**СОДЕРЖАНИЕ**

Введение …………………………………………………………………...3

Глава 1. Иммунология как наука об иммунитете…………………….....6

* 1. *Задачи иммунологии.................................................................*7
  2. *Иммунитет...............................................................................*8
  3. *Специфические и неспецифические факторы защиты........*9

Глава 2. Иммунный ответ и иммуннологическая толерантность……..10

*2.1.Иммунологическая толерантность...........................................*10

*2.2.Механизмы развития толерантности.......................................*10

Глава 3. Запуск иммунного ответа……………………………………....12

*3.1*.*Организменный уровень...............................................................*.12

*3.2.Тканевой/органный уровень..........................................................*.13

*3.3.Субклеточный уровень..................................................................*.13

*3.4.Биохимический уровень.................................................................*.14

*3.5. Иммунологическая память*…………………………………..…..20

Глава 5. Клеточный иммунный ответ …………………………………..21

( *передача информации Т-киллерам*)

*5.1. Функции клеточного иммунитета.............................................*21

*5.2.Гуморальный иммунный ответ*………………………………....22

*(передача информации В-лимфоцитам и синтез Ig)*

*5.4. Динамика иммунного ответа*………………………………..…..22

Глава 6. Обзор Х Всероссийского Форума «Дни иммунологии в

Санкт- Петербурге»…………………………………………….23

Заключение…………………………………………………………………26

Список использованной литературы……………………………………...28

Введение

Термин «иммунитет» *имеет очень давнюю историю. В ДревнейГреции иммунными называли людей, освобожденных от уплаты подати. Когда*

*стало известно, что, у однажды переболевших чумой, холерой и другими заразными болезнями возникает невосприимчивость к ним, таких людей стали называть иммунными (как бы освобожденными от определенных инфекций). Этих людей часто брали на учет и при повторных эпидемиях мобилизовывали для ухода за больными и для уборки трупов умерших.*

*Выдающийся ученый - врач средневекового Востока* ***Рази*** *путем прививки коровьей оспы детям вырабатывал у них иммунитет против этой болезни. Этот метод использовал,спустя почти 10 веков, англичанин Э. Дженнер, который, правда, не знал о работах Рази.*

*14 мая 1796 года английский врач и ученый* ***Эдвард Дженнер*** *решился на эксперимент,который навсегда вошел в историю.Восьмилетнему мальчику он привил вирус коровьей оспы. А затем, как только мальчик оправился от этой не слишком тяжелой болезни, Дженнер заразил его настоящей смертельной черной оспой. И черная оспа, только в Лондоне уносившая в то время от тысячи до трех тысяч человеческих жизней ежегодно, «не прижилась» в организме ребенка.*

*Можно спорить о гуманности подобного опыта, но факт остается фактом. Именно Эдвард Дженнер избавил человечество от страшной напасти и стал прародителем новой науки, которую впоследствии назвали иммунологией — одной из важнейших медицинских наук, последователи которой получили за свои открытия едва ли не больше всего Нобелевских премий. Кстати , и Эдвард Дженнер не остался без награды. Английский парламент вручил ему награду в 10 тысяч фунтов стерлингов и еще раз — в 20 тысяч. Дженнер стал почетным гражданином Лондона.*

*В самостоятельную дисциплину иммунология отделилась от микробиологии в конце ХIХ века. Официально годом рождения иммунологии считается 1881 год, когда ученый Луи Пастер прочитал свой знаменитый публичный доклад в стенах Французской академии наук. И это не было просто сообщением об изготовлении очередных вакцин против куриной холеры и сибирской язвы. Его доклад извещал об универсальном принципе создания искусственного иммунитета путем введения ослабленного возбудителя той же самой болезни.*

***Л.Пастер*** *стоял у истоков иммунологии (первый этап развития иммунологии), подаривший миру возможность профилактики инфекционных заболеваний - вакцины.* ***И.Мечников*** *- открытый им фагоцитоз , - предопределил развитие инфекционной иммунологии.*

*Учение об иммунитете получило бурное развитие после того, как ученые узнали о фагоцитарной активности лейкоцитов (И.И.Мечников) и об образовании в организме антител различных классов против антигенов.*

***Э.Беринг и П.Эрлих*** *заложили основу гуморального иммунитета (открытие антител ).*

*Было установлено, что наряду с эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и другими системами в организме животных и человека имеется и самостоятельная иммунная система.*

*Во второй половине ХХ века началось исследование иммунологических феноменов на молекулярном уровне :*

*-* ***Гейдельбергер***  *показал, что антитела (АТ) являются белками и, следовательно, их можно подвергнуть молекулярному анализу;*

