

Тесты кафедры анатомии человека МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Министерство образования и науки РФ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Липецкий государственный педагогический университет

Факультет естественно-географический

Кафедра биологии, химии и экологии

Направление: «Педагогическое образование»

Профиль: «Биология»

РЕФЕРАТ

По дисциплине «Механизмы иммунной защиты организмов»

Тема:

Виды иммунитета

Иммунитет (лат. *immunitas* - освобождение, избавление от чего-либо) - состояние невосприимчивости организма к чужеродным антигенам как инфекционной, так и неинфекционной природы. Реакции иммунитета направлены на недопущение, устранение чуждых организму агентов и веществ из его внутренней среды, обеспечение ее постоянства (гомеостаз).

Механизмы иммунитета усложнялись и совершенствовались по мере эволюции жизни на земле от фагоцитарной реакции у простейших, когда функция защиты была неотделима от функции пищеварения, до способности клеток организма позвоночных распознавать чуждые антигены и продуцировать высоко специфические антитела, осуществляющие функцию иммунологического надзора. В зависимости от механизмов формирования различают иммунитет наследственный (иными словами врожденный) и приобретенный.

Наследственный иммунитет зачастую именуют видовым, так как он присущ всем особям данного вида и передается из поколения в поколение, подобно тому, как передаются иные анатомо-физиологические структуры и функции, совокупность которых в целом отличает данный вид от другого. В связи с агентами инфекционной природы примерам наследственного, т. е. генетически predeterminedного (детерминированного), иммунитета является невосприимчивость человека к возбудителям подавляющего числа зоонозов (инфекционных болезней животных) и, напротив, нечувствительность животных к возбудителям антропонозов - инфекционных болезней, поражающих только людей. Напряженность наследственного иммунитета чрезвычайно высока, но не абсолютна; его иногда удается преодолеть, воздействуя на организм физическими и химическими факторами, введением необычайно больших количеств микробов или токсинов и т. п. Именно эти пути и используются при разработке моделей экспериментальной инфекции, крайне необходимых прежде всего для конструирования, производства и

контроля эффективных вакцинно-сывороточных препаратов.

Приобретенный иммунитет не передается по наследству и формируется в процессе индивидуальной жизни в результате перенесенной инфекционной болезни либо по причине иммунизации. В зависимости от метода иммунизации говорят об активно приобретенном и пассивно приобретенном иммунитете.

Так, активно приобретенный иммунитет формируется в результате вакцинации, зачастую имитирующей инфекционный процесс на фоне практического здоровья, тогда как пассивно приобретенная невосприимчивость обусловлена циркуляцией чужих специфических антител, попадающих, например, от матерей через плаценту в организм новорожденных, вследствие чего они некоторое время и защищены от ряда инфекционных болезней, либо введенных с иммунными сыворотками.

Отсюда ясно, почему поствакцинальный иммунитет формируется не сразу, но сохраняется неизмеримо дольше иммунитета, связанного с введением иммунной сыворотки, хотя последний и наступает практически немедленно.

Приведенный выше принцип раздельного рассмотрения наследственного и приобретенного иммунитета является достаточно условным, так как механизмы приобретенной невосприимчивости также формируются на генетически детерминированной основе.

Видовой иммунитет - во многом следствие первичной ареактивности клеток организма, на которых отсутствуют рецепторы, способные взаимодействовать с микроорганизмами и их токсинами, и отсутствия той биохимической среды, которая необходима для размножения микробов.

Наряду с этим врожденную невосприимчивость связывают и с высокой напряженностью защитных реакций, обеспеченной наличием таких факторов, как неповрежденные кожные и слизистые покровы с учетом их бактерицидных свойств, эвакуаторной способности их секретов и функций мерцательного эпителия, кислая рН желудка, содержащийся в разнообразных секретах основной белок лизоцим, функционирующий как муколитический фермент (особенно в случае взаимодействия с иммуноглобулином А) и вызывающий гибель значительного числа бактерий и в первую очередь представителей семейства стафилококков и стрептококков, постоянно присутствующих на коже и слизистых оболочках.

