

Федеральное агентство по образованию  
Государственное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«ГОРНО-АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра безопасности жизнедеятельности, анатомии и физиологии

## **ИММУНОЛОГИЯ**

Учебно-методический комплекс

Для студентов, обучающихся по специальности  
020201 «Биология»

Горно-Алтайск  
РИО Горно-Алтайского государственного университета  
2008

Печатается по решению методического совета  
Горно-Алтайского государственного университета

УДК 577.083.3

ББК

Авторский знак

Иммунология: учебно-методический комплекс (для студентов, обучающихся по специальности 020201 «Биология») / Горно-Алтайск: РИО ГАГУ, 2008. – 69 с.

**Составитель:**

Воронкова Е.Г., к.б.н., доцент

**Рецензенты:**

**Гайнанова Н.К.,**

д.б.н., профессор кафедры биологии и химии Бийского педагогического государственного университета им. В.М. Шукшина.

**Михайлова С.А.,**

д.б.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, анатомии и физиологии ГАГУ.

В работе представлены учебно-методические материалы по дисциплине «Иммунология», в том числе рабочая программа, методические указания студентам к выполнению практических и самостоятельных работ, содержание и порядок проведения зачета. Дисциплина «Иммунология» является дисциплиной федерального компонента цикла общепрофессиональных дисциплин для студентов 4 курса специальности 020201 «Биология».

© Воронкова Е.Г., 2008

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
I. Квалификационная характеристика выпускника.....	4
II. Компетенции выпускника.....	4
III. Рабочая программа.....	5
3.1 Объяснительная записка.....	5
3.2 Требования к обязательному минимуму содержания дисциплины.....	5
3.3 Технологическая карта учебного курса.....	6
3.4 Содержание учебного курса.....	6
3.5 Курс лекций по дисциплине.....	11
3.6 Методические указания к выполнению лабораторных работ.....	51
3.7 Глоссарий.....	54
3.8 Рекомендуемая литература.....	58
IV. Методические указания по самостоятельной работе студентов.....	59
V. Темы рефератов.....	63
VI. Контрольные вопросы, выносимые на зачет.....	64
VII. Контрольно-измерительные материалы по модульно-рейтинговой системе оценки знаний.....	64
7.1 Оценка знаний студентов по модульно-рейтинговой системе при изучении курса.....	64
7.2 Примерные тесты.....	65

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий Учебно-методический комплекс включает в себя: квалификационную характеристику и компетенции выпускника-биолога; рабочую программу дисциплины с технологической картой; курс лекций; методические указания к выполнению практических работ, вопросы контрольного опроса; глоссарий; рекомендуемую литературу (основную и дополнительную); методические указания по самостоятельной работе студентов; темы рефератов; контрольные вопросы, выносимые на зачет; контрольно-измерительные материалы по модульно-рейтинговой системе оценки знаний, примерные тесты.

### **I. Квалификационная характеристика выпускника**

Специалист – биолог осуществляет деятельность по изучению и охране живой природы, использованию биологических систем в хозяйственных и медицинских целях. Разрабатывает нормативные документы в своей области деятельности, организует и выполняет экспедиционные работы и лабораторные исследования; анализирует получаемую полевую и лабораторную информацию, обобщает и систематизирует результаты выполненных работ, используя современную вычислительную технику; составляет научно-технические отчеты и другую установленную документацию; следит за соблюдением установленных требований, действующих норм, правил и стандартов в области своей деятельности. Проводит экспериментальные исследования в своей области, формулирует их задачу, участвует в разработке и осуществлении новых методических подходов, обсуждении, оценке и публикации результатов, проводит патентную работу, участвует в работе семинаров и конференций. В области иммунологии специалист-биолог изучает механизмы функционирования и патологические нарушения в иммунной системе организма человека, возникающие под влиянием отрицательного воздействия экологических, антропогенных, социально-экономических, эмоциональных и других факторов. Знания в области иммунологии помогут осуществлять деятельность в научно-исследовательских сферах, общеобразовательных и специальных учебных заведениях (в установленном порядке).

### **II. Компетенции выпускника**

Профессиональные:

- уметь приобретать новые знания, используя современные информационные образовательные технологии;
- знать современные достижения в области иммунологии;
- иметь представление о формировании иммунитета в системах органов и о процессах, отвечающих за иммунную реакцию у различных организмов.
- иметь представление о методах исследований, оценки состояния гуморального и клеточного звена иммунной системы.

### **III. РАБОЧАЯ ПРОГРАММА**

#### **3.1 Объяснительная записка**

Иммунология – наука о системе, обеспечивающей защиту организма от интервенции генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить гомеостаз. Курс «Иммунология» включает систематическое изложение теоретических основ современной иммунологии, отражает многие актуальные вопросы физиологии и медицины.

В курсе представлены современные данные об антигенах и антителах, о достижениях в неинфекционной иммунологии: Т- и В – системы, роли лимфоцитов и их рецепторов в иммунном ответе, разных типах аллергических реакций, иммунологической толерантности, трансплантационной иммунологии, иммуногенетики и т. д. Дана характеристика структурной организации иммунной системы, функций клеточного и гуморального иммунитета, их связи с неспецифическими факторами защиты. Кроме того, приводятся основные положения по иммунодефицитам, аутоиммунным нарушениям, иммунологии опухолей, старения, а также об инфекционном иммунитете и другие.

**Целью** дисциплины является более глубокое знакомство студентов со строением иммунной системы организма человека и механизмами иммунного ответа.

**Задачи** дисциплины:

1. анализировать и объяснять механизмы иммунного ответа;
2. использовать знания о нарушениях иммунной системы и факторах иммунной защиты в профессиональной деятельности;
3. проводить профилактические мероприятия по предотвращению распространения инфекционных и неинфекционных заболеваний.

#### **Место дисциплины в учебном процессе**

«Иммунология» относится к циклу общепрофессиональных дисциплин федерального компонента. Курс тесно связан с молекулярной биологией, генетикой, биохимией, эволюцией. Дисциплина проводится на 4 курсе, в течение 7 семестра. Formой отчетности в 7–ом семестре является зачет.

#### **3.2 Требования к обязательному минимуму содержания дисциплины**

Курс «Иммунология» является частью дисциплины «Физиология». Требования к обязательному минимуму содержания дисциплины Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 020201 «Биология», утвержденного 10.03.2000 г., номер государственной регистрации 89 ЕН/СП.

#### **Дидактические единицы дисциплины**

Формирование иммунитета животных и человека.

### 3.3 ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОГО КУРСА

Факультет: биолого-химический

Кафедра: безопасности жизнедеятельности, анатомии и физиологии

Семестр: 7

Тема	Всего часов	Аудитор. занятий			Самост.
		лекций	семин.	лаборат.	
<b>Семестр 7</b>					
<b>Модуль 1</b>					
Введение. Возникновение и развитие иммунологии. Теории иммунитета	8	2		2	4
<b>Модуль 2</b>					
Антигены. Антитела	12	2		6	4
<b>Модуль 3</b>					
Иммунная система. Эволюция иммунитета	14	6		4	4
<b>Модуль 4</b>					
Основные феномены клеточного и гуморального иммунитета	20	6		6	8
<b>Модуль 5</b>					
Иммунодефицитные состояния	6			2	4
Форма итогового контроля	<b>Зачет</b>				

### 3.4 СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО КУРСА

#### Введение

Предмет и задачи иммунологии; ее место и роль в современной биологии, медицине и народном хозяйстве. Фундаментальное и прикладное значение иммунологии. Социально-экономические и научные основы возникновения иммунологии и ее связь с молекулярной биологией, генетикой, биохимией, биофизикой, биотехнологией, физиологией и математическим моделированием процессов.

#### Возникновение и развитие иммунологии

Исторические этапы развития иммунологии. Работы Э. Дженнера. Рождение иммунологии как науки. Основоположники научной иммунологии –

Л. Пастер, Э. Беринг, Р. Кох. Возникновение неинфекционной иммунологии – И.И. Мечников, П. Эрлих, Ж. Броде, Н.Н. Чистович, К. Ландштейнер и другие.

Традиционное определение иммунитета. Становление современной иммунологии. Новое определение иммунитета. Уровни изучения и проявления иммунологической реактивности. Биологический смысл иммунитета и биологическое содержание иммунологии. Открытие иммунологической толерантности в 1953 г. (П. Медавар и М. Гашек).

Роль российских ученых в развитии иммунологии (И.И. Мечников, Н.Ф. Гамалея, А.А. Максимов, С. Метальников, Л.Л. Зильбер, П.Н. Косяков, А.А. Адо, Р.В. Петров и другие).

Основные этапы и направления развития современной иммунологии. Создание и применение вакцины, стимуляция иммунитета при инфекциях, искусственные антигены и вакцины.

Нобелевские лауреаты по иммунологии: И.И. Мечников, П. Эрлих, К. Ландштейнер, Ф.М. Бернет, П. Медавар, Д. Эдельман, Р. Портер, Б. Бенацераф, Ж. Доссе, Д. Снелл, Р. Цинкернагель, П. Догерти.

### **Теории иммунитета**

Исторический аспект инструктивных и селективных теорий иммунитета. Теория боковых цепей П. Эрлиха. Инструктивная теория Полинга. Теория естественного отбора Н. Эрне. Теория непрямо́й матрицы Ф. Бернета и Ф. Феннера. Клонально-селекционная теория Ф. Бернета. Объяснение иммунологических феноменов с позиции каждой теории.

### **Антигены. Антитела**

Основные понятия антигенов. Структура антигенной специфичности. Виды антигенной специфичности: видовая, групповая, гетероспецифичность, типоспецифичность, стадиоспецифичность, функциональная специфичность, патологическая специфичность, антигенность и иммуногенность. Гаптены и гаптеноспецифичность. Синтетические антигены (полиаминокислоты). Конъюгированные антигены, носители. Адьюванты. Антигены тимусзависимые и тимуснезависимые. Изоантигены человека: системы антигенов эритроцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, белков плазмы.

Антигены главного комплекса гистосовместимости человека и животных. Система H-2 и система HLA: наследование, распределение в тканях, функция. Антигены как индукторы иммунного ответа.

Основные понятия антител. История открытия и изучения. Физико-химическая характеристика антител. Молекулярная структура. Роль биохимии и молекулярной биологии в расшифровке структуры и синтеза антител. Специфичность и гетерогенность антител. Структура иммуноглобулина, легкие и тяжелые цепи, переменные и константные области. Активные центры молекулы антитела. Классы и подклассы иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD. Функциональная и физико-химическая характеристика каждого класса. Гетерогенность иммуноглобулинов. Миелоидные белки. Синтез антител

in vitro и гибридомы. Изотипы, аллотипы и идиотипы. Генетический контроль структуры иммуноглобулинов.

### **Механизмы формирования иммунных реакций**

Понятие о неспецифических и специфических (иммунологических) факторах защиты организма. Неспецифические факторы защиты и резистентности организма: барьерные структуры кожи и слизистых оболочек, бактерицидность ферментов и соков, воспалительные реакции, комплемент, лизоцим, интерферон, В-лизины, фагоцитоз и другие.

Специфические факторы защиты. Клеточный и гуморальный иммунитет. Виды иммунитета у различных представителей животного мира: конституциональный (врожденный) и приобретенный (активный и пассивный) и т.д.

### **Эффекторные механизмы иммунитета**

Роль цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и других типов клеток. Роль протеолитических ферментов и регуляторных белков в реализации иммунных реакций, включая систему комплемента. Рецепторы Т- и В-лимфоцитов. Медиаторы и гормоны иммунной системы.

### **Взаимодействие клеток в иммунном ответе**

Афферентный этап. Роль рецепторного аппарата Т- и В-лимфоцитов в распознавании антигена и участие макрофагов в переработке антигена.

Центральный этап. Генез и механизм взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы. Основные этапы клеточных реакций, происходящих в лимфоидных органах.

Эфферентный этап. Реализация и понятие об иммунологической памяти. Роль взаимодействия клеток при первичном и вторичном иммунном ответе. Регуляция иммунопоэза. Связь иммунной, эндокринной и нервной систем в поддержании гомеостаза.

Трехклеточная система взаимодействия. Двойное распознавание.

### **Распознавание антигена, реакция антиген-антитело**

Феномены агглютинации, преципитации, лизиса, цитотоксические реакции, реакции связывания комплемента и др.

Иммунодиффузионный анализ, иммуноэлектрофорез. Принцип методов. Определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови и в секретах методом радиальной иммунодиффузии. Получение моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов разных классов. Иммуносорбция и иммуносорбенты. Значение иммунологических реакций в лабораторной диагностике при выявлении антигенов и антител. Специфичность реакции антиген-антитело. Концентрация реагентов. Биологическая активность комплексов.

## **Иммунная система**

Лимфоидные органы, ткани и клетки иммунной системы. Центральные и периферические органы иммунной системы. Структурно-функциональные отношения. Тимус и его центральная роль в иммунитете. История изучения.

Основные гормоны тимуса. Иммунобиотехнология – получение и применение различных гормонов и фракций тимуса. Костный мозг. Сумка Фабрициуса. Групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки). Лимфатические узлы. Селезенка. Кровь. Клетки иммунной системы. Тимусзависимый путь развития Т-лимфоцитов. Тимуснезависимый путь развития В-лимфоцитов. Т-лимфоциты и их субпопуляции. В-лимфоциты и их субпопуляции.

## **Эволюция иммунитета**

### **Филогенез иммунного ответа**

Развитие иммунологической реактивности в филогенезе. Эволюция лимфоидной системы. Стволовая кроветворная клетка и ее дифференцировка. Формирование и дифференцировка Т-, В- и А-клеточных систем. Эволюция иммуноглобулинов.

### **Онтогенез иммунного ответа**

Развитие иммунологической реактивности в онтогенезе. Становление иммунитета в эмбриональном периоде. Развитие лимфоидных органов.

Состав и строение центральных органов иммунной системы. Эмбриогенез костного мозга и тимуса. Состав и строение периферических лимфоидных органов, рециркуляция лимфоцитов.

Становление антигенной структуры тканей позвоночных в ходе эмбриогенеза. Старение. Иммунная недостаточность. Иммуногенетические основы старения. Причины и механизмы нарушения иммунитета в старости. Возможные механизмы врожденного (первичного) иммунодефицита. Классификация. Врожденные дефекты фагоцитарной системы и системы комплемента.

## **Основные феномены клеточного и гуморального иммунитета**

### **Гиперчувствительность немедленного и замедленного типов**

Механизм реакции гиперчувствительности немедленного типа. Аллергические антитела – реагены и иммуноглобулины Е. Основные положения учения об аллергии. Виды аллергии, анафилаксия. Аллергия и иммунитет. Классификация аллергенов. Клеточные основы гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Отличие ГЗТ от реакции гиперчувствительности немедленного типа. Перенос клеточного иммунитета. Сенсибилизация и десенсибилизация.

### **Трансплантационный иммунитет**

История становления трансплантационной иммунологии. А. Карель, П. Медавар. Определение понятия «трансплантационный иммунитет». Чистопородные животные. Генетические законы совместимости тканей. Аутотрансплантация. Сингенная и аллогенная трансплантация. Ксенотрансплантация. Иммунологическая природа отторжения. Динамика отторжения. Механизм деструкции трансплантата. Значение системы H-2 и HLA при трансплантации органов. Клеточные феномены трансплантационного иммунитета.

Феномен усиления роста трансплантата. Феномены аллогенной ингибции, цитопатогенного действия лимфоцитов и другие феномены.

### **Генетический контроль иммунного ответа**

Динамика антителогенеза. Генетические аспекты антителогенеза. Этапы синтеза иммуноглобулинов, иммунологическая память. Клональность популяции антителопродуцентов. Индивидуальные различия силы иммунного ответа. Гены иммунного ответа (Ig – гены) и их сцепления с главной системой гистосовместимости. Ia – антигены, локализация, структура и участие в представлении антигена лимфоцитам. Генетический контроль иммунного ответа на уровне Т-, В-клеток и макрофагов.

### **Иммунологическая толерантность**

История развития учения о толерантности. Определение понятия толерантности. Эмбриональный период становления толерантности. Иммунная ареактивность во взрослом состоянии. Роль отдельных клеточных типов в индукции толерантности. Высокодозовая и низкодозовая толерантность. Индукция толерантности после облучения. Роль генотипа в индукции толерантности. Отмена толерантности, аутоиммунная патология.

### **Иммунология репродукции. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плод»**

Иммунологические механизмы оплодотворения. Иммунология имплантации. Эмбрион как аллотрансплантат. Иммунологические отношения между организмом матери и плода при нормально протекающей беременности. Иммунологическая реактивность при беременности. Роль трофобласта и плаценты. Околоплодные оболочки и жидкости в регуляции иммунологических отношений мать-плацента-плод.

Роль гуморальных и клеточных факторов в течение всего периода беременности вплоть до родов. Болезнь «малорослости». Иммунологический конфликт между организмом матери и плода. Гемолитическая болезнь новорожденных. Способность к образованию Rh-антител. Профилактика антирезусной сенсибилизации.

### **Иммунитет к опухолям**

Антигенная характеристика опухолевых клеток. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета. Преодоление иммунологического надзора опухолевыми клетками. Разработка способов иммунотерапии злокачественных опухолей.

### **Иммунодефицитные состояния**

Первичная (врожденная) иммунологическая недостаточность: дефекты фагоцитирующих клеток, недостаточность системы комплемента, дефицит компонентов комплемента C<sub>1</sub> – C<sub>9</sub>, недостаточность В-лимфоцитов, недостаточность Т-лимфоцитов, недостаточность стволовых клеток.

Вторичный иммунодефицит: вирусные инфекции, химические и физические факторы, питание (дефицит железа), хронические инфекции, стресс и другие.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Специфическая иммунокоррекция.

### 3.5 КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (7семестр - 16 часов)

**Лекция № 1. Введение. История развития учения об иммунитете (2 часа).**

План:

1. Предмет и задачи иммунологии.
2. История развития иммунологии.
3. Основные этапы и направления развития современной иммунологии.
4. Иммунитет и его виды.
5. Теории иммунитета.

#### **1. Предмет и задачи иммунологии.**

Иммунология является крупнейшей отраслью биологии, внесшей огромный вклад в развитие фундаментальной биологии, медицины и сельского хозяйства.

*Иммунология* – это наука об органах, клетках и молекулах, составляющих иммунную систему, ответственную за обнаружение и удаление чужеродных веществ.

Иммунология изучает структуру и функцию иммунной системы, ее реакцию на возбудителей заболеваний, последствия иммунного ответа и способы влияния на них.

Латинское слово «*immunitas*» означает «освобождение от болезни», этот термин закреплен во французском словаре 1869 г. издания.

По мере развития иммунологии традиционное понимание иммунитета как способа защиты от инфекционных микроорганизмов изменяется. В настоящее время понятно, что иммунные механизмы защиты срабатывают всегда, когда конкретный организм сталкивается с тем или иным чужеродным в антигенном отношении материалом – будь то бактерии, вирусы, мутационно измененные собственные клетки тела, тканевые и органные трансплантаты или простые химические соединения, которым приданы иммуногенные свойства. Иначе, *иммунитет* есть способ защиты организма от всех антигенно-чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы; биологический смысл подобной защиты – обеспечение генетической целостности особей вида в течение их индивидуальной жизни. При подобной трактовке иммунитета становится ясным, что он выступает в качестве фактора стабильности онтогенеза – необходимого условия передачи наследственного материала от поколения к поколению.

Основным предметом исследований в иммунологии является познание механизмов формирования специфического иммунного ответа организма ко всем чужеродным в антигенном отношении соединениям.