*-* ***Ландштейнер, Эверии Гейдельбергер*** *охарактеризовали антигеные детерминанты.*

*На протяжении этого периода была получена точная и детальная информация о классах антител, структуре этих белков, зависимости специфичности АТ от аминокислотной последовательности и взаимоотношения структуры и функций иммуноглобулинов.*

***В 1972г.******Р.Портер и Д.Эдельман*** *расшифровывают структуру антител ,*

***В 1980г. Б.Бенацерраф, Ж.Доссе и Д.Снелл*** *открывают антигены системы HLA ..*

*Нашим иммунологом* ***Рэмом Викторовичем Петровым в 1963г*** *выявлены высоко - и низкореактивные генотипы животных: показано, что один и тот же организм может быть высокореактивным по отношению к одному антигену и низкореактивным по отношению к другому;*

*открыт доминантный характер наследования признака силы иммунного ответа;*

*при изучении взаимодействия лимфоцитов с СКК обнаружен феномен инактивации лимфоцитами несингенных стволовых клеток (явление не контролируется антигенами гистосовместимости) /1966г./*

*В* ***1969г****. было показано, что взаимодействие АГ-стимулированных лимфоцитов с генетически тождественными стволовыми клетками не убивает их, а изменяет направление их дифференцировки. Под влиянием Т-лимфоцитов направление дифференцировки стволовых клеток изменяется с преимущественно эритроидного на преимущественно гранулоцитарное.*

*Петров разработал новый препарат - миелопид (из пептидов костного мозга).*

*Выявлено, что полианионы и поликатионы усиливают кооперацию Т- и В-клеток --- искусственные вакцины нового типа.*

## Нобелевские премии по иммунологии

## \_\_табл.1. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*Год Фамилии лауреата Работа, удостоенная премии*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*1890* ***Э. Беринг*** *описал нейтрализацию токсина («антителами»)*

*1901* ***Э. Беринг*** *лечебное применение антитоксических сывороток*

*[1902* ***Richet,Portier*** *Анафилаксия]*

*[1903*  ***Артюс*** *Феномен Артюса]*

*[1905* ***Пирке,Шик*** *Serum sickness]*

*[1905* ***Сarrel,Guthrie*** *Трансплантация органов]*

*1905* ***Р.Кох*** *Исследования в области бактериологи (туберкулез)*

*[1906*  ***Pirquet*** *Замедленная гиперчувствительность на вирусы]*

*1908* ***И.Мечников,И.Эрлих*** *Фагоцитоз, теории иммунитета*

*1912* ***А.Каррел*** *Трансплантация органов*

*1913* ***И.Рише*** *Открытие анафилаксии*

*1919* ***Ж.Борде*** *Иссл-я в обл. иммунологии (комплемент) и бактериологии*

*1930* ***К.Ландште*** *Открытие групп крови*

*1951* ***М.Тейлер*** *Вакцина против возбудителя желтой лихорадки*

*1957* ***Д.Бовет*** *Антигистаминные исследования*

*1960* ***М.Бернет,П.Медавар*** *Иммунологическая толерантность*

*1972* ***Р.Портер,Д.Эдельман*** *Расшифровка структуры антител*

*1977* ***Р.Йелов*** *Разработка радиоиммунологического метода*

*1980* ***Б.Бенацерраф,Ж****. Открытие антигенов системы HLA*

***Досе,Дж.Снелл***

*1984* ***Н.Ерне,Г.Келер,Ц.*** *Теория регуляции и развития иммунитета,*

***Милштейн*** *разработка метода получения гибридом*

*1987* ***С.Тонегава*** *Генный контоль разнообразия антител*

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**Примечание: в квадратных скобках - не Нобелевские лауреаты**.

(журнал «Иммунология»,изд.«Медицина»,№4,2006)

*По официальному определению*, иммунология*- наука об иммунитете, которая изучает различные механизмы реагирования организма на чужеродные клетки и вещества (бактерии, вирусы, паразиты), защиту от них и собственных мутировавших клеток тела. Иммунология же занимается вопросами диагностики и лечения различных заболеваний, в основе которых лежат патологические изменения иммунитета. Прежде всего, иммунология стремится раскрыть тайны иммунной системы, обеспечивающей иммунитет и представляющей собой комплекс различных клеток организма и биологически активных веществ, вырабатываемых этими клетками. Иммунитет - это механизм, регулирующий отношения между «своими» и «чужими» антигенами и их носителями.*

*Иммунитет есть свойство индивидуума, обеспечивающее защиту организма от генетически чужеродной информации (инфекционныеагенты, чужеродные трансплантаты, опухолевые клетки, собственные клетки с измененной антигенной структурой и др.).*  ***В начале ХХ века*** *было установлено, что наряду с эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и другими системами в организме животных и человека имеется и самостоятельная иммунная система. ммунная система. /1560к/89/ема-\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Основу иммунной системы составляет лимфоцит.*

