ней являются лизоцим, ингибин, перекись водорода, выделяемые некоторыми представителями микрофлоры рта.

**Носовой секрет** также ингибирует ряд микроорганизмов.

В носовой слизи содержится лизоцим и ингибин.

**В слезах** содержится самое большое количество лизоцима и других бактерицидных веществ.

**Кожа** выделяет жирные кислоты, бактерицидные для гемолитических стрептококков, кишечной палочки и паратифозных бактерий.

**Желудочный сок и пищеварительные ферменты** убивают возбудителей бруцеллеза, тифа, дизентерии, задерживают рост туберкулезных бактерий. В двенадцатиперст-

ной и тощей кишках лизоцим, ацидофильная микрофлора препятствует развитию ряда патогенных бактерий.

**Естественная микрофлора** может оказывать антагонистическое действие по отношению к патогенным возбудителям (белые стафилококки на коже являются антагонистами возбудителя сибирской язвы, молочнокислые бактерии кишечника и кишечная палочка – антагонисты сальмонелл, шигелл, холерных вибрионов).

**Барьерно-фиксирующая роль лимфатических узлов.** Если бактерии преодолевают кожный и слизистый барьеры, то защитную функцию выполняют лимфатические узлы, где микробы фагоцитируются или развивается воспаление.

**Воспаление** – это важнейшая защитная приспособительная реакция, направленная на ограничение действия повреждающих факторов.

При слабовирулентных возбудителях и при их незначительном количестве воспаление может привести к гибели накопившихся бактерий. В центре воспалительного очага, где образуются и накапливаются бактерицидные и бактериостатические продукты тканевого распада и метаболизма (лизоцим, фагоцитины, молочная кислота, углекислота, жирные кислоты и др.), в результате наступает задержка размножения и уничтожение бактерий. Вокруг центра воспаления, где преобладают экссудативные явления, возбудители могут размножаться.

Однако такое положение существует до момента образования антител. Затем антитела проникают в экссудативную зону воспаления и уничтожают бактерии. В результате ликвидируется само воспаление.

В освобождении организма от микробов и других чужеродных факторов активное участие принимает фагоцитоз (клеточная защита).

**Фагоцитоз** (от греч phago - ем, cytos – клетка) – процесс активного поглощения клетками организма попадающих в него патогенных живых или убитых микробов при помощи внутриклеточных ферментов.

У низших одноклеточных и многоклеточных организмов с помощью фагоцитоза осуществляется процесс питания.

У высших организмов с помощью фагоцитоза осуществляется защитная реакция, освобождение организма от чужеродных веществ.

Различают следующие виды фагоцитирующих клеток: **микрофаги** (нейтрофилы и эозинофилы) и **макрофаги**.

Именно макрофаги по Мечникову и создают естественную резистентность. Среди макрофагов различают подвижные (циркулирующие) и неподвижные (оседлые) клетки.

**Подвижные макрофаги** – это моноциты периферической крови, неподвижные – это макрофаги печени, селезенки, лимфатических узлов и др. Основным функциональным

элементом макро- и микрофагов являются лизосомы – гранулы, содержащие ферменты (кислая фосфатаза, коллагеназа, лизоцим,  $\beta$ -глюкуронидаза, миелопептидаза и др.).

### **Фазы фагоцитарного процесса:**

- Хемотаксис и прилипание (адгезия) частиц к поверхности фагоцитов.
- Погружение (захват) частиц в клетку с отделением части клеточной мембраны и образование фагосомы.
- Слияние фагосомы с лизосомами.
- Ферментативное переваривание захваченных частиц и удаление остатков микробов.

Активность фагоцитоза зависит от наличия в сыворотке крови опсонинов.

**Опсонины** – это белки сыворотки крови, вступающие в соединение с микробами и делающие их доступными фагоцитозу.

**Фагоцитоз**, при котором наступает гибель фагоцитированного микроба, называют **завершенным (совершенным)**.

Когда микробы, находящиеся внутри фагоцитов, не погибают и даже размножаются (возбудитель туберкулеза, сибирской язвы, вирусы и грибы), то такой фагоцитоз называют **незавершенным**.

Гуморальные факторы крови: комплемент система пропердина, лизины, лейкины, эритроин, лизоцим, нормальные антитела, липиды сыворотки, плакины, бактерицидины и др. Комплемент состоит из семи или восьми компонентов –  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  и т.д., бактерициден для сапрофитов. Он облегчает фагоцитоз.

Система пропердина – состоит из  $\beta$ -глобулина, магния и третьего компонента ( $C_3$ ).

Эта бактерицидная система является мощным механизмом естественной резистентности организма к некоторым возбудителям.

Разрушает микробные клетки, вирусы, лизирует эритроциты.

**Лизоцим** гидролизует клеточные оболочки грам (+) бактерий, бактерициден для многих кокков.

**Лизины** – белки сыворотки крови, обладают способностью лизировать возбудителей сибирской язвы, газовой гангрены, столбняка и др

**Эритроин** – обладает бактерицидным действием для возбудителей дифтерии (получают из эритроцитов).

**Лейкины** – бактерицидны для грам (+) бактерий

**Нормальные антитела** – антимикробные и антитоксические, находятся в крови животных и человека, которые раньше не болели и не иммунизировались.

**Секреторный иммуноглобулин А**, постоянно присутствует в секрете слизистых оболочек, молочных и слюнных железах, в кишечном тракте; обладает выраженным противомикробным и противовирусным действием.

**Плакины** – находятся в кровяных пластинках, бактерицидны к бациллам сибирской язвы.

**Интерферон** – белковое вещество, фактор противомикробной и противовирусной защиты.

Различают  **$\alpha$ -интреферон**, продуцируется лейкоцитами, называют лейкоцитарный,  **$\beta$ -интерферон** (фибробластный), продуцируется фибробластами, обработанными вирусами или другими агентами,

**$\gamma$ -интерферон** продуцируется лимфоцитами и макрофагами, обработанными невирусными индукторами.

Интерферон усиливает цитотоксическое действие лимфоцитов, оказывает антипролиферативное и противоопухолевое действие, обладает видотканевой специфичностью.

**Ингибиторы сыворотки крови** – неспецифические противовирусные вещества белковой природы, содержатся в нормальной сыворотке крови, секретах эпителия слизистых оболочек дыхательного и пищеварительного трактов.

Подавляют активность вирусов в нечувствительном кишечнике при нахождении вируса в крови и жидкостях

**Бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК)** – проявляется бактериостатическое действие в отношении многих возбудителей инфекционных болезней.

Основными компонентами являются: нормальные антитела, лизоцим, пропердин, комплемент, монокины, лейкины и др. и зависит от условий кормления и содержания животных.

**Стресс** – это особое неспецифическое состояние организма, возникающее в ответ на действие различных повреждающих факторов внешней среды (стрессов), кроме микробов и их токсинов могут быть холод, голод, тепло и др.

**Иммунитет** – *immunitas* (освобождение) – способность организма защищать себя от антигенов (веществ), несущих для него чужую генетическую информацию.

Организм животных точно дифференцирует «свое» и «чужое», поэтому и обеспечивается защита от внедрившихся патогенных микробов, чужеродных белков, липополисахаридов и других веществ.

**По происхождению различают два вида иммунитета:** врожденный и приобретенный.

**Врожденный** (видовой, наследственный) иммунитет – это невосприимчивость к инфекционным агентам, заложенная в геноме клеток.

Сущность: одни виды животных устойчивы к инфекциям других видов. Так, крупный рогатый скот устойчив к сапу лошадей, лошади к чуме крупного рогатого скота, лошади не болеют ящуром, собаки – чумой свиней, животные – сифилисом и др.

**Приобретенный** (неспецифический) иммунитет – устойчивость организма к определенному возбудителю болезни.

Его подразделяют на естественный (после переболевания) и искусственный (после вакцинации).

Естественный делят на **активный** (постинфекционный),

**пассивный** иммунитет новорожденных, приобретенный за счет поступления к плоду антител от матери через плаценту (трансплацентарный), после рождения через молоко (колостральный), у кур – трансвариальный (антитела передаются через желток матери).

**Пассивный** иммунитет создается после введения иммунной сыворотки в организм, длительность его 15–30 дней.

**Антибактериальный иммунитет** – защитные механизмы направлены против патогенного микроба (бактерии).

**Противовирусный иммунитет** – выработка противовирусных антител против конкретного вируса.

**Антитоксический иммунитет** – отдельные бактерии в организме выделяют токсины, на которые вырабатываются антитела, нейтрализующие токсины в организме животного.

**Местный (локальный) иммунитет** на месте внедрения возбудителя.

**Стерильный иммунитет** – после переболевания организм полностью освобождается от возбудителя, при этом остается невосприимчив к повторному заражению.

**Нестерильный иммунитет** – сохраняется до тех пор, пока в организме находится возбудитель болезни (при бруцеллезе, туберкулезе).

В зависимости от механизмов защиты различают иммунитет: **гуморальный** – обусловлен выработкой специфических антител; **клеточный** – за счет образования специфических Т-лимфоцитов.

## Лекция 2

### НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

План лекции

1. Иммунная система. Центральные и периферические органы иммунной системы. Имунокомпетентные клетки: Т- и В-лимфоциты.

2. Характеристика иммуноглобулинов

3 Имунодефициты. Иммунопатология. Формирование иммунитета у новорожденных

**Иммунная система** – совокупность всех лимфоидных органов и скопления лимфоидных клеток животных. Лимфоидные органы подразделяются на **центральные** – тимус, костный мозг, сумка Фабрициуса (у птиц), ее аналог у животных – пейеровы бляшки;

**периферические** – селезенка, лимфатические узлы, кровь и др., салитарные фолликулы у человека.

Главным компонентом иммунной системы являются лимфоциты. Различают два основных класса лимфоцитов: **В-лимфоциты** (бурса зависимые), являются предшественниками антителообразующих клеток,

**Т-лимфоциты** (тимусзависимые лимфоциты), которые делятся на несколько классов.

В функциональном отношении клетки иммунной системы подразделяют на две категории:

1. регуляторные и их предшественники
2. эффекторные и их предшественники.

Функции регуляторных клеток осуществляют **Т-лимфоциты и макрофаги**.

Эффекторные функции выполняют цитотоксические **Т-лимфоциты**, **В-лимфоциты**, макрофаги, натуральные киллеры и К-киллеры.

#### **Характеристика В-лимфоцитов.**

Предшественники **В-клетки** (пре-В-клетки) в процессе дифференцировки стволовых клеток в фабрициевой сумке у птиц и в костном мозге у млекопитающих превращаются в **В-лимфоциты** (от лат. bursa – сумка), которые мигрируют в лимфатические узлы и селезенку, где и выполняют свои специфические функции.

Зрелые **В-лимфоциты** имеют на поверхности связанные с мембранной **иммуноглобулиновые рецепторы**, которые **распознают конкретные антигены** и взаимодействуют с другими иммунокомпетентными клетками, а также имеют рецепторы к различным медиаторам и гормонам.

Под электронным микроскопом поверхность **В-лимфоцитов** покрыта многочисленными ворсинками и на ней имеются складки, а поверхность **Т-лимфоцитов** гладкая.

#### **Характеристика Т-лимфоцитов**

**Т-лимфоциты** образуются из стволовых клеток кроветворной ткани.

Предшественники **Т-лимфоцитов** (пре-Т-клетки) поступают в тимус (вилочковую железу), претерпевают в нем дифференцировку и выходят уже в виде клеток с различными функциями, которые несут на себе характерные маркеры (признаки).

Существует ряд субпопуляций **Т-лимфоцитов** с различными биологическими свойствами.

**Т-хелперы** регуляторно-вспомогательные клетки, стимулируют В-лимфоциты к пролиферации и дифференцировке в антителообразующие клетки (плазматические клетки).

**Т-киллеры** (Т-эффекторы, цитоплазматические Т-клетки). Эти клетки осуществляют клеточные формы иммунного ответа. Они распознают и лизируют клетки, на поверхности которых имеются чужеродные для данного организма антигены.

**Т-усилители** (Т-хелперы). Т-усилители активизируют иммунный ответ в рамках Т-подсистемы.

**Т-супрессоры** – обеспечивают внутреннюю саморегуляцию системы иммунитета. Они тормозят выработку антител, развитие гиперчувствительности замедленного типа, формирование Т-эффекторов, обеспечивают становление и поддержание иммунологической толерантности (отсутствие иммунного ответа).

**К-лимфоциты** (К-киллеры) – они не фагоцитируют, не имеют поверхностных рецепторов для эритроцитов.

Для К-лимфоцитов клетками-мишенями являются опухолевые клетки, измененные вирусами, Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, эритроциты.

**Природные киллеры** (натуральные–НК, естественные), к ним относят лимфоциты, которые лизируют некоторые виды опухолевых клеток при различных вирусных заболеваниях.

Одним из основных типов клеток являются **макрофаги**. Они развиваются из миелопоэтической

стволовой клетки костного мозга.

Они участвуют в кооперативном взаимодействии с В- и Т-клетками.

С одной стороны они участвуют в первичном распознавании, переработке антигенов и передаче их к К- и В-лимфоцитам, с другой – в образовании биологически активного вещества **интерлейкина-1**, который активизирует **Т-хелперы**.

Макрофаги необходимы для образования антител, хотя сами они их не синтезируют.

Таким образом, в тимусе и фабрициевой сумке содержатся Т- и В-лимфоциты, в периферических лимфоидных органах имеется их смесь, благодаря чему в присутствии антигена и вспомогательных клеток формируется клеточный и гуморальный иммунитет организма, обеспечивающий защиту от инфекционного агента (возбудителя).

### **Иммунодефициты. Иммунопатология. Формирование иммунитета у новорожденных**

**Иммунопатология** изучает разнообразные нарушения иммунокомпетентных клеток, способности различить «свое» и «чужое», собственные и чужеродные антигены. Под термином иммунопатология подразумевается три типа реакции:

1. реакции на собственные антигены, когда иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные (аутоиммунные),
2. патологически сильная иммунная реакция на аллерген,
3. снижение способности иммунокомпетентных клеток к развитию иммунного ответа на чужеродные вещества (иммунодефицитные заболевания и др.).

При некоторых болезнях наступает распад тканей, сопровождающийся образованием в больном организме «собственного» чужого антигена. Антитела, продуцируемые против собственных антигенов, называют аутоантителами, а такого рода антигены – аутоантигенами.

Причиной возникновения аутоиммунных реакций может быть введение в организм микробов, обладающих общими антигенами с тканями млекопитающих. В этих случаях макроорганизмы, отражая анализ чужеродного антитела, попутно отражают компоненты собственных тканей, ввиду общности антигенных детерминант микро- и макроорганизма.

Явление аутоиммунитета наступает при гиперпродукции антител, β-клеток и снижении функции Т-клеток. Дефицит Т-клеток нарушает их контроль над функцией β-клеток.

Иммунодефициты или недостаточность иммунитета, могут быть результатом генетических дефектов развития определенных звеньев системы иммунитета или недостаточного питания, воздействия иммунодепрессантов (подавляющих иммунную систему), ионизирующего излучения и т.д.

Нарушение защитных систем, происходящее на генетической основе, называется первичными иммунодефицитами, а приобретенные именуют вторичными иммунодефицитами. Иммунодефицитные состояния поэтому обуславливаются качественными и количественными изменениями защитных факторов или их компонентов.

