



УЧЕБНИКИ И УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ
ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ



Е. С. ВОРОНИН, А. М. ПЕТРОВ,
М. М. СЕРЫХ, Д. А. ДЕВРИШОВ

ИММУНОЛОГИЯ

Под редакцией академика РАСХН Е. С. Воронина

Допущено Министерством сельского хозяйства Российской Федерации в качестве учебника для студентов высших учебных заведений по специальностям 310800 «Ветеринария» и 310700 «Зоотехния»

МОСКВА
«КОЛОС-ПРЕСС»
2002

УДК 575:636(075.8)
ББК 28.674я73
В75

Редактор *В. Н. Сайтаниди*

Рецензенты: *А. Я. Самуйленко*, доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент РАСХН, директор Всероссийского научно-исследовательского института биологической промышленности; *А. А. Гусев*, доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент РАСХН, директор Всероссийского научно-исследовательского института защиты животных.

Право на данное издание принадлежит авторам. Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не может быть осуществлено без письменного разрешения авторов.

В75 **Воронин Е. С., Петров А. М., Серых М. М., Девришов Д. А.**
Иммунология /Под ред. Е. С. Воронина. — М.: Колос-Пресс, 2002. — 408 с.: ил. — (Учебники и учеб. пособия для студентов высш. учеб. заведений).
ISBN 5—901705—11—4.

В учебнике изложена краткая история развития иммунологии, дана характеристика факторов резистентности и специфического иммунитета, структуры и свойств антигенов и антител, обобщены современные представления об иммуногенезе, иммунологии репродукции, иммунодиагностике и средствах профилактики иммунодефицитов и инфекционных болезней животных.

Для студентов высших учебных заведений по специальностям «Ветеринария» и «Зоотехния», а также может быть рекомендован для студентов, обучающихся по специальности «Биотехнология».

УДК 575:636(075.8)
ББК 28.674я73

ISBN 5—901705—11—4

© Е. С. Воронин, А. М. Петров, М. М. Серых,
Д. А. Девришов, 2002
© «Колос-Пресс», оформление, 2002

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Введение</i>	5	5.2. Условия формирования иммунологической толерантности	105
Часть I. ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ	13	5.3. Отмена толерантности и аутоиммунитет	107
Глава 1. Факторы неспецифической резистентности	13	Глава 6. Антиинфекционный иммунитет	110
1.1. Конституциональные факторы резистентности	13	Глава 7. Трансплантационный и противоопухолевый иммунитет	119
1.2. Система фагоцитов	21	7.1. Генетические законы совместимости тканей	120
1.3. Система естественной цитотоксичности	29	7.2. Иммунологическая природа отторжения	122
Глава 2. Иммунная система	32	7.3. Некоторые феномены трансплантационного иммунитета	123
2.1. Основные особенности и свойства специфической системы иммунитета	32	7.4. Противоопухолевый иммунитет	125
2.2. Специфические факторы гуморального и клеточного иммунитета	34	Часть II. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ	130
2.2.1. Вспомогательные клетки и клетки стромы	40	Глава 8. Основы иммунодиагностики	130
2.3. Центральные органы иммунной системы	47	8.1. Сбор иммунологического анамнеза и характеристика основных иммунопатологических синдромов	131
2.3.1. Костный мозг	49	8.2. Основные тесты лабораторной иммунодиагностики	132
2.3.2. Тимус	51	8.3. Методы исследования неспецифической резистентности	133
2.4. Периферические органы иммунной системы	55	8.4. Методы исследования показателей иммунитета	149
2.4.1. Селезенка	56	8.5. Методы выявления антител и антигенов	155
2.4.2. Лимфатические узлы	58	8.6. Диагностика нарушений функции репродукции	167
2.4.3. Лимфоидные образования органов пищеварения	60	Глава 9. Радиоиммунологические методы исследования	168
2.4.4. Печень	61	Глава 10. Аллергия	226
2.4.5. Большой сальник	62	Глава 11. Болезни иммунных комплексов	230
2.4.6. Кожа	62	Глава 12. Экологическая иммунология	235
Глава 3. Антигены и антитела	64	Глава 13. Иммунные дефициты (иммунодефициты)	249
3.1. Структура и свойства антигенов	64	13.1. Врожденные (первичные) иммунодефициты	249
3.2. Виды антигенной специфичности	68	13.2. Приобретенные (вторичные) иммунодефициты	250
3.3. Структура и свойства антител	70	13.2.1. Физиологические иммунодефициты	251
3.4. Взаимодействие антигена и антитела и иммунные комплексы	77	13.2.2. Патологические иммунодефициты	252
3.5. Особенности структуры антигенсвязывающих рецепторов Т-лимфоцитов	78	Глава 14. Иммунопрофилактика	263
3.6. Генетические механизмы разнообразия антител и рецепторов Т-клеток	80	14.1. Общая характеристика вакцин	263
3.7. Антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка В- и Т-лимфоцитов	85	14.2. Серопротекция и серотерапия	266
Глава 4. Регуляция иммунного ответа	89	14.3. Основные требования при производстве биопрепаратов	267
4.1. Главный комплекс гистосовместимости	89	14.4. Культивирование микроорганизмов	270
4.2. Генетический контроль интенсивности иммунного ответа	90		
4.3. Внутрисистемная иммунная регуляция	92		
4.4. Взаимосвязь иммунной, эндокринной и нервной систем регуляции	97		
Глава 5. Толерантность и аутоиммунитет	103		
5.1. Механизмы формирования иммунологической толерантности	103		