## 2. История развития иммунологии.

Иммунология как определенное направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями. Ее нередко делят на классическую (старую) и современную (новую). Это деление условное, так как новая иммунология выросла из классической той, которая изготовила прививки против оспы, бешенства, сибирской язвы и т.д.

Имеются свидетельства тому, что первые прививки оспы проводили в Китае за тысячу лет до Рождества Христова. Инокуляция содержимого оспенных пустул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания распространилась затем в Индию, Малую Азию, Европу, Кавказ и Россию.

На смену инокуляции пришел метод вакцинации (от лат. «*vacca*» - корова), разработанный в конце 18 в. английским врачом Э. Дженнером. Он произвел прививку коровьей оспы 8 - летнему мальчику Д.Фиппсу, а затем через 1,5 месяца заразил его натуральной оспой, как это делалось при инокуляции. Мальчик не заболел. Через 1,5 месяца Э. Дженнер повторно подверг его инокуляции, и вновь мальчик остался здоровым.

Несмотря на большой практический вклад Э. Дженнера в борьбу с оспой, его исследования носили частный характер и касались лишь одного конкретного заболевания. Зарождение инфекционной иммунологии связывают с именем выдающегося французского ученого Луи Пастера. Хотя Пастер разработал принципы вакцинации и успешно применял их на практике, но он ничего не знал о факторах, включенных в процесс защиты от инфекций. У него было наивное представление, будто введенные первый раз ослабленные микробы «выедают» что-то нужное именно этому виду микробов. Попадающим второй раз микробам нечего есть, онидохнут, инфекция не развивается.

К 1890 г. благодаря работам Эмиля фон Беринга и Китазато стало известно, что в ответ на внедрение микроорганизмов или их токсинов в организме вырабатываются защитные вещества, получившие название *антител*. Работы этих ученых положили начало изучению механизмов гуморального иммунитета. Основоположником этой теории был немецкий фармаколог Пауль Эрлих. В те же годы И.И. Мечников обнаружил феномен фагоцитоза и создал клеточную (фагоцитарную) теорию иммунитета.

С 50-х – 60-х гг. 19 века началась вторая большая волна исследований, посвященных изучению лимфоцита как центральной клетки иммунной системы.

Новый этап развития иммунологии связан в первую очередь с именем выдающегося австралийского ученого Мак-Фарлейна Бернета. Рассматривая иммунитет как реакцию, направленную на дифференциацию всего «своего» от всего «чужого», он поднял вопрос о значении иммунных механизмов в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития. Именно Бернет обратил внимание на лимфоцит как основной участник специфического иммунного реагирования, дав ему название «иммуноцит». Бернет предсказал, а англичанин Питер Медавар и чех Милан Гашек экспериментально подтвердили состояние, противоположное

иммунной реактивности – толерантности. Кроме того, Бернет указал на особую роль тимуса в формировании иммунного ответа. И, наконец, Бернет остался в истории иммунологии как создатель клонально-селекционной теории иммунитета.

### **3. Основные этапы и направления развития современной иммунологии.**

Сегодня мы знаем если не все, то многое из механизмов иммунного реагирования. Нам известны генетические основы широкого разнообразия антител и антиген распознающих рецепторов; какие типы клеток ответственны за клеточные и гуморальные формы иммунного реагирования; в значительной степени понятны механизмы повышенной реактивности и толерантности; выявлены молекулярные участники межклеточных отношений (цитокины); в эволюционной иммунологии сформирована концепция роли специфического иммунитета в прогрессивной эволюции животных.

Однако остаются нерешенными вопросы:

СПИД. Почему гибнет столько Т-клеток? Эффективна ли вакцина?

Аутоиммунитет. Обусловлен ли он вирусом?

Рак. Может ли помочь иммунология?

Макрофаги. Как они распознают чужеродность?

Иммунодефициты. Станет ли генная терапия реальностью?

Психонейроиммунология. Миф или реальность?

Вакцинация. Сдадутся ли паразитарные болезни? Как действует вакцина на основе обнаженной ДНК?

### **4. Иммунитет и его виды.**

Иммунитет – это свойство организма распознать чужеродные для него вещества – антигены, благодаря специфическим рецепторам или антителам: способность отторгать или разрушать эти вещества при помощи тех или иных иммунологических реакций и вырабатывать по отношению к ним специфическую иммунологическую память. При этом вызвать иммунную реакцию организма могут не только антигены возбудителей заразных болезней, но и многие другие вещества, в том числе компоненты некоторых клеток собственного организма (например, сперматозоиды, антигены отмирающих клеток и т. д.).

В роли антигена могут выступать различные инфекционные агенты (бактерии, вирусы и т.д.), белки других организмов (иногда полисахариды), гельминты, пересаженные ткани и органы, собственные изменения клеток организма (мутированные, опухолевые, стареющие и т.п.), сперма при оплодотворении, эмбрион для матери и другие. Говоря другими словами, иммунитет поддерживает клеточный, белковый и генетический гомеостаз организма. Поэтому его рассматривают в настоящее время как одну из регуляторных систем организма человека и других животных.

Биологическое значение иммунитета заключается в том, что он охраняет биологическую индивидуальность организма в процессе его развития, обеспечивает постоянство его внутренней среды и защиту от внедрения в него чужеродной генетической информации, предотвращает размножение

потенциально злокачественных клеток – мутантов, постоянно возникающих в нашем теле.

*Виды иммунитета:*

1. Естественный пассивный
2. Естественный активный
3. Искусственный пассивный
4. Искусственный активный
5. Неспецифический клеточный
6. Неспецифический гуморальный
7. Специфический клеточный
8. Специфический гуморальный

### **5. Теории иммунитета.**

*Теория «истощения среды».*

Теория «истощения среды», предложенная Луи Пастером в 1880 году, была одной из первых попыток объяснить причину возникновения приобретенного иммунитета. Невосприимчивость, наступившая в результате перенесенного однажды заболевания, объясняется тем, что микробы полностью использовали необходимые для их жизни вещества, бывшие до заболевания в организме, и поэтому не размножались в нем вновь, подобно тому, как они перестают размножаться на искусственной питательной среде после длительного культивирования в ней.

К этому же времени относится и рецепторная теория иммунитета, предложенная Шово, согласно которой задержка роста бактерий объяснялась накоплением в организме особых продуктов обмена, препятствующих дальнейшему размножению микробов. Хотя рецепторная теория иммунитета, так же как и гипотеза «истощения среды», были умозрительными, все же они в какой – то степени отражали объективную действительность. В гипотезе Шово содержались уже намеки на возможность появления в результате инфекции или иммунизации, каких – то новых веществ, тормозящих активность микробов в случае вторичного заражения. Таковыми, как было показано позднее, являются антитела.

*Фагоцитарная теория иммунитета.*

Основоположителем был И.И. Мечников, она была первой экспериментально обоснованной теорией невосприимчивости. Ее высоко оценил Л. Пастер как новое и оригинальное направление. Высказанная впервые в 1883 году в Одессе она в дальнейшем успешно разрабатывалась в Париже И.И. Мечниковым и его многочисленными сотрудниками и учениками. Мечников утверждал, что способность подвижных клеток беспозвоночных животных поглощать пищевые частицы, т.е. участвовать в пищеварении, есть фактически их способность поглощать вообще все «чужое», не свойственное организму: различных микробов, инертные частицы, отмирающие части тела. У человека также существуют амeboидные подвижные клетки – макрофаги, нейтрофилы. Но «едят» они пищу особого рода – патогенных микробов. Эволюция сохранила поглотительную способность амeboидных клеток от одноклеточных животных до высших позвоночных, включая человека. Однако

функция данных клеток у высокоорганизованных стала иной – это борьба с микробной агрессией.

Фагоцитарная теория неоднократно была предметом острых научных дискуссий, и ее автору в течение многих лет приходилось отстаивать правоту своей идеи в научных спорах со многими всемирно известными учеными – П. Баумгартеном, Р. Кохом, Р. Пфейффером, К. Флюгге. Время и факты, однако, полностью подтвердили первостепенное значение фагоцитарной реакции в защите организма от инфекции, и фагоцитарная теория иммунитета получила общее признание. В дальнейшем в нее были внесены уточнения и дополнения. Было установлено, что захват и переваривание фагоцитами болезнетворных агентов далеко не единственный фактор защиты организма. Имеются микробы, например вирусы, для которых фагоцитоз сам по себе не имеет столь большого значения, как при бактериальных инфекциях, и только лишь предварительное воздействие на вирусы антител может способствовать их захватыванию и разрушению.

И.И. Мечников подчеркивал одну сторону клеточной защитной реакции – фагоцитарную. Последующее развитие науки показало, что функции фагоцитарных клеток более разнообразны: кроме фагоцитоза, они участвуют в продукции антител, интерферона, лизоцима и других веществ, имеющих большое значение в формировании иммунитета. Более того, установлено, что в иммунных реакциях принимают участие не только клетки лимфоидной ткани, но и другие. Интерферон, способны вырабатывать все клетки. Гликопротеиновый фрагмент секреторных антител продуцируется эпителиальными клетками слизистых оболочек. Одновременно с фагоцитарной теорией иммунитета развивалось гуморальное направление, которое главную роль в защите от инфекции отводило жидкостям и сокам организма (крови, лимфе, секретам), в которых содержатся вещества, нейтрализующие микробы и продукты их жизнедеятельности.

#### *Гуморальная и рецепторная теории иммунитета.*

Гуморальную теорию иммунитета создали многие крупные исследователи, поэтому связывать ее только с именем П. Эрлиха несправедливо, хотя ему и принадлежат многие фундаментальные открытия, связанные с антителами.

Й. Фодор (1887), а затем Дж. Наттолл (1888) сообщили о бактерицидных свойствах сыворотки крови. Г. Бухнер (1889) установил, что это свойство зависит от наличия в сыворотке особых термолабильных «защитных веществ», названных им алексинами. Ж. Борде (1898), работавший в лаборатории И.И. Мечникова, представил факты, свидетельствующие об участии в цитоцидном эффекте двух различных по своим свойствам субстратов сыворотки – термолабильного компонента и термостабильного антитела. Большое значение для формирования теории гуморального иммунитета имело открытие Э. Берингом и С. Китагато (1890) способности иммунных сывороток нейтрализовать столбнячный и дифтерийный токсины, а П. Эрлихом (1891) – антител, нейтрализующих токсины растительного (рицин, абрин) происхождения. В иммунных сыворотках, полученных от резистентных к холерному вибриону морских свинок, Р. Пфейффер (1894) обнаружил антитела,

растворяющие микробов; введение этих сывороток не иммунным животным сообщало им устойчивость к холерному вибриону. Открытие антител, агглютинирующих микробы (Грубер, Дархем, 1896), а также антител, преципитирующих продукты их жизнедеятельности (Краус, 1897), подтверждало прямое действие гуморальных факторов на микробы и продукты их жизнедеятельности. Получение Э. Ру (1894) сыворотки для лечения токсической формы дифтерии окончательно укрепило идею о роли гуморальных факторов в защите организма от инфекции.

Сторонникам клеточного и гуморального иммунитета казалось, что эти направления находятся в резком, непримиримом противоречии. Однако дальнейшее развитие науки показало, что между клеточными и гуморальными факторами иммунитета существует тесное взаимодействие. Например, такие гуморальные вещества, как опсонины, агглютинины и другие антитела способствуют фагоцитозу: присоединяясь к патогенным микробам, они делают их более доступными для захватывания и переваривания фагоцитарными клетками. В свою очередь фагоцитарные клетки принимают участие в кооперативных клеточных взаимодействиях, ведущих к продукции антител.

С современных позиций видно, что и клеточная, и гуморальная теории иммунитета правильно отражали отдельные его стороны, т.е. были односторонними, а не охватывали явление в целом. Признание ценности обеих теорий явилось одновременное присуждение в 1908 году И.И. Мечникову и П. Эрлиху Нобелевской премии за выдающиеся заслуги и развития иммунологии. П. Эрлих (1897) одним из первых пытался проникнуть в механизм образования клетками антител. Последние, как он считал, образуются теми же клетками, с которыми взаимодействует и антиген, например токсин. Это положение П. Эрлиха не нашло, однако, подтверждения. Столбнячный токсин имеет тропизм к клеткам нервной ткани, а антитоксин, как и все другие антитела, вырабатывается только плазматическими клетками, независимо от того, на какие клеточные системы антиген губительно действует.

Одной из важнейших заслуг П. Эрлиха является создание теории боковых цепей. В основу взаимодействия токсинов с антитоксинами и чувствительными к токсинам клеткам, так же как и любых антигенов с клетками и антителами, был положен химический принцип – наличие особых специфических для каждого антигена и антитела структур – рецепторов, посредством которых и осуществляется взаимодействие между клетками, антигенами с антителами. Были введены понятия о рецепторах, фиксирующих вещества - хеморецепторах, а также рецепторах, фиксирующих антигены. Отделившиеся от клеток рецепторы являются, по мнению П. Эрлиха, антителами. Создав рецепторную теорию, П. Эрлих во многом предвосхитил современные теории образования антител, взаимодействие их с антигенами. Наличие специфических иммуноглобулиновых рецепторов у Т-клеток, распознающих антигены, рецепторов у В-клеток и макрофагов, активных центров у молекул антител и комплементарных к ним детерминантных групп у антигенов является одним из важнейших достижений современной иммунологии. Обоснованные трудами

И.И. Мечникова и П. Эрлиха клеточное и гуморальное направления в изучении иммунитета продолжают успешно развиваться.

*Общая теория иммунитета.*

Значительный вклад в развитие общей иммунологии внесли экспериментально – теоретические исследования М.Ф. Бернета (1972) – автора клонально-селекционной теории образования антител. Эта теория способствовала изучению иммунокомпетентных клеток, роли их в специфическом распознавании антигенов, продукции антител, возникновению иммунологической толерантности, аллергии.

Несмотря на определенный прогресс в изучении специфических и неспецифических факторов и механизмов иммунитета, многие стороны его далеко еще не раскрыты. Неизвестно, почему в отношении одних инфекций (корь, оспа, паротит, туляремия и др.) организм способен формировать напряженный и длительный иммунитет, а в отношении других инфекций приобретаемый организмом иммунитет непродолжителен, и один и тот же в антигеном отношении тип микроба может вызвать повторные заболевания через относительно короткие промежутки времени. Не известны также причины малой эффективности иммунных факторов и отношении бактерионосительства, а также хронических и латентных инфекций, например вируса простого герпеса, который в течение длительного времени, а иногда и пожизненно может персистировать в организме и вызывать периодические обострения инфекции, в то время как другие заболевания заканчиваются стерильным иммунитетом. Не установлено, почему в одних случаях факторы и механизмы иммунитета способны ликвидировать инфекционный процесс и освободить организм от патогенных агентов, а в других случаях на долгие годы устанавливается состояние своеобразного равновесия между микробом и организмом, периодически нарушаемое то в ту, то в другую сторону (туберкулез).

По – видимому, единого, универсального для всех инфекций механизма невосприимчивости и освобождения организма от микробов не существует. Особенности патогенеза различных инфекций находят свое отражение и в особенностях механизмов, обеспечивающих иммунитет, однако существуют общие принципы, характеризующие способ защиты от микробов и других, чужеродных антигенных веществ.

Это дает основание для построения, общей теории иммунитета. Выделение двух аспектов иммунитета – клеточного и гуморального – оправдано методическими и педагогическими соображениями. Однако ни один из этих подходов не дает достаточных оснований для создания теории иммунитета, которая бы всесторонне отражала суть наблюдаемых явлений. Как клеточные, так и гуморальные факторы, искусственно изолируемые, характеризуют лишь отдельные стороны явления, но не весь процесс в целом. В построении современной теории иммунитета должны найти также место и общефизиологические факторы и механизмы: повышение температуры, секретно – выделительная и ферментативная функции, нейрогормональные влияния, активность обмена веществ и т.д. Молекулярные, клеточные и

общефизиологические реакции, обеспечивающие защиту организма от микробов и других, чужеродных антигенных веществ, должны быть представлены как единая, взаимосвязанная, эволюционно сложившаяся и генетически детерминированная система. Отсюда естественно, что генетическая детерминация иммунного ответа на чужеродный антиген, так же как вновь приобретаемые факторы и механизмы, должна учитываться при построении современной теории иммунитета.

Иммунные реакции выполняют не только специальную функцию защиты от микробов и продуктов их жизнедеятельности, но несут и другую, более разнообразную физиологическую функцию. Иммунные реакции принимают участие и в освобождении организма от различных немикробных антигенных веществ, проникающих через респираторный и пищеварительный тракт, через поврежденную кожу, а также искусственно вводимых с лечебными целями (сыворотки крови, лекарства). На все эти субстраты, генетически отличающиеся от антигенов реципиента, организм отвечает комплексом специфических и неспецифических клеточных, гуморальных и общефизиологических реакций, способствующих их деструкции, отторжению и выведению. Доказано значение иммунных реакций и в предотвращении возникновения у экспериментальных животных злокачественных опухолей вирусной этиологии.

Высказана гипотеза (М.Ф. Бернет 1962; Р.В. Петров 1976), что иммунная система организма осуществляет функцию надзора за генетическим постоянством совокупности соматических клеток. Специфические и неспецифические защитные реакции играют важную роль в сохранении жизни на земле.

Однако совершенство иммунных реакций, как и всех других, относительно, и при определенных условиях они могут приносить и вред. Например, на повторное поступление больших доз чужеродного белка организм отвечает бурной и стремительной реакцией, которая может закончиться смертельным исходом. Относительным несовершенством может характеризоваться и такая мощная защитная реакция, как воспаление, которое в случае локализации его в жизненно важном органе приводит иногда к большим и непоправимым разрушениям тканей.

Функция отдельных защитных факторов может быть не только ослаблена, но и изменена. Если в норме иммунные реакции направлены на уничтожение чужеродных агентов – бактерии, токсинов, вирусов и др., то в патологии эти реакции начинают действовать и против собственных нормальных, неизменных клеток и тканей.

Таким образом, иммунные реакции, защитные по своей природе, могут при определенных условиях быть причиной и патологических состояний: аллергии, аутоиммунных процессов и др.

#### *Инструктивные и селективные теории иммунитета.*

В самой сжатой форме все появившиеся со времен П. Эрлиха гипотетические построения, касающиеся феномена иммунологической специфичности, можно разбить на две группы: инструктивные и селективные.

Инструктивные теории рассматривали антиген в качестве пассивного материала – матрицы, на которой формируется антигенсвязующий участок антител. По этой теории все антитела имеют одну и ту же последовательность аминокислотных остатков. Различия касаются третичной структуры и возникают в процессе окончательного формирования молекулы антитела вокруг антигена. С иммунологических позиций они не объясняли, во-первых, почему количество антител в молярном отношении значительно больше количества проникшего в организм антигена, и, во-вторых, не отвечали на вопрос, за счет чего формируется иммунологическая память. Теории противоречат современным фактам иммунологии и молекулярной биологии и представляют лишь исторический интерес.

Более плодотворными оказались селективные теории вариабельности антител. В основе всех селективных теорий лежит представление о том, что специфичность антител predetermined, и антиген выступает лишь в качестве фактора отбора соответствующих по специфичности иммуноглобулинов.

В 1955 г. вариант селективной теории выдвинул Н. Эрне. По его представлениям, в организме постоянно присутствуют антитела самой разнообразной специфичности. Антитело после взаимодействия с соответствующим антигеном поглощается фагоцитирующими мононуклеарами, что приводит к активной продукции этими клетками антител исходной специфичности.