Первичные иммунодефицитные состояния могут зависеть от дефицита Т- и β- системы иммунитета и вспомогательных клеток, бывают и комбинированные. При недостаточности гуморального иммунитета преобладают бактериальные инфекции, клеточно-вирусные и грибковые.

### **Различают три типа недостаточности антител:**

- физиологическую
- наследственную
- приобретенную

**Физиологическая** недостаточность имеется у детей до 3 мес. У здоровых детей при рождении в крови содержится материнский IgY, немного собственного IgY, IgH, IgA. Иммуноглобулины, полученные от матери, содержат антитела против всех видов микробов, с которыми контактировала мать, поэтому ребенок оказывается защищенным против всех микробов на протяжении первых месяцев жизни. Затем уровень материнских Ig снижается, уровень Ig ребенка в крови повышается. Однако поскольку уровень IgA в первые месяцы низкий, детский организм оказывается высоковосприимчивым к респираторным и кишечным инфекциям.

**Наследственная недостаточность** – гипо- или агаммаглобулия – чаще бывает у детей. Такие дети обычно погибают от инфекции в раннем возрасте. У этих детей отсутствует червеобразный отросток, групповые лимфатические фолликулы и небные миндалины.

**Приобретенная недостаточность** антител является результатом патологических изменений в постнатальном периоде и встречается чаще, чем наследственная.

Они разделяются на 5 категорий: физиологические, катаболические, костномозговые нарушения, недостаточность, зависящая от токсических факторов, первичная ретикулэндотелиальная неоплазия.

При нарушении первых трех категорий снижается количество IgY, а при нарушениях последних двух снижается IgA, а затем IgY.

При недостаточности клеточного иммунитета снижаются или отсутствуют иммунные реакции замедленного типа, наблюдаются повторные заболевания вирусными инфекциями и т.д.

Как правило, синдром недостаточности клеточного иммунитета сочетается с поражением тимуса, щитовидной железы. Дети с дефицитом Т-системы иммунитета тяжело переносят вирусные инфекции.

При одновременной недостаточности клеточного и гуморального иммунитета дети погибают от вирусной, бактериальной или грибковой инфекции в первые недели жизни. Необходимо учитывать иммунодефицитные состояния при проведении генетических работ, при разработке лечебно-профилактических мероприятий в хозяйстве.

### **Формирование иммунитета у новорожденных**

При внутриутробном развитии у всех копытных животных передача материнского иммунитета отсутствует. Иммунологический статус организма сельскохозяйственных животных в данный период характеризуется аутосинтезом защитных факторов эмбриональной и фетальной тканью. При этом синтез факторов естественной резистентности опережает развитие механизмов специфического реагирования.

Из факторов естественной резистентности первыми появляются клеточные: вначале моноциты, затем нейтрофилы и эозинофилы. В эмбриональный период они функционируют как моноциты, обладая захватывающей и переваривающей способностью. К концу эмбрионального периода в кровотоке животных накапливаются лизоцим, пропердин и немного – комплемент.

**С возрастом плодов** уровень этих факторов постепенно повышается. **В предплодный и плодный периоды** в фетальной сыворотке крови появляются иммуноглобулины, класса М и реже класса Y. Они обладают функцией антител, преимущественно неполных. У новорожденных уровень содержания всех факторов защиты повышается, но количество

достигает уровня кровотока материнского организма лишь лизоцим; пропердина в это время наоборот больше, чем в сыворотке крови коров матерей.

После приема молозива в организме новорожденных и их матерей уровень содержания всех факторов, за исключением комплемента, сближается. Концентрация последнего не достигает материнского уровня даже в сыворотке 6 мес. телят.

Бактерицидная активность сыворотки крови по отношению к гладким формам эширихий постоянно регистрируется лишь после рождения животного и приравнивается к уровню материнского организма в молозивный период. Шероховатые формы эширихий лизирует и фетальная сыворотка крови с.-х. животных.

В амнионе и аллантоисе зародыша содержится лишь лизоцим, продуцируемый макрофагами, и комплемент. Взаимодействие этих факторов контролирует практически всю микрофлору околоплодной жизни. Однако корреляция между уровнем гуморальных факторов естественной резистентности амниотической жидкости и сыворотки крови плодов не отмечается, что свидетельствует об их автономном синтезе.

Насыщение крови новорожденных копытных иммунными факторами происходит лишь колостральным путем.

Гетерогенные антигены состоят из белков, липидов и углеводов. Последние два компонента обуславливают их специфичность.

Гетерогенные антигены отличаются друг от друга по своему химическому составу. Существование общих гетероантигенов у животных и паразитирующих в их организме микробов можно рассматривать как возможность разных общих антигенов. В результате подобной маскировки организм недостаточно активно отвечает на инфекцию данными патогенными агентами, вследствие чего он остается перед ними незащищенным.

### Лекция 3

#### **ФАКТОРЫ КОММУНИКАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ – ЦИТОКИНЫ И БЕЛКИ ГКГС ИЛИ HLA (ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ)**

План лекции:

- 1 Клинические признаки иммунологической недостаточности
  - 2 Инфекционный синдром (рецидивирующие, хронические инфекции)
  - 3 Аллергический синдром
  - 4 Аутоиммунный синдром
  - 5 Иммунопролиферативный синдром
  - 6 Система фагоцитов (нейтрофилов)
  - 7 Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)
  - 8 Цитокины
  - 9 Индукторы интерферона
  - 10 Цитокины и их клеточные рецепторы
  - 12 Цитокины и их рецепторы подразделяются на ряд семейств
- связывание цитокиновых рецепторов активирует механизм внутриклеточной передачи сигналов

Значения иммунологических показателей у индивидов изменяются не только в онтогенезе, но и под действием различных факторов:

1. Биологические ритмы
2. Нагрузочные факторы:
  - физиологические (естественные для человека): прием пищи, физическая и психоэмоциональная нагрузка, воздействие климатогеографических условий

• нефизиологические (неестественные, обычно вредные): сильное переохлаждение или перегревание, курение воздействие химических веществ, радиации и т.д.) (пример 3).

В примере 1 показаны значения иммунологических параметров у здорового мужчины в разные сезоны года. Как видно, колебания этих параметров могли достигать 2-кратной величины.

В результате эмоциональной нагрузки (пример 2) значения иммунологических параметров в той или иной степени изменяются.

Решающее значение для человека, наряду с его индивидуальной восприимчивостью к нагрузке, имеют количественные естественные характеристики нагрузочных факторов – сила и длительность воздействия. Например, слишком сильные и длительно воздействующие физическая или психоэмоциональная нагрузки могут стать не физиологичными для организма, в то время как к достаточно низким дозам веществ, загрязняющих среду обитания, организм относительно хорошо адаптируется.

### **Клинические признаки иммунологической недостаточности**

Выявление признаков иммунопатологической недостаточности позволяет сформировать группу риска для проведения клинической иммунодиагностики. Иммунологическая недостаточность включает 4 основных синдрома:

#### **1. Инфекционный синдром (рецидивирующие, хронические инфекции):**

- бронхиты хронические, часто повторяющиеся с единичными пневмониями в анамнезе;
- бронхиты с единичными пневмониями и в сочетании с хронической инфекцией ЛОР-органов: синуситами, гнойным средним отитом;
  - бронхиты в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ с бронхоспастическим компонентом;
- пневмонии рецидивирующие, хронические, непрерывно текущие, бронхопневмонии, плевропневмонии;
- флегмонозные ангины в сочетании с хроническим тонзиллитом, перитонзиллярные абсцессы полости рта;
  - бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки (абсцессы, флегмоны, септические гранулемы, рецидивирующий парапроктит)
  - грибковые инфекции кожи и слизистых (кандидоз)
  - афтозные, терапевтически резистентные стоматиты в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ;
  - ОРВИ, повторяющиеся более 3-4 раз в году;
  - повышенная чувствительность к ОРВИ в сочетании с рецидивирующим герпесом;
  - гастроэнтеропатия с хронической диареей, дисбактериозом;
  - урогенитальные инфекции, хронические пиелонефриты с частыми обострениями (без аномалии развития мочевыводящей системы);
  - повторные лимфадениты, лимфоаденопатия;
- длительный субфебрилитет, лихорадка неясной этиологии;

#### **2. Аллергический синдром:**

- атонический дерматит, экзема в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ, наличие инфекционного компонента кожно-атопических проявлений, тяжелый atopический синдром;
- астматический бронхит, атоническая бронхиальная астма, поллиноз;
- аллергические реакции к пищевым продуктам, к лекарственным веществам, биопрепаратам, химическим веществам, к домашней пыли;

#### **3. Аутоиммунный синдром:**

- аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, системные васкулиты, аутоиммунные гранулоцитозы, тромбоцитопении, гемолитические анемии, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз, миастения gravis, неспецифический язвенный колит;

- болезни иммунных комплексов: аутоиммунный гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, инсулинозависимый сахарный диабет с частыми инфекциями, локализованными абсцессами;

#### **4.Иммунопролиферативный синдром:**

- опухоли иммунной системы: лимфомы, лимфосаркомы, болезнь Ходжкина, острый и хронический лимфолейкоз, саркома Калоши.

#### **Методики, используемые для оценки иммунного статуса**

Основой клинической иммунологии является оценка иммунного статуса человека, т.е. определение количественных показателей и функциональной активности иммунной системы, как в норме, так и при патологии. НИИ иммунологии (Р.В.Петров, К.А.Лебедев) предлагает двухэтапный принцип оценки иммунного статуса. На первом этапе выявляются «грубые» дефекты иммунитета с помощью ориентировочных тестов, к которым относятся;

- определение Т- и В-лимфоцитов в периферической крови;
- измерение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, G, М;
  - определение фагоцитарной активности лимфоцитов.

Тесты второго уровня обозначают как аналитические. К ним относятся все тесты, позволяющие оценить функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, фагоцитов. Выделяют три основных группы патологий иммунной системы (Б.В.Пинегин, 1997):

- количественная или функциональная недостаточность того или иного звена иммунитета, что ведет к развитию иммунодефицитного состояния;
- нарушение в распознавании антигена иммунной системой, что ведет к развитию аутоиммунных процессов;
- гиперреактивный или «извращенный» иммунный ответ, проявляющийся в развитии аллергических заболеваний.

С.А. Кетлинский и Н.М. Калинина (1998г.) предлагают следующую классификацию методов оценки иммунного статуса: методы иммунодиагностики можно разделить на скрининговые и уточняющие. Первые существуют для фиксирования нарушений в иммунной системе, вторые – для установления механизмов, задействованных в их реализации с целью дальнейшей иммунокоррекции.

#### **Т-клеточная система иммунитета**

Скрининговые методы:

- определение общего числа лимфоцитов;
- определение процентного и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов — CD3<sup>+</sup> и двух основных субпопуляций – хелперов CD4<sup>+</sup> и киллеров/супрессоров CD8<sup>+</sup>;
- исследование ответа Т-лимфоцитов на ФГА, Кон-А, митоген лаконоса в реакции бластной трансформации (РБТЛ).

Уточняющие методы:

- определение «активационных маркеров» CD25 и HLA II на Т-лимфоцитах;
- исследование продукции цитокинов —  $\gamma$ -интерферона, интерлейкина-2, -4, фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 in vivo, in vitro;
  - изучение пролиферативного ответа в РБТЛ на специфический антиген;
  - исследование процессов апоптоза Т-лимфоцитов методом определения CD95.
  - определение супрессорной активности лимфоцитов: спонтанной и Кон-А индуцированной;
  - определение чувствительности иммунокомпетентных клеток к нейроспецифическим антигенам — реакция торможения адгезии лейкоцитов;

#### **В-клеточная система иммунитета**

Скрининговые методы:

- определение процента и абсолютного количества В-лимфоцитов - CD20<sup>+</sup> или CD 19<sup>+</sup>;

- определение уровней неспецифических иммуноглобулинов А,М,С,Е в сыворотке крови;
- определение циркулирующих в крови иммунных комплексов;
- исследование ответа в РБТЛ на В-клеточный митоген.

Уточняющие методы:

- определение специфических иммуноглобулинов
- определение продукции ИЛ-6 *in vivo*, *in vitro*;
- определение секреторного иммуноглобулина А.

#### **Система фагоцитов (нейтрофилов)**

Скрининговые методы:

- оценка абсолютного числа нейтрофилов;
- исследование интенсивности поглощения микробов фагоцитами (процент клеток-фагоцитов и средняя способность каждого фагоцита к поглощению);
- бактерицидность фагоцитов по НСТ тесту.

Уточняющие тесты:

- интенсивность хемотаксиса (миграции) фагоцитов;
  - исследование адгезионной способности нейтрофилов к пластику и оценка числа клеток с адгезионными молекулами CD11/CD18 на мембране.

**Дифференцировочные антигены Т-лимфоцитов** выделяют с помощью метода проточной цитометрии, непрямой иммунофлюоресценции, лимфотоксического теста. Для выполнения этих методов необходимы моноклональные антитела к дифференцировочным антигенам Т-лимфоцитов. С помощью поверхностных антигенных маркеров можно определить популяцию и субпопуляцию клеток, стадию их дифференцировки и активации. Наиболее доступный метод иммунофлюоресценции основан на способности моноантител фиксироваться на поверхности жизнеспособных клеток. Он позволяет выявить специфические антигенные детерминанты: CD3, CD4, CD8 и др. после дополнительной обработки лимфоцитов антииммуноглобулинами, мечеными ФИТЦ.

**Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)** позволяет определить способность этих клеток отвечать трансформацией в бласты в присутствии митогенов. Бласттрансформация наблюдается в тканях в результате антигенной стимуляции, образующиеся бласты способны к дальнейшей пролиферации и дифференцировке.

**Реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ)** характеризует функциональное состояние Т-системы иммунитета. Метод основан на способности сенсibilизированных Т-лимфоцитов в реакциях с антигеном выделять лимфокины, в том числе и факторы, ингибирующие миграцию лейкоцитов. Феномен РТМЛ наблюдается при внесении в культуру клеток митогенов: ФГА, КонА, и др. В норме у здоровых людей процент миграции в присутствии специфического митогена в зависимости от его вида составляет от 20 до 80. Учет миграции клеток позволяет судить о потенциальной способности лимфоцитов продуцировать цитокины. Для выявления цитокинов применяются также иммуноферментный, радиоиммунный и другие методы.

**Реакция торможения адгезии лейкоцитов** характеризует функциональное состояние Т-системы иммунитета. Реакция основана на способности лейкоцитов выделять фактор, тормозящий адгезию клеток к пластику в присутствии антигена.

**Определение количества В-лимфоцитов.** В основе методик лежит тот факт, что на поверхности В-лимфоцитов имеются рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, для третьего компонента (С3), для мышинных эритроцитов и иммуноглобулиновые детерминанты. Наиболее значимыми поверхностными маркерами В-лимфоцитов являются рецепторы CD19, CD20, CD22, определяемые с помощью МАТ методом проточной цитометрии. Определение В-клеток и степени их зрелости важно при первичных гуморальных иммунодефицитах, когда необходимо осуществить дифференциацию между агаммоглобулинемией с В-клетками и без них.

**Количественное определение иммуноглобулинов.** Наибольшее распространение получил метод Manchini et al (1970), в основе которого используется радиальная иммунодиффузия в геле, содержащем моноспецифическую сыворотку против иммуноглобулинов, затем в лунки вносят стандартный антиген, измеряют кольцо преципитации и по калибровочному графику определяют концентрацию иммуноглобулинов с точностью до 0,003 г\л.