14.5. Выделение, концентрирование и очистка биопрепаратов	271
14.6. Основные средства иммунопрофилактики и иммунодиагностики болезней животных, производимые биологической промышленностью России	274
14.6.1. Вакцины	274
14.6.2. Сыворотки лечебные и глобулины	278
14.6.3. Диагностические препараты	279
14.6.4. Характеристика некоторых вакцин, сывороток и диагностических препаратов, используемых в ветеринарии	280
Часть III. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ	313
Глава 15. Иммунологические отношения при оплодотворении	314
Глава 16. Иммунологические отношения в системе мать — плод	319
Глава 17. Особенности иммунитета материнского организма при беременности	323
Глава 18. Филогенез иммунного ответа	329
Глава 19. Онтогенез иммунного ответа	332
19.1. Возрастные особенности продукции нормальных (естественных) антител	338
Глава 20. Трансплантация эмбрионов	340
20.1. Методы трансплантации эмбрионов	341
20.1.1. Отбор доноров и реципиентов	342
20.1.2. Извлечение эмбрионов	348
20.1.3. Оценка качества эмбрионов	349
20.1.4. Криоконсервирование эмбрионов	352
20.1.5. Пересадка эмбрионов	359
20.2. Особенности динамики основных иммунологических параметров у телят-трансплантатов	359
Глава 21. Иммуномодулирующая профилактика и терапия болезней молодняка животных	369
21.1. Роль условно-патогенных бактерий и вирусов в этиопатогенезе острых кишечных и респираторных болезней и их влияние на состояние иммунной системы молодняка животных	369
21.2. Применение Т- и В-активина при острых кишечных и респираторных заболеваниях животных	373
21.3. Использование для профилактики и лечения острых кишечных заболеваний специфических поливалентных вакцин и сывороток крови	375
21.4. Использование для профилактики и лечения острых кишечных заболеваний лактобактерина и бактериофагов	377
Глава 22. Пути повышения резистентности сельскохозяйственных животных	378
22.1. Генетические факторы повышения резистентности	379
22.2. Использование фенотипических факторов	380
22.3. Иммуномодулирующая профилактика и терапия	381
22.3.1. Использование неспецифических иммуномодуляторов	382
22.3.2. Использование специфических и комплексных иммуномодуляторов	390
<i>Словарь терминов и сокращений</i>	394
<i>Рекомендуемая литература</i>	407

ВВЕДЕНИЕ

●

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

Под резистентностью понимают устойчивость организма к действию физических, химических и биологических агентов, способных вызвать патологическое состояние. Термины «резистентность» и «иммунитет» идентичны (невосприимчивость, устойчивость к чему-либо). Но под иммунитетом чаще понимают устойчивость живых организмов к воздействию биологических факторов как способ защиты внутреннего постоянства организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетически чужеродной информации (Р. В. Петров, 1976).

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

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

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

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

*Румянцев С. Н. Конституциональный иммунитет и его молекулярно-экологические основы. — Л.: Наука, 1983.

**Стефани Д. В., Вельтишев Ю. Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 384 с.

У позвоночных животных неспецифическая система резистентности дополнена мощной лимфоидной специфической (специфическим иммунитетом), достигшей наибольшего развития у теплокровных животных, внутренняя среда которых благоприятна не только для собственных клеток. Наличие всех питательных веществ и постоянная температура тела создали благоприятные условия для жизнедеятельности практически непредсказуемого количества возможных чужеродных организмов, что, вероятно, и послужило причиной возникновения у высших животных дополнительной, наиболее совершенной, специальной защиты ко всему генетически чужеродному, проникающему в организм.