Важное значение в обеспечении видового иммунитета имеют содержащиеся в тканях и сыворотке различные ингибиторы ферментативной активности бактерий и вирусов, механизм действия которых подобен действию антител, белок пропердин, обладающий широким спектром бактерицидного действия на ряд бактерий и вирусов в присутствии ионов магния и комплемента.

Большую роль в состоянии наследственного иммунитета играет комплемент (скорее эффект комплементарного действия сыворотки, так как система комплемента состоит из 11 компонентов), который во многом определяет судьбу антигена (микроба-возбудителя, токсина) после его вступления в связь со специфическим антителом. Известно, что после образования комплекса антиген - антитело различные компоненты комплемента последовательно присоединяются к отдельным его участкам и так изменяют его свойства, что он более легко

поглощается фагоцитами. Последующее же присоединение к комплексу антиген-антитело компонентов сопровождается губительными для микробов изменениями их клеточной стенки. Существенным фактором видового иммунитета являются так называемые нормальные антитела, в отличие от иммунных содержащиеся в низких титрах и наличие которых вероятнее всего генетически детерминировано без участия антигенного раздражения.

Нормальные антитела, равно как и иммунные (появляются в ответ на антигенное раздражение во время инфекционной болезни или после иммунизации), в присутствии комплемента обуславливают агглютинацию и лизис бактерий, делают их более легкой добычей фагоцитов (так называемый опсонизирующий эффект действия антител), нейтрализуют токсины и вирусы.

Наряду с нормальными антителами в сыворотке крови людей содержатся так называемые изоантитела к эритроцитам человека и гетероантитела (к эритроцитам животных). Активным фактором наследственного иммунитета является особый белок - интерферон, вырабатываемый в клетках организма, в частности пораженных вирусами, который после адсорбции на здоровых соседних клетках делает их недоступными для различных вирусов. Коммерческие препараты интерферона с успехом применяются в клинической и эпидемиологической практике. В перечне факторов наследственного иммунитета рассматривается и так называемая нормальная микрофлора кишечника, действующая угнетающе (антагонистически) на возбудителей брюшного тифа, дизентерии и т.д.

Как указывалось ранее, наиболее древним и мощным механизмом, причем не только наследственного, но и приобретенного иммунитета, является фагоцитоз. Роль фагоцитоза в иммунитете всесторонне изучена и обоснована великим русским естествоиспытателем И.И. Мечниковым и его многочисленными учениками. Среди клеток, обладающих способностью фагоцитировать, различают микрофаги (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), которые подобно пожарным первыми появляются в очаге воспаления, и макрофаги: подвижные (моноциты крови) и фиксированные (звездчатые эндотелиоциты печени, селезенки, лимфатических узлов, вилочковой железы, тимуса), адвентициальные клетки Максимова, гистициты соединительной ткани).

Микрофаги ведут свое происхождение от клеток соединительной ткани, циркулируют в крови до 6-7 ч, а в очаге воспаления - до 5 дней. Жизнеспособность макрофагов значительно дольше: в кровяном русле - до 3 дней, а в очаге воспаления - до нескольких месяцев. Микрофаги фагоцитируют в основном бактерий - возбудителей острых гнойных инфекций, а макрофаги могут захватывать и переваривать бактерии, грибки, простейшие, вирусы, обломки клеток своего организма, комплексы антиген-антитело и что особенно важно - участвуют в процессе образования иммунных антител.

Фагоцитоз осуществляется в несколько стадий: соединение фагоцита с микробом, погружение последнего вместе с участком клеточной стенки внутрь фагоцита и его последующее переваривание в пищеварительных вакуолях - лизосомах, где найдено более 25 различных протеолитических и гидролитических ферментов.