**Твердофазный иммуноферментный анализ** также нашел широкое распространение, который в силу высокой чувствительности используется для определения в сыворотке минорных иммуноглобулинов IgD и IgE, а также для определения классов и субклассов других иммуноглобулинов.

**Получила распространение нефелометрия**, основанная на регистрации светового потока, который рассеивается комплексом АГ-АТ, взвешенным в оптически прозрачной среде.

**Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)** в сыворотке. ЦИКи являются результатом компенсаторной реакции антителообразования, направленной на элиминацию антигенов. Образование растворимых комплексов АГ-АТ провоцирует ряд патологических состояний: ревматизм, системная красная волчанка, артрит и др. Комплексы АГ-АТ-С вызывают повреждения тканей различной степени тяжести: от локальных до некрозо-гемморагических. Определение комплексов производят методом спектрофотометрии сыворотки крови, обработанной полиэтиленгликолем. Метод прост, доступен, в норме уровень ЦИК составляет 90-95%, при увеличении их количества процент пропускания снижается.

**Оценка фагоцитоза периферической крови.** Предлагается система комплексного исследования функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови позволяющая тестировать параметры, изменение которых может свидетельствовать о нарушении толерантности к инфекции. Начальным этапом взаимодействия фагоцита с антигеном является движение фагоцитов, стимулом для которого служат хемоаттрактанты. Затем наступает этап адгезии, за который отвечают поверхностные рецепторы: селектины и интегрины (CD18, CD11a, CD11b, CD11c, CD62L, CD62E), которые определяются с помощью МАТ методом иммунофлюоресценции.

Определение следующей стадии поглощения должно входить в оценку фагоцитарного индекса. Для изучения поглощения используют дрожжи, латексные частицы, *St.aureus*, *E.coli* или *Candida albicans*. Подсчет в окрашенных препаратах числа частиц, поглощенных нейтрофилами, осуществляется с помощью светового, люминесцентного микроскопа, проточного цитометра. Поглотительную способность оценивают по фагоцитарной активности и фагоцитарному индексу. Поглотительная способность нарушается при ряде острых и хронических инфекционных заболеваниях, аутоиммунных процессах. Врожденные изменения этой стадии неизвестны. Стадия киллинга и расщепления осуществляется с помощью кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов. В первом случае происходит окисление кислорода НАДФ-Н-оксидазной системой, в результате чего образуются активные формы кислорода, обладающие сильным микробицидным действием и их идентификация представляет важное звено функциональной активности фагоцитарных клеток.

**Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)** основан на способности восстановления поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза под влиянием супероксиданиона, образующегося в НАДФ-Н-оксидазной реакции. Наиболее доступен и прост цитохимический вариант теста (по Маянскому А.Н.,1993). Другим методом оценки респираторного взрыва в фагоцитах является измерение спонтанной и индуцированной хемолуминесценции. НСТ-тест может быть также измерен с помощью проточного цитометра. Показатели НСТ-теста значительно повышаются в начальном периоде заболевания при многих острых и бактериальных инфекциях; при подостром и хроническом течении они чаще бывают снижены.

**Лизосомально-катионный тест (ЛКТ)** характеризует степень активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцита, которые активируются при образовании фаголизосомы, при этом и происходит разрушение захваченной частицы за счет лизоцима, разнообразных гидролаз, лактоферрина. Принцип метода основан на выявлении неферментных лизосомальных катионных белков (модификация Пигаревского В.Е.), при этом вычисляют средний цитохимический коэффициент (СЦК). При наличии в лаборатории проточного цитометра рекомендуется метод Buchman, Winter(1989).

**Оценка системы комплемента** производится, как правило, методом иммунного гемолиза. Определение С3 компонента комплемента проводят при помощи стандартной преципитирующей моноспецифической антисыворотки.

В периферической крови содержатся так называемые **нулевые лимфоциты** — это клетки, не имеющие признаков Т- и В-лимфоцитов, поскольку лишены антигенных рецепторов, либо с заблокированными рецепторами. Вероятно, это незрелые лимфоциты, либо старые клетки, утратившие рецепторы, или клетки, поврежденные токсинами, иммунодепрессантами. 70% людей имеют 8-25% нулевых лимфоцитов. При ряде заболеваний число таких клеток растет либо в случае повреждения клеток, либо за счет выброса незрелых или дефектных клеток. Определение их числа производят; вычитая Т- и В-лимфоциты из общего содержания лимфоцитов.

**Определение активности естественных киллеров (НК)** проводят с помощью капиллярного теста, информативность которого возрастает при одновременном учете количества лимфоцитов с CD16 маркером. Принцип метода заключается в сокультивировании исследуемых клеток и клеток мишеней в плоском капилляре с трипановым синим. После инкубации учитываются окрашенные клетки-мишени, что соответствует проценту спонтанной цитотоксичности. Показатель активности НК-клеток у доноров составляет 15%, хотя коэффициент вариации колеблется от 10 до 23%.

В систему определения иммунного статуса может быть включено определение **HLA-антигенов лимфоцитов**, поскольку многие из них отражают риск развития тех или иных заболеваний. Определение производят с помощью МАТ методом проточной цитометрии или иммунофлюоресценции. Для клинической иммунологии имеет значение связь ряда антигенных маркеров человека с развитием тех или иных заболеваний. Антигенные маркеры рассматриваются как показатели риска развития или неблагоприятного течения заболевания. Выявлено, что здоровые лица, обладающие HLA-антигеном DR3, отличаются пониженной активностью клеток макрофагальной системы: сниженной способностью к продукции интерлейкина-1, замедленной деградацией антигенов, замедленным выведением из организма комплексов АГ-АТ, снижением способности лимфоцитов к стимуляции митогенами.

Объектом иммунологического исследования могут служить периферическая кровь, ликвор, слюна и другие биологические жидкости. Нормы показателей иммунной системы изложены в разделах «Основные показатели иммунного статуса у здоровых лиц» и «Иммунодефициты».

### **Цитокины**

#### **Интерфероны**

Интерфероны обладают множеством биологических активностей, которые проявляются в противовирусном, противоопухолевом и иммуностимулирующем действии. Они блокируют внутриклеточную репликацию вируса, подавляют клеточное деление, стимулируют активность естественных киллеров, повышают фагоцитарную активность макрофагов, активность поверхностных антигенов гистосовместимости и в то же время тормозят созревание моноцитов в макрофаги.

Семейство интерферонов состоит из 15 молекул, отличающихся между собой структурой, молекулярным весом. Описаны 3 типа интерферонов (ИФН), которые классифицируются по принципу клеток – источников. ИФН-альфа продуцируется макрофагами и лейкоцитами в ответ на вирусы, клетки, инфицированные вирусом, злокачественные

клетки и митогены. ИФН-бета синтезируется фибробластами эпителиальными клетками под действием вирусных антигенов и самого вируса. ИФН-гамма продуцируется активированными Т-лимфоцитами в результате действия индукторов (Т-клеточные митогены, антигены). Для продукции ИФН-гамма требуются аксессуарные клетки (макрофаги, моноциты, дендритические клетки).

Интерфероны делятся на две группы, основанные на различии в структуре и противовирусной активности. В первую группу входят ИФН-альфа и ИФН-бета, во вторую – ИФН-гамма.

Интерфероны первого типа обладают более сильной противовирусной активностью, чем второго. С другой стороны, большей иммуномодулирующей активностью обладают интерфероны 2 группы в сравнении с 1 группой. Эти различия связаны с тем, что интерфероны альфа и бета при противовирусном действии активируют фермент олигоденилатсинтазу, которая способствует деградации мРНК при репликации вируса. ИФН-гамма не активирует этот фермент и как результат – сниженная противовирусная активность. Однако в сравнении с другими интерферонами ИФН-гамма является мощным иммуностимулятором и индуктором неспецифической защиты организма.

### **Индукторы интерферона**

Важнейшее свойство индукторов ИФН — их универсально широкий диапазон противовирусной активности. Индукторы ИФН обладают неспецифическим действием, которое заключается в ингибировании роста клеток, модуляции их дифференцировки и образовании рецепторов мембран. Помимо неспецифических, индукторы ИФН могут модулировать и специфические иммунные ответы организма. Непрямое воздействие индукторов ИФН на клетки-мишени заключается в активации макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, антителообразующих В-клеток и натуральных киллеров.

Одним из свойств индукторов ИФН является формирование стойкой неспецифической резистентности в организме на продолжительный период после их введения, который может длиться иногда неделями. Сформировавшаяся резистентность не может быть объяснена только действием эндогенного ИФН, синтезированного в ответ на введение индуктора, так как этот ИФН выводится из организма гораздо раньше. Резистентность, по-видимому, является следствием непосредственного влияния индукторов ИФН на клеточный и гуморальный иммунитет.

Индукторы ИФН стимулируют синтез разных антигенных типов ИФН в разных пропорциях. Индукторы отличаются друг от друга рядом свойств, так как в синтезе ИФН, индуцированного разными по своей химической структуре индукторами, принимают участие различные популяции иммуноцитов. Более того, динамика синтеза индуцированных ИФН и их антигенный состав также зависят от химической структуры индуктора, способа его применения и популяций стимулированных клеток-мишеней.

В настоящее время индукторы ИФН органично дополняют препараты ИФН. Введение их в организм («эндогенная интерферонизация») имеет следующие преимущества перед введением препаратов экзогенного ИФН:

- выработка собственного ИФН, который, в отличие от рекомбинантных ИФН, не обладает антигенной активностью;
- принимая участие в иммунных реакциях организма, ИФН стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и, кроме того, вызывают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. Это в свою очередь может явиться причиной усугубления аутоиммунного ответа организма, а также демаскировать латентные процессы, происходящие в нем. При введении индукторов ИФН такой опасности нет: синтез ИФН сбалансирован и подвергается контрольным механизмам, обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН;
- однократное введение индукторов интерферона обеспечивает относительно длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне;

- некоторые индукторы интерферона обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов, что в ряде случаев имеет преимущества перед поликлональной стимуляцией ИФН иммунцитов;
- индукторы ИФН обладают теми же свойствами, что и ИФН – прежде всего, иммуномодулирующим эффектом — и прекрасно сочетаются не только с ИФН, но и с другими противовирусными средствами, вызывая в ряде случаев синергидный эффект при сочетанном применении.

**ВИЧ-инфекция (СПИД, СТАДИЯ 2А-3В):** базовый курс 7 инъекций по 4 мл в/в; повторные курсы каждые 3 и 6 месяцев.

**Гепатит А:** средняя продолжительность курса лечения 23 дня (1 курс — 10 инъекций).

**Гепатит В острый:** также

**Гепатиты хронические:** средняя продолжительность курса 90 дней (3 курса по 10 инъекций по 4 мл в/в)

**Герпес:** курс лечения 10 инъекций.

**Нейровирусные инфекции:** курс лечения при острых формах – 5 инъекций, при хронических формах — 10-15 инъекций. Повторный курс — через 2 месяца.

**Хламидиоз:** курс 10 инъекций. Обязательно применение 2-3 базовых курсов со сменой антибиотика.

**Ревматические заболевания:** ревматоидный артрит- курс 90 дней (4 курса по 5 инъекций). Рекомендуется сочетание с цитостатиками и кортикостероидами. При реактивном артрите базовый курс - 21 день (2 курса по 4 инъекции) в сочетании с антибиотиками. При деформирующем остеоартрозе базовый курс — 30 дней (2 курса по 5 инъекций).

**Противопоказания:** беременность, лактация, декомпенсированный цирроз печени.

**Побочные действия** не выявлены.

**Неовир**

Индуктирует образование всех типов интерферонов, особенно ИФН-альфа.

**Дозы:** в/м по 250 мг. При необходимости разовую дозу увеличивают до 500 мг с интервалом 18-36 часов.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, хроническая почечная недостаточность 2-3 степени.

**Побочные действия:** субфебрильная температура, болезненность в месте введения.

**Колонистимулирующие факторы**

Хорошо известно, что восстановление костно-мозгового кроветворения происходит за счет единичных клеток, образующих в результате клон клеток, имеющих определенную линию дифференцировки. В настоящее время открыты 4 типа колонистимулирующих факторов (КСФ); мультиКСФ (ИЛ-3), гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ), моноцитарный (М-КСФ) и грануло-моноцитарный (ГМ-КСФ). Основная функция КСФ связана с поддержанием роста клеток-предшественников макрофагов и гранулоцитов. КСФ продуцируются клетками костномозгового окружения (эндотелиоциты, преадипоциты, фибробласты) а также активированными Т-лимфоцитами и клетками микроглии.

КСФ являются гликопротеинами. Их синтез и секреция происходит под воздействием индукторов, среди которых можно отметить цитокины, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, а также ряд лекарственных препаратов.

Использование КСФ в клинике основано на способности поддерживать пролиферацию клеток-предшественников. Интерлейкины 1,4,6,7 и ФНО могут потенцировать действие КСФ. КСФ активируют метаболизм гранулоцитов и макрофагов, способствуя усилению иммунных и воспалительных реакций, или, другими словами, повышают резистентность организма к факторам окружающей среды.

В клинической практике КСФ используют для преодоления лейкопении, вызванной химио- и радиотерапией злокачественных опухолей, при миелодисплазиях различного генеза, пересадке костного мозга и костно-мозговой недостаточности при СПИДе.

### **Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ)**

#### **Граноцит (ленограстим)**

Участвует в образовании гранулоцитов, макрофагов, мегакариоцитов, способствует высвобождению гранулоцитов из костного мозга, увеличивает их число в периферической крови, активирует фагоцитоз и цитотоксичность зрелых гранулоцитов. Устраняет миелосупрессию у больных, получающих цитостатики, укорачивает длительность нейтропении; повышает неспецифическую резистентность, предупреждая возникновение вторичной инфекции.

**Побочные действия:** незначительные мышечные и костные боли, лейкоцитоз, тромбоцитопения, боль в месте введения.

#### **Нейпоген (филграстим)**

Стимулирует продукцию нейтрофилов и их высвобождение из костного мозга, увеличивая их количество в периферической крови.

#### **Гранулоцитарно-моноцитарный КСФ Молграмостим (лейкомакс)**

Усиливает созревание миелоидных и лимфоидных клеток, способен усиливать экспрессию антигенов 2 класса главного комплекса гистосовместимости на моноцитах человека и увеличивать продукцию антител; оказывает выраженное влияние на функциональную активность зрелых нейтрофилов, включая усиление фагоцитоза бактерий, повышение цитотоксичности в отношении злокачественных клеток и активирование процессов окислительного метаболизма в нейтрофилах.

#### **Интерлейкины**

##### **Интерлейкин-1бета (Беталейкин)**

Главным из множества лечебных свойств Беталейкина является способность восстанавливать кроветворение после миелодепрессивного состояния, вызванного радио- и химиотерапией. Механизм действия Беталейкина на реконституцию костного мозга отличается от КСФ тем, что он активирует не только поздние предшественники кроветворения, но и стимулирует пролиферацию стволовых клеток костного мозга. Беталейкин экспрессирует ген и продукцию фактора роста стволовых клеток (ФРСК), а также экспрессию рецептора для ФРСК. Кроме того, Беталейкин стимулирует продукцию всех типов колониестимулирующих факторов различными клетками тканей организма, в частности, клетками микроокружения костного мозга, фибробластами и макрофагами.

У больных с миелодепрессией Беталейкин восстанавливает число лейкоцитов при ежедневном в/в введении в течение 5 суток капельно в течение 30-40 минут в дозе 15-17 нг/кг.