Специфическая система иммунитета имеет свои центральные и периферические органы, в которых происходят образование, дифференцировка и созревание иммунных лимфоцитов — основных факторов специфического иммунитета. Каждый клон иммунных лимфоцитов специфически действует лишь против определенного антигена. Лимфоциты по кровеносным и лимфатическим сосудам, межклеточным щелям проникают в самые отдаленные участки тела, распознают и уничтожают чужеродные в генетическом отношении вещества, в том числе и микробной природы, нередко погибая при этом. Специфический иммунитет является приобретенным и не передается по наследству.

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

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

Раздел медицины, в том числе ветеринарной, изучающий патологию человека и животных, связанную с нарушением иммунной системы, ее профилактикой, диагностикой и лечением, называют клинической иммунологией.

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

Зарождение и становление иммунологии прошло длительный путь, в котором можно выделить два больших периода*:

п е р и о д п р о т о и м м у н о л о г и и (от греч. *protos* — первый). Период стихийно-эмпирического познания отдельных иммунологических феноменов у человека и высших животных. Его протяженность — античность, средневековье, новое время до 80-х годов XIX в.;

п е р и о д з а р о ж д е н и я в 80-е годы XIX в. э к с п е р и м е н т а л ь н о й и т е о р е т и ч е с к о й и м м у н о л о г и и, завершившийся во втором десятилетии XX в. формированием классической так называемой инфекционной иммунологии.

*Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии. — М.: Наука, 1994. — 319 с.

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

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

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

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

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

Натуральная оспа раньше других была определена клинически, пожизненный иммунитет после переболевания ею не вызывал сомнений, а распространение оспы носило характер пандемий: в XV в. — в Западной Европе, в XVI в. — в Центральной и Южной Америке, в XVIII в. — в Северной Америке и Австралии. В XVIII в. в Западной Европе ежегодно заболело оспой 12—15 млн человек, из них

*Цит. по Сильверштейн А. М. История иммунологии: Иммунология в 3-х томах. Т. 1 / Под ред. У. Пола. — М.: Мир, 1987. С. 46.

погибало 20—25 % взрослого населения и 55 % детского. Именно в это время начинается новый этап в изучении оспы — разработка учения о контагиозности оспы и иммунологических методов борьбы с ней.

Еще в древности было замечено, что при единичных случаях заражения течение оспы протекает легче, чем во время эпидемий, но при этом возникает стойкая невосприимчивость к повторному заражению. Это, возможно, и привело в различных странах к идее искусственного заражения людей, после которого они заболели более легкой формой оспы, но с появлением последующего иммунитета к заражению натуральной оспой во время эпидемии. Приемы оспопрививания — инокуляции или вариоляции (от лат. *variola* — оспа) — были различные: вкладывание в нос кусочка материи (или ваты) с завернутыми в него сухими оспенными струпами или втирание содержимого оспенных пустул в кожу плеча (в Индии), в надрезы кожи между пальцами (в Африке); детям клали под мышки смазанные оспенным гноем монеты (в России).

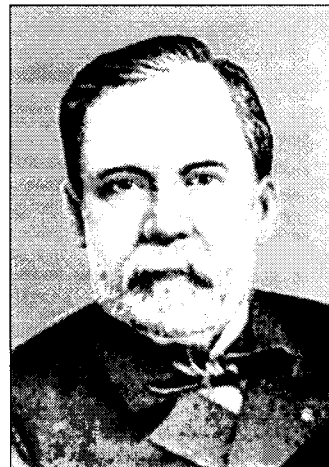
Народные методы оспопрививания и их усовершенствование врачами всеобщего значения не имели из-за риска вызвать различные осложнения и даже эпидемию оспы. Однако часто повторяющиеся пандемии оспы и введение прививок материалом от пораженного оспой больного в качестве профилактического средства в XVII в. снова вызвало интерес к природе и механизму приобретенного иммунитета, особенно после опубликования врачом Э. Дженнером в 1798 г. сообщения о более эффективной и более безопасной противооспенной вакцине (от лат. *vaccus* — корова), получаемой из пустул при коровьей оспе. Предохранительное свойство коровьей оспы было известно врачам Англии и Германии задолго до Э. Дженнера. Однако за 30 лет работы он изучил и обобщил все известные ему случаи заболевания человека коровьей оспой и убедился в эффективности создаваемого коровьей оспой иммунитета у человека. Э. Дженнер успешно превратил народное наблюдение в область научного эксперимента и в общедоступный метод противооспенных прививок — вакцинацию, используя в качестве вакцины ослабленный возбудитель коровьей оспы. Но ни до, ни после разработки этого метода теория процесса не была осмыслена. Открытие Э. Дженнера не внесло заметного влияния на дальнейший прогресс иммунологии, так как в течение всего последующего столетия по отношению к другим инфекционным болезням не было сделано серьезных шагов по их профилактике.