Особое место в иммунологии занимает клонально-селекционная теория иммунитета М.Ф. Бернета (1959). Она гласит, что при дифференцировке лимфоцитов от стволовой кроветворной клетки и при параллельно идущем процессе мутационных изменений в генах, ответственных за синтез антител, возникают клоны, которые способны взаимодействовать с антигеном одной конкретной специфичности. В результате подобного взаимодействия формируется отобранный по специфичности клон, который либо секретирует антитела заданной специфичности, либо обеспечивает строго специфическую клеточную реакцию. Клонально-селекционный принцип организации иммунной системы, выдвинутый Бернетом, полностью подтвердился в настоящее время. Недостатком теории являются представления о том, что многообразие антител возникает только за счет мутационного процесса.

Основной принцип селекции специфических клонов сохранен в теории зародышевой линии Л. Худа и соавт. (1971). Однако первопричину многообразия клонов авторы видят не в повышенной мутабельности иммуноглобулиновых генов, а в исходном зародышевом их предсуществовании. Весь набор V – генов, контролирующих вариабельную область иммуноглобулинов, представлен изначально в геноме и передается из поколения к поколению без изменений. В процессе развития В-клеток происходит рекомбинация иммуноглобулиновых генов, так что отдельно взятая созревающая В-клетка способна синтезировать иммуноглобулин одной специфичности. Такая моноспецифическая клетка становится источником клона В-клеток, продуцирующих определенный по специфичности иммуноглобулин.

Объединяющим моментом всех этих теоретических построений является убежденность в том, что антиген – лишь фактор селекции, но не участник формирования специфичности.

Литература основная: 1,2, 3.

Литература дополнительная: 10,11,17,18,20,21.

## **Лекция № 2. Рабочие механизмы иммунитета (2 часа).**

План:

1. Терминологическое разнообразие антигенов. Свойства антигенов.
2. Антигены HLA.
3. Иммуноглобулины: структура, функции.
4. Цитокины.

### **1. Терминологическое разнообразие антигенов. Свойства антигенов.**

*Антигены* представляют собой чужеродные вещества или структуры, которые способны вызывать иммунный ответ.

Серьезное изучение антигена как индуктора иммунного ответа началось после работ Ландштейнера в 20-30-х годах.

Теоретически любая молекула может быть антигенной, попав в организм, который воспринимает ее как чужеродную и дает на нее иммунный ответ. В этом определении скрыты две основные характеристики антигена: иммуногенность и антигенная специфичность.

Иммуногенность – это свойство антигена вызывать иммунный ответ. Степень иммуногенности зависит от ряда факторов: чужеродность, молекулярный вес, химический состав, вид животного и его генетическая конституция, способ введения антигена, чувствительность к катаболическому разрушению, действие адъювантов.

Специфичность антигена – это способность антигена избирательно реагировать с антителами или сенсибилизированными лимфоцитами, которые появились в результате иммунизации. За специфичность антигена ответственны определенные участки его молекулы, называемые детерминантами (или эпитопами). Специфичность антигена определяется набором детерминант.

Детерминанта – область молекулы антигена, к которой выработаны специфические антидетерминанты (активные центры антител). Специфичность выражается в том, насколько точно антигенная детерминанта «пригнана» к антиген - связующему центру (антидетерминанте).

Специфичность взаимодействия антигена с антителом зависит от пространственной конфигурации детерминант. Различают:

- ✓ секвенциальную (англ. *sequence* – последовательность), представленную определенной аминокислотной последовательностью в произвольно свернутой молекуле белка;
- ✓ конформационную, представленную определенными областями белков, расположенными на поверхности молекул.

## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

При классификации антигенов учитывают не только химический состав, происхождение, но и генетические взаимоотношения между антигенами донора и реципиента, устанавливаемые трансплантационной иммунологией.

Название	Антигены
Корпускулярные антигены	Различные клетки и крупные частицы: бактерии, грибки, простейшие, эритроциты
Растворимые антигены	Белки различной степени сложности, полисахариды
Трансплантационные антигены	Антигены клеточной поверхности, контролируемые ГКГС
Ксеноантигены (гетерологичные)	Антигены тканей и клеток, отличающиеся от реципиента на видовом уровне (донор и реципиент разных видов)
Аллоантигены (гомологичные)	Антигены тканей и клеток, отличающиеся от реципиента на внутривидовом уровне (донор и реципиент принадлежат к генетически неидентичным индивидам одного и того же вида)
Сингенные	Донор и реципиент принадлежат к одной и той же инбредной линии животных
Изогенные (изологичные)	Генетическая идентичность индивидов (н-р, однояйцевые близнецы)
Аутоантигены	Антигены собственных клеток организма
Аллергены	Антигены пищи, пыли, пыльцы растений, ядов насекомых, вызывающие повышенную реактивность
Толерогены	Антигены клеток, белков, вызывающие ареактивность
Синтетические антигены	Искусственно синтезированные полимеры аминокислот, углеводов
Гаптены	Простые химические соединения в основном ароматического ряда
Тимус – зависимые	Полноценное развитие специфического иммунного ответа этих антигенов начинается только после подключения Т-клеток
Тимус - независимые	Полисахариды, с повторяющимися структурно идентичными эпитопами, стимулируют В- клетки; способны инициировать иммунный ответ в отсутствие Т- хелперов

## 2. Антигены HLA.

*Главный комплекс гистосовместимости* был открыт в связи с разработкой вопросов внутривидовой пересадки тканей. Комплекс расположен у человека на 6-й, а у мышей – на 17-й хромосоме и занимает значительный участок ДНК, включающий до  $4 \times 10^6$  пар оснований, или около 50 генов. Основными особенностями комплекса являются его значительная *полигенность* – наличие нескольких неаллельных генов, белковые продукты которых сходны в структурном отношении и выполняют идентичные функции, а также

*полиморфизм* – присутствие многих аллельных форм одного и того же гена. Все гены комплекса наследуются по кодоминантному типу.

Главный комплекс гистосовместимости как у мышей, так и у человека включает три группы генов:

1. гены, контролирующие молекулы II класса (H-2K, H-2D и H-2L – у мышей и HLA – A, -B, -C – у человека);
2. гены, контролирующие молекулы II класса ( $\alpha$  и  $\beta$  – цепи молекул A и E – у мышей и DP, DQ, DR – у человека); к этой же группе генов относятся LMP и TAP, контролирующие соответствующие белки, которые участвуют в образовании комплекса антигенного пептида с молекулами MHC;
3. гены III класса ответственны за синтез одного из компонентов системы комплемента, фактора некроза опухолей -  $\alpha$  и  $\beta$ , ферментов, участвующих в синтезе гормонов.

Наиболее важными в иммунологическом смысле гликопротеинами, контролируемым комплексом, являются антигены I и II классов.

Методами рентгеноструктурного анализа выяснена структура молекул I и II классов главного комплекса гистосовместимости. Молекула I класса состоит из тяжелой цепи, включающей три домена:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , и  $\alpha_3$ , и одной легкой цепи –  $\beta_2$  – микроглобулина. Связывание антигенного пептида молекулой I класса происходит в антигенсвязывающей щели, образованной  $\alpha$  – спиральными участками  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$  – доменов. Молекула II класса представляет собой гетеродимер, состоящий из двух нековалентно связанных цепей:  $\alpha$  и  $\beta$ , каждая из которых включает два домена:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , и  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , соответственно. Антигенсвязывающая область, как и у молекул I класса, образована  $\alpha$  – спиральными участками. В построении этой области принимают участие  $\alpha_1$  и  $\beta_1$  – цепи. Между молекулами I и II классов видно структурное сходство: однотипная пространственная организация, общее количество доменов, принцип построения антигенсвязывающей области.

HLA- антигены принимают участие в распознавании и устранении аномальных клеток цитотоксическими лимфоцитами.

### **3. Иммуноглобулины: структура, функции.**

*Антитела* представляют собой глобулины, специфически реагирующие с антигеном, который определил их образование. С 1964 г. антитела принято называть иммуноглобулинами.

При анализе структуры и функции иммуноглобулинов следует различать два понятия: *гетерогенность* и *вариабельность*. Гетерогенность определяет свойства иммуноглобулинов, обусловленные постоянной частью молекулы, т.е. теми структурными особенностями, которые позволяют делить всю группу этих белков на классы, подклассы, аллотипы, и типы легких цепей. Гетерогенность подразумевает также различия в функциональной активности разных классов иммуноглобулинов за исключением их свойства специфического взаимодействия с антигеном. Вариабельность – это индивидуальная характеристика иммуноглобулинов, относящаяся к одному и тому же классу или подклассу. Она проявляется в специфической

антигенсвязывающей активности и обусловлена меняющейся от белка к белку последовательностью аминокислотных остатков в N – концевой части молекулы.

У млекопитающих известно пять классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE, которые имеют общий план строения, но отличаются структурными особенностями тяжелых (H) цепей, физическими, химическими и биологическими свойствами.

IgG – это антитела, содержащиеся в сыворотке в самой высокой концентрации (12,0 г/л). Концентрация IgG в сыворотке достигает нормы к 7-летнему возрасту. Повышенная концентрация IgG наблюдается при инфекциях, болезнях печени, аутоиммунных заболеваниях. Пониженная концентрация IgG наблюдается у новорожденных, при замедленном созревании иммунной системы и недостаточности гуморального иммунитета. IgG – единственный иммуноглобулин, обладающий способностью проходить через плаценту, благодаря этому плод получает материнские антитела. Молекулы IgG свободно диффундируют из плазмы крови в тканевую жидкость.

IgM – средняя концентрация IgM в сыворотке составляет у женщин до 1,1 г/л, у мужчин от 0,9 г/л. Повышение IgM наблюдается при инфекциях у новорожденных, остром гепатите, снижается – при отдельных формах иммунологической недостаточности. Наибольшую активность проявляет в антибактериальном иммунитете и при некоторых аутоиммунных заболеваниях. IgM находится преимущественно в плазме крови и в лимфе. IgM не проходит через плаценту. Обнаружение у плода антител класса IgM указывает на внутриутробную инфекцию.

IgA – различают секреторный и сывороточный. Концентрация достигает в сыворотке в среднем 2 г/л. Содержание IgA в сыворотке достигает нормальных значений к 10 годам. Повышенное содержание IgA в сыворотке наблюдается при инфекциях у новорожденных, при респираторных и кишечных заболеваниях; пониженная концентрация – при иммунологической недостаточности и лимфоидных опухолях. IgA, содержащийся в секретах характеризуется наличием добавочного структурного компонента, который обозначается как секреторный компонент – SC.

Биологическая функция IgA заключается в местной защите слизистых оболочек от инфекций. Секреторный IgA может препятствовать адгезии бактерий к эпителиальным клеткам, затрудняя этим колонизацию слизистых оболочек бактериями. В отличие от сывороточного IgA концентрация секреторного IgA в слюне достигает значений, характерных для взрослого, уже через 6 – 8 недель после рождения.

IgD - был открыт как необычный миелоидный белок. Затем его обнаружили в сыворотке крови, в очень небольшой концентрации 30 мг/л. Биологическая функция IgD не ясна, предполагают, что он служит рецептором для В-лимфоцитов.

IgE – концентрация в сыворотке составляет 0,25 мг/л. IgE идентичен антителам, ранее названными *реагинами*. Функциональная активность IgE проявляется в развитии аллергических реакций. Данный иммуноглобулин

способен взаимодействовать с тучными клетками и базофилами посредством Fc- области и соответствующего рецептора на этих клетках. После связи IgE с антигеном (аллергеном) тучные клетки получают сигнал к секреции вазоактивных аминов и других фармакологически значимых соединений, что и приводит к развитию аллергической реакции.

#### **4. Цитокины.**

Для развития эффективного иммунного ответа необходимо участие целого ряда эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы, клеток, участвующих в реакциях воспаления, гемопоэтических и других типов клеток. Взаимодействие между этими клетками осуществляется с помощью цитокинов.

*Цитокины* – эндогенные низкомолекулярные белковые регуляторы, принимающие участие в наиболее эффективном проявлении иммунного ответа.

Цитокины в основном играют регулируемую роль в межклеточных взаимодействиях, активируя или, ингибируя активность определенных клеток. Некоторым цитокинам свойственна прямая эффекторная функция.

Цитокины секретируются разными типами клеток, в основном разными популяциями лейкоцитов, и действуют локально от клетки к клетке, соединяясь со специфическими высокоаффинными рецепторами.

Термином «цитокины» объединяют разнообразные факторы роста, интерфероны, хемокины и интерлейкины. В настоящее время идентифицировано около 80 цитокинов. Однако предполагают, что их количество приближается к 1000.

Литература основная: 1,2, 3.

Литература дополнительная: 8,14,20,21.

### **Лекция № 3-4. Морфофункциональная характеристика центральных и периферических органов иммунной системы (4 часа).**

План:

1. Понятие иммунной системы.
2. Центральные органы иммунной системы.
3. Периферические органы иммунной системы.
4. Система лимфоэпителиальных образований

#### **1. Понятие иммунной системы.**

При изучении иммунной системы как целого необходимо знать ее морфологические границы и установить те факторы, которые определяют свойственные только этой системе функциональные проявления.

Иоффе и Куртис (1970) объединили лимфоидную и кроветворную системы в единый лимфо-миелоидный комплекс. Он представляет собой систему органов и тканей, паренхима которых содержит клетки мезенхимального происхождения. В него входят: костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань кишечника и соединительная ткань. Функциональное назначение комплекса – обеспечение кроветворения (миелопоэза) и формирование клеток иммунной системы (лимфопоэза). Среди органов и

тканей комплекса имеются истинно лимфоидные образования, в которых происходит только лимфопоэз (тимус, лимфатические узлы, лимфоидная ткань кишечника) и «смешанные» образования, где представлен как лимфо-, так и миелопоэз (костный мозг, селезенка).

Лимфоциты происходят от стволовых клеток костного мозга и дифференцируются в центральных лимфоидных органах: В-лимфоциты в костном мозге, Т-лимфоциты – в тимусе. Из этих органов они мигрируют по кровеносному руслу в периферическую лимфоидную ткань – лимфатические узлы, селезенку, лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины). Это движение лимфоцитов от центральных органов иммунной системы на периферию является главным миграционным путем.

Таким образом, *иммунная система* – это совокупность всех лимфоидных органов и скоплений лимфатических клеток тела.

*Лимфоидные органы* – это функциональные тканевые образования, в которых образуются иммунные клетки и где они приобретают иммунную специфичность.

Среди органов иммунной системы различают:

1. Центральные: вилочковая железа (тимус), костный мозг, бурса (у птиц).
2. Периферические: кровь, лимфа, селезенка, лимфатические узлы.
3. Система лимфоэпителиальных образований: скопления лимфоидной ткани слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей.

## **2. Центральные органы иммунной системы.**

*Костный мозг* является одновременно органом кроветворения и органом иммунной системы. Общая масса костного мозга равна 2,5 – 3 кг. Выделяют красный и желтый костный мозг.

Костный мозг локализован во внутренней полости трубчатых костей и представляет собой тканевое объединение ретикулярной стромы, плотно упакованных гемопоэтических и лимфоидных клеток, а также разветвленной сети капилляров.

Основное назначение костного мозга – продукция клеток крови и лимфоцитов.

По функциональному назначению в красном костном мозге различают миелоидную (гемоцитопоэтическую) и лимфоидную ткани, из которых идет образование клеток крови, моноцитов и В – лимфоцитов.

Развитие клеточных элементов костного мозга начинается от полипотентной стволовой кроветворной клетки (СКК), которая дает начало шести росткам дифференцировки:

- 1) *мегакариоцитарному*, заканчивающемуся образованием тромбоцитов;
- 2) *эритроцитарному*, с формированием безъядерных, переносящих кислород эритроцитов крови;
- 3) *гранулоцитарному*, с тремя дополнительными направлениями дифференцировка, приводящими к образованию трех самостоятельных клеточных типов: базофилов, эозинофилов, нейтрофилов; эти клетки

принимают непосредственное участие в процессах воспаления и фагоцитоза и являются, таким образом, участниками неспецифической формы защиты от патогенов;

- 4) *моноцитарно-макрофагальному*; на территории костного мозга дифференцировка в данном направлении завершается образованием моноцитов, мигрирующих в кровь; окончательные зрелые формы в виде тканевых макрофагов локализуются в различных органах и тканях, где они получили специфические названия: гистиоциты соединительной ткани, звездчатые ретикулоциты печени, макрофаги селезенки, макрофаги лимфатических узлов, перитонеальные макрофаги, плевральные макрофаги, клетки микроглии нервной ткани;
- 5) *T-клеточному*; данный росток дифференцировки на территории костного мозга проходит только самый начальный этап развития – формирование от лимфоидной стволовой клетки предшественника T-клеток (преТ-кл.); основной процесс созревания различных субпопуляций клоноспецифических T-клеток происходит в тимусе;
- 6) *B-клеточному*; в отличие от T-клеточного направления развития B-клеточная дифференцировка характеризуется практически полной завершенностью.

Желтый костный мозг представлен в основном жировой тканью, которая заместила ретикулярную. Кровеобразующие элементы в желтом мозге отсутствуют. Но при больших кровопотерях на месте желтого костного мозга могут вновь появиться очаги кроветворения за счет стволовых клеток, поступивших с кровью.

*Тимус (вилочковая железа, зубная железа)* расположен в грудной полости, позади верхней части грудины. Состоит из двух неодинаковых по форме и размеру долей, которые плотно прижаты друг к другу. Снаружи он покрыт капсулой из соединительной ткани. Вглубь органа от нее отходят тяжи – перегородки. Они делят всю ткань железы на маленькие дольки. В вилочковой железе различают наружное более темное *корковое* вещество, где господствуют лимфоциты, и центральное, светлое *мозговое* вещество, где располагаются железистые клетки. Корковый слой построен из фолликулов Кларка, как из отдельных «кирпичиков». Плотнo упакованные лимфоциты и расположенные среди них макрофаги окружены эпителиальными клетками, образуя вместе элементарную структурно-гистологическую единицу. В медулярной зоне наблюдаются свободные от лимфоцитов округлые скопления эпителиальных клеток, получившие название телец Гассалья. Клеточный состав тимуса полностью обновляется за 4 – 6 дней. Из тимуса в периферические лимфоидные ткани мигрирует около 5 % новообразующихся лимфоцитов. Для большинства других клеток, образующихся в тимусе, он же становится «могилой»: клетки погибают в течение 3 – 4 дней. Причина гибели не расшифрована.

*Бурса (сумка Фабрициуса)* является центральным органом иммунной системы у птиц. У млекопитающих и человека этой сумки нет. Бурса представляет нечто подобное человеческому аппендиксу, слепому отростку кишечника.

Сумка Фабрициуса – лимфо-эпителиальный орган, расположенный в задней части клоаки у птиц. Просвет сумки выстлан цилиндрическим эпителием, подобно эпителию кишечника. Основным структурным элементом сумки служит лимфоидный узелок с корковой и мозговой зонами. Корковая зона содержит несколько плотных слоев лимфоцитов. Под ними расположен базальный эпителиальный слой. В центральной части среди ретикулоцитов находятся преимущественно малые лимфоциты. По периферии мозговой зоны расположены менее зрелые базофильные клетки лимфоидного ряда.

### **3. Периферические органы иммунной системы.**

*Селезенка* - кроветворный орган, а также периферический орган иммунной системы, располагается слева от желудка, в левом подреберье, на пути тока крови по главным магистральным сосудам. Ежедневно через нее проходит около 800 мл крови. Это мощный фильтр для чужеродных белков, погибших форменных элементов и микроорганизмов, попавших непосредственно в кровоток. Селезенка является главным источником антител при внутривенном введении антигена. Именно в селезенке раньше, чем в каком-либо ином органе, в ответ на введение антигенных частиц начинается синтез JgM. Селезенка способна продуцировать факторы, стимулирующие фагоцитоз лейкоцитами и макрофагами.