##### **Интерлейкин-2 (Ронколейкин)**

Мощный активатор Т-лимфоцитов, для которых он является основным фактором пролиферации и дифференцировки. При этом ИЛ-2 активирует при определенных условиях моноциты, макрофаги, В-лимфоциты и естественные киллеры, а также лимфокин-активированные киллеры, участвующие в контроле возникновения злокачественных клеток и их уничтожения.

##### **Интерлейкин-3**

ИЛ-3 является мульти-КСФ и дает значимые клинические эффекты при лечении вторичной недостаточности костномозгового кроветворения, вызванной химио- и радиотерапией при множественной миеломе, не Ходжкинской лимфоме, тестикулярной тератоме и герминально-клеточной опухоли.

Препарат применяют в дозах от 30 до 500 мкг на м<sup>2</sup> поверхности тела.

##### **Интерлейкин-10**

ИЛ-10 известен как фактор, ингибирующий продукцию практически всех провоспалительных цитокинов - ИЛ-1,-2,-6,-8, и ФНО. В связи с этим его основные биологиче-

ские активности связаны с иммунодепрессией. ИЛ-10 подавляет функцию Т-клеток, ингибирует физиологическую активность макрофагов. С другой стороны, ИЛ-10 активирует В-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов, а также увеличивает функциональную активность натуральных киллеров. В рамках клинических испытаний ИЛ-10 используют для лечения летального эндотоксического шока.

#### **Перспективы применения других интерлейкинов:**

- ИЛ-4: проходит клинические испытания по лечению саркомы Капоши, планируется к использованию в качестве противовоспалительного средства при лечении сепсиса, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника

- ИЛ-6: проходит клинические испытания по лечению тромбоцитопении, вызванной химиотерапией опухолей; колоректального рака и острого миелолейкоза

- ИЛ-11: проходит клинические испытания по лечению тромбоцитопении после химиотерапии

- ТФР: лечение язв кожи и голени, микозитов ротовой полости после химиотерапии, РС (клинические испытания)

- ИЛ-15: перспективен при использовании при поражении печени (защита гепатоцитов от апоптоза при токсических воздействиях на печень и нейродегенеративных процессах)

ИЛ- 16: планируется для использования в качестве фактора, предотвращающего связывание ВИЧ сТ-хелпером и проникновение вируса внутрь лимфоцита.

Цитокинам принадлежит центральная роль в положительной и отрицательной регуляции иммунного ответа, а также в его интеграции с физиологическими функциями других систем организма – эндокринной и гемопозитической.

Распознавание микробных структур происходит в самом начале реакции организма на инфекцию, до развития специфического иммунного ответа. Тип последующего ответа зависит в основном от выделяемых цитокинов.

Регуляцию иммунного ответа осуществляют хелперные Т-клетки (Тх). Отвечая на антиген, они выделяют различные наборы цитокинов и тем самым иницируют разные эффекторные функции. Так, Тх1-клетки активируют макрофаги, а Тх2-клетки способствуют образованию антител. Если активирована неадекватная эффекторная функция, элиминации возбудителя не происходит и развивается хроническая иммунопатология.

Иммунный ответ Тх1 -типа подавляет ответ Тх2-типа, и наоборот.

Большинство цитотоксических Т-клеток распознает антиген, презентированный в ассоциации с молекулами МНС класса I, тогда как НК-клетки реагируют на мишени, не экспрессирующие эти молекулы.

Цитотоксическая активность клеток-киллеров - это комбинированное воздействие на клетки-мишени путем прямого контакта, выделения цитокинов и экзоцитоза белков из гранул, в частности перфорина и гранзимов.

Активированные макрофаги уничтожают поглощенные ими микроорганизмы с помощью высокоактивных метаболитов кислорода и азота.

Когда реакции клеточного иммунитета не обеспечивают устранения инфекции или персистирующего антигена и поэтому не могут завершиться, в тканях возникает хронический деструктивный воспалительный процесс или образуются гранулемы. При этом непосредственное разрушение жизненно важных клеток или вторичные микрососудистые нарушения, обусловленные избыточным выделением цитокинов, могут стать причиной иммунопатологии.

Термин клеточный иммунитет (иммунитет, опосредованный клетками) первоначально служил для обозначения местных реакций (обычно на внутриклеточно локализующиеся возбудители), осуществляемых лимфоцитами и фагоцитами без участия антител – эффекторов гуморального иммунитета. Теперь этот термин часто используют в более широком смысле, для описания такого противои инфекционного или противоопухо-

левого иммунного ответа, в котором антителам принадлежит не ведущая, а вспомогательная роль.

Однако полностью разделить клеточный иммунитет и гуморальный невозможно: в инициации образования антител участвуют клетки, а в некоторых реакциях клеточного иммунитета важную связующую функцию выполняют антитела. Более того, не существует, по-видимому, клеточного иммунитета без образования антител, которые способны различными путями модифицировать опосредованный клетками иммунный ответ. Так, комплексы антиген—антитело вызывают высвобождение хемотаксических фрагментов компонента, усиленно привлекающих лейкоциты в очаг воспаления, и, кроме того, благодаря Fc-рецепторам антитела могут принимать участие в связывании антигенов с клетками и тем самым влиять на реакции клеточного иммунитета, в частности обеспечивать прикрепление фагоцитов и цитотоксических Т-клеток к клеткам-мишеням. Вообще, при скоординированном иммунном ответе происходит многосторонний обмен сигналами между различными типами вступающих в него лейкоцитов и тканевыми клетками.

Межклеточная сигнализация в иммунной системе осуществляется путем непосредственного контактного взаимодействия клеток, в котором участвуют их поверхностные молекулы, или с помощью цитокинов, называемых «белками связи». Эти белки действуют как растворимые медиаторы межклеточных взаимодействий. Вместе с гормонами и нейромедиаторами они составляют основу языка химической сигнализации, путем которой в многоклеточном организме регулируется морфогенез, регенерация тканей и иммунный ответ. Наряду с сигналами, возникающими при взаимодействии клеток с антигеном или друг с другом, существует цитокиновая сигнальная сеть, регулирующая реакции врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе воспаление, противовирусную защиту, клональную пролиферацию антигенспецифичных Т- и В-клеток и их функции.

### **ЦИТОКИНЫ И ИХ КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ**

Цитокины — это небольшие белки (мол. масса от 8 до 80 кДа), действующие аутокринно (т.е. на клетку, которая их продуцирует) или паракринно (на клетки, расположенные вблизи). Образование и высвобождение этих высокоактивных молекул обычно происходят кратковременно и жестко регулируются. К настоящему времени у человека идентифицировано уже более ста различных цитокинов, и постоянно появляются сообщения об открытии новых. Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране и вызывая этим каскадную реакцию, ведущую к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов.

Многие цитокины имеют по несколько названий. Это связано с тем, что они были независимо открыты в различных областях исследований — иммунологии, вирусологии, гематологии, клеточной биологии и онкологии. К цитокинам относятся интерлейкины (ИЛ), обозначаемые сейчас номерами от ИЛ-1 до ИЛ-18, интерфероны (ИФ), колоние-стимулирующие факторы (КСФ), факторы некроза опухолей (ФНО), факторы роста и хемокины (хемотаксические цитокины). Причина многих недоразумений в номенклатуре цитокинов состоит в том, что они, по крайней мере *in vitro*, проявляют многообразные активности; примером может служить ИЛ-6, эффекты которого очень разнообразны. Кроме того, в ряде случаев один и тот же цитокин был выделен независимо в нескольких лабораториях при использовании совершенно разных экспериментальных систем. Путаницу с названиями усугубляет еще и частичное совпадение активностей у ряда цитокинов, создающее впечатление некоторой избыточности их функций. Дополнительные трудности в изучении цитокинов возникают из-за того, что эти медиаторы редко образуются по отдельности и редко действуют поодиночке. Одним словом, для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других. *In vivo* отдельная клетка организма редко становится мишенью какого-либо одного цитокина. Гораздо чаще отдель-

ные цитокины служат как бы буквами некоего алфавита, образующими целое цитокиновое «слово», и реакция клетки возникает в результате воздействия на ее поверхность именно такого «слова».

Наиболее важные функции цитокинов и их рецепторов в иммунном ответе будут рассмотрены ниже; вначале необходимо остановиться на основных аспектах молекулярной биологии этих белков.

### **Цитокины и их рецепторы подразделяются на ряд семейств**

Между индивидуальными цитокинами или их группами существует лишь небольшое сходство на уровне ДНК и аминокислотной последовательности, но все же они распределяются по гомологии на несколько больших семейств. Из них наиболее значительны три семейства: первое состоит из не менее чем 15  $\alpha$ -интерферонов (ИФа), второе из более чем 50 хемокинов (по данным анализа генома) и третье включает цитокины, которые связываются с рецепторами для ФИО. Гораздо легче, однако, сгруппировать цитокины не по функциям, а по характеру их трехмерной структуры, и такое подразделение четко отражает внутригрупповое сходство (по конформации и аминокислотной последовательности) клеточных цитокиновых рецепторов. Наиболее крупное семейство — суперсемейство — цитокиновых рецепторов характеризуется наличием в составе молекул внеклеточных участков с гомологичной последовательностью длиной примерно 200 аминокислотных остатков. К этому суперсемейству относятся рецепторы к ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, гранулоцитарному колониестимулирующему фактору (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ). В него же входят рецепторы для гуморальных факторов, действующих преимущественно вне иммунной системы, — гормона роста и пролактина. Второе по величине семейство объединяет рецепторы к интерферонам всех типов, а также рецепторы к ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и макрофагальному колониестимулирующему фактору (М-КСФ). Это семейство входит как составная часть в суперсемейство иммуноглобулин-подобных молекул.

Цитокиновые рецепторы третьего семейства связывают ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$ , лимфотоксин и ряд родственных цитокинов, в том числе фактор роста нервов (ФРН). К этому же рецепторному семейству относится молекула Fas (CD95), связывание которой с лигандом FasL служит сигналом клеточной гибели.

Большинство цитокиновых рецепторов — это мембранные гликопротеины 1 типа, состоящие из одного трансмембранного домена. Однако действительно функциональные рецепторы, как правило, состоят из двух или большего числа субъединиц, которые могут иметь одинаковую структуру даже у различных по специфичности рецепторных комплексов. Обычно рецептор содержит «частную» высокоспецифичную субъединицу, способную связывать определенный цитокин, и «общую» субъединицу, которая встречается в рецепторах для других цитокинов. Например, рецепторный комплекс для ИЛ-2 состоит из трех субъединиц ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ). Субъединица ИЛ-2 $\beta$  встречается также в рецепторе для ИЛ-15, а ИЛ-2 $\gamma$  — в рецепторах для ИЛ-4, ИЛ-7 и ИЛ-9. Подобным же образом ИЛ-6 $\beta$  (известный как gp130) содержится в качестве субъединицы в рецепторах для таких цитокинов, как LIF (от англ. leukaemia inhibitory factor - фактор подавления лейкемии), онкоста-тин М и ИЛ-11. Сходная функциональная активность некоторых цитокинов отчасти объясняется, возможно, наличием одинаковых субъединиц в их клеточных рецепторах. Поэтому, видимо, ИЛ-6, ИЛ-11 и онкостатин М одинаково действуют на гепатоциты, мегакариоциты и остеокласты, а дублирующий эффект ИЛ-2 и ИЛ-4 в качестве факторов роста Т-клеток обусловлен, по всей вероятности, присутствием в рецепторах для того и другого цитокина идентичной ИЛ-2 $\gamma$ -цепи. В то же время благодаря дифференциальной экспрессии частных рецепторных субъединиц каждый цитокин обладает и уникальной активностью в отношении клеток определенного типа. Например, LIF может задерживать дифференцировку эмбриональных стволовых клеток, тогда как ИЛ-6 такой активностью не обладает, поскольку эти клетки не экспрессируют соответствующего рецептора.

Все хемокины связываются рецепторами отдельного класса, объединенными на основе их уникальной структуры под общим названием семь трансмембранных глико-

протеинов. Некоторые из них настолько специфичны, что связывают только один определенный хемокин, тогда как другие обладают сродством к ряду хемокинов. Существует также один рецептор (он известен как групповой эритроцитарный антиген Даффи), который «без разбора» связывает многие хемокины и, вероятно, принимает участие в ликвидации образующегося в очаге воспаления избытка этих медиаторов. Хемокины связываются также с  $\beta$ -адренорецепторами. Это еще одно свидетельство перекрывания системы цитокинов и других сетевых сигнальных систем, образуемых растворимыми медиаторами.

### **Связывание цитокиновых рецепторов активирует механизм внутриклеточной передачи сигналов**

Современные представления о биологической роли цитокинов основаны на данных структурного анализа их молекул и изучении механизмов внутриклеточной передачи вызываемых ими сигналов. Благодаря таким исследованиям сейчас можно уже довольно детально проследить эту цепь последовательных событий белок-белкового распознавания, от момента связывания цитокина с клеточной поверхностью до мобилизации различных факторов транскрипции в ядре клетки. Как известно, первая стадия цитокиновой сигнализации — это вызванная присоединением цитокина агрегация субъединиц рецептора. Цитоплазматические «хвосты» этих субъединиц, взаимодействуя между собой, запускают нисходящий каскад сигнализации. В самом простом случае одинаковые субъединицы рецепторной молекулы, связавшись с цитокином, образуют гомодимер, в другом случае «частная» субъединица после присоединения цитокина вызывает гетеро- или гомодимеризацию «общих» субъединиц, передающих сигнал внутрь клетки.

Все цитокиновые рецепторы, относящиеся к первому семейству (суперсемейству), как и представители некоторых других рецепторных семейств, ассоциированы с молекулами, названными Янус-киназами (Jaks, от англ. Janus kinases). Активация цитокиновых рецепторов вызывает активацию Jaks, в частности киназ, фосфорилирующих тирозин (Тук, от англ. tyrosine kinases). Большая часть (если не все) функции цитокиновых рецепторов осуществляются с обязательной активацией Jaks. Выполняя свою главную функцию, т.е. агрегируя субъединицы рецептора, цитокин одновременно вызывает агрегацию Jaks. Затем, под действием этих Янус-киназ происходит сопряженное присоединением цитокина фосфорилирование остатков тирозина в составе различных сигнальных белков, в том числе переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (Stats, от англ. signal transducers and activators of transcription). Димеры белков Stats перемещаются к ядру клетки и связываются непосредственно с ДНК. Этот вид сигнализации изображен на примере связывания ИФА с его клеточным рецептором.

Каждый цитокин индуцирует различные механизмы внутриклеточной передачи сигнала в зависимости от того, какую из активностей он проявляет — общую с другими цитокинами или специфическую, индивидуальную. Например, в Т-клетках каждый из трех интерлейкинов — ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-9, взаимодействуя с субъединицей ИЛ-2R $\gamma$ , активирует Jak1 и Jak3; в то же время ИЛ-10 вызывает активацию Jak1 и Тук2, а ИЛ-12 таким же образом действует на Jak2 и Тук2. Дополнительная вариабельность ответа клеток на цитокины возникает на этапе фосфорилирования Stats, поскольку каждый цитокин активирует «свой» набор этих переносчиков сигнала и активаторов транскрипции. В ответе на цитокины, вероятно, и состоит главная функция Stats. Другие пути сигнализации, в первую очередь с активацией Ras/МАР-киназы, ведут к пролиферации клеток под действием соответствующих цитокинов, однако некоторые цитокины могут активировать механизм сигнализации, ведущий к апоптотической гибели клетки. Функциональная гибкость сигнальных систем возрастает еще больше благодаря тому, что активировать Stats могут не только Jaks, но и киназы иного происхождения. Например, в случае цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  действует механизм внутриклеточной сигнализации с участием не Jaks и Stats, а МАР-киназ; в результате с ДНК связываются такие активаторы транскрипции, как AP-1, NF $\kappa$ B и NFIL-6.