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

Л. Пастер обнаружил аналогию ослабленного штамма куриной холеры с оспенной вакциной Дженнера в отношении их способности вызывать легкую форму болезни и иммунитет к последующему заражению соответствующим возбудителем. В связи с этим и в знак признательности заслуг Дженнера Л. Пастер предложил воспользоваться дженнеровским термином «вакцина» для обозначения любого аттенуированного возбудителя, вызывающего доброкачественную форму болезни и обеспечивающего иммунитет к последующему заболеванию, а термином «вакцинация» — для обозначения метода создания искусственного иммунитета.



Э. Дженнер (1749—1823)



Л. Пастер (1822—1895)

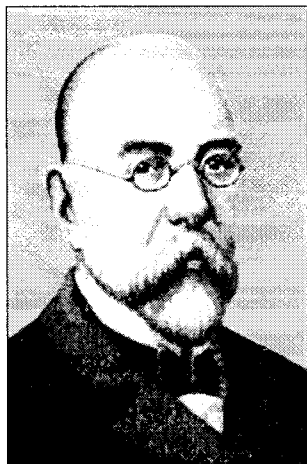
Л. Пастеру принадлежит заслуга разработки вакцины против сибирской язвы с использованием при этом для ослабления возбудителя не только интервала культивирования, но и заданного температурного режима. Кроме того, Л. Пастеру совместно с Л. Тьюе удалось получить вакцину против краснухи свиней с помощью пассажа культуры возбудителя через организм кроликов. Л. Пастеру и его сотрудникам за несколько лет до открытия вирусов Д. И. Ивановским удалось успешно культивировать в живом организме вирус бешенства, разработать принципиально новую технику направленного изменения его патогенных свойств и разработать вакцину против бешенства не только для профилактики, но и в качестве терапевтического средства.

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

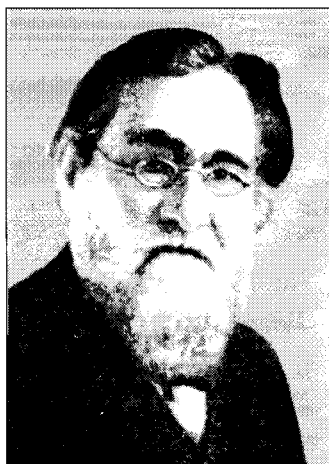
Э. Ру и А. Йерсен в 1888 г. выделили из надосадочной жидкости культур дифтерийной палочки растворимый токсин, который при введении экспериментальным животным вызывал всю картину дифтерии. В 1890 г. Э. Беринг и Китасато сообщили, что после иммунизации дифтерийным или столбнячным токсином в крови животных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

За свои работы Э. Беринг в 1901 г. был удостоен первой Нобелевской премии по медицине.

Попытки использовать антитоксины при других инфекционных заболеваниях в то время успеха не имели. Не сбылись и надежды Р. Коха, выделившего из жидкой части культуры туберкулезных бактерий туберкулин, который оказался неэффективным ни для профилактики, ни для лечения туберкулеза. Однако Р. Коху



Р. Кох (1843—1910)



И. И. Мечников (1845—1916)

удалось разработать метод использования туберкулина для иммунодиагностики туберкулеза.

За открытие возбудителя туберкулеза, изучение туберкулина и использование его в диагностике туберкулеза Р. Коху в 1905 г. была присуждена Нобелевская премия.

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

Противоречия между клеточной и гуморальной теориями иммунитета впоследствии были практически сняты. П. Эрлиху и И. И. Мечникову в 1908 г. была присуждена Нобелевская премия, хотя противопоставление теорий гуморального и клеточного иммунитета продолжалось еще многие годы.

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

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

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

около 100 антигенов (называемых трансплантационными), включенных в эту систему.