Селезенка снаружи окружена соединительно-тканной капсулой, от которой внутрь отходят поддерживающие перегородки – трабекулы. Характерной чертой строения селезенки является наличие двух гистологически хорошо различающихся участков – красной и белой пульпы. Белая пульпа (мальпигиевы тельца) представляют собой скопление лимфоцитов вокруг эксцентрично расположенного артериального канала. Красная пульпа есть место локализации большого количества эритроцитов, а также макрофагов, мегакариоцитов, гранулоцитов, перемещающихся сюда из белой пульпы лимфоцитов. Четких границ между красной и белой пульпой нет, и между ними происходит частичный клеточный обмен.

Для анализа иммунологических ситуаций наибольший интерес представляют белая пульпа и пограничные области между белой и красной пульпой. Именно здесь локализуются Т- и В-лимфоциты. Т-клетки располагаются вокруг артериол, образуя периартериальные муфты. В-клетки входят в состав зародышевых центров, которые расположены в пограничной, маргинальной зоне. В красной пульпе также встречаются лимфоциты и плазмциты, однако они не образуют в этой зоне морфологически оформленных скоплений. Лимфоцитами красной пульпы являются Т-клетки, покидающие селезенку через венозные синусы. Плазмциты этой зоны представляют собой те завершившие дифференцировку В-клетки, которые вышли из зародышевых центров.

*Лимфатические узлы* – выполняют роль биологических фильтров. Они расположены на пути следования лимфы по лимфатическим сосудам от органов и тканей к лимфатическим протокам. Они находятся в хорошо защищенных местах и в области суставов. Размеры узлов у человека в условиях нормы колеблются от 3 до 30 мм.

Снаружи узел покрыт соединительно-тканной капсулой. От капсулы в глубь узла отходят перегородки – трабекулы. Непосредственно под капсулой находится краевой синус, куда поступает лимфа, приносящая лимфоциты с периферии. Из краевого синуса лимфа с клетками проходит в промежуточные синусы, которые пронизывают всю толщу органа, и затем собирается в эфферентном (выносящем) сосуде. Место выхода сосуда называется воротами узла. Через ворота внутрь узла проходят кровеносные сосуды. Лимфоидная ткань узла делится на корковый слой (кору) и мозговое вещество (медулу). Корковый слой характеризуется плотной упаковкой лимфоидных клеток, которые собраны в округлые скопления – первичные и вторичные фолликулы. Первичные фолликулы представляют собой естественные гистологические структуры органа. Вторичные фолликулы (зародышевые центры, центры размножения) отличаются наличием светлой центральной части, состоящей из активно пролиферирующих бластных клеток. Вторичные фолликулы образуются в ответ на проникновение в орган антигена.

Корковый слой лимфатического узла получил название тимуснезависимой зоны, или В-зоны, - места концентрации В-клеток, мигрирующих сюда из костного мозга. Территория узла на границе между корой и медулой (паракортикальная зона) называется тимусзависимой зоной, или Т-зоной. Эта часть узла колонизирована Т-клетками, поступающими сюда из тимуса.

На долю Т-клеток приходится 65%, а на долю В-клеток – около 28% от общего количества всех лимфоцитов узла. В центрах размножения помимо В-лимфоцитов различной степени зрелости хорошо представлены дендритные клетки, входящие в состав стромы, и свободные макрофаги с выраженной фагоцитарной активностью. Все эти клетки создают реальные условия для успешного их взаимодействия при развитии иммунного ответа.

#### **4. Система лимфоэпителиальных образований.**

*Лимфоидные образования глотки* – это 6 миндалин лимфоидного глоточного кольца. Каждая миндалина – это довольно крупное скопление лимфоидной ткани. Поверхность миндалин неровная, как будто изрыта оврагами. Эти складки называют криптами. Они задерживают частички пищи, пыли и т.д. Микроорганизмы попадая сюда, могут размножаться, что служит сигналом для запуска иммунологических реакций.

#### *Лимфоидные образования пищевода*

В толще складок слизистой оболочки пищевода, а также между ними, в глубине его борозд расположены лимфоидные узелки. Находясь на пути пищевых масс, а, следовательно, и антигенного воздействия, лимфоидные узелки осуществляют контроль и защиту стенок органа от генетически чужеродного материала. Лимфоидные узелки формируют цепочки на всем протяжении органа, повторяя извилистый ход складок. Кроме того, в стенках пищевода присутствуют так называемые диффузно рассеянные клетки лимфоидного ряда, залегающие между цепочками.

#### *Лимфоидные образования желудка*

В слизистой оболочке желудка обнаруживаются лимфоциты, относящиеся к В- и Т- популяциям, плазматические клетки и макрофаги. На разных этапах

онтогенеза скопления лимфоидных узелков в различных частях желудка колеблется.

#### *Лимфоидные образования кишечника*

Лимфоидные образования в стенках толстой и тонкой кишок имеют анатомические особенности. Строение и иммунологическая функция этих органов соответствуют физиологическому назначению тонкой и толстой кишок.

Лимфоидный аппарат включает в себя: лимфоидные (пейеровы бляшки), одиночные лимфоидные узелки, диффузно расположенные лимфоциты. У начала толстой кишки, располагается червеобразный отросток с его лимфоидными узелками.

#### *Лимфоидные образования органов дыхания*

В стенках органов дыхания, в которые вместе с воздухом попадают чужеродные частицы, имеется хорошо развитый аппарат иммунной защиты. Это скопления лимфоидной ткани расположенные в слизистой оболочке гортани, трахеи и бронхов под покровным эпителием, а также рассеянные в слизистой оболочке довольно многочисленные клетки лимфоидного ряда, получившие название лимфоидной ткани, ассоциированной с бронхами.

Скопления лимфоидной ткани (лимфоидные узелки) зависит от возраста, а также функционального состояния организма

#### *Лимфоидные образования мочевыводящих путей*

Лимфоидные скопления (узелки) в стенках мочевыводящих путей выполняют «сторожевые» функции по отношению к тем чужеродным веществам, которые попадают в них извне восходящим путем или образуются в верхних их отделах.

Литература основная: 1,2, 3.

Литература дополнительная: 5,10,11,15,22.

### **Лекция № 5. Онтогенез иммунной системы (2 часа).**

План:

1. Становление иммунной системы в эмбриогенезе.
2. Иммунитет новорожденных.
3. Развитие иммунной системы в постнатальном периоде.
4. Иммунитет при старении.
5. Эволюция иммунных механизмов.

#### **1. Становление иммунной системы в эмбриогенезе.**

Долгое время считалось, что эмбрион иммунологически полностью некомпетентен. Разработка современных методов исследования и расширение числа видов экспериментальных животных изменило эту точку зрения. Конечно, уровень иммунной реактивности развивающихся зародышей значительно уступает половозрелым особям и, тем не менее, начальные этапы становления Т – и В – систем иммунитета проявляются очень рано.

#### *Эмбриогенез Т-системы иммунитета*

Раннее становление Т-системы в процессе внутриутробного развития выявлено и у человека. Уже на самых начальных этапах эмбриогенеза (6-я неделя развития), когда размер зародыша не превышает 12 мм, наблюдается закладка тимуса. К 7-й неделе зачаток тимуса еще свободен от лимфоцитов и представляет собой лишь ретикулоэпителиальную морфологическую структуру. Большие лимфоциты в органе появляются позднее – через 8 недель внутриутробной жизни. Однако лимфоциты, метящиеся антитисывороткой к Т-клеткам взрослых людей, обнаружены в печени 5-недельного плода, а на 7-й недели эмбриогенеза лимфоциты этого органа вступают в реакцию СКЛ, что указывает на способность таких клеток к распознаванию аллоантигенов по Т-клеточному типу. На 10-11-й неделе внутриутробного развития в тимусе зародыша хорошо различаются корковый и мозговой слои. Число тимоцитов на 10-й неделе беременности составляет всего 15000, но уже к 13-й неделе это число увеличивается в 6 раз, а к 16-й – в 100 раз. В дальнейшем идет постепенное функциональное совершенствование Т-системы иммунитета эмбрионов.

На 14-й неделе внутриутробного развития в корковом слое тимуса появляются лимфоциты с характерными маркерами зрелых Т-клеток – CD4 и CD8. Это созревание сопровождается отчетливой экспрессией молекул I и II классов HLA – комплекса.

Развивающийся тимус зародыша характеризуется интенсивной клеточной пролиферацией и увеличением массы органа. Относительная масса тимуса к массе тела достигает максимума в последней трети беременности, хотя абсолютное увеличение веса органа продолжается до половозрелого состояния, после чего начинается его прогрессивная инволюция.

#### *Эмбриогенез В-системы иммунитета*

У развивающегося эмбриона стволовые кроветворные клетки впервые обнаруживаются в желточном мешке. Позднее основным депо стволовых элементов становится эмбриональная печень. У плода человека на 7-8-й неделе внутриутробного развития начинается закладка костного мозга. При этом кроветворный орган начинает функционировать только с 4-го месяца беременности.

Первые В-клетки появляются на 5-7-й неделе эмбриогенеза в паренхиме печени. Эти клетки характеризуются наличием цитоплазматического IgM, но при этом отсутствует как поверхностный, так и секреторный иммуноглобулин. Полноценный синтез IgM В-клетками начинается на 10-11-й неделе развития; чуть позднее – на 12-й неделе появляются В-клетки, синтезирующие IgG. На этой стадии эмбриогенеза большинство В-лимфоцитов относится к пре-В-клеткам.

В условиях нормального развития плод не образует плазматических клеток, однако они возникают при инфекционных заболеваниях матери.

Таблица 1.

#### Сроки закладки органов и структур иммунной системы

Орган, структура	Закладка органа,	Появление лимф.
------------------	------------------	-----------------

	недели эмбриогенеза	узелков, недели эмбриогенеза
Костный мозг	4 – 5 –я	-
Тимус	4 – 5 –я	-
Небные миндалины	9 – 12 –я	20 – 22 –я
Глоточные миндалины	12 – 14 –я	после рождения
Язычные миндалины	24 – 25 –я	после рождения
Трубные миндалины	28 – 32 –я	после рождения
Лимфоидные бляшки	14 – 16 –я	перед рождением
Лимф. узелки в слизистой оболочке внутрен. органов	16 – 18 –я	перед рождением
Аппендикс	14 – 16 –я	перед рождением
Лимфатич. узлы	5 – 6 –я и позже	перед рождением
Селезенка	5 – 6 –я	перед рождением

Во внутриутробном периоде можно выделить критический этап развития органов иммунной системы с 8 до 12 недели, когда происходит дифференцировка органов и клеток иммунной системы.

## **2. Иммунитет новорожденных.**

Дети с первых дней жизни все больше и больше соприкасаются с внешней средой во всем ее разнообразии, а обменные процессы у них протекают с высокой активностью. В дыхательные пути поступает воздух, в котором могут быть посторонние частицы. Пищевые антигены, а вместе с ними и другие чужеродные вещества, и патогенные микроорганизмы воздействуют на слизистую оболочку органов пищеварения. Требуется защита и от появляющихся в самом организме и становящихся чужеродными продуктов жизнедеятельности. Естественно, что в детском организме очень рано формируются механизмы защиты от всего генетически чужеродного.

Первым критическим периодом является период новорожденности, так как организм встречается с огромным количеством антигенов.

Содержание в крови новорожденных детей Т-клеток такое же, как у взрослых людей. Пролиферативный ответ Т-клеток новорожденных на митогены имеет тот же уровень, что и аналогичный ответ взрослых. В то же время реакция на бактериальные антигены у новорожденных снижена и достигает нормы только к 6-12-му месяцу постнатального развития. Некоторое функциональное несовершенство Т-клеток связано со сниженной продукцией интерлейкина –2 и интерферона, а также подавленной киллерной активностью. Кроме того, полноценной реакции лимфоцитов на антигены у новорожденных мешает избыточный уровень супрессорных СДС Т-клеток. Суперрессорные свойства лимфоцитов плода проявляются достаточно рано. Их активность в эмбриогенезе обеспечивает подавление аллогенных клеток матери, проникающих в плод через плаценту. Сохраняющийся некоторое время у новорожденного повышенный уровень супрессорных Т-клеток является своего рода онтогенетическим «атавизмом» и к 11-му месяцу постнатального развития приходит в норму.

Количество В-клеток у новорожденных, также как и Т-клеток, соответствует содержанию у взрослых. При этом число антителопродуцентов значительно снижено. Так, в пуповинной крови новорожденных пул плазматических клеток, синтезирующих IgM, составляет всего 16% от числа аналогичных клеток взрослых людей. Число IgA – синтезирующих клеток незначительно, а IgG – отсутствуют. Однако к концу 1-го месяца постнатальной жизни количество IgM-положительных клеток достигает уровня, характерного для взрослых, хотя количество IgA и IgG – синтезирующих клеток все еще остается сниженным. Недостаток собственных иммуноглобулинов компенсируется антителами матери, поступающими в организм младенца с молоком.

### **3. Развитие иммунной системы в постнатальном периоде.**

Второй критический период от 3 до 6 месяцев, когда наблюдается ослабление пассивного иммунитета. В этот период дети проходят интенсивную вакцинацию.

Третий критический период – 2 – ой год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребенка, так как они начинают свободно перемещаться и употреблять более разнообразную пищу. Таким образом, количество лимфоидных узелков возрастает. Так, в небных миндалинах детей в возрасте до 3 лет число узелков, по сравнению с таковым у новорожденных, увеличивается в 29 раз, в глоточной миндалине – в 8 раз. В стенках тонкой кишки количество лимфоидных узелков за 2 – 3 года жизни ребенка возрастает в 14 раз, аппендикса – в 3 раза, мочевого пузыря – в 10 раз.

Четвертый критический период – 4 – 6 – й годы жизни. В этом возрасте система местного иммунитета у большинства детей завершает свое развитие.

Пятый критический период – подростковый возраст. Повышение секреции половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции гуморального иммунитета.

Начиная приблизительно с юношеского возраста, в лимфатических узлах наблюдается разрастание соединительной ткани, в узлах появляется жировая ткань, а количество паренхимы коркового и мозгового вещества уменьшается. По мере инволютивных изменений в лимфатических узлах исчезают или заметно уменьшаются в количестве лимфоидные узелки с центрами размножения.

### **4. Иммунитет при старении.**

Шестой критический период – старческий и пожилой возраст. С возрастом наблюдается подавление иммунитета, хотя абсолютное количество Т – и В-клеток не снижается, а изменяется их функциональная активность. Это приводит к типичным болезням пожилого возраста – неопластическим поражениям и аутоиммунным расстройствам.

В пожилом, старческом возрасте лимфоидные узелки исчезают вообще. В некоторых лимфатических узлах их лимфоидная паренхима остается в виде участков вблизи ворот узла или возле его капсулы. Из-за разрастания соединительной ткани наиболее мелкие лимфатические узлы становятся непроходимыми для лимфы и выключаются из лимфатического русла. Средние

и крупные лимфатические узлы, если они лежат рядом, срастаются друг с другом и ко второй половине постнатального периода образуют крупные узлы лентовидной и сегментарной формы, которые на гистологических срезах имеют дольчатое строение. Таким образом, у людей в зрелом и особенно пожилом и старческом возрасте уменьшается количество лимфатических узлов в регионарных группах, в то же время встречается много узлов крупных размеров.

## **5. Эволюция иммунитета.**

При изучении любой биологической проблемы исследователь невольно обращается к ее сравнительно-историческим аспектам. Связано это в первую очередь с тем, что изучение механизмов какого – либо явления только у млекопитающих, сталкивается с определенными трудностями в силу эволюционно сложившейся многофакториальности процессов, лежащих в основе любого биологического феномена. Путь, который помогает изучить отдельные элементы процесса, установить их взаимосвязь и тем самым прийти к пониманию явления в целом, - это обращение к филогенетически менее организованным формам жизни.

От способности амебы распознавать свою пищу до сложнейшего гуморального и клеточного иммунитета млекопитающих, механизмы распознавания «своего» и «чужого» неуклонно совершенствовались, следуя все возрастающей потребности организма поддерживать генетическое постоянство своего состава.

Выделяют несколько этапов, когда предположительно произошли и сохранились наиболее важные изменения защитных механизмов.

*Простейшие* – на этом уровне, речь могла идти только о клеточном распознавании «своего» и «чужого», эти примитивные животные должны питаться, т.е. фагоцитировать. Мало известно о том, как они распознают пищу.

*Бактерии* – предполагается, что они выделяют ферменты (рестриктазы), служащие для распознавания и уничтожения ДНК вируса без вреда для самой бактерии.

*Губки* – способны жить как отдельно, так и в колониях, используя видоспецифические гликопротеины, чтобы распознавать «свое» и предотвращать образование гибридных колоний. Созданные искусственно, такие колонии подвергаются некрозу в контактной зоне и усиленно разрушаются при попытке воссоздания.

*Кораллы* – принимают генетически идентичные (сингенные) трансплантаты, но слабо отторгают чужеродные (аллогенные) с обоюдным разрушением. Есть свидетельства, что при этом создается специфическая память о предварительном отторжении, т.е. адаптивный иммунитет.

*Черви* – у вторичнополостных червей уже наблюдается специализация клеток. В целомической полости земляного червя обнаружено 4 типа фагоцитарных клеток с различными функциями: одни осуществляют отторжение аллотрансплантата, другие выделяют бактерицидные факторы.

*Членистоногие и моллюски* – не отторгают трансплантат. У них преобладают гуморальные факторы, среди которых возможны и компоненты комплемента (альтернативный путь активации), защищающие от некоторых паразитов.

*Иглокожие* – отторгают трансплантат (клеточный инфильтрат), имеют развитую иммунную память и молекулы, сходные с цитокинами (интерлейкин – 1, фактор некроза опухоли).

*Оболочники* – обладают такими прогрессивными особенностями, как самоподдерживающаяся гемопоэтическая клетка и единая система гистосовместимости, контролирующая отторжение чужеродных трансплантатов. Имеют клетки, сходные с лимфоцитами.

*Бесчелюстные* (круглоротые, например миноги). Переломный момент в истории иммунитета. Первые выжившие позвоночные, у которых лимфоциты организованы в центры в области глотки и в других местах, и впервые определяются антительные иммуноглобулины – лабильные молекулы из 4 цепей, специфически вырабатываемые в ответ на различные антигены.

*Хрящевые рыбы* – впервые появляются тимус, плазматические клетки (антителопродуценты) и гуморальный ответ по вторичному типу. В молекулах иммуноглобулинов появляются дисульфидные связи, а также легкие и тяжелые цепи, означающие пока скорее полимеризацию, чем различия по классам. Присутствуют также молекулы комплемента.

*Костные рыбы* – различия в ответе на митогены и клеточная кооперация в продукции антител знаменуют начало разделения функций между Т- и В-лимфоцитами. Обнаруживаются НК-клетки, цитокины, но еще отсутствует ГКГС, характерный для млекопитающих.

*Амфибии* – впервые появляется класс иммуноглобулинов IgG и явно выраженные антигены ГКГС. Впервые на данной стадии появляются лимфатические узлы, гемопоэз в костном мозге, лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (ЛТАК).

*Рептилии* – ранее считалось, что клетки тимуса у рептилий несут молекулы, сходные с сывороточными иммуноглобулинами. Более вероятно, что эти молекулы – предшественники Т-клеточных рецепторов, и антисыворотка, использованная для их выявления, перекрестно реагировала с иммуноглобулинами.