К сожалению, не все микробы фагоцитируются. Так, микробы, окруженные полипептидной или полисахаридной капсулой, не вступают в интимный контакт с фагоцитами, которые не могут захватить их внутрь клетки. Такие микробы, как, например, гонококки 1-го и 2-го типа и коагулазоположительные стафилококки не только размножаются внутри фагоцитов, но и вызывают их гибель. Естественно, трудно думать об определяющей роли фагоцитоза в борьбе организма с риккетсиями и вирусами - строгими внутриклеточными паразитами.

Некоторые патогенные микробы приобрели способность образовывать особый фермент - лейкоцидин, убивающий лейкоциты, разрушать фагосомальную мембрану, препятствовать слиянию фагосомы с лизосомами и т.д. Напротив, как ранее указывалось, фагоцитоз активируется под действием нормальных и иммунных антител, а также ряда фармакологически активных веществ - лимфокинов, выделяемых сенсибилизированными к антигену лимфоцитами тимуса (Т-лимфоцитами).

Полноценные антигены (греч. anti - против, gennaе - производить) - вещества, которые обладают способностью индуцировать образование антител и взаимодействовать с ними. Так называемые гаптены, практически являющиеся лишь детерминантной частью (группой) антигенов, определяющей их специфичность, сами по себе способны лишь вступать в реакцию с уже циркулирующими в организме специфическими антителами, но, присоединившись к белку-носителю, приобретают способность индуцировать их образование.

Антигены по своей природе - высокомолекулярные полимеры, как правило; характеризующиеся высокой относительной молекулярной массой, причем проявляется прямая связь между величиной относительной молекулярной массы и степенью антигенной активности. Вместе с тем известны антигенные свойства веществ с крайне низкой молекулярной массой - порядка 3800 дальтон, например, гормон поджелудочной железы глюкагон, иммуногенность которого, однако, проявляется при введении в организм с адъювантом. Полагают, что, помимо значения величины молекулы, антигенная активность зависит от жесткости структуры детерминантных групп, входящих в состав антигена. Так, если увеличить жесткость структуры молекул практически неантигенного белка желатина путем введения в их состав тирозина, триптофана, фенилаланина, то их иммуногенность резко возрастает.

При помощи методики получения так называемых комплексных антигенов, в состав которых вводят определенные химические группировки, установлено, что специфичность антигенов определяется не свойствами всей макромолекулы, а химическим составом, месторасположением и стереоизомерией их детерминантных групп. Антигенная специфичность белковых антигенов определяется составом и последовательностью аминокислот в полипептидной цепи (особенно в ее конечных участках). Точно так же от состава и структурных взаимоотношений моносахаров зависит антигенная специфичность полисахаридов. В свою очередь детерминанты, образующиеся на поверхности белковой макромолекулы, могут отличаться друг от друга по форме, числу, размерам и набору составляющих их аминокислот.

Так называемая валентность антигена (число антител, которое может соединиться с одной молекулой антигена) зависит от числа детерминантных групп. Известно, что прямой зависимости между относительной молекулярной массой антигенов и их валентностью нет, однако молекула тиреоглобулина 40-валентна, а молекула яичного альбумина - 5-валентна.

С помощью методики серологического анализа установлена сложность антигенной структуры микроорганизмов. В составе последних выявлено наличие видовых, групповых и типовых антигенов, совокупность которых и образует так называемые антигенные формулы - своеобразные паспорта, например, многочисленных представителей рода сальмонелл, вирусов гриппа и т.д. иммунитет чужеродный фагоцитоз антиген

Антитела - это сывороточные белки-глобулины, структура которых изменена соответственно строению детерминантных групп антигена, вызвавшего (индуцировавшего) их образование. Вследствие этого такие иммуноглобулины приобретают способность вступать в реакцию взаимодействия практически только с детерминантами антигена-индуктора, что и обуславливает высокую специфичность реакции антиген - антитело. В свою очередь реакция иммуноглобулинов с антигенами-индукторами и, в частности, с различными патогенными микроорганизмами и их токсинами чаще всего (не говоря о случаях смерти от инфекционной болезни) сопровождается их нейтрализацией, гибелью и выведением из организма.