Изучение законов наследования породило новую отрасль — иммуногенетику, занимающуюся выявлением закономерностей наследования антигенной специфичности и роль генетических механизмов в осуществлении иммунных реакций.

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

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

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

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

Из работ, посвященных трансплантационному иммунитету, выросло принципиально новое направление — учение об иммунологической толерантности. Впервые предположение о том, что любой антиген, введенный в организм в течение определенного (критического) периода эмбрионального развития, будет потом восприниматься как свой и вызывать толерантность, в результате чего не сможет в дальнейшем активировать иммунную систему и не будет отторгаться, высказали австралийские ученые Ф. Бернет и Ф. Феннер в 1949 г.

Предположения Ф. Бернета и Ф. Феннера о толерантности подвергли экспериментальной проверке и подтвердили независимо друг от друга английские ученые П. Медавар, Р. Биллинхем, Л. Брент (на мышах) и чехословацкий ученый М. Гашек (на курах) в 1953 г.

За открытие приобретенной иммунологической толерантности Ф. Бернету и П. Медавара в 1960 г. была присуждена Нобелевская премия.

Имунологическая толерантность — это распознавание чужого и специфическая терпимость к нему, тогда как иммунитет — распознавание чужого и нетерпимость к нему (Р. В. Петров, 1982).

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

одного клона запрограммированы на образование антител только одной специфичности. Роль антигена заключается в избирательном стимулировании активного синтеза антител клетками одного из клонов.

В 1984 г. Н. Эрне присуждена Нобелевская премия за разработку теории идиотипических сетей, Г. Келлеру и Ц. Мильштейну — за получение гибридов и моноклональных антител.

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

Крупнейшими достижениями в иммунологии последних десятилетий является формулирование представлений о существовании в организме человека и животных самостоятельной иммунной системы регуляции с ее центральными (костный мозг, тимус, сумка Фабрициуса) и периферическими (лимфатические узлы, селезенка и др.) органами иммунитета; выделение в иммунной системе двух независимых, но совместно функционирующих клеточных популяций: тимусзависимой (Т-лимфоциты) и тимуснезависимой (В-лимфоциты); выявление взаимодействия Т- и В-лимфоцитов с макрофагами и другими неспецифическими факторами защиты; открытие процессов перестройки генов при антигеннезависимой и антигензависимой дифференцировке лимфоцитов, многообразия эффекторных и регуляторных популяций лимфоцитов (С. Tonegawa в 1987 г. присуждена Нобелевская премия за работы по молекулярной биологии генов иммуноглобулинов); открытие двойного распознавания в иммунологии — природной функции молекул главного комплекса гистосовместимости (П. Дохерти, Р. Цинкерначель — Нобелевская премия в 1996 г.); открытие прионов — возбудителей инфекции нового типа (С. Прусинеру — Нобелевская премия в 1997 г.).

Современные достижения иммунологии позволили Р. В. Петрову (1968—1982) высказать предположение о том, что все иммунологические феномены являются следствием основной функции иммунитета — охраны постоянства внутренней среды организма в течение жизни индивидуума от всего генетически чужеродного, независимо от экзогенного или эндогенного происхождения его. В этом смысле Р. В. Петров рассматривает иммунитет как одну из сторон единого биологического закона охраны индивидуальности, а именно, наследственность охраняет ее в нисходящем ряду поколений, иммунитет — на протяжении индивидуальной жизни организма.

Часть I

ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Глава 1

ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

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

Конституциональные факторы и фагоцитирующие клетки, обусловленные врожденными биологическими особенностями и передающиеся по наследству (от предков), относят к естественным (неспецифическим) факторам резистентности, а лимфоидную систему принято называть специфической иммунной системой, ответственной за проявление у животных и человека приобретаемого в течение жизни индивидуального специфического иммунитета, не передающегося по наследству (рис. 1, см. стр. 15). Если говорить точнее, то лимфоидная система тоже наследуема, но в ней наследуется лишь способность создавать специфический иммунитет, а не сама устойчивость как таковая.

1.1. КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

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

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

Конституциональная система резистентности представлена механическими (физическими) и химическими факторами (табл. 1, 2).