Как специфическое, так и плейотропное действие хемокинов в конечном итоге влияет на перемещение клетки, но это сложный эффект: вслед за присоединением хе-

мокинов к рецепторам происходит передача сигнала на G-белки, затем мобилизация вторых, внутриклеточных посредников, реорганизация цитоскелета, образование ограниченных адгезивных контактов, прилипание и отлипание клеточной поверхности, вытяжение и сокращение псевдоподий — все эти этапы необходимы для направленной миграции. Хемокины, подобные RANTES и MIP-1 $\alpha$ , могут также активировать Stats, образуя шунт между путями сигнализации с участием G-белков и Stats. Итак, постепенно область исследований цитокинов превращается из запутанного клубка множественных активностей во все более понятную систему белков-регуляторов со своими рецепторами и четкими путями сетевой внутриклеточной сигнализации.

#### Лекция 4

### АНТИТЕЛА – СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА –. АНТИГЕНЫ И ИХ РАСПОЗНАВАНИЕ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ. СИСТЕМА КОМПЛИМЕНТА В ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

#### План лекции

- 1 Характеристика иммуноглобулинов
- 2 Антигенные свойства иммуноглобулинов
- 3 Классы иммуноглобулинов у животных и птиц
- 4 Синтез и динамика образования антител
- 5 Селективная теория
- 6 Антигены, свойства полных антигенов, гаптенов, адъюванты
- 7 Адъюванты, иммуностимуляция, иммунокоррекция
- 8 Характеристика серологических реакций
- 9 Биопрепараты, принцип изготовления, контроля и применения
- 10 Диагностические антигены и аллергены

#### Характеристика иммуноглобулинов

**Антитела** – это специфические белки – иммуноглобулины, которые образуются в организме плазматическими клетками под воздействием антигена и обладающие свойством специфически с ним связываться. Антитела образуются в организме в результате естественного заражения, после введения живых или убитых вакцин, при контакте лимфоидной системы с чужеродными клетками и тканями.

Антитела по их функциональным свойствам подразделяются на нейтрализующие, лизирующие и коагулирующие.

К **нейтрализующим** отнесены антитоксины, антиферменты, вируснейтрализующие, антитела лизины; к **коагулирующим** – агглютинины и преципитины, **лизирующие** – бактериолизины, гемолизины, выделены комплементсвязывающие антитела.

Антитела подразделяются на полные и неполные.

**Полные** антитела при взаимодействии с антигеном дают видимые реакции (агглютинации, лизиса, преципитации и др.).

**Неполные** антитела после взаимодействия со специфическим антигеном не дают видимого проявления серологических реакций.

При введении антигена в организм образуются антитела с различной функциональной активностью (преципитины, агглютинины, лизины и др.). Все они идентичны, различно их действие, этих антител не менее 10000.

В соответствии с Международной классификацией антитела называются иммуноглобулинами и обозначаются Ig.

Имуноглобулины делят на классы, а также на подклассы.

Известно 5 классов: **IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.**

**Иммуноглобулины** – это белки, построенные из нескольких полипептидных цепей. Молекула каждого класса состоит из 4 полипептидных цепей – двух тяжелых и двух легких, которые связаны между собой дисульфидными мостиками.

Мелкие цепи (L) – общие для всех классов и подклассов.

Тяжелые цепи (H) имеют характерные особенности строения у каждого класса и подкласса.

#### **Гетерогенность антител**

При своей специфичности антитела неоднородны и отличаются друг от друга, они гетерогенны.

Существует более 100000 антигенов и к каждому из них синтезируется «свое» специфическое антитело. Антитела реагируют с антигенами благодаря наличию у них определенных структур – активных центров. Активный центр представляет собой полость или щель, которая по конфигурации соответствует детерминантной группе антигена. Активный центр, куда входит детерминантная группа, должен быть ей комплементарен, без этого не поступит феномен серологической специфичности.

Молекулы антител различных классов различают по валентности, т.е. по количеству у них активных центров. Так, IgG и IgA бивалентны (обладают двумя активными центрами), IgM поливалентен, может связать 5 – 10 молекул антигена.

Активность связывания антител с антигеном оценивается такими понятиями, как **аффинитет** и **авидность**.

**Аффинитет** характеризует степень совпадения (комплементарности) конфигураций активного центра антитела и антигенной детерминанты (как ключ входит в замочную скважину).

Под **авидностью** понимают количество (валентность) и расположение активных центров, характеризующие «жадность» связывания с антигеном всей молекулы антитела.

#### **Антигенные свойства иммуноглобулинов**

Они содержат три вида антигенных детерминант: **изотипические, аллотипические, идиотипические**. У каждого биологического вида тяжелые (5 классов) и легкие (2 вида) цепи иммуноглобулинов имеют определенные антигенные особенности.

Одинаковые антигенные детерминанты для каждого представителя данного вида называют **изотипическими**.

Вместе с тем имеются внутривидовые различия названных цепей или иммуноглобулинов – **аллотипы**. Их признаки генетически детерминированы. Например, у тяжелых цепей описано более 20 аллотипов.

Существуют различия между разными антителами, даже если они относятся к одному классу, подклассу и аллотипу.

Эти различия названы **идиотипами**. Они характеризуют «индивидуальность» данного иммуноглобулина. Все указанные антигенные различия выясняют с помощью специфических антисывороток.

**Свойства антител.** Антитела различных классов иммуноглобулинов обладают различными физическими, химическими, биологическими и антигенными свойствами.

**Иммуноглобулин М** первым появляется после заражения или вакцинации животного, обладает выраженной способностью агглютинировать, преципитировать или лизировать антигены, а также связывать комплемент. Находится в плазме крови, у человека 1,0 г/л, при инфекционных заболеваниях количество его значительно повышается.

**Иммуноглобулин М** не участвует в аллергических реакциях, не переходит через плаценту. К классу Ig M относят антитела группы крови человека – **A, B, O.**

**Иммуноглобулин IgG** – наиболее изученный класс антител, содержится в сыворотке крови 12 г/л, составляет от 70 до 85 % всех иммуноглобулинов. IgG играет ведущую роль в защите от многих вирусных и бактериальных инфекций (оспа, бешенство, столбняк и др.), обладает выраженными свойствами нейтрализации токсинов.

**Иммуноглобулины класса А** делят на два вида: **сывороточный** и **секреторный**.

**Сывороточный IgA**, масса 170000, содержится в сыворотке крови, составляет 15-20 % общего количества иммуноглобулинов, не обладает способностью преципитировать растворимые антигены, не связывает комплемент, принимает участие в реакции нейтрализации токсинов, термоустойчив, синтезируется в селезенке, лимфоузлах и в слизистых оболочках и поступает в секреты – слюну, слезную жидкость, бронхиальный секрет, молоко.

**Секреторный IgA** представляет собой полимер, синтезируется в слизистых оболочках. Биологическая функция состоит в местной защите слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

**Иммуноглобулин D**. Молекулярная масса 10000, 7S. В сыворотке крови человека содержится до 1% от общего количества иммуноглобулинов, является одним из основных иммуноглобулинов, входящих в состав рецепторов В-лимфоцитов; термостабилен, обладает антивирусной активностью, не связывается с тканями.

**Иммуноглобулин E**. молекулярная масса 19000, 8,5S. Содержится в сыворотке крови 0,25 мг/л, термостабилен, инактивируется при 56°C в течении 1 часа, не связывает комплемента, быстро связывается с клетками тканей. Играет защитную роль при гельминтозах и протозойных заболеваниях, способствует усилению фагоцитарной активности макрофагов и эозинофагов.

#### **Классы иммуноглобулинов у животных и птиц**

У лошадей установлены IgM, IgG, IgA,  
у крыс – IgG (два подкласса G1,G2), IgM и IgA,  
у свиней, овец и коз – IgM, IgG и IgA,  
у домашних птиц - IgM, IgG и IgA.

#### **Моноклональные антитела**

Иммунная система организма вырабатывает специальные антитела на огромное множество антигенов.

В основе этой способности лежит наличие разнообразия клонов лимфоцитов, каждый из которых вырабатывает антитела одного типа с узкой специфичностью.

Общее число клонов у мышей, например, достигает  $10^7-10^{10}$  степени. В ответ на данный антиген в реакцию вовлекается множество клонов, что обуславливает высокую гетерогенность получаемых антител.

Поэтому при использовании антисывороток для идентификации и количественного определения антигенов большой проблемой является неспецифическое связывание и перекрестная реакция антител.

В 1975 г. Д. Кохлер и Ц. Мильштейн предложили метод получения гомогенных антител – метод гибридов.

С его помощью производят слияние плазматомы (опухоловой клетки, возникшей из антибелообразующих клеток) с клетками селезенки иммунизированного животного.

Таким образом, получают гибридные клетки (гибридомы), способные неограниченно размножаться и синтезировать антитела узкой специфичности (моноклональные антитела). Моноклональные антитела, получили широкое распространение при диагностике инфекционных болезней сельскохозяйственных животных и человека.

Например, получены такие антитела против возбудителя сибирской язвы, бруцеллеза, листериоза, ящура, бешенства, классической чумы свиней, болезни Ауески и т.д.

Созданы вакцины против вируса синего языка, бруцеллеза, болезни копыт у овец, кокцидиоза, для лечения злокачественных опухолей.

### **Синтез и динамика образования антител**

Установлено, что антитела вырабатываются плазматическими клетками, находящимися в селезенке, лимфоузлах, костном мозге, пейеровых бляшках. Плазматические клетки (антителопродуценты) происходят из предшественников В-клеток и их потомков. Функционируют по клональному принципу, по мере развития иммунного ответа.

Они дифференцируются, пролиферируют и созревают. Механизм синтеза не отличается от синтеза любых белков. Синтез молекул антител происходит на полирибосомах. Мелкие и тяжелые цепи, из которых состоит молекула антител, синтезируются отдельно, затем соединяются на полирибосомах и окончательная сборка происходит в пластинчатом комплексе. Одна плазматическая клеточка может переключаться с синтеза IgM на синтез IgG

При первичном иммунном ответе в антителообразовании различают две фазы: индуктивную (латентную) и продуктивную.

**Индуктивная фаза** – от момента парентерального введения антигена до появления лимфоидных антител – реактивных клеток. Продолжительность не более суток. В этот период и происходит пролиферация и дифференцировка лимфоидных клеток в направлении синтеза иммуноглобулина класса IgM.

**Продуктивная** – до 10–15-го дня кривая антител резко возрастает, уменьшается число клеток, синтезирующих IgM.

В случае повторного введения через 2–4 недели или несколько месяцев организм усиленно отвечает выработкой иммуноглобулинов на гомологичные и даже гетерологичные антигены. Эта реакция получила название вторичного иммунного ответа: она базируется в иммунологической памяти – это способность организма давать ускоренную иммунологическую реакцию на повторное введение антигена.

После первой иммунизации антигеном в организме образуется определенное количество долгоживущих клеток памяти, сохраняющих информацию об антигене.

При повторном введении антигена в организм клетки памяти обуславливают вторичный иммунный ответ.

Основа вторичного ответа та же, что и первичного, однако антителообразование при нем происходит быстрее и более интенсивно, синтезируется в основном IgG, аффинитет их выше, чем при первичном.

Иммунологическая память свойственна Т- и В-лимфоцитам.

### **Теории образования антител**

Современные теории образования антител условно можно подразделить на две группы: инструктивные и селективные. Сторонниками инструктивной теории (теория прямой матрицы Гауровитца-Полинга), считают, что антиген, введенный в организм, попадает в клетки, уже синтезирующие неспецифический иммуноглобулин. Действуя как матрица, антиген вызывает образование у глобулина специфического активного центра, комплементарного форме антигенной детерминанты, в результате чего глобулин превращается в антитело.

Однако эти теории не могли объяснить, как образование антител может продолжаться при видимом отсутствии антигена, а также почему при повторной иммунизации происходит изменение количества антител, приводящее к сужению специфичности. Теории не могли объяснить иммунологическую толерантность и иммунологическую память.

### **Селективная теория**

антителообразования была высказана П. Эрлихом в 1898 г (теория боковых цепей).

Антитела – это естественный компонент организма, играющий роль специфического рецептора поверхностной мембраны клеток, где они выполняют в норме такие же физиологические функции, как гипотетические рецепторы для питательных веществ или лекарственных препаратов.

Эрлих считал, что антиген специфически отбирает соответствующие антительные рецепторы, отрывающиеся затем от поверхности клеток. Это приводит к компенсаторной гиперпродукции рецепторов, которые накапливаются в крови в виде циркулирующих антител.

В 1964 г Ф. Бернет предложил **клонально-селекционную** теорию образования антител, которая более полно объясняет все основные феномены иммунитета. Теория исходит из четырех основных предпосылок:

1). **Обширность популяции** лимфоидных клеток в организме.

По его подсчетам в организме человека содержится 10<sup>12</sup> лимфоидных клеток. Вся популяция состоит из большого числа клеточных клонов, при этом каждый клон содержит иммунокомпетентные клетки – продуценты одного из возможных вариантов гамма-глобулинов.

2). **Гетерогенность популяции лимфоидных клеток**, связанная с возникновением многочисленных клонов в результате мутации, обеспечивает многочисленные варианты специфичности продуцируемых  $\gamma$ -глобулинов. Специфичность  $\gamma$ -глобулинов как антител предопределена генотипом данного клона. В результате мутационного процесса в столь большой популяции накапливаются многочисленные варианты специфичностей, так что они заведомо перекрывают все возможные варианты антигенных детерминант.

Бернет считает, что число возможных антигенов измеряется цифрой 10000, тогда в лимфоидной популяции должно быть 10000 клонов с преадаптированной способностью вырабатывать соответствующее тому или ному антигену антитело.

**Клон** – популяции организмов происходит от одного предшественника путем размножения, исключая обмен генотипическим материалом

3). **Малое количество антигена** стимулирует специфический клон к размножению и дифференциации в сторону клеток – продуцентов антител. Данный клон активно пролиферирует, в течение нескольких дней накапливается большое число продуцентов антител и антитела появляются в крови.

4). **Большое количество антигена** убивает преадаптированные иммунокомпетентные клетки, элиминирует соответствующий клон.

Эта предпосылка является основой для объяснения иммунологической толерантности и распознавания «своего».

Таким образом, теория Ф. Бернета наиболее полно объясняет основные иммунологические феномены: распознавание «своего» и «чужого», выработку антител, сенсibilизированных клеток, наличие латентного периода, различие интенсивности первичного и вторичного иммунных ответов, иммунологическую память и толерантность. Эта теория наиболее признана среди иммунологов.

### **Антигены, свойства полных антигенов, гаптен, адьюванты**

Вещества, которые стимулируют различные формы специфического иммунного ответа, называются **антигенами**. Антигенные вещества представляют собой высокомолекулярные соединения, обладающие определенными свойствами: чужеродностью, антигенностью, иммуногенностью, специфичностью, коллоидной структурой и определенной молекулярной массой.

Антигенами могут быть разные вещества белковой природы, а также белки в соединении с липидами и полисахаридами, яды животных и змей и др.