*Лимфоциты находятся в крови, лимфе, лимфатчиеских узлах, селезенке, вилочковой железе, лимфоидных образованиях ЖКТ (миндалинах, лимфоидных образованиях тонкого кишечника). Лимфоциты из лимфоидных образований постоянно поступают в систему кровообращения.*

*Первую линию обороны составляют макрофаги. (Макрофаги образуются из моноцитов, увеличиваясь в объеме в 5 раз.) Большая часть микробов фагоцитируется и переваривается ими. Макрофаги выделяют интерлейкин-1 (ИЛ-1), способствующий росту и размножению лимфоцитов. ИЛ-2, выделяемые Т-хелперами, стимулируют иммунный ответ. Макрофаги способны предоставлять антигены Т-лимфоцитам. Главными ИКК-ми (иммунокомпетентными клетками) считаются малые лимфоциты, составляющие 90% общего количества лимфоцитов.*

***В 1968г. Миллером и Митчеллом*** *были разделены Т- и В-лимфоциты. Т-лимфоциты зависят от центрального органа иммунитета -тимуса и обеспечивают клеточный иммунитет. В-лимфоциты зависят от бурсы (у птиц), у человека - от красного костного мозга. В-лимфоциты являются предшественниками плазматических клеток и обеспечивают гуморальный иммунитет. Т-лимфоцитов в периферической крови 60%, В-лимфоцитов - 30%. Группа клеток (нулевые клетки) не имеют маркеров ни Т-, ни В-лимфоцитов - их 10%. Макрофаги представляют антиген лимфоцитам.*

(Петров Р.В. Иммунология,М.,»Медицина»,1982)

Глава 1. Иммунология как наука об иммунитете

***ИММУНОЛОГИЕЙ*** *называют науку, изучающую ( генетические, моле-*

*кулярные и клеточные) механизмы реагирования организма на различные (в*

*т.ч. чужеродные) антигены и возникающие при этом специфические и неспе-*

*цифические явления.*

*Иммунология - наука, изучающая взаимоотношения между организмом*

*и факторами окружающей среды.*

***СЕРОЛОГИЯ***  *- раздел прикладной иммунологии, разрабатывающий*

*иммунологические реакции (с участием АГ,АТ,Тк,Тх и др.) in vitro (вне организ-*

*ма). Термин «серология» возник в результате первых наблюдений за реак-*

*циями сыворотки крови с антигенами из-за использования сывороток (serum). Серология изучает взаимодействия АГ со специфическими АТ-ми, т.е. серо-*

*логические взаимодействия.*

*Серологические реакции делятся на прямые (без помощи дополнительных реагентов) и непрямые (при помощи дополнительных реагентов). /1987/*

1.1. Задачи иммунологии***:***

*1. изучение иммунной системы здорового человека;*

*2. изучение роли ИС в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний*

*3. разработка дешевых унифицированных и информативных методов оценки иммунного статуса*

*4. разработка новых высокоэффективных иммуноактивных препаратов и оптимальных схем их применения.*

*Иммунитет (в общем смысле) обусловлен действием*

*- гуморальных (АТ, комплемент и пр.) и*

*- клеточных (фагоциты, Тк) факторов защиты.*

*\_\_\_*табл.2.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

***-------* ОБЩИЕ ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ --------**

**| | СПЕЦИФИЧЕСКИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ**

*(иммунные) (естественные)*

**ГУМОРАЛЬНЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ГУМОРАЛЬНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ**

**ИММУНИТЕТ ИММУНИТЕТ**  *- различные ЕКК*

*АТ Т-киллеры факторы фагоциты*

*В-система иммунитета Т-система иммунитета (комплемент,*

*Ig M,G,A,E лизоцим,*

*катионные*

*белки)*

*В-система (гуморальный иммунитет, АТ) ответственены за:*

*1. нейтрализацию антигенов, в т.ч.*

*- токсинов (антитоксический иммунитет), при следующих токсикоинфекциях (ботулизм, столбняк, дифтерия, газовая гангрена, холера, коклюш)*

*-ферментов,*

*- белков (факторов) адгезии (на бактериях и вирусах, т.е.отчасти определяет антивирусный иммунитет.);*

*(- жгутиков—потеря подвижности);*

*2. определяет иммунитет при большинстве бактериальных инфекций*;