Имеется 5 классов иммуноглобулинов (Ig), различающихся между собой по относительной молекулярной массе, константе седиментации, электрофоретической подвижности, строению и, главное, по особенностям своей функциональной активности IgG, IgM, IgA, IgD и IgE.

Антитела по химическому составу и структуре неотличимы от неспецифических иммуноглобулинов того же класса. Поэтому достаточно правомерно предположение, согласно которому все молекулы Ig являются антителами к антигенам, многие из которых просто не удается обнаружить.

Синтез Ig подчиняется общим законам синтеза белков: он генетически детерминирован, иными словами связан с наличием набора определенных генов в хромосомах образующих их клеток и передается по наследству.

Имуноглобулины образуются в результате тесного, так называемого кооперативного, взаимодействия трех видов иммунокомпетентных клеток, составляющих периферическое звено системы гуморального иммунитета. При этом все иммунокомпетентные клетки имеют общего предка в виде мультипотентных стволовых кроветворных клеток костного мозга, которые затем дифференцируются в макрофаги и так называемые Т- и В-лимфоциты. Т- и В-лимфоциты перед заселением определенных участков лимфатических органов "проходят своеобразное обучение" - инструктаж соответственно в вилочковой железе и вероятнее всего в аппендиксе и групповых лимфатических фолликулах (пейеровых бляшках) - образованиях слизистой оболочки кишечника, функционально идентичных фабрициевой сумке птиц. Морфологически В-лимфоциты отличаются от Т-

лимфоцитов только наличием множества расположенных на их поверхности микроворсинок, тогда как функциональные их различия огромны. Так, установлено, что стволовые клетки еще в костном мозге дифференцируются в полустволовые, а затем часть популяции последних попадает в вилочковую железу, где под влиянием специфического индуктора-тимозина превращается в минимум в три типа Т-лимфоцитов:

- клетки-помощники или клетки-хелперы (от англ. to help - помогать), которые в последующем вместе с В-лимфоцитами участвуют в процессе продукции антител;
- клетки-киллеры (от англ. to kill - убивать), обладающие выраженной цитотоксической активностью и разрушающие чуждые организму клетки (в том числе микроорганизмов) и ткани (например, трансплантаты) с помощью образуемых ими лимфотоксинов (молекулярная масса 80 000 дальтон), которые парализуют и разрушают клетки, в частности, содержащие вирусы и риккетсии, и активизируют их фагоцитоз;

- клетки-супрессоры (от англ. to suppress - подавлять), замедляющие антителообразование и "заведующие", в частности, развитием феномена иммунологической толерантности (терпимости, ареактивности к антигену-индуктору) - утраты организмом в постэмбриональном периоде способности реагировать на собственные антигены и, естественно, образовывать к ним антитела. На состояние иммунологической толерантности похоже по конечным итогам состояние иммунологического паралича, развивающегося после введения чрезмерно больших, запредельных доз антигенов, что обязательно учитывается при выборе прививочных доз вакцин и анатоксинов. Вероятнее всего, роль макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в процессе антителообразования соответственно связана со способностью макрофагов захватывать и трансформировать антиген с высвобождением его детерминантной группы, которая стимулирует Т-лимфоциты-хелперы на продукцию белка иммуноглобулиновой природы, обладающего способностью вызывать пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов в пиронинофильные, а затем и плазматические, клетки, которые и продуцируют антитела, специфичные к антигену-индуктору. С учетом положения о необходимости трехклеточного кооперирования в антителогенезе, сформулированного Р.В.

Петровым, схема взаимоотношений указанных клеток в процессе антителообразования может быть представлена следующим образом: антиген + макрофаг - переработанный антиген + антиген-реактивная Т-клетка - активированный антиген и, видимо, индуктор иммунопоэза + предшественник антителообразующей В-клетки - антитела. Полагают, что фактор иммунопоэза, вырабатываемый Т-лимфоцитами, активированными антигеном, представляет собой фрагмент Ig, или маленькую молекулу белка с выраженным гормональным или адьювантным действием. При этом, если индуктор иммунопоэза, продуцируемый Т-клетка-ми, почему-либо не принимает участия в кооперативном взаимодействии, то антитела не синтезируются, а развивается состояние иммунологической толерантности.