Под **антигенностью** понимают способность антигена вызывать иммунный ответ. Степень иммунного ответа организма на различные антигены будет неодинакова, т.е. на каждый антиген вырабатывается неодинаковое количество антител.

**Иммуногенность** – это способность создавать иммунитет, относится к антигенам, обеспечивающим создание иммунитета к инфекционным болезням. Чтобы был антиген

иммуногенным, он должен быть чужеродным и иметь массу не менее 10000. С увеличением молекулярной массы иммуногенность возрастает.

**Специфичность** – особенность строения веществ, по которой антигены отличаются друг от друга. Она определяется антигенной детерминантой, т.е. небольшим участком молекулы антигена, который и соединяется с выработанным на него антителом. От числа детерминант зависит валентность антигена: чем больше молекула, тем выше валентность.

**Антигены** разделяют на **полноценные** и **неполноценные**. Полноценные антигены вызывают в организме синтез специфических антител, вступают с ними в реакцию, как *in vivo*, так и *in vitro*. Неполноценные антигены (гаптены) – это сложные углеводы, липиды и другие вещества, не способные вызвать образование антител, но в специфические реакции вступающие.

**Видовая специфичность.** Животные разных видов имеют антигены, свойственные только данному виду. Это используется при фальсификации мяса, групп крови путем применения антивидовых сывороток.

**Аутоантигены** – когда белки собственных тканей (сердца, печени, почек и др.) при соединении с бактериальным белком, токсином и др. под влиянием физических факторов (ожог, облучение) изменяют свои свойства и становятся чужеродными для организма. Организм вырабатывает антитела, возникают аутоиммунные болезни.

#### **Антигены микроорганизмов.**

Бактерии, вирусы, грибы, их отдельные структуры обладают свойствами полноценных антигенов. Различают общие для родственных видов антигены, они обозначаются как видовые или групповые, и антигены типоспецифические, свойственные определенному типу (варианту) микроорганизма. По расположению в микробной клетке различают антигены: капсульные (у бактерий, образующих капсулу), поверхностные – антигены клеточной стенки (К-антигены), соматические (D-антигены), жгутиковые (H-антигены), с их помощью можно дифференцировать микроорганизмы, важно при диагностике (лабораторной) в серологических реакциях (РП, РА и т.д.).

#### **Адьюванты, иммуностимуляция, иммунокоррекция**

**В 1925 г. Г. Раммон** установил, что некоторые вещества способны усиливать процессы иммуногенеза. Эти вещества были названы адьюванты (**adjuvant – полезный, помогающий**). Это антигенные и неантигенные субстанции, оказывающие неспецифическое стимулирующее влияние на иммунные реакции.

Иммунными модуляторами являются биологически активные вещества, микробные субстанции и ряд синтетических полимеров. Термины адьюванты и иммуномодуляторы используются как синонимы. Адьювантным действием обладают различные химические вещества органической и неорганической природы.

#### **Неорганические:**

минеральные коллоиды – гидроокиси алюминия, фосфат кальция  
растворимые неорганические соединения – хлорид кальция, алюмокалиевые квасцы

#### **Органические:**

липиды – животные и растительные масла и жиры (подсолнечное масло, свиное и баранье сало, ланолин)  
углеводы – крахмал, агар-агар, сапонин, глицерин  
сложные вещества – моно- и полисахаридные комплексы, микробные клетки, кислотоустойчивые бактерии

#### **Адьюванты влияют на макроорганизм и на антиген**

В первом случае они усиливают воспалительную реакцию, депонирование антигена, синтез нуклеиновых кислот, во втором – вызывают опсонизацию (усиление фагоцитоза) антигена, корпускулирование и замедление его гидролиза.

При парентеральном введении адъювантов возникает асептическое воспаление. При совместном введении адъюванта с антигеном оно более выражено, особенно если и сам адъювант вызывает воспалительную реакцию, например, монополисахаридные или корпускулярные микробные антигены.

При этом возникает и общая реакция: повышение температуры, лейкоцитоз, увеличение РОЭ, стимуляция синтеза белка.

Местная воспалительная реакция замедляет резорбцию и усиливает поглощение антигена фагоцитами в области воспаления, что может способствовать более высокой антигенной стимуляции.

Однако, очень сильная воспалительная реакция не только не повышает, а, наоборот, ослабляет иммуногенез.

Адъювант усиливает миграцию в региональный лимфоузел циркулирующих лимфоцитов, способствует стимуляции метаболизма (синтез протеинов), усиливает гуморальный иммунитет, стимулирует клеточный иммунный ответ, индуцирует иммунные реакции на вещества, не иммунные для данного вида животных.

Более эффективные пути введения – в/кожный, в/м, п/к, однако действие проявляется и при в/брюшном и в/в.

Адъюванты широко используют в медицинской и ветеринарной практике для стимуляции иммуногенеза при проведении профилактических прививок. Часто применяют сорбированные и эмульгированные препараты.

При смешивании антигена с адъювантом соблюдают условия: определенное соотношение контакта, наличие органических и неорганических примесей. Добавление адъюванта в важные препараты позволяет снизить в десятки раз количество вводимого антигена. Этим создается более напряженный иммунитет и уменьшается расход на изготовление вакцины, упрощаются схемы иммунизации, удлиняются интервалы времени между ревакцинациями. Срок хранения препаратов увеличивается.

Иммунорегуляторными свойствами обладают нативные субстанции ряда бактерий и синтетические вещества. Применение этих веществ позволяет корректировать иммунный ответ в эксперименте. Наиболее изученными в этом плане являются некоторые субстанции микробного происхождения, а также синтетические полипептиды и полинуклеотиды.

### **Характеристика серологических реакций**

**Соединение антигена с антителом.** Выяснение механизмов соединения антигенов с антителами дает возможность понять сущность многообразных иммунологических процессов и реакций, возникающих в организме под влиянием патогенных и непатогенных агентов. В настоящее время наиболее обосновывается следующая теория. Это в основном исходит из современных представлений о наличии у антигенов нескольких детерминантных групп и двух активных центров в молекуле антитела.

Детерминантные группы антигена несут определенный электрический заряд. В процессе индукции антител они определяют специфичность формирующихся антител.

Концевые части полипептидных цепей антител имеют заряд, противоположный заряду детерминантной группы антигена. Полярные группы антигена и антитела, обладающие противоположными зарядами, соединяются между собой. Прочность образования комплекса зависит от количества реагирующих групп и полноты совпадения структуры полярных групп антигена и антитела. Чем больше количество реагирующих групп и совпадения структуры полярных групп, тем прочнее соединение и наоборот.

При оптимальном соотношении антитела с антигеном происходит полное взаимное насыщение всех валентностей и образуются прочные комплексы, выпадающие в осадок. Если имеется избыток антител, часть активных центров остается свободной и образование комплекса задерживается. В случае, если есть избыток антигена, возникают рыхлые комплексы и замечается выпадение осадка. При максимальном избытке антигена, когда связаны все активные центры антитела, образование комплексов прекращается, и осадка не выпадает.

Специфичность антител, обуславливающая механизм их взаимодействия с антигеном, связана конфигурацией активных центров, которые должны строго соответствовать детерминантным группам антигена. В основе всех иммунологических реакций лежит взаимодействие антигена с антителом.

#### **Реакция между антителом и антигеном протекает в две стадии:**

первая невидимая – специфическая (непосредственное соединение активного центра антитела с антигенной детерминантой),

вторая видимая – неспецифическая, когда образовавшийся комплекс антиген-антитело выпадает в осадок.

Если антигены корпускулярны происходит **агглютинация** – склеивание со специфическими антителами. Антитела, участвовавшие в реакции агглютинации, называют агглютинидами, антигены – агглютиногенами, а образующийся комплекс – агглютинатом.

Когда в реакции с антителами участвуют растворимые (молекулярные) антигены (белки или их комплексы с углеводами и липидами разного происхождения, бактериальные экстракты, лизаты и фильтраты бульонных культур), наблюдается феномен **преципитации – осаждения антигена**.

Название образовавшегося осадка – **преципитат**, антител – **преципитины**, антигенов – **преципитиногены**.

В реакциях **лизиса** участвуют антитела бактериолизины, гемолизины, которые лизируют корпускулярный антиген.

Нейтрализующие антитела обезвреживают токсическое действие антигена (токсина).

Все серологические реакции в ветеринарии и медицине применяют как методы диагностики: определение антител и антигенов по известным сывороткам.

#### **Биопрепараты, принцип изготовления, контроля и применения**

В борьбе с инфекционными болезнями особое место отводят диагностике, специфической профилактике, терапии.

Для этого биологическая промышленность выпускает различные биологические препараты: вакцины, лечебно-профилактические и иммунные сыворотки и иммуноглобулины, диагностические иммунные сыворотки и иммуноглобулины, диагностические антигены и аллергены, бактериофаги. Вакцины делятся на:

**живые,**

**инактивированные,**

**химические,**

антитоксические и др.

Живые вакцины готовят из штаммов микроорганизмов с ослабленной вирулентностью (аттенуированные). Главным требованием, предъявляемым к вакцинным штаммам, является наличие стойкой наследственно передающейся авирулентности.

При введении таких штаммов микроорганизмов в организм культура должна прижиться и размножиться, но не вызывать клинических проявлений болезни, что приводит к созданию иммунитета высокой напряженности и продолжительности.

### **Вакцинные штаммы получают различными путями:**

1.Использование аттенуированных штаммов, возникших в естественных условиях обитания возбудителей инфекционных болезней.

2.Искусственное получение аттенуированных возбудителей в лабораторных условиях:

переводом возбудителя на искусственные питательные среды, переводом возбудителя на другой вид восприимчивого животного, переводом возбудителя на невосприимчивый организм.

3.Получение вакцинных штаммов прямым (непосредственным) воздействием на ген возбудителя мутагенами физической природы (протекающая радиация, УФ облучение, пониженная или повышенная температура и др.).

4.Смешанные или комбинированные методы получения вакцинных штаммов в лабораторных условиях.

Для получения **живых** вакцин штаммы возбудителя культивируют на специальных питательных средах, куриных эмбрионах или культурах клеток и тканей. Полученные биомассы очищают от балластов, если из аттенуированных штаммов, то после проверки на стерильность, безвредность, активность согласно требованиям (ГОСТ, ОСТ, ТУ), иммуногенность, фасуют в стерильные флаконы, ампулы.

Если надо лиофилизировать, то лиофилизируют, а если не надо, то выпускают в нативном (жидком) виде. Затем используют для иммунизации животных и птиц, согласно с утвержденным наставлением по применению в установленном порядке.

Живые вакцины имеют ряд преимуществ перед другими штаммами вакцин: главное – создание иммунитета (напряженного) продолжительностью не менее 12 мес.; возможность однократной иммунизации.

### **Недостатки:**

соблюдение мер предосторожности при их транспортировке и хранении при 4–10°C возможность появления осложнений после вакцинации живыми вакцинами животным нельзя применять в течение 7 дн. антибиотики.

Для изготовления **инактивированных** вакцин в качестве производственного штамма используют вирулентные штаммы микроорганизмов, которые выращивают в жидких питательных средах в лотках – реакторах разной емкости. После выращивания культуру инактивируют.

При выращивании возбудителя в жидкой питательной среде инактивацию проводят после окончания культивирования.

При выращивании на плотных питательных средах после окончания культивирования выросшую культуру смывают стерильным физиологическим раствором и затем в бутылках инактивируют.

Для инактивации микробов используют различные физические факторы (нагревание) и химические вещества (формалин, фенол и др.). количество добавленного формалина должно быть от 0,2 до 0,5%, при t 37°C в течение 30 дней. Дозу инактиватора отработывают в эксперименте.

Стандартизацию и контроль инактиваторной культуры проводят согласно действующим требованиям (ГОСТ, ОСТ, ТУ и др.) с эталонными препаратами по мутности, стерильности, безвредности, активности, иммуногенности.

Для повышения эффективности инактивированных вакцин и уменьшения дозы и кратности введения применяют метод депонирования, микробные тела адсорбируют на алюминиевых квасцах, гидрате окиси алюминия, эмульгируют в минеральных маслах.

Добавление депонирующих веществ к инактивированным культурам необходимо для возникновения раздражающего действия в организме животного на месте введения препарата («депо»), что способствует минеральному специфическому воздействию микробного антигена на организм животного и стимулирует накопление антител. Все инактивированные вакцины проверяют на бактериологическую стерильность в отношении аэробов и анаэробов, грибов, затем на безвредность на восприимчивых животных или на лабораторных, на полноту инактивации возбудителя, иммуногенность – один из основных показателей.

На безвредность проверяют каждую серию в 5–10 кратной прививочной дозе на 2–3 головах восприимчивых животных или на лабораторных. Наблюдение ведут за клиническим состоянием животных в течение 10–30 дней в зависимости от вакцины.

Иммуногенность проверяют на восприимчивых животных или лабораторных. Вакцину вводят 4–5 животным в прививочной дозе, через 14–21 день вакцинированным животным и не привитым (контроль) 2–4 животных вводят вирулентный возбудитель (50% смертельная доза или выше) и наблюдают за животными в течение 10–21 дня в зависимости от возбудителя.

При заболевании или гибели контрольных животных привитые животные должны быть живыми и здоровыми. Допускается для инактивированных вакцин защита не менее 75%, а для живых не менее 80%.

**Химические вакцины** представляют собой антигены или группы антигенов, извлеченные из микробных культур тем или иным способом, и очищенные от балластных веществ. В отдельных случаях извлеченные антигены являются эндотоксинами, полученными в результате обработки культур различными способами.

Другие представляют собой протективные антигены, продуцируемые некоторыми микробами в процессе жизнедеятельности в организме животных (протективный антиген сибиреязвенных бацилл).

**Анатоксин** – токсин, утративший свою токсичность под действием химических или физических факторов, но сохранивший антигенные и иммунные свойства. Анатоксины – аналоги инактивированных вакцин, препараты обезвреженного токсина, очищенного от балластных веществ, сконцентрированного и адсорбированного (чаще на алюминиевых квасцах).

Основной способ перевода экзотоксина в состояние анатоксина был разработан французом **М. Г. Рамоном (1923)**, который установил, что прибавление к токсину формалина в небольших количествах и выдерживание при 37°C в течение месяца лишает его токсичности с сохранением иммунизирующей активности.

В практике применяют инактивированные вакцины: концентрированную ГОА, формолвакцину против ЭМКАРа КРС и овец; концентрированную поливалентную ГОА против браздота, инфекционной энтеротоксемии, злокачественного отека овец и дизентерии ягнят; анатоксинвакцину против инфекционной энтеротоксемии овец; концентрированную ГОА формолвакцину против рожи свиней;

концентрированную поливалентную формолквасцовую вакцину против паратифа, пастереллеза и диплококковой септицемии телят, концентрированный квасцовый столбнячный анатоксин, поливалентную вакцину против колибактериоза и паратифа телят, поросят, пушных зверей и птиц.

**Лечебно-профилактические** иммунные сыворотки и иммуноглобулины производятся биологической промышленностью. В качестве продуцентов иммунных сывороток используют лошадей, мулов, ослов, волов, овец, свиней и др.

Гипериммунизацию ведут нарастающими дозами антигенов по схемам, отличающимся продолжительностью и интервалами между циклами в соответствии с природой антигена и его дозой. Когда в сыворотке продуцента установлено максимальное количество специфических антител у животных берут кровь. Чаще проводят на 10–14 день после введения продуценту последней дозы антигена.