*Птицы* имеют специальный орган для выработки В-лимфоцитов – фабрициеву сумку (или бурсу). У птиц имеется большой многодольчатый тимус, но отсутствуют типичные лимфатические узлы.

*Млекопитающие* характеризуются большим разнообразием классов и подклассов иммуноглобулинов и антигенов ГКГС.

Таким образом, основные вопросы эволюционной иммунологии связаны с решением проблем возникновения способности к специфическому антигенному распознаванию, т.е. появлению антигенраспознающих рецепторов как молекулярных факторов, определению путей эволюционного происхождения лимфоцитов.

Литература основная: 1,2, 3.

Литература дополнительная: 12,16,17,18,20.

## **Лекция № 6. Реакции гиперчувствительности (2 часа).**

План:

1. Понятие о реакциях гиперчувствительности.
2. Гиперчувствительность немедленного типа.
3. Гиперчувствительность замедленного типа.
4. Аутоиммунитет.

### **1. Понятие о реакциях гиперчувствительности.**

Определенные формы антигена при повторном контакте с организмом могут вызвать реакцию, специфическую в своей основе, но включающую неспецифические клеточные и молекулярные факторы острого воспалительного ответа. Известны две формы повышенной реактивности: гиперчувствительность *немедленного* типа и гиперчувствительность *замедленного* типа.

Гиперчувствительность замедленного типа впервые наблюдал немецкий бактериолог Р. Кох. Введение туберкулезных бацилл в кожу зараженного туберкулезом животного вызывает через 1-2 суток сильное местное воспаление с образованием гранулем. У интактных животных такая инъекция приводит лишь к очень слабой кратковременной реакции.

В 1902 г. Рише и Портье, изучая антитоксический иммунитет к яду морской анемоны, описали феномен анафилактического шока. Повторное внутривенное введение предварительно иммунизированным собакам яда в количестве, значительно меньшем летальной дозы, приводило к развитию острой системной реакции, проявляющейся в спазме сосудов, коллапсе и гибели животных. Введение яда в кожу иммунизированным животным провоцировало только местную реакцию воспаления.

В то же время Артюс описал одну из форм местной аллергической реакции. Исследователь работал с нетоксическими формами антигена. Первая инъекция такого антигена в кожу либо не вызывала реакции, либо была очень слаба. Повторное введение того же антигена в ряде случаев приводило к интенсивной инфильтрации места инъекции полиморфно-ядерными лейкоцитами, геморрагической реакции, некрозу сосудов.

Еще один феномен, связанный с аллергической реакцией, был обнаружен при применении лошадиных антидифтерийных и антистолбнячных сывороток для лечения соответствующих заболеваний. Введение значительного количества этих сывороток на поздних этапах лечения иногда приводит к системной реакции, сопровождающейся повышением температуры, высыпанием, крапивницей, а в ряде случаев – поражением суставов и почек. Феномен получил название сывороточной болезни, так как связан с образованием антител к белкам вводимой сыворотки.

Способность развивать все эти аллергические реакции в интактном организме можно инициировать с помощью переноса сыворотки от больных доноров. Причем сенсibilизированный подобным способом реципиент при

введении разрешающей дозы аллергена разовьет столь же быстрый ответ повышенной чувствительности, что и донор сыворотки.

Если гиперчувствительность немедленного типа можно передать с помощью сыворотки, то инициировать гиперчувствительность замедленного типа в интактном организме возможно только при адаптивном переносе жизнеспособных лимфоидных клеток от сенсibilизированного донора. Это указывает на то, что в основе двух типов повышенной чувствительности лежат разные механизмы.

## **2. Гиперчувствительность немедленного типа.**

*Аллергия* есть реакция повышенной чувствительности немедленного типа в ответ на ряд веществ внешней среды с антигенными свойствами. В связи с характером индуцируемой этими антигенами реакции их называют *аллергенами*. Аллергические реакции имеют широкое проявление – от воспаления слизистой носа и чихания до анафилактического шока, приводящего нередко к летальному исходу. Несмотря на разнообразную симптоматику, в основе аллергических проявлений лежит общий механизм.

Первая встреча с аллергеном не приводит к появлению каких-либо признаков повышенной чувствительности. Однако проникший, например, через дыхательные пути аллерген сенсibilизирует организм через активацию как В-, так и Т-клеток. Продукция антител класса IgE начинается после распознавания аллергена В-клетками и их взаимодействия с хелперными Т-клетками, секретирующими интерлейкин –4. Этот цитокин обеспечивает переключение внутриклеточного синтеза иммуноглобулинов В-клетками на продукцию IgE. Образовавшийся IgE взаимодействует с соответствующим рецептором на поверхности тучных клеток. На этой стадии завершается сенсibilизация организма после первичной встречи с аллергеном. Когда аллерген того же вида вновь попадает в дыхательные пути, белки такого аллергена проникают через эпителий в подслизку, где они взаимодействуют с предсуществующим на поверхности тучных клеток IgE. Факт образования комплекса антиген-антитело на мембране тучных клеток является сигналом к активному выбросу медиаторов этими клетками, что вызывает быстрое развитие симптома.

С целью предотвращения аллергических проявлений используется прием десенсibilизации. Основу этого приема составляет контролируемое по дозе и времени введение специфического аллергена в организм больного. Предполагают, что дополнительная экспозиция к аллергену обеспечивает продукцию антител IgG и IgA, блокирующих аллерген и тем самым препятствующих его взаимодействию с IgE.

Острота проявления аллергической реакции зависит от дозы и способа проникновения аллергена в организм. Если аллерген по тем или иным причинам поступает в организм систематически, то происходит массивная активация тучных клеток цитотфильным IgE и в том числе клеток, которые локализованы в соединительной ткани в непосредственной связи с кровеносными сосудами. Рано или поздно наступает момент, когда уровень сенсibilизации организма достигает определенного предела. В этих условиях

внутривенное проникновение аллергена вызовет острую системную реакцию, получившую название анафилактический шок. Эта реакция сопровождается увеличением проницаемости сосудов, приводящим к катастрофическому падению кровяного давления, бронхоспазмом, первоначальным возбуждением и последующим угнетением центральной нервной системы. Смерть может наступить в результате паралича дыхательного центра.

### **3. Гиперчувствительность замедленного типа.**

Гиперчувствительность замедленного типа – есть результат работы антигенспецифических CD4 Т-клеток воспаления.

Прототипом данной формы реагирования является туберкулиновая проба, до сих пор используемая в клинике инфекционных заболеваний. Выделяют несколько этапов, приводящих к проявлению реакции:

1. Первичное внедрение антигена в организм приводит к накоплению специфических CD4 Т-клеток воспаления.

2. При повторном подкожном проникновении антигена происходит его захват регионально локализованными тканевыми макрофагами. Эти антигенпрезентирующие клетки выводят фрагменты антигена в комплексе с молекулами II класса МНС на свою поверхность.

3. Предсуществующие антигенспецифические CD4 Т-клетки взаимодействуют с иммуногенным комплексом на поверхности макрофага. После эти клетки начинают секрецию целого набора цитокинов: фактора, подавляющего миграцию макрофагов, макрофагального хемотаксического фактора, интерферонов, интерлейкина-3, ФНО-β, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

4. Секретируемые цитокины обеспечивают собственно реакцию воспаления, и, как следствие, ее визуальное проявление.

За 24 – 48 часов все эти процессы завершаются формированием воспалительного очага.

### **4. Аутоиммунитет.**

Существует еще большая группа так называемых аутоиммунных болезней, причина которых – появление в организме антител к собственным клеткам.

В организме человека присутствует ряд тканей, несущих метку «чужой». Это хрусталик глаза, сперма, ткань щитовидной железы. От остального организма, а, следовательно, и от «глаз» иммунной системы они тщательно укрыты за барьерами. При повреждении этих барьеров иммунная система начинает свою работу. В результате возникает аутоиммунная реакция.

В основе аутоиммунных заболеваний лежит активность аутоантител или аутореактивных Т-клеток. Собственно повреждение тканей есть результат либо прямой атаки антител и Т-лимфоцитов на клетки, несущие соответствующие аутоантигены, либо патогенного действия иммунных комплексов, а также клеточных и гуморальных участников воспалительного процесса.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) поражают от 5% до 7 % человеческой популяции. К настоящему времени известно более 80 различных АИЗ. Они делятся на две большие группы: органоспецифические и системные.

Известные аутоиммунные патологические расстройства можно классифицировать по основному механизму иммунологических процессов, включенных в их развитие:

- 1) группа заболеваний, обусловленная антителами к антигенам собственных клеток или межклеточного матрикса;
- 2) заболевания, вызванные патогенным действием иммунных комплексов – аутоантител, с антигенами организма;
- 3) заболевания, причиной которых являются аутоантиген-специфические Т-клетки.

Все аутоиммунные расстройства включают воспалительный процесс как один из ведущих патогенетических факторов. Клеточные и молекулярные участники воспалительного процесса аналогичны тем, которые сопровождают и другие формы иммунной реактивности.

Литература основная: 1,2, 3.

Литература дополнительная: 6,9,19.

## **Лекция № 7. Трансплантационный иммунитет (2 часа).**

План:

1. История развития трансплантологии.
2. Иммунные механизмы отторжения. Иммунодепрессия.
3. Иммунологическая толерантность.
4. Типирование тканей для трансплантации органов.
5. Заготовка, методы консервирования и сроки хранения трансплантатов.
6. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плод».

### **1. История развития трансплантологии.**

*Трансплантология* – область биологии и медицины, изучающая проблемы трансплантации, разрабатывающая методы консервирования органов и тканей, создания и применения искусственных органов.

В самом названии феномена – *трансплантационный иммунитет*, скрыты как иммунологическая природа явления, так и объект действия иммунных механизмов – трансплантируемый материал. Включение таких механизмов в реализацию этого феномена определяет наличие антигенных различий между трансплантатом и хозяином, воспринявшим данный трансплантат.

Участие иммунной системы в отторжении чужеродной ткани впервые были проведены П. Медавара в 1945 г. При пересадке кожного лоскута от одного кролика к другому им были обнаружены антитела у реципиента, специфичные к антигенам донора. Эти первые наблюдения явились отправной точкой для формирования экспериментально- практического направления исследований - трансплантационной иммунологии.

Пересадка органов и тканей воплощает извечное стремление людей научиться «ремонттировать» человеческий организм.

Над проблемой трансплантации органов и пересадки тканей работали многие русские ученые, достигшие больших результатов. Н.И. Пирогов первым

применил эфирный наркоз. Н. Штраух и Н. Фейгин установили возможность трансплантации роговицы. В. Антоневиц работал по пересадке зубов. К.М. Сапежко работал по трансплантации слизистой оболочки. Ю. Вороной произвел первую в мире трансплантацию почки. В. Шумаков проводил операции по трансплантации сердца. Г. Фальковский и А. Покровский исследовали способы сохранения органов. С. Воронов провел пересадку семенников животных человеку. С. Брюхоненко создал первый в мире аппарат искусственного кровообращения. В. Демихов провел операции по пересадке мозга и т.д.

Современная трансплантология включает клинический и экспериментальный разделы. Задачи экспериментальной части сводятся к изучению механизмов тканевой совместимости, а клинической – к практическому приложению данных эксперимента в клинике по трансплантации органов и тканей. Кроме того, эти разделы разрабатывают методы консервирования органов и тканей, а также создания и применения искусственных органов. В настоящее время важное значение приобрели установление достоверных критериев, позволяющих определять степень жизнеспособности трансплантата, профилактика и подавление реакции биологической несовместимости тканей, лечение иммунодепрессивных состояний.

## **2. Иммунные механизмы отторжения. Иммунодепрессия.**

Основные закономерности отторжения чужеродной ткани были выявлены при трансплантации кожных лоскутов между инбредными линиями мышей. При первичной пересадке аллотрансплантата в первые два дня устанавливается общее кровообращение между трансплантатом и реципиентом, края пересаженной кожи срастаются с кожей хозяина. Внешне в течение 4 – 5 дней трансплантат кажется прижившимся. Однако именно в этот внешне благополучный период формируются эффекторный механизмы отторжения. К 6 – 7 дню наблюдается отечность трансплантата, прекращается его кровоснабжение, развиваются геморрагии. В зоне локализации трансплантата скапливаются клетки воспалительной реакции, среди которых доминируют лимфоциты. Начинается процесс деструкции трансплантата. К 10 – 11 дню трансплантат погибает, а его пересадка на исходного донора не приводит к восстановлению жизнеспособности.

При повторной пересадке трансплантата от того же донора реакция отторжения развивается приблизительно в два раза быстрее – за 6 – 8 дней.

Основными провоцирующими отторжение факторами являются молекулы (антигены) МНС. Однако при условии полной идентичности по МНС между донором трансплантата и реципиентом, но различиях по другим антигенам (так называемым минорным антигенам гистосовместимости) реакция все – таки развивается, хотя носит хронический характер.

Кроме того, в отторжении участвуют Т – клетки, и основными эффекторами являются цитотоксические CD8 Т – клетки и CD 4 Т- клетки воспаления. Последние привлекают в зону отторжения трансплантата клетки воспаления и в первую очередь макрофаги. Распознавание трансплантационных

антигенов происходит либо непосредственно на клетках трансплантата, либо в ближайшей (региональной) лимфоидной ткани, куда поступает отрывающийся от клеточной поверхности антиген.

Особое место в отторжении трансплантата играют антитела, которые по тем или иным причинам преобладают в организме реципиента. Такие антитела, взаимодействуя с антигенами эндотелия сосудов, пронизывающих трансплантат, инициируют систему комплемента и каскад реакций, приводящих к закупорке сосудов.

На сегодняшний день различают три вида отторжения трансплантата – раннее, позднее и гипериммунное.

*Раннее отторжение* обусловлено клеточной формой иммунного ответа, которая вызывает разрушение пересаженного органа в течение нескольких дней, хотя иногда процесс затягивается на несколько месяцев. Затормозить раннее отторжение можно с помощью иммуносупрессоров.

*Позднее отторжение*, как правило, наблюдается у реципиентов с иммунодефицитом, когда события развиваются по сценарию «трансплантат против хозяина». В этом случае в патологический процесс вовлекается эндотелий сосудов (раннее отторжение его не затрагивает). Клетки эндотелия начинают интенсивно пролиферировать, просвет сосудов сужается, а в результате – ишемия и некроз трансплантата.

*Гипериммунное отторжение* проявляется в тех случаях, когда антигены трансплантата раньше уже попадали в организм реципиента (при переливании крови или предыдущей трансплантации). Реакция, опосредованная гуморально, развивается очень бурно, в течение нескольких часов (а иногда минут). В результате наступает тромбоз мелких сосудов, инфаркт трансплантата, лизис клеток на границе «трансплантат-хозяин». Этот процесс необратим.

Для подавления реакции отторжения применяют *иммунодепрессию*, которая заключается в снижении или подавлении (депрессии) иммунологической реакции реципиента на чужеродные антигены. Этого можно добиться, например, воспрепятствовав действию интерлейкина-2 – вещества, выделяемого Т-хелперными клетками, когда они активируются в ходе встречи с чужеродными антигенами. Интерлейкин-2 действует как сигнал к размножению самих Т-хелперных клеток, а они, в свою очередь, стимулируют выработку антител В-клетками иммунной системы.

Среди многих химических соединений, обладающих мощным иммунодепрессивным действием, особенно широкое применение при пересадке органов нашли азатиоприн, циклоспорин и глюкокортикоиды. Азатиоприн, по видимому, блокирует обмен веществ в клетках, участвующих в реакции отторжения, равно как и во многих других делящихся клетках (в том числе в клетках костного мозга), действуя, по всей вероятности, на клеточное ядро и содержащуюся в нем ДНК. В результате снижается способность Т-хелперных и других лимфоидных клеток к пролиферации. Глюкокортикоиды – стероидные гормоны надпочечников или сходные с ними синтетические вещества – оказывают мощное, но не специфическое противовоспалительное действие и тоже угнетают опосредованные клетками иммунные реакции.

Сильным иммунодепрессивным средством является циклоспорин, который довольно избирательно воздействует на Т-хелперные клетки, препятствуя их реакции на интерлейкин-2. В отличие от азатиоприна он не оказывает токсического эффекта на костный мозг, т.е. не нарушает кроветворения, однако повреждает почки.

Подавляют процесс отторжения и биологические факторы, влияющие на Т-клетки; к ним относятся антилимфоцитарный глобулин и анти-Т-клеточные моноклональные антитела.

Ввиду выраженного токсического побочного действия иммунодепрессантов их обычно применяют в том или ином сочетании, что позволяет снизить дозу каждого из препаратов, а тем самым и его нежелательный эффект.

К сожалению, прямое действие многих иммунодепрессивных средств недостаточно специфично: они не только угнетают реакцию отторжения, но и нарушают защитные реакции организма против других чужеродных антигенов, бактериальных и вирусных. Поэтому человек, получающий подобные препараты, оказывается беззащитным перед различными инфекциями.

Другие методы подавления реакции отторжения – это рентгеновское облучение всего тела реципиента, его крови или места пересадки органа; удаление селезенки или тимуса; вымывание лимфоцитов из главного лимфатического протока. Из-за неэффективности или вызываемых осложнений эти методы практически не применяются. Однако избирательное рентгеновское облучение лимфоидных органов доказало свою эффективность на лабораторных животных и в некоторых случаях используется при пересадке органов у человека. Вероятность отторжения аллотрансплантата уменьшает также переливание крови, особенно при использовании цельной крови того же донора, от которого берется орган.

### **3. Иммунологическая толерантность.**

Иммунологическая толерантность – это явление, обратное по своей природе иммунологической реактивности. Она была открыта П. Медавара и его сотрудниками в 1953 г. Это открытие позволило М. Бернету определить иммунитет как способ дифференцировки всего «своего» от всего «чужого», а изучение механизмов индуцируемой толерантности и механизмов неотвечаемости к собственным антигенам слилось в единое направление исследований.

При этом стало понятным участие тимуса в отборе и уничтожении антигенспецифических клеточных клонов, способных реагировать с собственными антигенами. Кроме того, стало понятным и другое: в тех случаях, когда тканевые антигены не могут проникнуть в тимус и инициировать отбор «запрещенных» клонов, происходит дополнительный отрицательный отбор клонов на периферии. В этой последней ситуации потенциально аутореактивные клоны переходят в состояние анергии. Подобные же процессы происходят и при индуцируемой толерантности, когда иммунная система начинает воспринимать чужеродный антиген как свой собственный.

В развитии индуцируемой толерантности участвуют как Т-, так и В-лимфоциты, а также антигенпрезентирующие клетки, в том числе макрофаги. Роль макрофагов в создании толерантности особенно наглядна. Неспособность этих клеток поглощать антиген и перерабатывать его в иммуногенную форму является одним из наиболее существенных событий в создании индуцируемой толерантности. Бесспорно участие в процессе формирования толерантности Т-супрессоров.

В целом толерантность как антипод иммунной реактивности является одним из способов сохранения индивидуальной, клеточной целостности организма. При нарушении механизмов толерантности развивается аутоиммунное поражение.

#### **4. Типирование тканей для трансплантации органов.**

Практический успех трансплантации зависит от правильного подбора пар донор – реципиент по антигенам гистосовместимости, эффективного применения иммуносупрессорных препаратов, успешной профессиональной работы хирурга.

Зная о типах тканей, врачи могут отбирать доноров, чьи органы будут отторгнуты с меньшей вероятностью. Группа антигеновых маркеров на клетках, называемая HLA – комплексом. Шансы на совместимость органа пересаживаемого от родителя к ребенку составляет 50%. Когда органы пересаживаются между братьями и сестрами, вероятность, что антигены окажутся в основной массе одинаковыми, составляет 25%. Трансплантации между HLA-совместимыми братьями и сестрами или родителями и детьми дает результаты столь же хорошие, как и при пересадке между однойцовыми близнецами, то есть 100%.