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

1. Некоторые конституциональные защитные барьеры

Ткань или орган	Тип клеток	Механизм элиминации микроорганизмов
Физические факторы		
Кожа	Эпидермис (также многослойный эпителий слизистых оболочек)	Механическая задержка, слушивание клеточных слоев
Слизистые оболочки	Эпителий: каемчатый мерцательный разный Секреторные	Ингибирование адгезии микроорганизмов. Мукоцилиарный транспорт. Механическая задержка и смывание слюной, слезной жидкостью, секретами Выделение секрета, смывающего микробы

Ткань или орган	Тип клеток	Механизм элиминации микроорганизмов
Химические факторы		
Кожа	Потовые и сальные железы	Органические кислоты (закисление среды)
Слизистые оболочки	Парietальные клетки желудка	Соляная кислота (бактерицидное действие)
	Секреторные клетки	Бактерицидные и бактериостатические вещества
Легкие	Полиморфно-ядерные лейкоциты	Лизоцим, свободные радикалы, лактоферрин
Верхний отдел ЖКТ	Альвеолоциты	Сурфактант
	Слюнные железы	Тиоцианаты
Нижний отдел ЖКТ	Полиморфно-ядерные лейкоциты	Лизоцим, миелопероксидаза, лактоферрин, катионные белки
	Желчь Нормальная микрофлора	Желчные кислоты Токсичные низкомолекулярные жирные кислоты

2. Основные конституциональные гуморальные защитные факторы организма

Ионы и низкомолекулярные соединения	Источник	Результат
Снижение pO_2 в тканях; супероксидные кислородные продукты (OH , O_2^- , H_2O_2)	Фагоциты, иногда бактерии	Снижение содержания O_2 угнетает рост многих бактерий; супероксиды проявляют антимикробный эффект
Ионы галогенов (преимущественно Cl^-)	Тканевые жидкости	Cl^- взаимодействует с миелопероксидазой и H_2O_2 , проявляя антимикробное действие
Ионы H^+	Фагоциты и другие клетки	В высоких концентрациях проявляют антимикробный эффект
Жирные кислоты	Метаболиты фагоцитов и других клеток	Проявляют антимикробный эффект при низких значениях pH
Фактор активации тромбоцитов	Фагоциты и другие клетки	Вызывает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, активирует макрофаги и ингибирует пролиферацию Т-клеток

Простые белковые молекулы

Лактоферрин	Полиморфно-ядерные лейкоциты	Подавляет рост бактерий, связывая Fe^{+2}
Траноферрин	Печень	То же
Интерфероны	Клетки, инфицированные вирусами	Ингибируют размножение вирусов
ИЛ-1	Клетки макрофагально-моноцитарной системы	Вызывает развитие лихорадочной реакции и образование белков острой фазы воспаления, проявляющих антимикробный эффект, повышает адгезивность эндотелия
ИЛ-6	Фагоциты, эндотелиоциты	Стимулирует реакцию острой фазы воспаления, фактор роста В-клеток
ИЛ-8	Активированные фагоциты и другие клетки	Хемоаттрактант для фагоцитов
Фактор некроза опухолей	Макрофаги	Проявляет множественный цитотоксический эффект, также активирует различные клетки воспаления
Лизоцим	Фагоциты	Проявляет множественное антимикробное действие, гидролизует муреин
Фибронектин	Макрофаги, фибробласты	Опсонизирует стафилококки

Ионы и низкомолекулярные соединения	Источник	Результат
Сложные белковые системы		
Система комплемента	Макрофаги, гепатоциты	Повышает проницаемость сосудов, вызывает спазм гладких мышц, проявляет бактерицидный эффект, действует как хемоаттрактант и опсонин
Свертывающая система крови	Печеночные киниогены, трансформированные специфическими протеазами (калликреинами)	Повышает проницаемость сосудов и вызывает их дилатацию, обуславливает проявление болевого синдрома
Фибринопептиды	Фибриноген	Проявляют свойства хемоаттрактанта и опсонина
Фактор Хагемана	Печень (?), свертывающий каскад	Пусковой фактор для многих реакций, обуславливающих нарушение кровоснабжения в очаге воспаления

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

У высших растений ведущая роль в защите от инфекционных заболеваний принадлежит *фитоалексинам* — антибиотическим веществам, возникающим в ответ на контакт с фитопатогенами и способным при быстром достижении антимикробной концентрации выполнять защитную роль в видовом и сортовом иммунитетах. Фитоалексины химически гетерогенны (полифенолы, алкалоиды, гликозиды, терпеноиды, эфирные масла), но имеют общую биологическую функцию. В растениях одного семейства, как правило, образуются фитоалексины, близкие по структуре. Предшественники фитоалексинов образуются в здоровых клетках растений, примыкающих к некротизированым (после внедрения возбудителя), откуда перемещаются в некротизирова-

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