Количество забираемой крови зависит от массы животного (до 16 мл/кг живой массы).

Из крови выделяют сыворотку общепринятыми методами, стерилизуют ее через бактерицидные фильтры или методом тиндализации. Для консервирования используют 0,25–0,5% растворы фенола. Проверяют стерильность на всех стадиях изготовления, активность, безвредность, специфичность.

Безвредность проверяют на морских свинках, мышах, кроликах и др.

Специфичность определяют в реакции биологической нейтрализации: чем меньше доза сыворотки, способная нейтрализовать действие определенной дозы агента (токсина), тем выше ее активность.

Иммунитет наступает через 2–3 ч после введения, продолжительностью до 2–4 нед..

Все препараты изготавливают по утвержденным в установленном порядке инструкциям по изготовлению и контролю, проверяют качество готовой продукции по утвержденным ТУ, ГОСТ, ОСТ.

Иммуноглобулины – важнейшая составная часть сыворотки крови. Активность антител установлена только у глобулиновой фракции сыворотки. При гипериммунизации животных в сыворотке крови увеличиваются  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулины. Белки, синтезирующиеся в организме в ответ на антигенное раздражение и обладающие активностью антител, обозначают термином «иммуноглобулины».

Выпускают иммуноглобулины против бешенства, столбняка, сибирской язвы и др. Вводят п/к или в/м по 0,5 мл/кг массы.

Антитоксины применяют при профилактике и лечении столбняка, ботулизма, злокачественного отека; сыворотки надо вводить в ранние сроки. Применение неэффективно, если уже выражены клинические признаки болезни. Могут остановить интоксикацию. Действие 2–3 недели.

**Сыворотка реконвалесцентов** – это сыворотка переболевших животных, содержащая специфические антитела, применяется с лечебной и профилактической целью.

Получают в хозяйстве или на мясокомбинате. Применяют: поливалентная антитоксическая сыворотка против паратифа и колибактериоза телят, ягнят, овец и птиц; поливалентная антитоксическая сыворотка против паратифа телят, поросят, ягнят, овец и птиц; гипериммунная сыворотка против пастереллеза КРС, буйволов, овец, свиней и др.

**Диагностические** иммунные сыворотки и иммуноглобулины получают путем гипериммунизации животных соответствующим антигеном (возбудителем). Продуцентами являются кролики, морские свинки, петухи и реже лошади. Готовые сыворотки проверяют на стерильность, активность, специфичность.

Диагностические сыворотки применяют:

- при определении возбудителя болезни в патматериале (сибирская язва и др.)
- при определении вида (серогруппы, серотипа) возбудителей инфекции, выделенных в чистой культуре (сальмонеллез, бруцеллез, листериоз)
- при постановке любой серологической реакции в качестве положительного контроля.

**Диагностические антигены и аллергены**

Принцип и методика изготовления антигена аналогична изготовлению инактивированных вакцин

Антигены в своем составе содержат убитые целые микробные клетки или экстракты, полученные из соответствующих микробов.

**Применяют:**

Единственный бруцеллезный антиген для РА, РСК (РДСК). Его выращивают на печеночном агаре из вакцинного шт. 19. Затем смывают из плотной среды, инактивируют нагреванием и устанавливают концентрацию микробных клеток по оптическому стандарту до 10 млрд./мл.

Бруцеллезный антиген для кольцевой реакции с молоком (КР) – взвесь убитых нагреванием бруцелл, окрашенных в синий цвет гематоксилином.

Бруцеллезный антиген для РА на стекле (роз-бенгал) – суспензия убитых нагреванием и фенолом бруцелл, окрашенных бенгальским розовым.

Стандартный сибиреязвенный антиген для РП – экстракт из убитых нагреванием бактерий вирулентного штамма сибирской язвы

Сальмонеллезные антигены.

Цветной антиген для диагностики пуллороза – тифа птиц и сальмонеллеза водоплавающей птицы.

Антиген листериозный.

Сапной антиген

Антиген вибриозный (кампилобактериозный).

Антиген для диагностики микоплазмоза птиц в сыворотно-капельной РА.

Антиген для диагностики лептоспироза в РА.

**Аллергены** – диагностические препараты представляют собой экстракты из бактериальной массы. Выпускают биофабрики.

Применяют при аллергической диагностике туберкулеза (туберкулин), бруцеллеза (бруцеллин), сапа (малеин), туляремии (туляремин), сибирской язвы (антраксин).

Аллерген при туберкулезе готовят выращиванием культур микобактерий туберкулеза бычьего и человеческого вида на МПГБ 6 – 8 недель, затем стерилизуют культуру, упаривают 1/1 объема, отслаивают и фильтруют через бактериальные фильтры (Зейтца), добавляют 50% глицерина. Контроль качества на стерильность, специфическую активность (со стандартом на здоровых животных).

Вещества, которые стимулируют различные формы специфического иммунного ответа, называются **антигенами**.

**Бактериофаги** – вирусы, обладающие способностью проникать в бактериальные клетки, репродуцироваться в них и вызывать их лизис. Источниками фагов патогенных микробов являются больные животные, люди, носители, реконвалесценты. Фаг получают путем добавления в котлы с бульонными бактериальными культурами специального производственного фага, выдерживают при температуре 37°C в течение суток, затем фильтруют. Фильтруют, проверяют на чистоту, стерильность, безвредность и активность.

Применяют для дифференцирования и индикации бактериальных культур (при сибирской язве, паратифозных инфекциях; фагодиагностика при бруцеллезе, пастереллезе, сальмонеллезе и т.д.).

Фаготерапия паратифа, при анаэробных инфекциях.

В санитарно-бактериологическом отношении применяется обнаружение бактериофага в воде, почве как показатель их загрязненности соответствующим фагу микробом.

Выпускают бактериофаги: сибиреязвенный, листериозный, бруцеллезный, стафилококковые для типирования штаммов.

**Лиофилизация биологических препаратов** используется для длительного хранения, транспортирования.

Лиофильная сушка биопрепаратов осуществляется в 2 этапа:

- жидкие биопрепараты, разлитые в ампулы или флаконы, замораживают при 40 – 60°C;
- замороженные препараты переносят в сушильную камеру и создают глубокий вакуум. Затем ампулы или флаконы быстро закупоривают, предварительно создавая вакуум в них, или заполняют инертным газом.

Готовят значительное количество биопрепаратов в лиофилизированном виде.

Применяют все препараты в соответствии с утвержденными в установленном порядке наставлениями по применению.

Хранение и транспортирование препаратов также регламентируется в ТУ на каждый препарат и в инструкции по изготовлению и контролю, а также в наставлении по применению.

## Лекция 5

### НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

#### План лекции

- 1 Иммунологически активные нейроэндокринные вещества.
- 2 Иницирующие сигналы иммунной системы.
- 3 Гормональное влияние на иммунные реакции.

Для двух основных регулирующих систем организма характерно наличие общих черт организации. Нервная система обеспечивает поступление и переработку сенсорных сигналов, иммунная — генетически чужеродной информации. В этой ситуации иммунный антигенный гомеостаз является компонентом в системе поддержания гомеостаза целостного организма. Поддержание гомеостаза нервной и иммунной системами осуществляется сопоставимым количеством клеточных элементов ( $10^{12}$  -  $10^{13}$ ), а интеграция регулирующих систем в нервной системе осуществляется наличием отростков нейронов, развитого рецепторного аппарата, с помощью нейромедиаторов, в иммунной — наличием высокомобильных клеточных элементов и системы иммуноцитоккинов. Подобная организация нервной и иммунной систем позволяет им получать, перерабатывать и сохранять полученную информацию.

Поиск возможностей воздействия на течение иммунологических процессов через центральные регулирующие структуры нервной системы основывается на фундаментальных законах физиологии и достижениях иммунологии. Обе системы — нервная и иммунная — играют важную роль в поддержании гомеостаза. Последнее двадцатилетие отмечено обнаружением тонких молекулярных механизмов функционирования нервной и иммунной систем. Иерархическая организация регулирующих систем, наличие гуморальных механизмов взаимодействия клеточных популяций, точками приложения которых являются все ткани и органы предполагают возможность обнаружения аналогий в функционировании нервной и иммунной систем.

В нервной системе полученная информация закодирована в последовательности электрических импульсов и архитектонике взаимодействия нейронов, в иммунной — в стереохимической конфигурации молекул и рецепторов, в сетевых динамических взаимодействиях лимфоцитов.

В последние годы получены данные о наличии общего рецепторного аппарата в иммунной системе к нейромедиаторам, в нервной системе к эндогенным иммуномодуля-

торам. Нейроны и иммунциты снабжены одинаковыми рецепторными аппаратами, т.е. эти клетки реагируют на сходные лиганды.

Многие иммунологически активные нейроэндокринные вещества обнаружены как в мозге, так и в тимусе — тимозин Т3 и Т4, протимозин, эндогенный регулятор протимозина, паратимозин, окситоцин, Thy-1 антиген, вазоактивный кишечный пептид (VIP). Такие нетимические гормоны, как окситоцин и вазопрессин, синтезируются в тимусе *de novo*.

Особое внимание исследователей привлекает участие медиаторов иммунитета в нейроиммунном взаимодействии. Считается, что помимо выполнения своих специфических функций внутри иммунной системы, медиаторы иммунитета могут осуществлять и межсистемные связи. Об этом говорит наличие рецепторов к иммуноцитокинам нервной системы. Наибольшее количество исследований посвящено участию ИЛ-1, который не только является ключевым элементом иммунорегуляции на уровне иммунокомпетентных клеток, но и играет существенную роль в регуляции функции ЦНС.

Цитокин ИЛ-2 также оказывает множество различных эффектов на иммунную и нервную систему, опосредуемых путем афинного связывания с соответствующими рецепторами клеточной поверхности. Тропность множества клеток к ИЛ-2 обеспечивают ему центральное место в формировании как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Активирующее влияние ИЛ-2 на лимфоциты и макрофаги проявляется в усилении антителозависимой цитотоксичности этих клеток с параллельной стимуляцией секреции ФНО-а. ИЛ-2 индуцирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, влияет на реактивность нейронов гипоталамуса, повышает уровень АКТГ и кортизола в крови. Клетками — мишенями для действия ИЛ-2 служат Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки и макрофаги. Помимо стимуляции пролиферации, ИЛ-2 вызывает функциональную активацию этих клеточных типов и секрецию ими других цитокинов. Изучение влияния ИЛ-2 на НК-клетки показало, что он способен стимулировать их пролиферацию с сохранением функциональной активности, увеличивать продукцию НК-клетками ИНФ-у и дозозависимо усиливать НК-опосредованный цитолизис.

Существуют данные о продукции клетками центральной нервной системы (микроглией и астроцитами) таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-а. Продукция ФНО-а непосредственно в ткани мозга специфична для типичного нейроиммунологического заболевания — рассеянного склероза (РС).

Повышение продукции ФНО-а в культуре изолированных ЛПС-стимулированных моноцитов/макрофагов наиболее отчетливо выявляется у больных с активным течением заболевания.

Значительный интерес у специалистов вызывают исследования влияния высших отделов ЦНС на течение иммунологических реакций. Для психонейроиммунологов это означает обнаружение еще неизвестных афферентных и эфферентных каналов поступления информации от иммунной к нервной системе. Для клиницистов это означает попытку произвольного воздействия на течение заболеваний центральной нервной системы, связанных с деструкцией ткани мозга в результате аутоиммунного поражения и/или в результате сосудистых поражений — инсульта. Однако в этой области, вызывающей столь большой интерес исследователей, сделаны лишь первые шаги.

Исследования психонейроиммунологов развивались по двум направлениям. Исторически первым можно назвать влияние разрушения корковых и ближайших подкорковых структур на течение иммунологических реакций. Вопрос о влиянии высших отделов нервной системы на развитие иммунологических реакций, сопутствующих инфекционному процессу, поставил видный отечественный патофизиолог Е.С Лондон в 1899 году. Невосприимчивые в обычных условиях к заражению сибирской язвой голуби при декорткации лишались этой защиты. Обнаружены не только конечные клинические эффекты декорткации, но и снижение гуморальных и клеточных реакций, угнетение анафилактических реакций. В то же время исследователи первой половины XX века не могли восполь-

зоваться локальными и сравнительно атравматичными стереотаксическими методами воздействия на структуры центральной нервной системы, адекватными иммунологическими методиками. В настоящее время при изучении влияния коры головного мозга и ближайших подкорковых центров специалисты сосредоточивают свое внимание на роли отдельных областей коры и влияния стороны поражения на течение иммунологических реакций.

Эксперименты с использованием модели условнорефлекторной аверзии указывают на значительную роль состояния корково-подкорковых мозговых структур в обеспечении иммунных реакций. В свою очередь, избыток или недостаток тех или иных компонентов иммунной системы способен оказывать влияние на высшие мозговые функции. В практике этот феномен чаще всего проявляется в нарушении высокого уровня интеллектуальной активности при развитии инфекционного процесса и в побочных эффектах терапевтического применения препаратов интерлейкинов, интерферонов.

В настоящее время анализируется возможность саморегуляции, применения психотерапевтических воздействий для влияния на течение иммунозависимых заболеваний. Особое значение автор придает использованию различных вариантов обратной связи.

Предпринята попытка воздействия на иммунологические показатели, сниженные депрессией, с помощью аутогипноза. Получены данные о том, что депрессия вызывает снижение общего количества Т-клеток ( $CD3^+$ ) и субпопуляции Т-хелперов ( $CD4^+$ ). Ранее показано, что студенты медики имеют сниженный уровень Т-хелперных лимфоцитов и натуральных киллеров в течение стрессирующего экзаменационного периода. Аутогипноз предотвращает значительное снижение уровня Т-хелперов и общего количества Т-лимфоцитов, вызванное депрессией. Авторы предполагают, что гипноз может быть эффективным способом стабилизации состояния иммунной системы при стрессирующих жизненных воздействиях, предотвращать вызванное иммунодефицитом развитие инфекций, аутоиммунные нарушения.

Имеются основания полагать, что существует несколько механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем не только на уровне эфферентного отдела нервной системы, но и на уровне афферентного отдела, представляющего собой структурно-функциональные образования, реагирующие на иницирующие сигналы со стороны иммунной системы.

В процессе формирования иммунного ответа включаются нервные окончания в соответствующих лимфоидных органах. Иницирующие сигналы могут передаваться от иммунной системы в нервную гуморальным путем, в том числе, когда продуцируемые иммунокомпетентными клетками цитокины непосредственно проникают в нервную ткань и изменяют функциональное состояние определенных структур и описано проникновение через неповрежденный ГЭБ самих иммунокомпетентных клеток с последующей модуляцией функционального состояния нервных структур.

Таким образом, возможны различные пути нейроиммунного взаимодействия в норме и при патологии. Значение нарушения нормальных механизмов их взаимодействия особенно важно при повреждении или дисфункции глубоких структур мозга, нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитии аутоиммунных процессов.

Гормональным влияниям на иммунные реакции посвящено большое количество работ, но обобщая, можно отметить, что глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции, а гормон роста, тироксин и инсулин обладают стимулирующим эффектом. Гормоны щитовидной железы — трийодтиронин ( $T_3$ ) и тироксин ( $T_4$ ) — обладают стимулирующим действием на функции клеток иммунной системы.

Понижение их уровня после удаления щитовидной железы ингибирует интенсивность продукции антител, но не влияет на число антителообразующих клеток. В поздние сроки после экстирпации железы происходит стимуляция процесса образования антител, одним из механизмов которой является, по-видимому, резкое угнетение активности Т-супрессоров.