Поскольку однойцовые близнецы – точное подобие друг друга, они обладают природной (генетической) толерантностью, и при пересадке органов одного из них другому отторжение отсутствует. Поэтому один из подходов к подавлению реакции отторжения заключается в создании у реципиента приобретенной толерантности, т.е. длительного состояния ареактивности по отношению к трансплантируемому органу. Известно, что искусственную толерантность у животных можно создать путем подсадки чужеродной ткани на ранних стадиях их эмбрионального развития. Когда позднее такому животному пересаживают ту же ткань, она уже воспринимается как чужая и отторжения не возникает. Искусственная толерантность оказывается специфичной по отношению к той ткани донора, которая использовалась для воспроизведения этого состояния. В настоящее время выяснилось также, что приобретенную толерантность можно создать даже у взрослых животных. Не исключено, что такого рода подходы удастся применить к человеку.

К сожалению, никогда не будет хватать живых доноров, чтобы обеспечить требуемое число трансплантатов, и поэтому необходимо полагаться на не связанных родственными узлами доноров, недавно умерших, обычно в результате несчастного случая. Именно здесь применяется технология типирования тканей. Когда человек попадает в число нуждающихся в трансплантате, составляется карта типов его тканей, и данные заносятся в

общенациональный компьютер, который так же получает информацию о текущих возможностях получения донорских органов. Существует четыре основные подгруппы типов тканей – А, В, С, D. Совместимость во всех четырех дает наилучшие шансы на успех, но на практике обычно бывает достаточно сравнить как можно точнее HLA –группы А, В, С. Кроме соответствия тканей так же важно, чтобы донор и реципиент имели одинаковые группы крови и резус-фактор. Даже максимально возможное сходство по МНС между донором и реципиентом не исключает значительных различий по минорным антигенам гистосовместимости.

Если донор выбран не национальным компьютером, то ответственность за идентификацию подходящего органа и подтверждение возлагается на хирурга, который занимается данным пациентом. После смерти донора необходимо, связаться с родственниками и получить разрешение на взятие органов. Донорами обычно бывают:

- здоровые люди, погибшие в результате несчастных случаев, получив серьезные травмы головы;
- люди, умершие от внезапного кровоизлияния в мозг;
- люди, скончавшиеся от остановки сердца или дыхания.

Люди, умершие от инфекции, рака, высокого кровяного давления или заболевания почек, обычно не годятся в качестве доноров. Существуют также и определенные возрастные пределы – для сердца, легких, печени. Эти органы не подходят, если предполагаемому донору больше 50 лет. Почки можно брать у доноров до 70 лет, если они у них ни разу не болели. Доноры должны проверяться на ВИЧ и гепатит В. Роговица может быть использована почти от любого человека при условии, что его глаза были здоровыми.

Несмотря на эти ограничения, пересадка органов с достаточно высоким процентом успешных операций стала обычной, хотя и трудной лечебной процедурой.

## **5. Заготовка, методы консервирования и сроки хранения трансплантатов.**

Заготовка трансплантатов осуществляется в судебных медицинских моргах или других медицинских учреждениях. Изъятие органов производят в первые 20 – 30 минут после констатации смерти донора, а тканей – в первые 2 – 24 часа.

Трансплантаты, взятые от доноров, консервируют в специальных средах при определенных температурных условиях:

- в жидких солевых средах или в других жидкостях без питательных веществ;
- в газообразных (углекислота);
- в твердых (стерильный парафин, пластмассы).

Наиболее часто применяют консервирование охлаждением до температуры 0 – 4 °С. Замораживание до -25 – 30 °С, которое может быть быстрым и глубоким до -70- 96°С, или сверхбыстрым до -183 – 196°С.

После консервирования органов и тканей проводят их закатку в стерильные сосуды, что дает возможность для их транспортировки в лечебные учреждения.

Срок хранения органов и тканей зависит от свойств консервируемого трансплантата и способа консервирования. Такие органы, как почка сохраняются не более 36 часов, сердце – 5 часов, печень – 20 часов. В стерильном парафине срок хранения составляет 1 – 4 месяца, в некоторых жидких средах от 20 суток до 1 года.

## **6. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плод».**

Особой формой успешной «трансплантации», осуществляемой самой природой, является плод, развивающийся в организме беременной женщины. Действительно, зародыш представляет собой гетерозиготный организм, включающий антигены как матери, так и отца, и по этой причине иммунная система матери реагирует на мужские антигены. Однако никакого иммунологического конфликта не происходит, и в условиях нормы беременность длится отведенное ей время. Одно из объяснений кажущегося парадокса состоит в представлении о барьерной функции плаценты. Трофобластические клетки, образующие внешний слой плаценты и контактирующие с тканями матери, лишены антигенов гистосовместимости и в силу этого не могут служить мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов или антител. Вторым фактором, который может защищать эмбрион от иммунологической атаки со стороны матери, является  $\alpha$ -фетопротеин. Хорошо известна ярко выраженная иммуносупрессивная активность этой фетальной формы альбумина. В ситуации возможного проникновения лимфоцитов матери в кровотоки зародыша  $\alpha$ -фетопротеин блокирует иммунологическую активность сенсibilизированных лимфоцитов.

Литература основная: 1,2, 3.

Литература дополнительная: 5,8,16,17,18.

## **Лекция № 8. Иммунитет к опухолям (2 часа).**

План:

1. Опухоли и особенности их строения.
2. Классификация опухолей.
3. Теории развития опухолей.
4. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.
5. Некоторые подходы к разработке способов иммунотерапии злокачественных опухолей.

### **1. Опухоли и особенности их строения.**

Опухоли, бластомы, новообразования (neoplasma) – синонимы названий одного и того же патологического процесса, болезни, которую называют опухолевой.

*Опухоль* представляет собой патологический процесс, основным проявлением которого служит местное разрастание тканей.

Опухоль развивается из тканей организма. Сначала образуется опухолевой зачаток, а затем и опухоль, безграничный рост которой происходит путем кариокинетического и прямого (амитотического) деления клеток. При этом наряду с нормальной картиной деления клеток часто наблюдаются патологические фигуры кариокинеза. Во многих опухолях возникают клетки с уродливыми, часто огромными ядрами и многоядерные клетки.

Строение опухолей очень разнообразное, но в общем опухоль в той или иной степени напоминает исходную ткань, из которой она произошла. В каждой опухоли можно различить *паренхиму*, т.е. собственную, специфическую ткань опухоли, и соединительно-тканную *строму*, содержащую сосуды и нервы. В некоторых опухолях стромы очень мало, в других, наоборот, она развита хорошо, и тогда ткань опухоли по структуре напоминает паренхиматозный орган.

Клетки тканей, превратившиеся в опухолевые, приобретают иные свойства, изменяется их строение, они теряют способность дифференцироваться, созревать и уже не могут превратиться в нормальные клетки. В этом заключается их отличие от разрастания клеток и увеличения тканей при воспалении, гиперплазии и других патологических процессах, когда образование опухоли происходит за счет скопления неизменных и обычно разнообразных по происхождению клеток. Изменения свойств клеток в опухоли определяют термином «атипизм». Различают тканевый и клеточный атипизм.

*Тканевый атипизм* проявляется в неправильном соотношении структурных элементов опухоли. Любая ткань каждого нормального органа имеет определенную структуру: железы построены из долек, от каждой дольки отходят железистые протоки, соединяющиеся друг с другом и образующие общий выводной проток; мышцы построены из групп волокон, идущих в определенном направлении и объединенных в мышечные пучки, соединяющиеся с сухожилиями и т.д. Только при такой четкой структуре органов обеспечивается нормальная их функция.

В опухолях такой четкой структуры нет. Опухоль может быть построена из железистых долек разнообразной величины и формы, протоки могут быть соединены друг с другом и ткань не образует железистого комплекса, подобно нормальной железе. Такие нарушения комплексного строения тканей называются *дискомплексацией*.

*Клеточный атипизм* касается клеток паренхимы опухоли и проявляется в изменении размеров и формы клеток, особенно их ядер. Опухолевые клетки теряют дифференцировку, свойственную зрелым тканям, они как бы возвращаются к более ранним ступеням развития, приобретают многие свойства, характерные для эмбриональных тканей (быстрый, безудержный рост и деление). Чем меньше выражена дифференцировка опухолевых клеток, тем более незрелая ткань опухоли, тем больше разнообразие ее клеток и быстрее рост. Это свойство опухоли как бы возвращаться в неорганизованное

состояние, теряя способность к дифференцировке и становиться атипичным носит название *анаплазии*.

Рост опухоли начинается из опухолевого зачатка и происходит за счет размножения клеток опухоли (так называемый рост опухоли из себя). Одни опухоли растут центральным, экспансивным ростом, другие – инфильтрующим.

*Экспансивный рост* характеризуется тем, что опухоль растет в виде узла, все время увеличивающегося и отодвигающего соседние ткани. Опухолевые клетки не врастают в соседние ткани, а только отодвигают и сдавливают их. Такой рост свойственен большинству зрелых опухолей и характеризует доброкачественность опухоли. Нередко вокруг опухоли в результате атрофии оттесняемой ткани и иногда реактивного воспаления образуется фиброзная капсула, и такую опухоль очень легко удалить, так как ее границы бывают четко видны.

*Инфильтрующий рост* характеризуется врастанием тяжелой клеток опухоли в соседние ткани. Клетки такой опухоли врастают в тканевые щели, лимфатические и кровеносные капилляры. Распространяясь тяжами по соседним тканям, опухоль не только сдавливает и оттесняет их, но и разрушает. Такой рост свойственен незрелым опухолям и характеризует их злокачественность.

Иногда рост опухоли может начаться одновременно в разных местах. Некоторые опухоли представляют собой системное поражение, например, при одновременном развитии во многих лимфатических узлах.

Узлы опухоли могут иметь разнообразный вид. Опухоли, инфильтрующие ткани, могут распространяться по поверхности тканей (экзофитный рост) или прорасти в глубь пораженного очага (эндофитный рост).

Быстрота роста опухолей разнообразна и зависит от характера новообразования. Зрелые, доброкачественные опухоли обычно растут медленно. Их развитие можно наблюдать годами. Злокачественные опухоли обычно растут быстро, неравномерно.

В опухолях очень часто развиваются дистрофические и некротические процессы с последующим распадом опухолей и образованием в них полостей, кист, а на поверхности органов, на коже слизистых оболочек – язв.

Образование некрозов особенно характерно для быстрорастущих злокачественных опухолей. У таких опухолей развитие стромы обычно отстает от роста ее паренхимы; это приводит к нарушению кровообращения и питания опухоли, что является причиной возникновения дистрофии и некрозов.

Еще одной особенностью злокачественных опухолей является способность давать переносы, *метастазы*, что ведет к образованию вторичных, дочерних узлов опухоли. При удалении метастазы рецидивируют и вызывают значительные повреждения тканей и органов.

Измененный обмен веществ в опухолях вызывает нарушение обмена всего организма. Усиленный обмен в опухолях приводит к недостатку белков в других тканях, резкому похуданию и истощению больного, которое принято называть *раковой кахексией*. Развитие кахексии обычно связано с тяжелой

интоксикацией, которую вызывают продукты неполного расщепления белков и углеводов, поступающие в общий кровоток из тканей опухоли. Нарушение белкового обмена в опухолях может вызвать появление в тканях организма, крови и моче новых, не свойственных ему белков.

## 2. Классификация опухолей.

Классификация опухолей основывается на их происхождении из тех или иных тканей (эпителиальной, соединительной, мышечной, нервной и др.). В каждой группе различают доброкачественные и злокачественные формы.

К доброкачественным относятся такие опухоли, которые состоят из зрелой ткани с нерезко выраженной анаплазией, обладающие экспансивным ростом, растущие медленно, не образующие метастазов и рецидивов и не вызывающие общего истощения организма.

Злокачественные опухоли состоят из незрелых клеток с резко выраженной анаплазией, растут быстро, инфильтруя и, разрушая органы, дают метастазы и рецидивы и вызывают кахексию.

Одной из важных сторон классификации является номенклатура опухолей, в которой отражено их тканевое происхождение. К названию ткани, из которой возникла опухоль, прибавляют суффикс «ома» (с греч.- опухоль). Так, например, опухоль из сосудистой ткани называется *ангиомой*, из костной – *остеомой*, из мышечной – *миомой*. Иногда к названию ткани добавляют слово «бластома».

Для всех злокачественных новообразований из эпителиальных тканей применяют термин «рак» (cancer, carcinoma). Вероятно в связи с тем, что первые наблюдения древних врачей относились к раку молочной железы или кожи, прорастая в окружающей ткани тяжами, напоминает клешни рака. Для обозначения злокачественных опухолей, развивающихся из всех видов соединительной ткани, применяется термин «саркома» (sarcoma).

В ниже приведенной таблице перечислены только наиболее часто встречающиеся опухоли. В официально принятую Международным союзом против рака «морфологическую (научно-практическую) классификацию опухолей человека» включено значительно больше названий опухолей.

Морфологическая классификация опухолей

Опухоли доброкачественные	Опухоли злокачественные
1. Эпителиальные	
Аденома	Аденокарцинома
Папиллома	Папиллярная аденокарцинома
	Эпидермоидный (плоскоклеточный) рак
	Слизистый (коллоидный) рак
	Медуллярный (мозговидный) рак
	Скирр (фиброзный рак)
	Солидный рак
2. Соединительно-тканые	
Фиброма	Саркома (по степени зрелости: фибросаркома, веретенчатая саркома, круглоклеточная саркома, полиморфноклеточная саркома)

Липома	Липобластическая саркома
Хондрома	Хондросаркома
Остеома	Остеосаркома
Ангиома	Ангиосаркома
Из кроветворной (миелоидной) и лимфоидной тканей	
Ретикулозы и миелозы реактивные	Лейкозы
	Лимфосаркома
	Лимфогранулематоз
3. Мышечные	
Лейомиома (из гладких мышц)	Лейомиосаркома
Рабдомиома (из поперечно-полосатых мышц)	Рабдомиосаркома
4. Неврогенные	
Нейрофиброма	Нейрофибросаркома
Невринома	Злокачественная невринома
Ганглионеврома	Ганглионейробластома
Меланома	Меланобластома (меланома злокачественная)

### 3. Теории развития опухолей.

За время существования онкологии как науки возникло немало различных теорий, объясняющих развитие опухолей. Их можно свести к пяти основным группам.

1. *Вирусная теория* происхождения опухолей объясняет существованием особых возбудителей опухолей вирусной природы. Основными фактами, подтверждающими эту теорию, являются выделения вирусов из саркомы Роуса, папиллома Шопа, обнаружение при помощи электронной микроскопии особых вирусоподобных телец в опухолевых клетках (А.Д. Тимофеевский) и данных о наличии ракового антигена (Л.А. Зильбер). Однако ни одно из положений сторонников этой теории пока не может считаться абсолютно доказанным.

2. *Химическая теория* объясняет возникновение опухолей воздействием на организм различного рода экзогенных или эндогенных канцерогенных химических веществ. Эта теория имеет достаточное число клинических и экспериментальных доказательств, однако не объясняет происхождение далеко не всех опухолей.

3. *Теория раздражения*, впервые выдвинутая в конце 17-го века Вирховом, объясняет развитие опухолей как следствие раздражения тканей и нарушения регенераторных процессов. Эта теория подтверждается данными канцерогенности ионизирующей радиации, ультрафиолетового излучения, тепла, холода, механических повреждений. Однако убедительно ответить на вопросы, почему процессы регенерации переходят в опухолевый рост, каким образом раздражение вызывает развитие опухоли, эта теория не может.

4. *Теория смещения эмбриональных зачатков* была сформулирована немецким ученым Конгеймом. Согласно этой теории, опухоли возникают в местах, где имеются нарушения структуры тканей врожденного характера, связанные с патологией эмбрионального развития. Приверженцы этой теории считают, что различные канцерогенные факторы играют стимулирующую роль

для развития опухолей из таких подготовленных с момента рождения участков. Клинические и патологоанатомические данные выявляют много фактов, подтверждающих эту теорию. Однако экспериментальные данные убедительно показывают, что опухоли могут развиваться вне связи с неправильностями зародышевого развития.

5. *Полиэтиологическая теория* основывается на предположении о многообразии причинных факторов, которые могут повести к развитию опухолей. Эта теория допускает возможность канцерогенного воздействия химических экзогенных и эндогенных факторов, физических факторов, вирусов, развития опухолей вследствие неправильного эмбрионального развития тканей, нарушения регенерации и т.д.

Каждая из этих теорий может объяснить возникновение многих опухолей, но ни одна не охватывает всего многообразия развития опухолей с их особенностями роста и причинами, способствующими их развитию.

В последние годы проведены исследования, несколько разъясняющие процесс превращения клеток и тканей в злокачественные. Экспериментально показано, что канцерогенное вещество, проникая в клетку, локализуется в ее протоплазме и вступает в связь с белковыми молекулами. Образуется измененный так называемый «раковый белок», относящийся к нуклеопротеидам. Этот белок является фактором злокачественности, делающим клетку отличной от других. Под влиянием канцерогенного вещества (или вируса) изменяется наследственное вещество клетки. Однако этого недостаточно для развития опухоли. Чтобы такие «злокачественные клетки» дали образование опухоли, нужна активация их размножения и роста. Активация этих клеток, вызывающая их быстрое деление и развитие опухоли, может быть вызвана различными факторами, стимулирующими деление клеток.

Особую роль играют два фактора:

1) первичной индукции, вызывающей злокачественное преобразование клеточного белка;

2) активации, вызываемой неспецифичным воздействием и ведущей к размножению злокачественных клеток.

#### **4. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.**

Раковая болезнь – не одно определенное заболевание, этим понятием объединяют большую группу злокачественных опухолей, которые отличаются друг от друга местом возникновения, скоростью развития, клиническими признаками и рядом других особенностей. Но у всех злокачественных образований есть общие признаки, и один из них – это появление в опухолевых клетках специфических антигенов, отсутствующих в нормальных тканях организма.

Самой важной особенностью опухолевых клеток является их автономность – независимость темпов размножения и других проявлений их жизнедеятельности от внешних воздействий, изменение и регулировка жизнедеятельности нормальных клеток.

Отличительным признаком многих особенно злокачественных опухолей является анаплазия ткани, возвращение ее к более примитивному типу. Различают морфологическую анаплазию, т.е. утрата опухолевой тканью особенностей, характерных для дифференцировки тканей. Функциональная анаплазия – частичная или полная утрата опухолевой тканью способности выполнять специфические функции, характерные для нормальной ткани: секреторные, сократительные и т.д. Биохимическая анаплазия проявляется в исчезновении из опухолевых клеток части или всех специфических факторов характерных для нормальных клеток. Иммунологическая анаплазия проявляется в исчезновении из опухолевых клеток ряда антигенов, типичных для нормальных клеток. В ряде случаев опухолевые клетки приобретают способность подавлять иммунный ответ и тем самым «ускользнуть» из под контроля со стороны иммунной системы.

В начале 60-х годов М.Ф. Бернет выдвинул концепцию иммунологического надзора, по которой иммунная система конкретного индивидуума срабатывает всегда, когда сталкивается с признаками генетически чужеродной информации.

Среди иммунологических факторов, принимающих участие в защите организма от неоплазм, доминирующая роль принадлежит клеточной форме защиты. Наиболее активными клетками в разрушении опухоли являются CD8 *T-клетки* и *T-хелперы*. Если CD8 T-клетки выполняют прямую киллерную функцию, то T-хелперы способствуют ее успешной реализации. Помощь со стороны T-хелперов осуществляется через секретируемые цитокины. Среди них наибольшую роль играет интерферон, который стимулирует макрофаги и увеличивает активность НК клеток.