Однако нет правил без исключений. Известны так называемые тимуснезависимые,

состоящие из повторяющихся субъединиц антигены типа полисахарида пневмококков, антитела к которым синтезируются В-лимфоцитами без участия Т-лимфоцитов-хелперов. Небезынтересно, что иммунологическая память к таким антигенам не развивается, почему трудно рассчитывать на эффективность отдаленной ревакцинации при их введении в чистом виде.

Срок жизни В-лимфоцитов, синтезирующих антитела, сравнительно короток. Наряду с ними существуют длительно живущие Т- и В-лимфоциты, которые после активации антигеном не прodelывают весь цикл дифференцировки и поэтому выполняют особую чрезвычайно важную функцию становления иммунологической памяти способности организма быстро реагировать массивной продукцией антител на антиген-индуктор через значительное время после первой с ним встречи ранее. Очевидно, с функцией этих клеток и связан эффект ревакцинации.

В специальной литературе имеется перечень теоретических представлений о механизме образования антител. К настоящему времени наиболее экспериментально обоснованной и при этом высоко конструктивной считается клонально-селекционная теория австралийского ученого, лауреата Нобелевской премии Ф. Бернета, которая не только позволяет обобщать разнообразные уже установленные и вновь устанавливаемые факты и объяснить связанные с ними иммунологические явления, но и указывает на пути дальнейших исследований, результаты которых в свою очередь дополняют и развивают ее.

Согласно основным положениям этой теории, на протяжении длительной эволюции животного мира осуществлялись многочисленные контакты с разнообразными веществами антигенной природы, способность специфически реагировать на которые в конечном итоге закрепилась на генетическом уровне, получив представительство в хромосоме клеток, участвующих в синтезе антител. Поэтому готовность организма к реакции антителообразования генетически детерминирована и связана с наличием в популяции лимфоидных клеток множества клонов иммунокомпетентных клеток, способных продуцировать специфические антитела к различным антигенам.

Реакция лимфоидных клеток на антиген в эмбриональном и постнатальном периодах резко различается. Так, допускается, что клоны, реагирующие с антигенами собственных белков, к моменту рождения погибают, поэтому после рождения сохраняются лишь клоны клеток, распознающие только чуждые организму антигены. При этом клонально-селекционная теория допускает сохранение "запретных" клонов клеток, способных реагировать с собственными антигенами вследствие отсутствия контактов с ними в процессе эмбриогенеза. Это и является причиной развития истинных аутоиммунных заболеваний. Наличие клеток с рецепторами к различным антигенам приводит к тому, что попадающий в организм не свойственный для него "чужой" антиген неизбежно вступает в реакцию с распознающими его иммунокомпетентными клетками, вызывает усиленную их пролиферацию и массовую продукцию специфических антител.

Фундаментальными доказательствами в пользу приведенных положений клонально-селекционной теории служат экспериментально установленные факты возможности

воспроизведения явления толерантности к чужеродным антигенам при условии их введения эмбриону или состояния иммунологического паралича после рождения, наличия на предшественниках клеток-продуцентов антител антителоподобных рецепторов иммуноглобулиновой природы и ряд других.

Невзирая на существенную роль антител в обеспечении невосприимчивости, природа многообразных явлений видового и приобретенного иммунитета, причем к чужеродным антигенам не только инфекционного происхождения значительно сложнее.

Невзирая на значительные успехи в объяснении механизмов, в частности, формирования иммунитета к инфекционным болезням, сущность многих известных явлений требует последующих исследований.

Так, в рамках инфекционной иммунологии не ясны причины различий в напряженности и длительности иммунитета, формирующегося после переболевания отдельными инфекционными болезнями, равно как и после введения разных вакцин одной и той же природы; требует расшифровки феномен хронического носительства патогенных микроорганизмов и ряд других фактов, знание которых необходимо для совершенствования и последовательного усиления эффективности системы профилактических мероприятий.