При экзогенном введении  $T_3$  и  $T_4$  существенно изменяют функциональную активность иммунной системы и отдельных популяций иммунокомпетентных клеток, и это действие реализуется через цитоплазматические и ядерные рецепторы, наличие которых показано в иммунокомпетентных клетках. Тироксин и трийодтиронин обладают стимулирующим влиянием на гуморальный иммунный ответ, однако эффекты влияния существенно зависят от интенсивности гуморальной нагрузки.

Избыток гормонов паращитовидной железы обуславливает снижение пролиферативной активности тимоцитов и колониеобразующей способности клеток костного мозга, т.е. ограничивает интенсивность иммунологических процессов. Однако и дефицит паратормона ингибирует иммунологические реакции, вызывая гипоплазию костного мозга, инволюцию тимуса и понижение переваривающей способности макрофагов.

Большинство данных свидетельствует о роли инсулина как одного из ростовых факторов, поддерживающих готовность лимфоидных клеток к реализации ответа на антиген. Стимулирующее действие этого гормона проявляется преимущественно в условиях патологии поджелудочной железы или функций иммунной системы. Важно заметить, что инсулин (как и соматотропин) принадлежит к числу гормонов, которые при экзогенном, особенно многократном применении, сами выступают как антигены, вызывая выраженный гуморальный ответ, что создает дополнительные проблемы при использовании препаратов этих гормонов у больных и затрудняет оценку механизмов влияния их на иммунную систему. При недостаточной продукции инсулина снижается пролиферативная активность лимфоидных клеток, страдают преимущественно функции Т-системы.

Обнаружено существенное иммуностимулирующее действие мелатонина – гормона эпифиза, эффекты которого проявляются только в условиях целостного организма и блокируются налоксоном, т.е. опосредованы через опиоидные нейропептиды. Блокада функций этой железы приводит к снижению гуморального иммунного ответа и количества антигенообразующих клеток.

Существенное значение имеет целостность гипофиза для развития органов иммунной системы в онтогенезе: врожденная гипофизарная недостаточность приводит к резкому недоразвитию тимуса и лимфоидной ткани и к снижению иммунологических реакций организма.

Как известно, гормоны гипофиза относятся к числу пептидных гормонов и обладают различными функциональными свойствами.

СТГ гипофиза обладает главным образом стимулирующими свойствами. Как было показано в ранних работах и подтверждено более поздними исследованиями, СТГ существенно усиливает пролиферативную активность в тимусе и периферических лимфоидных органах, стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, восстанавливает дисфункции иммунной системы, связанные с недоразвитием гипофиза. Стимулирующее действие СТГ особенно отчетливо проявляется в отношении клеточных иммунных реакций, в частности ГЗТ. Отмечена зависимость действия гормона от интенсивности иммунологической стимуляции: активация иммунных процессов наиболее выражена в условиях действия пороговых доз антигена.

Глюкокортикоидные гормоны в больших фармакологических дозах, особенно при длительном их применении, вызывают торможение гуморального и клеточного иммунного ответа и активности отдельных клеточных пулов, участвующих в иммунологических реакциях. Глюкокортикоиды существенно изменяют рецепторные функции иммунокомпетентных клеток.

Влияние стресса на иммунологические процессы – достаточно молодое, но крупное самостоятельное направление в современной патофизиологии. В основополагающих исследованиях Селье и его многочисленных последователей описаны хорошо известные, классические проявления стресса, различные его стадии, явления дистресса, показано адаптивное и патогенетическое значение различных форм стресса в зависимости от его глубины, длительности, инициирующих агентов, исходного функционального состояния

организма. Как известно, к основным проявлениям стресса относится повышение в крови уровня глюкокортикоидных гормонов, катехоламинов, количества гранулоцитов, а также снижение массы тимуса. Все эти реакции реализуются через центральные нервные механизмы и обуславливают в дальнейшем те или иные перестройки в работе различных органов и клеток, в том числе и иммунной системы. Поэтому одной из важных сторон изучения значения стресса для течения защитных реакций этого рода является сочетанный анализ гормональных и иммунологических сдвигов, возникающих при реализации реакции на антиген в условиях действия стрессорных факторов среды.

Главной особенностью при изучении физиологической и патофизиологической роли стресса в течении иммунологических реакций является стрессорный или стрессоподобный эффект самого антигенного воздействия. Поэтому при исследовании влияния различных видов стресса на иммунный ответ внимание уделяют; по меньшей мере, двум агентам: антигену и исследуемому стрессовому фактору.

На пике ответа на иммунизацию уровень глюкокортикоидов в крови может достигать иммунодепрессивных концентраций. Интерлейкин-1 способен стимулировать синтез глюкокортикоидов, воздействуя на надпочечники через гипофиз.

Две цепочки сетевых взаимодействий между иммунной и нейроэндокринной системами сейчас хорошо изучены. Во-первых, это — увеличение синтеза глюкокортикоидов под действием ИЛ-1, какого-то еще неидентифицированного лимфокина и, вероятно, тимического гормона в ходе иммунного ответа. Глюкокортикоиды в свою очередь подавляют иммунный ответ по принципу обратной связи, воздействуя на ряд процессов, в том числе и на продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2. Во-вторых, это – взаимодействие клеточных рецепторов к гормону, гормона, антител к гормону и антиидиотипическим антител.

Краткое рассмотрение накопленных к настоящему времени экспериментальных и клинических материалов не оставляет сомнения в главном — стресс оказывает значительное, существенное для формирования защитных функций организма воздействие на функции иммунной системы, которое может быть стимулирующим (главным образом при так называемых физиологических, адаптивных формах стресса) и тормозным (при длительном, глубоком стрессе, когда адаптивный характер реакций уступает место патологическим проявлениям).

В целом цена стресса (дистресса) для организма, механизмов его резистентности может быть достаточно велика и выражаться в снижении механизмов резистентности к инфекциям и опухолям, в «снятии запрета» на возникновение аутоаллергических и аллергических заболеваний.

Фармакологические дозы эстрогенов и андрогенов вызывают снижение массы тимуса, активности иммунокомпетентных клеток, подавляют проявления гуморальных и клеточных иммунных реакций, повышают чувствительность к химической индукции опухолей в экспериментальных моделях.

Следует подчеркнуть, что влияние различных гормонов на иммунные процессы как в витальных условиях, так и при введении в организм, определяется не только природой гормонального агента (т.е. его химической структурой), но и множеством других факторов. К их числу относятся, прежде всего, доза и продолжительность гормонального воздействия. Эффекты действия практически всех рассмотренных гормональных препаратов дозозависимы. При этом могут наблюдаться как однонаправленные изменения иммунологических функций разной степени интенсивности (например, стимулирующие эффекты влияния соматотропина проявляются в большом диапазоне концентраций гормона), так и противоположные по характеру изменения. Ярким примером последнего типа взаимодействия является влияние глюкокортикоидов на гуморальный иммунный ответ: низкие концентрации гормонов стимулируют, а высокие тормозят развитие этой реакции, что особенно четко проявляется в витальных моделях. Длительное применение больших доз гормонов может приводить к существенному торможению иммунных процессов и функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Это относится не только к глюко-

кортикоидам, но и к некоторым половым стероидам, а также тиреоидным гормонам. Менее выражена дозозависимость в действии пептидных гормонов, возможно в связи с чрезвычайной неоднородностью применяемых препаратов и недостаточностью имеющихся в настоящее время сведений.

## Лекция 6

### ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ – АЛЛЕРГИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ. АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЦИТОПЕНИИ И ИНЫЕ ИММУННЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА.

План лекции

- 1 Формы иммунного ответа
- 2 Гиперчувствительность немедленного типа
- 3 Сывороточная болезнь
- 4 Гиперчувствительность замедленного типа
- 5 Парааллергия
- 6 Инфекционная аллергия

#### Формы иммунного ответа

**Иммунный ответ** – важнейшее свойство иммунной системы, способность различать большое разнообразие собственных и чужих антигенных детерминант и давать на них дифференцированные и равнозначные ответы.

В иммунологии известны 5 форм специфических реакций, из которых складывается собственно иммунологическая реактивность:

- синтез антител
- формирование иммунологической памяти
- иммунологическая толерантность
- гиперчувствительность немедленного типа
- гиперчувствительность замедленного типа

Лимфоциты обладают способностью выбирать определенную форму иммунного ответа на внедрение того или иного антигена. Клетки, обеспечивающие иммунный ответ называются **иммунокомпетентными**.

К ним относят Т- и В-лимфоциты и макрофаги.

**Гуморальный иммунитет** – одна из форм приобретенного иммунитета, играет основную роль в противоинфекционной защите организма и обуславливается выработкой специфических антител в ответ на внедрившийся инфекционный антиген.

Гуморальный иммунитет определяется по наличию в крови специфических антител.

Наиболее ярко проявляется в нейтрализации бактериальных токсинов антитоксинами (при столбняке, ботулизме), в реакции нейтрализации вирусов вируснейтрализующими антителами, в сенсибилизации бактерий и фагоцитозу и бактериолизу

**Аллергия** – измененная реактивность или чувствительность организма к тому или иному веществу, чаще при повторном поступлении какого-то вещества в организм.

Термин «аллергия» ввел австрийский ученый **Пирке в 1906 г.** для обозначения измененной реактивности организма.

Вещества, вызывающие аллергию он предложил назвать **аллергенами**.

Аллергенами могут быть различные вещества животного или растительного происхождения, липоиды, сложные углеводы, лекарственные вещества и др.

В зависимости от числа аллергенов различают **инфекционную, пищевую** (идиосинкразию), **лекарственную аллергии** и т.д..

Аллергию следует рассматривать как компонент приобретенного иммунитета, поскольку она проявляется благодаря включению факторов специфической защиты и развивается, как и все другие иммунные реакции, в ответ на проникновение аллергена в организм.

Реакции эти могут быть повышены по сравнению с нормой – **гиперергия**, могут быть понижены – **гипоергия** или отсутствовать – анергия. Аллергические реакции подразделяют на: гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

**Гиперчувствительность немедленного типа** проявляется после повторного введения аллергена или антигена в организм. В ее развитии участвует реакция аллерген-антитело в тканях и жидких тканевых средах. Она может передаваться от одного животного другому пассивным путем введения иммунной сыворотки сенсibilизированных животных.

К ним относят **анафилаксию** (от греч. ana – против, phylaxia – защита) – состояние повышенной чувствительности сенсibilизированного организма на повторное парентеральное введение чужеродного белка. Первая доза антигена (белка), вызывающая повышенную чувствительность, называется сенсibilизирующей (от лат sensibilitas – чувствительность), вторая доза, после введения, которой развивается анафилаксия – разрешающей.

Сенсibilизирующую дозу вводят животным п/к, в/м, в/в в/б; разрешающую – в/в, в/сердечно, причем разрешающая доза должна быть в несколько раз больше чем сенсibilизирующая. Состояние повышенной чувствительности у животных развивается спустя 10–20 дн.

Клиническая картина у животных неодинакова у различных видов. Животное начинает беспокоиться - шерсть взъерошивается, появляется резкая отдышка, непроизвольное выделение мочи и кала, судороги и спустя 15 мин. животное погибает от асфиксии.

У человека и животных анафилаксия часто возникает вследствие повторных введений гетерогенных иммунных сывороток, используемых для лечения и профилактики иммунных болезней, а также при введении некоторых антибиотиков.

У человека при анафилактическом шоке отмечают отдышку, частый пульс, падение артериального давления, судороги, боли в суставах, снижение температуры тела, появление сыпи на теле, потерю сознания и смерть.

**Пищевая аллергия** – выявляется у собак и кошек при кормлении (рыбой, молоко и др. продукты), у крупного рогатого скота – типа сенной лихорадки при переводе скота на другие пастбища.

**Аллергия** вызванная лекарственными препаратами – антибиотики, сульфаниламины и др.

**Сывороточная болезнь** – развивается через 8–10 дн. после однократного введения чужеродной сыворотки.

Болезнь характеризуется появлением сыпи, похожей на крапивницу, сопровождающуюся сильным зудом, повышением температуры тела, нарушением сердечно-сосудистой деятельности, опуханием лимфатических узлов, прогноз благоприятный.

В основе механизма сывороточной болезни лежит взаимодействие **антигена и циркулирующих антител** классов IgG и IgM.

В практике, для предупреждения этой болезни перед введением сывотку прогревают при температуре 56°C в течение 1 часа, однако это не всегда эффективно.

Для лечения используют антигистаминные препараты (димедрол, супрастин и др.)

**Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)** впервые описал Р. Кох в 1890 г у больного туберкулезом при подкожном введении туберкулина.

Было установлено, что существуют антигены, которые стимулируют преимущественно Т-лимфоциты и обуславливают формирование клеточного иммунитета. В организме, сенсibilизированном такими антигенами, на основе клеточного иммунитета формируется специфическая гиперчувствительность, которая проявляется в том, что через 12–48 часов на месте введения антигена развивается воспалительная реакция.

Типичный пример – туберкулиновая проба, внутрикожное введение туберкулина больному туберкулезом животному вызывает на месте введения отечную болезненную припухлость с повышенной местной температурой.

#### Механизм развития **Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)**

Главную роль играют **Т-лимфоциты**, имеющие специфическую чувствительность к определенному аллергену.

Введение аллергена в ткани сенсibilизированного (больного) организма сопровождается накоплением Т-лимфоцитов в месте поступления аллергена.

Сенсibilизированные Т-лимфоциты связываются своими рецепторами с аллергеном (антигеном) и разрушают его с помощью выделяемых ферментов и лимфокинов.

**Лимфокины** привлекают в очаг клетки другой специфичности (макрофаги, гранулоциты) и включают их в реакции клеточного иммунитета.

В результате контакта клеток с аллергеном из них высвобождаются различные биологически активные вещества – гистамин, серотонин, брадикинин и др. Поступая в клетки, эти вещества вызывают их повреждение.

При диагностике инфекционных болезней, сопровождающихся аллергией, иногда отмечают явления парааллергии и псевдоаллергии.

**Парааллергия** – явление, когда сенсibilизированный (больной) организм дает реакцию на аллергены, приготовленные из микробов, имеющих общие или родственные аллергены, как микобактерии.

Для диагностики паратуберкулеза КРС используют птичий туберкулин.

Под псевдоаллергией понимают наличие аллергической реакции на туберкулин у КРС, больного лейкозом, эхинококкозом или др. болезнями. Это объясняют аутоаллергизацией организма продуктами распада тканей при развитии патологического процесса.

#### **Аллергические реакции замедленного типа подразделяют на:**

- инфекционную аллергию
- контактную аллергию
- аллергические реакции к растворимым белкам
- аутоаллергические реакции
- аллергические реакции при трансплантации

При аллергических реакциях мы наблюдаем клинические проявления, характерные не для прямого действия антигена (микробов, чужеродных белков), а довольно однотипные, свойственные аллергическим реакциям признаки.

**Инфекционная аллергия** при многих инфекционных болезнях развивается повышенная реактивность в отношении возбудителя инфекции, а также продуктов его жизнедеятельности.

Такое состояние инфицированного организма называют инфекционной аллергией, а антигены, вызывающие ее – аллергенами.

Аллергическая реактивность отмечается довольно высокой специфичностью и используется в целях диагностики.

При сипе, туберкулезе, бруцеллезе она приобрела значение массового метода.