Участие клеток *B-системы* в противоопухолевом иммунитете может проявляться несколькими способами: 1) разрушением опухолевых клеток антителами, фиксирующими комплемент, 2) накоплением НК-клеток, имеющих на своей поверхности цитотоксические антитела.

Другим типом клеток, осуществляющих иммунологический надзор и участвующих в уничтожении трансформированных клеток, являются *натуральные киллеры* (НК). Они относятся к лимфоидным клеткам, но при этом лишены маркеров T- и B- лимфоцитов. Несмотря на то, что НК морфологически напоминают лимфоциты или лимфобласты, их гистогенетическая связь с T-или B-лимфоцитами не установлена. Вероятно, НК относятся к самостоятельной линии дифференцировки, хотя на самых ранних этапах развития у них имеется общий с лимфоцитами предшественник. В отличие от лимфоцитов, НК не имеют антигенраспознающих рецепторов, не увеличиваются количественно после взаимодействия с чужеродным антигеном и не способны к формированию иммунологической памяти. При этом их активность повышается под влиянием цитокинов T-клеток.

В опытах *in vitro* установлено, что макрофаги, активированные цитокинами T-клеток, оказывают определенное противоопухолевое действие. Оно может быть связано как с явлением прямого фагоцитоза опухолевых

клеток, так и с процессом, опосредованным ФНО- $\alpha$ , секретлируемым фагоцитирующими мононуклеарами.

В основе преодоления опухолевыми клетками иммунологического надзора лежат явления, связанные, с одной стороны, с нарушением в работе иммунной системы (врожденные и приобретенные иммунодефициты, возрастное снижение иммунной реактивности), а с другой – с наличием у злокачественно перерожденных клеток механизмов, блокирующих успешное проявление иммунной реактивности.

Представление о противоопухолевом иммунитете в последние годы меняется и от общепринятой теории Т – клеточного надзора приближается к концепции, согласно которой естественный и адаптивный иммунитет защищает против разных опухолей, как это происходит, например, при внедрении болезнетворных микробов.

### **5. Некоторые подходы к разработке способов иммунотерапии злокачественных опухолей.**

Один из способов иммунотерапии злокачественного роста основан на принципе специфической стимуляции иммунной системы. В эксперименте иммунизация животных убитыми опухолевыми клетками создает специфическую защиту от живых трансплантируемых клеток.

Другой прием создания противоопухолевой защиты основан на неспецифической стимуляции иммунного ответа широким набором агентов. Одним из наиболее изученных препаратов этой группы является туберкулезная вакцина БЦЖ. Ведение вакцины внутрь опухоли приводит к заметному подавлению опухолевого роста или даже к полной регрессии новообразования.

Понимание молекулярных механизмов распознавания антигена привело к разработке приемов иммунотерапии, основанных на повышении иммуногенности опухолевых антигенов. Также разрабатываются другие подходы к иммунотерапии, использующие моноклональные антитела, конъюгированные с фармакологическими перпаратами.

#### *Профилактика злокачественных опухолей*

Выделяют три этапа профилактических мер:

1. Предупреждение развития избыточных клеточных пролифераз, которые чаще проявляются на фоне хронического воспалительного процесса или гормональных гиперплазий. Необходимо проводить широкие оздоровительные мероприятия, направленные на устранение вредных факторов среды.
2. Своевременное выявление и адекватное лечение уже возникающих пребластоматозных состояний.
3. Предупреждение прогрессирования уже возникшей злокачественной опухоли путем своевременного применения рациональных методов лечения.

Литература основная: 1,2, 3.

Литература дополнительная: 10,11,13.

### **3.6 МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ВЫПОЛНЕНИЮ ПРАКТИЧЕСКИХ РАБОТ**

Практические работы по каждому модулю, приведенному в технологической карте учебного курса, выполняются согласно «Руководству к практическим занятиям по иммунологии» Е.Г. Воронковой, Е.Г. Воронкова (2005). Каждая работа включает теоретические вопросы для ознакомления с темой, материалы и оборудование для выполнения практической работы, контрольное тестирование.

Результаты выполнения практических заданий заносятся в тетрадь для практических работ, рисунки и схемы студент выполняет аккуратно, карандашом, при необходимости получает консультацию преподавателя. Тетрадь по иммунологии является итоговым документом практических занятий.

Пропущенное занятие должно быть отработано. При отработке студент полностью сдает теоретический материал по соответствующей теме, проводит практическую работу и защищает ее.

#### **Занятие №1. Историческое развитие теории иммунитета (2 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. Вклад Э. Дженнера в истории развития иммунологии.
2. Значение работ Луи Пастера.
3. Первый период развития иммунологии.
4. Инструктивные и селективные теории иммунитета.
5. Клеточная теория иммунитета И.И. Мечникова.
6. Гуморальная теория иммунитета П. Эрлиха.
7. Клонально-селекционная теория иммунитета М.Ф. Бернета.
7. Развитие иммунологии на современном этапе.

Литература: 1,2,3,4,13.

#### **Занятие №2-3. Антигены и антитела. Теоретическое и практическое значение (4 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. Классификация антигенов.
2. Структура антигенов HLA.
3. Характеристика пяти классов иммуноглобулинов.
4. Механизмы иммунных реакций.

Литература: 1,2,3,4,,6,7,12,13.

#### **Занятие № 4. Характеристика гетерогенных популяций Т- и В-лимфоцитов. Антиинфекционный иммунитет (2 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. Лимфоцит – основная структурная и функциональная единица иммунной системы.
2. Характеристика различных форм лимфоцитов.
3. Функции лимфоцитов.

4. Общая характеристика инфекционного процесса.
  5. Возбудители, оказывающие патологическое действие на ткани инфицированного организма.
  6. Неспецифический (врожденный) иммунитет.
  7. Специфический иммунитет при инфекциях.
- Литература: 1,2,3,4,13.

#### **Занятие № 5-6. Анатомо-морфологическая характеристика органов иммунной системы (4 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. Строение и функции центральных органов иммунной системы: красного костного мозга, тимуса.
2. Строение и функции периферических органов иммунной системы: селезенки, лимфатического узла.
3. Строение и функции системы лимфоэпителиальных образований.
4. Онтогенез органов иммунной системы.

Литература: 1,2,3, 4,7,13.

#### **Занятие № 7. Аллергия. Анафилаксия. Аутоиммунитет (2 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. Гиперчувствительность немедленного типа.
2. Классификация аллергенов.
3. Механизм развития аллергического процесса.
4. Гиперчувствительность замедленного типа.
5. Особенности аутоиммунных заболеваний.

Литература: 1,2,3,4,12,13.

#### **Занятие № 8. Трансплантационный иммунитет (2 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. История развития трансплантологии.
2. Общая характеристика отторжения.
3. Иммунные механизмы отторжения.
4. Клинические проблемы трансплантации.
5. Заготовка, методы консервирования и сроки хранения трансплантатов.

Литература: 1,2,3,4,12,13.

#### **Занятие № 9. Иммунитет к опухолям (2 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.
2. Факторы, способствующие развитию злокачественных опухолей.
3. Характеристика злокачественных заболеваний.

Литература: 1,2,3,4,12,13.

#### **Занятие № 10. Иммунодефицитные состояния (2 часа).**

Вопросы контрольного опроса:

1. Врожденные иммунодефициты. В-клеточные и Т-клеточные дефициты.
2. Приобретенные иммунодефициты.
3. Развитие ВИЧ-инфекции.

Литература: 1,2,3, 4,12,13.

### 3.7 ГЛОССАРИЙ

**Адаптивный (приобретенный) иммунный ответ** – специфический по отношению к антигену ответ, осуществляемый клонами Т- и В – клеток, имеющих соответствующие антигенраспознающие рецепторы.

**Адьюванты** – вещества, усиливающие иммунный ответ при одновременном его введении с антигеном в виде общей смеси или комплекса.

**Адьювант Фрейнда** – водно-масляная эмульсия, которую используют для повышения иммуногенности вносимого в нее антигена.

**Аллерген** – антиген внешней среды, инициирующий аллергическую реакцию гиперчувствительности немедленного типа.

**Аллергическая реакция** – ответ предсуществующих антител на контакт организма с аллергеном; наиболее типичным проявлением реакции является взаимодействие аллергена с предсуществующими IgE – антителами, связанными с тучными клетками или базофилами, которые после прошедшего взаимодействия секретируют медиаторы воспаления.

**Аллергия** – реакция повышенной чувствительности немедленного типа в ответ на ряд веществ внешней среды с антигенными свойствами.

**Аллотрансплантат** - обозначение для клеток, тканей, органов, пересаживаемых с одного индивидуума на другой внутри вида.

**Аллотрансплантация** – пересадка органов и тканей между генетически отличающимися особями одного и того же вида или между особями разных инбредных линий определенного вида.

**Анафилактический шок** – острая форма аллергической реакции на систематически поступающий в организм антиген, что приводит к отеку дыхательных путей, удушью; в основе реакции лежит массивное взаимодействие антигена с IgE – антителами на тучных клетках соединительной ткани.

**Анергия** – состояние неответности клеток на внешние стимулы, или отсутствие реакции на антиген со стороны Т- или В-клеток.

**Антиген** – структурно чужеродное для данного конкретного организма вещество, способное вызвать иммунный ответ.

**Антигенпрезентирующие клетки (АПК)** - высокоспециализированные клетки, способные к поглощению и переработке антигена, а также представлению пептидных антигенных фрагментов переработанного антигена

на клеточной поверхности в комплексе с молекулами I и II классов ГКГС. Основные АПК – макрофаги, дендритные клетки, В-клетки.

**Антисыворотка** – жидкая часть крови, которая содержит антитела против антигенов, использованных для иммунизации.

**Антитела (иммуноглобулины)** – белки сыворотки крови, продуцируемые плазмочитами в ответ на введение антигена; характерная особенность антител – строгая специфичность по отношению к введенному в организм антигену.

**Апоптоз** – запрограммированная клеточная смерть как нормальный физиологический процесс, сопровождающийся деградацией ядерной ДНК, разрушением ядра и последующим фагоцитозом погибшей клетки.

**Атопическая аллергия (атопия)** – явление, обусловленное немедленной гиперчувствительностью к аллергену, взаимодействующему с антителами IgE.

**Аутоантигены** – антигены собственных клеток, полимерных молекул конкретного индивидуума.

**Аутоиммунитет** – явление разрушения собственных клеток и тканей организма аутоантителами или Т – клетками.

**Аутотрансплантация** – пересадка ткани с одного участка тела на другой у того же самого индивидуума.

**Аффинность** – сила связывания между отдельными участками взаимодействующих молекул.

**Большие гранулярные лимфоциты** – клетки со значительным количеством включений (гранул), по размеру большие, чем типичные лимфоциты, к категории этих клеток относят киллерные клетки и НК-клетки.

**Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)** – инфекционный агент, вызывающий развитие синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД); ВИЧ является ретровирусом семейства лентивирусов.

**Вакцина** – препарат, лишенный патогенных свойств возбудителя того или иного инфекционного заболевания (аттенуированный), но сохраняющий иммуногенные свойства, обеспечивающие развитие иммунного ответа.

**Вирусы** – внеклеточные формы жизни, способные проникать в определенные живые клетки и размножаться в этих клетках, используя их биосинтетический аппарат.

**Воспаление** – реакция организма на тканевое повреждение, инфекцию; характеризуется повышением проницаемости сосудов, накоплением жидкости и клеток в месте инфекции или физического повреждения.

**Вторичный иммунный ответ** – усиленная иммунная реакция в ответ на повторное введение антигена, использованного при первичной иммунизации.

**Гаптены** – простые химические соединения в основном ароматического ряда, обладающие иммуногенностью, но характеризующиеся антигенной специфичностью, что определяется по их способности взаимодействовать с предсуществующими антителами.

**Гены иммунного ответа (I<sub>g</sub> – гены)** – гены, контролирующие силу иммунного ответа; локализованы в I – области главного комплекса гистосовместимости.

**Главный комплекс гистосовместимости** – группа близкосцепленных генов, кодирующих в основном иммунологически значимые молекулы трех классов; наиболее значимыми являются молекулы 1 класса, принимающие участие в генерации CD4 T- клеток.

**Гранулёма** – локальное хроническое воспаление, образуется вследствие постоянного привлечения макрофагов в очаг воспаления. Не подвергающиеся перевариванию материалы могут быть изолированы плотными скоплениями макрофагов.

**Иммунитет** – способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы, фактор стабильности онтогенеза.

**Иммунологическая память** – долговременное сохранение способности иммунной системы отвечать более сильной реакцией на повторную встречу с антигеном вызвавшим первичный ответ.

**Инбредная линия** – линия животных (в иммунологии главным образом мыши), все особи которой гомозиготны и генетически неотличимы друг от друга, как однойцевые близнецы.

**Интерлейкины (ИЛ)** – цитокины, продуцируемые лимфоцитами, макрофагами, натуральными киллерами, другими клетками; основная функция - регуляция иммунитета.

**Комплемент** – группа сывороточных белков, которые при активации вызывают широко распространенные воспалительные эффекты, а также лизис бактерий и др. Комплемент может быть активирован непосредственно бактериями, но обычно для этого необходимо присутствие антител.

**Конгенные линии** – линии животных, являющиеся генетически идентичными между собой за исключением одного какого-либо локуса; у конгенных линий мышей – различия по главному комплексу гистосовместимости.

**Киллинг** – разрушение. Внутриклеточное разрушение захваченных фагоцитами микроорганизмов осуществляется лизосомальными ферментами. Внеклеточное разрушение осуществляется моноцитами, нейтрофилами и другими киллерными клетками.

**Ксенотрансплантация** – пересадка органов или тканей между особями, относящимися к разным видам.

**Лизис** – распад клетки, необратимое истечение её содержимого через поврежденную мембрану.

**Лизоцим** – гидролитический фермент секретов слюны, фактор неспецифической иммунной защиты.

**Лимфатические сосуды** – тонкостенные, содержащие лимфу сосуды, разветвленные по всему организму; внеклеточная жидкость и лимфоциты, которые накапливаются в тканях, собираются в лимфатических сосудах и, проходя через лимфатические узлы, поступают в основной лимфатический сосуд – грудной проток.

**Лимфокины** – цитокины, продуцируемые лимфоцитами.

**Лимфома** – злокачественное перерождение лимфоцитов, размножающихся в лимфоидной ткани и не проникающих в кровь.

**Макрофаги** – большие мононуклеарные клетки, широко представлены в тканях организма; производные костномозговых предшественников; играют критическую роль в развитии иммунитета; в неспецифическом врожденном иммунитете выполняют роль фагоцитирующих клеток с киллерной активностью, а также участников воспалительной реакции.

**Миастения гравис** – аутоиммунное заболевание, вызванное аутоантителами к ацетилхолиновому рецептору на клетках скелетной мускулатуры; в результате иммунной атаки развивается нарушение мышечного сокращения.

**Митогены** – белки, способные не специфически активировать лимфоциты и вызывать их пролиферацию.

**Монокины** – цитокины, секретируемые макрофагами.

**Натуральные киллеры (НК)** – лимфоцитоподобные клетки, лишенные признаков Т – или В- клеток; способны к уничтожению некоторых опухолевых и вирусинфицированных клеток; являются важным фактором неспецифического (врожденного) иммунитета.

**Некроз** – гибель клеток или тканей в результате химического или физического повреждения.

**Опухолевые антигены** – чужеродные для данного организма антигены, возникающие на злокачественно трансформированных клетках в результате действия канцерогенных соединений, инфицирования клеток онкогенными вирусами, точковых мутаций генов, контролирующих поверхностные клеточные белки.

**Отторжение трансплантата** – разрушение тканевого или органного трансплантата иммунокомпетентными клетками генетически отличающегося реципиента.

**Пейеровы бляшки** – локальное тканевое скопление лимфоцитов вдоль тонкого кишечника.

**Первичный фолликул** – гистологически выявляемые структуры лимфоидной ткани, составленные из дендритных клеток и покоящихся В – лимфоцитов; первичные фолликулы являются местом формирования центров размножения (вторичных фолликулов) при антигенной стимуляции.

**Персистенция** – защитные механизмы микроорганизмов, позволяющие избегать разрушающего действия иммунных факторов. Они способны длительно находиться в организме носителя, вызывая хронические и трудноизлечимые заболевания.

**Презентация (представление) антигена** – процесс приведения антигена на поверхность антигенпредставляющей клетки в иммуногенную форму.

**Примирование** – активация наивных Т-клеток при первичной встрече с антигеном.

**Пролиферация** – увеличения числа клеток путем митоза.

**Реакция Артюса** – кожная реакция, при которой антиген, введенный внутривенно, реагирует со специфическими антителами IgG во внеклеточном

пространстве; в результате взаимодействия антигена с антителом активируется комплемент и усиливается миграция фагоцитирующих клеток в место введения антигена, что приводит к развитию локальной воспалительной реакции.

**Секвестрация** – участие микроорганизмов, которые не могут быть убиты, в образовании гранулём макрофагами.

**Сингенная трансплантация** – пересадка органов или тканей между генетически идентичными особями одного вида (однойцевые близнецы).

**СКЛ – реакция в смешанной культуре лимфоцитов** – пролиферативный ответ Т-клеток на аллоантигены МНС в культуре, содержащей клетки двух генетически отличающихся индивидуумов.

**Толерантность иммунологическая** – явление специфической иммунологической неответственности.

**Толерогены** – антигены клеток, белков, полисахаридов, вызывающие при определенных условиях введения в организм специфическую неответственность.

**Трансплантационные антигены** – антигены клеточной поверхности, контролируемые главным комплексом гистосовместимости.

**Трансплантационный иммунитет** – явление иммунного отторжения трансплантируемой чужеродной ткани или органа; в реакции отторжения принимает участие главным образом Т- система иммунитета.

**Фагоцитоз** – захват и внутриклеточное переваривание корпускулярного материала (бактерий, чужеродных и собственных отмирающих клеток, инертных частиц и др.).

**Хемокины** – низкомолекулярные цитокины, принимающие участие в миграции и активации фагоцитирующих клеток и лимфоцитов; играют центральную роль в воспалительном ответе.

**Цитокины** – эндогенные белковые регуляторы, принимающие участие в наиболее эффективном проявлении иммунного ответа.

**Цитотоксические Т-лимфоциты (Тц)** – главные клетки противовирусного иммунитета. В его функцию входит распознавание и уничтожение инфицированных вирусом клеток.

**Экзотоксины** – токсины, продуцируются бактериальной клеткой во внешнюю среду.

**Эпитоп (антигенная детерминанта)** – участок антигена, распознаваемый антителами.

### 3.8 РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

#### Основная литература

1. Галактионов, В.Г. Иммунология / В.Г. Галактионов. - М.: Изд-во МГУ, 1998.
2. Галактионов, В.Г. Иммунологический словарь / В.Г. Галактионов. – М., 2005.
3. Попова, Н.А. Иммунология. Учебное пособие / Н.А. Попова.- Новосибирск, 2000.

4. Воронкова, Е.Г. Руководство к практическим занятиям по иммунологии. Учебно-методическое пособие / Е.Г. Воронкова, Е.Г. Воронков. – Горно-Алтайск, 2005.

#### **Дополнительная литература**

5. Бородин, Ю.И. Циркадные биоритмы иммунной системы / Ю.И. Бородин, В.А. Труфакин, А.Ю. Летягин. – Новосибирск, 1992.
6. Девойно, Л.В. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции / Л.В. Девойно, Р.Ю. Ильюченко. – Новосибирск: ЦЭРИС, 1993.
7. Кондратьева, И.А. Практикум по иммунологии: Учебное пособие / И.А. Кондратьева, А.А. Ярилин, С.Г. Егорова, Н.В. Воробьева, О.В. Буракова и др. - М.: Академия, 2004.
8. Корнева, Е.А. Введение в иммунофизиологию. Учебное пособие / Е.А. Корнева. – СПб, 2003.
9. Лебедев, К.А. Анализ крови: вчера, сегодня, завтра / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М., 1996.
10. Петров, Р.В. Иммунология и иммуногенетика / Р.В. Петров. - М: Медицина, 1976.
11. Петров, Р.В. Иммунология / Р.В. Петров. - М: Наука, 1985.
12. Плейфэр, Дж. Наглядная иммунология / Дж. Плейфэр. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.
13. Потемкина, Е.Е. Пособие по лабораторной клинической иммунологии с курсом практических занятий / Е.Е. Потемкина, Р.З. Позднякова, Л.М. Манукян. – М.: Изд-во Российс. ун-та дружбы народов, 2003.
14. Пояк, Р. Иммуноглобулины / Р. Пояк, Р. Кату, Ф. Каруш. - М: Мир, 1981.
15. Сапин, М.П. Иммунная система человека / М.П. Сапин, Л.Е. Этинген. - М: Медицина, 1996.
16. Стефани, Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996.
17. Фримель, Х. Иммунологические методы / Х. Фримель. - М: Мир, 1979.
18. Фримель, Х. Основы иммунологии / Х. Фримель, И. Брок. - М: Мир, 1986.
19. Хаитов, Р.М. Иммунопатология и аллергология / Р.М. Хаитов. – М., 2001.
20. Шевелев, А.С. Противоречия иммунологии / А.С. Шевелев. - М: Медицина, 1978.
21. Шевелев, А.С. Память о будущем / А.С. Шевелев. - М: Советская Россия, 1985.
22. Яновская, Т.Ю. Иммунная система / Т.Ю. Яновская. – Ростов-н/Д: Феникс, 2000.

#### **IV. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЕ СТУДЕНТОВ**

Самостоятельная работа студентов по курсу призвана, не только закреплять и углублять знания, полученные на аудиторных занятиях, но и способствовать развитию у студентов творческих навыков, инициативы, умению организовать свое время.

При выполнении плана самостоятельной работы студенту необходимо прочитать теоретический материал не только в учебниках и учебных пособиях, указанных в библиографических списках, но и познакомиться с публикациями в периодических изданиях.

Студенту необходимо творчески переработать изученный самостоятельно материал и предоставить его для отчета в форме реферата или конспекта.

Проверка выполнения плана самостоятельной работы проводится на семинарских занятиях, во время защиты практической работы, индивидуальных занятиях.

№ п/п	Темы	Кол-во часов	Формы отчетности	Сроки
7 семестр – 24 часа				
<b>Введение. Возникновение и развитие иммунологии. Теории иммунитета</b>				
1	Исторические этапы развития иммунологии. Основоположники научной иммунологии – Л. Пастер, Э. Беринг, Р. Кох. Возникновение неинфекционной иммунологии – И.И. Мечников, П. Эрлих, Ж. Броде, Н.Н. Чистович, К. Ландштейнер и другие. Основные этапы и направления развития современной иммунологии	2	Научное сообщение, научный доклад, защита реферата	Практическое занятие № 1 Зачет
2	Исторический аспект инструктивных и селективных теорий иммунитета. Теория боковых цепей П. Эрлиха. Клонально-селекционная теория Ф. Бернета. Инструктивная теория Полинга. Теория естественного отбора Н. Эрне. Теория непрямои матрицы Ф. Бернета и Ф. Феннера.	2	Научное сообщение, научный доклад, защита реферата	Практическое занятие № 1 Зачет
<b>Антигены. Антитела</b>				
3	Виды антигенной специфичности. Гаптены и гаптеноспецифичность. Синтетические антигены (полиаминокислоты). Конъюгированные антигены, носители. Изоантигены человека. Система H-2 и система HLA. Антигены как индукторы иммунного ответа. Миелоидные белки. Синтез антител in vitro и гибридомы. Изотипы, аллотипы и идиотипы. Генетический контроль структуры	2	Научное сообщение, научный доклад.  Тестирование  Защита реферата на зачете	Практическое занятие № 2  Зачет

	иммуноглобулинов.			
4	<p>Афферентный этап. Роль рецепторного аппарата Т- и В-лимфоцитов в распознавании антигена и участие макрофагов в переработке антигена.</p> <p>Центральный этап. Генез и механизм взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы. Основные этапы клеточных реакций, происходящих в лимфоидных органах.</p> <p>Эфферентный этап. Реализация и понятие об иммунологической памяти. Роль взаимодействия клеток при первичном и вторичном иммунном ответе. Регуляция иммунопоэза. Связь иммунной, эндокринной и нервной систем в поддержании гомеостаза.</p> <p>Понятие о неспецифических и специфических (иммунологических) факторах защиты организма. Антиинфекционный иммунитет. Феномены агглютинации, преципитации, лизиса, цитотоксические реакции, реакции связывания комплемента и др.</p> <p>Иммунодиффузионный анализ, иммуноэлектрофорез.</p>	2	<p>Научное сообщение</p> <p>Защита реферата на зачете</p>	<p>Практическое занятие № 3, 4</p> <p>Зачет</p>
<b>Иммунная система. Эволюция иммунитета</b>				
5	<p>Центральные и периферические органы иммунной системы. Структурно-функциональные отношения. Формирование и дифференцировка Т-, В- и А-клеточных систем.</p> <p>Становление иммунитета в эмбриональном периоде. Эмбриогенез костного мозга и тимуса. Иммуногенетические основы старения. Причины и механизмы нарушения иммунитета в старости.</p>	4	<p>Решение задач, тестирование</p> <p>Защита реферата на зачете</p>	<p>Практическое занятие № 5, 6</p> <p>Зачет</p>
<b>Основные феномены клеточного и гуморального иммунитета</b>				
6	<p>Основные положения учения об аллергии. Виды аллергии, анафилаксия. Клеточные основы гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Отличие</p>	2	<p>Тестирование</p> <p>Защита реферата на зачете</p>	<p>Практическое занятие № 7</p> <p>Зачет</p>

	<p>ГЗТ от реакции гиперчувствительности немедленного типа. Сенсibilизация и десенсibilизация.</p> <p>История развития учения о толерантности. Высокодозовая и низкодозовая толерантность. Индукция толерантности после облучения. Роль генотипа в индукции толерантности. Отмена толерантности, аутоиммунная патология.</p>			
7	<p>История становления трансплантационной иммунологии. А. Карель, П. Медавар. Ауто трансплантация. Сингенная и аллогенная трансплантация. Ксенотрансплантация.</p> <p>Иммунологическая природа отторжения. Значение системы H-2 и HLA при трансплантации органов. Феномен усиления роста трансплантата.</p> <p>Эмбрион как аллотрансплантат. Иммунологический конфликт между организмом матери и плода. Гемолитическая болезнь новорожденных.</p>	2	<p>Научное сообщение</p> <p>Тестирование</p> <p>Защита реферата на зачете</p>	<p>Практическое занятие № 8</p> <p>Зачет</p>
8	<p>Генетические аспекты антителогенеза. Иммунологическая память. Клональность популяции антителопродуцентов.</p> <p>Индивидуальные различия силы иммунного ответа. Гены иммунного ответа (I<math>\gamma</math> – гены) и их сцепления с главной системой гистосовместимости. I<math>\alpha</math> – антигены, локализация, структура и участие в представлении антигена лимфоцитам. Генетический контроль иммунного ответа на уровне Т-, В-клеток и макрофагов.</p>	2	<p>Защита реферата</p>	<p>Зачет</p>
9	<p>Антигенная характеристика опухолевых клеток. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета. Преодоление иммунологического надзора опухолевыми клетками. Разработка способов иммунотерапии</p>	2	<p>Научное сообщение</p> <p>Тестирование</p> <p>Защита реферата на зачете</p>	<p>Практическое занятие № 9</p> <p>Зачет</p>

	злокачественных опухолей.			
<b>Иммунодефицитные состояния</b>				
10	Первичная (врожденная) иммунологическая недостаточность. Вторичный иммунодефицит. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Специфическая иммунокоррекция.	4	Научное сообщение  Решение задач и тестирование  Защита реферата на зачете	Практическое занятие № 10  Зачет

## V. ТЕМЫ РЕФЕРАТОВ

Цель: приобретение навыков анализа научной литературы по определенной теме.

Тематика рефератов:

Значение работ Луи Пастера.

Клеточная теория иммунитета И.И. Мечникова.

Гуморальная теория иммунитета П. Эрлиха.

Клонально-селекционная теория иммунитета М.Ф. Бернета.

Развитие иммунологии на современном этапе.

Система H-2 и система HLA: наследование, распределение в тканях, функция.

Механизмы формирования иммунных реакций.

Медиаторы и гормоны иммунной системы.

Иммунодиффузионный анализ, иммуноэлектрофорез.

Развитие иммунологической реактивности в филогенезе.

Иммунопатология детского возраста.

Причины и механизмы нарушения иммунитета в старости.

Аутоиммунные заболевания.

Нейрофизиологические процессы в мозге в динамике развития иммунных реакций.

Клинические проблемы трансплантации.

Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.

Особенности иммунологической реактивности в различных климатогеографических условиях: сезонные и суточные колебания, питание, стресс, антропогенные факторы внешней среды, микробное окружение.

Сравнительная феноменология трансплантационного иммунитета.

Иммунологические отношения между организмом матери и плода при нормально протекающей беременности.

Иммунологический конфликт между организмом матери и плода.

Первичные и вторичные иммунодефициты, пути их преодоления.

Биологические препараты: профилактические, лечебные, диагностические.

Перспективы иммунологической диагностики.

Значение иммунологического мониторинга в экологических исследованиях.

Воспаление как основа иммунных процессов.

Содержание и объем пояснительной записки (или введения): актуальность проблемы, обоснование темы. Постановка цели и задач. Объем: 2-3 стр. (2 ч).

Основная часть: должна включать основные вопросы, подлежащие освещению. Самостоятельной работой студента является подбор и составление полного списка литературы (кроме указанных преподавателем) для освещения и обобщения новейших достижений науки по теме реферата. Выявление дискуссионных, выдвигающих спорные вопросы и проблемы ученых. Объем: 20-25 стр. (8 ч.).

Заключение: должно включать обобщение анализа литературы и выводы. Объем: 2-3 стр. (1 ч).

Список использованной литературы: не менее 10-15 источников.

Примечание: Тематический план примерный. Студенты имеют право на выбор темы по своим интересам.

## VI. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЧЕТ

Понятие об иммунитете и его виды.

Клеточная теория иммунитета.

Теория боковых цепей.

Развитие иммунологии на современном этапе.

Свойства и классификация антигенов.

Гетерогенность иммуноглобулинов.

Главный комплекс гистосовместимости: генетическая организация и основные белки комплекса.

Центральные органы иммунной системы.

Периферические органы иммунной системы.

Имунологическая толерантность.

Неспецифические факторы защиты и резистентности организма.

Эффекторные механизмы иммунитета.

Взаимодействие клеток в иммунном ответе.

Противоинфекционный иммунитет.

Аллергия. Анафилаксия.

Аутоиммунные состояния.

Трансплантационный иммунитет.

Противоопухолевый иммунитет.

Первичные иммунодефициты.

Вторичные иммунодефициты. ВИЧ – инфекция.

Имунологические механизмы оплодотворения.

Имунологический конфликт между организмом матери и плода.

Иммунитет новорожденных.

Иммунитет при старении.

Эволюция иммунных механизмов.



4. Исследователь, доказавший, что гены иммунореактивности относятся к ГКГС:

- а. Мак-Девит                      б. Бенацерраф                      в. Бернет

5. Создатели клонально-селекционной теории иммунитета:

- а. Тизелиус, Кэбот                      б. Келер, Мильштайн                      в. Бернет, Эрне

6. Исследователь, доказавший зависимость иммунного ответа от тимуса:

- а. Миллер                      б. Кох                      в. Бернет

7. Создатели клеточной теории иммунитета:

- а. Ландштейнер                      б. Эрлих                      в. Мечников

8. Открытие явления анафилаксии принадлежит:

- а. Медавара, Гашеку                      б. Рише, Портье                      в. Бернет, Эрне

9. Теория боковых цепей сформулирована:

- а. Ландштейнером                      б. Эрлихом                      в. Монтанье

10. Учение об иммунологической толерантности сформулировали:

- а. Келер, Мильштайн                      б. Медавар, Гашек                      в. Бернет, Эрне

11. Один из основателей трансплантационной иммунологии:

- а. Ж. Доссе                      б. Д. Гоуэнс                      в. Д. Снелл

12. Фактор, от которого зависит степень иммуногенности:

- а. антигенность                      б. чужеродность                      в. специфичность

13. Валентность антигена зависит от числа:

- а. эпитопов                      б. антидетерминант                      в. гаптенов

14. Неиммуногенны:

- а. белки                      б. полисахариды                      в. липиды

15. Вещества, усиливающие иммуногенность антигенов:

- а. детерминанты                      б. гаптены                      в. адьюванты

16. Способность к специфическому взаимодействию с продуктами иммунного ответа:

- а. иммуногенность                      б. антигенность                      в. специфичность

17. Субстанция, способная вызывать иммунный ответ:

- а. антиген                      б. антитело                      в. гаптен

18. Наибольшей способностью к фагоцитозу обладают:

- а. базофилы и лимфоциты    б. нейтрофилы и моноциты    в. эозинофилы и лимфоциты

19. Антитела синтезируются в:

- а. нейтрофилах    б. базофилах и эозинофилах    в. лимфоцитах

20. Участок антигена, не перекрывающийся с эпитопами, но взаимодействующий с продуктами МНС:

- а. носитель    б. гаптен    в. агретоп

21. Субстанция, специфически реагирующая с антигеном:

- а. агретоп    б. антитело    в. гаптен

22. Антигены генетически идентичных индивидов:

- а. аутоантигены    б. ксеноантигены    в. изоантигены

23. Антигены вызывающие повышенную реактивность:

- а. аллергены    б. толерогены    в. гаптены

24. Антигены клеточной поверхности, контролируемые ГКГС:

- а. трансплантационные    б. толерогены    в. изоантигены

25. Антигены, вызывающие гиперчувствительность немедленного типа:

- а. аллергены    б. толерогены    в. гаптены

26. Аффинность – это:

- а. прочность связи антитела с соответствующим антигеном  
б. прочность связи между отдельными антидетерминантами и детерминантами  
в. прочность связи тяжелых и легких цепей

27. Иммуноглобулин, обладающий способностью проходить через плаценту:

- а. Ig G  
б. Ig A  
в. Ig D

28. Обнаружение у плода антител этого класса указывает на внутриматочную инфекцию:

- а. Ig D    б. Ig A    в. Ig M

29. Иммуноглобулин, содержащийся как в сыворотке, так и в слизистых оболочках:

- а. Ig G    б. Ig A    в. Ig D

30. *Приносящими называют те лимфатические сосуды, по которым лимфа поступает в:*

- а. лимфатические узлы
- б. лимфатические протоки
- в. артериальное кровеносное русло

31. *Кровь в лимфатические узлы поступает:*

- а. по венам и артериям
- б. по венам
- в. по артериям

32. *Периферическая иммунная система состоит из:*

- а. лимфатических узлов и нервных сплетений
- б. скоплений лимфатических узлов и прилегающих к ним межклеточных пространств, заполненных межтканевой жидкостью
- в. проводящих путей – протоков, сосудов, капилляров, лимф. узлов, скоплений лимф. фолликулов (типа миндалин), селезенка

33. *Орган, служащий фильтром, улавливающим антигены:*

- а. тимус
- б. селезенка
- в. лимфатический узел

34. *Способность восстанавливать Т-систему иммунитета принадлежит гормону:*

- а. тимозин
- б. АФТ - 6
- в. тироксин

35. *К центральным органам иммунной системы относят:*

- а. костный мозг
- б. селезенка
- в. лимфатический узел

36. *Селезенка закладывается на ... недели эмбриогенеза:*

- а. 5 – 6 недели
- б. 9 – 12 недели
- в. 14 – 16 недели

37. *Патологически повышенная реакция организма на определенные субстанции антигенной природы:*

- а. анафилаксия
- б. аллергия
- в. аутоиммунные заболевания

38. *Микробы, вирусы, грибки, гельминты, вакцинные препараты относятся к аллергенам:*

- а. биологическим
- б. лекарственным
- в. физическим

39. *Феномен, в результате которого на несколько дней утрачивается гиперчувствительность к данному антигену:*

- а. сенсibilизации
- б. десенсibilизации
- в. Артюса

40. *Бактерии, защищенные слоем арабиногалактанта и миколовыми кислотами:*

- а. грамотрицательные
- б. микобактерии
- в. спирохеты

41. В качестве защитного механизма после адгезии бактерий на клетках эпителия является:

- а. Ig A                                      б. Ig E                                      в. Ig D

42. Гельминты способны инфицировать человека, и могут вызвать рак желчного протока:

- а. глисты                                      б. филярии                                      в. клонорхи

43. В структуре вирусов содержится:

- а. ДНК и РНК                                      б. только ДНК                                      в. ДНК или РНК

44. Вирус полиомиелита относится к группе:

- а. риновирусы                                      б. энтеровирусы                                      в. ретровирусы

45. Переносчик возбудителя энцефалита:

- а. таежный клещ                                      б. чесоточный клещ                                      в. блоха

46. Патогенными называются бактерии:

- а. вызывающие заболевания живых организмов  
б. живущие на теле других организмов  
в. вызывающие гниение пищевых продуктов

47. Вирусы гриппа, кори относятся к группе:

- а. риновирусы                                      б. миксовирусы                                      в. ретровирусы

48. Локальное тканевое скопление лимфоцитов вдоль тонкого кишечника - это:

- а. первичные фолликулы  
б. пейеровы бляшки  
в. тучные клетки

49. Возбудитель Спиды поражает:

- а. Т- помощники                                      б. Т- киллеры                                      в. Т- супрессоры

50. Наиболее активными клетками в разрушении опухоли являются:

- а. Т- клетки                                      б. В- клетки                                      в. макрофаги

51. Опухоль возникает в результате:

- а. отторжения чужеродной ткани                                      б. действия канцерогенных веществ  
в. аллергических реакций

52. Вирус Спиды относится к группе:

- а. риновирусы                                      б. аренавирусы                                      в. ретровирусы

53. От подбородка, губ, щек, зубов, носа, нижнего века лимфа оттекает в лимфатические узлы:

а. околоушные

б. шейные

в. поднижнечелюстные

54. От нижней конечности, нижней части спины, ягодичной области лимфа оттекает в лимфатические узлы:

а. подколенные

б. паховые

в. подвздошные

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ  
Государственное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«ГОРНО-АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Биолого-химический факультет

Кафедра безопасности жизнедеятельности, анатомии и физиологии

«СОГЛАСОВАНО»

Декан БХФ

\_\_\_\_\_ В.Н. Алейникова

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 200\_\_г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по УР

\_\_\_\_\_ О.А. Гончарова

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 200\_\_г.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ПО ДИСЦИПЛИНЕ  
«Иммунология»  
по специальности 020201 «Биология»

Составитель:

к.б.н., доцент

Воронкова Е.Г.

и.о. зав. кафедрой безопасности  
жизнедеятельности, анатомии и  
физиологии

Воронков Е.Г.

Горно-Алтайск, 2008 г.