*3. анафилаксию и аллергию (Ig E и Ig G4);*

*4. аутоиммунные заболевания (Ig G);*

*5. иммунокомплексную патологию (Ig G и M).*

*Т-система (клеточный иммунитет; Т-киллеры) ответственны за:*

1. *противовирусный иммунитет (корь,герпес-вирусы,»медленные»вирусы);*

*2. иммунитет при некоторых бактериальных инфекциях ( бруцеллез, ,туляремия, туберкулез, лепра, чума, риккетсиозы, листериоз, хла-*

*мидиоз, ЭИКП /эшерихиоз/, сифилис, дизентерия и пр.) заболеваниях, при которых происходит внутриклеточное поражение.*

*Активация иммунитета может при этом привести к ускоренному выходу микробов и з клеток и обострению заболевания (без фоновой антибиотикотерапии).*

*3. противогрибковый иммунитет (особенно кандид);*

*4. подавление протозойных инвазии;*

*5. ГЗТ, в т.ч. реакцию отторжения аллогенного трансплантанта;*

*контактная аллергия на простые химические соединения.*

*6. элиминацию стареющих и мутированных клеток;*

*7. Противоопухолевый надзор.*

*8. Влияние на развитие аутоиммунных процессов.*

*9. Регуляция функциональной активности кроветворных стволовых клеток,*

*В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов (контрсупрессоров, эффекторов).*

1.2. Иммунитет

Табл.3.

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

## ИММУНИТЕТ

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |*

**Наследственный Приобретенный**

*+ ----------- + ------------ +*

*Приобретенный Приобретенный*

*активно пассивно*

*(активный им-т) (пассивный иммунитет)*

*-перенесенное +---------+----------+*

*заболевание Естественный Искусственный*

*-активное - Ig G матери - вакцинация*

*функционирование у новорожденного - введение*

*иммунной системы - Ig A молока в антител*

*жкт*

### 1.3. Неспецифические и специфические факторы защиты

Табл.4.

#### *Неспецифическая защита | Специфическая (иммунная) защита*

*I. ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ*

*1.Нейтрализация и дест-*

*рукция патогенных 1. Нейтрализация чужеродных*

*агентов различными агентов антителами (токсинов,*

*веществами (лизоцимом, ин- ферментов, молекул адгезии,*

*терфероном, радикалами, жгутиков) с последующим эндо-*

*катионными белками и пр.); цитозом и деструкцией;агг-я м-ов*

*2. Комплементарный лизис 2. Антитело-зависимый комплемен-*

*(преимущественно АПК); тарный лизис(преимущественно КПК);*

*3. Неспецифический эндоцитоз 3. Антитело (Fc-)-зависимый эндо-*

*(кэппирование,фагоцитоз); цитоз (кэппирование,фагоцитоз);*

*4. Естественная цитотоксич- 4. Антитело-зависимая цитотоксич-*

*ность ность (АТ-ЗКЦ), осуществляемая*

*а) непосредственная (ЕКК) К-лимфоцитами,макрофагами,нейт-*

*б) опосредованная рофилами, эозинофилами, тромбо-*

*(макрофагов, ПМЛ, тром- цитами.*

*боцитов)*

*II. КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ*

*- С-ЗКЦ (через СR1,СR3) 5. Антиген-зависимая цитотоксич-*

*ность (АГ-ЗКЦ), осуществляемая*

*- лектин-ЗКЦ /=ЛЗКЦ/ Т-киллерами и макрофагами.*

*КМ - мутированные клетки и др.*

*- бактериофаги*

*4 основные механизма защиты (комплементарный лизис,*

*фагоцитоз, экзоцитоз /внеклеточное переваривание/, АГ-ЗКЦ).*

*Отметить функции антител в ИК:*

*1. Нейтрализация антигенов;*

*2. Активация комплемента (КПК);*

*3. Активация клеток с Fc-R*

*а) фагоцитоз (объект <)*

*б) экзоцитоз (объект > перекрестное связывание)*

*- ТК гистамина*

*- фагоцитами ферментов,*

*в т.ч. МПХ, ФЛ А2-я0ПОЛ*

*( осуществление АТ-ЗКЦ).*

(Ройт.А. «Основы иммунологии»,М., «Мир»,1991)

Глава 2. Иммунный ответ. Иммунологическая толерантность

*ИО - реакция иммунной системы (ИС) на введение АГ.*

*Иммунным ответом называют преобразование лимфобластов в специализированные к данному чужеродному антигену клетки.*

*\_\_*табл.5.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*АГ запускает*

*+------------+-------------+*

*либо ИО либо толерантность*

*(от низкой до высокой (состояние ареактивности*

*чувствительности к АГ) к АГ)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

2.1. Иммунологическая толерантность

*\_\_*табл.6.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(Частная толерантность - иммуносупрессия)*

*+ ------------ + -------------+*

*к собственным АГ к чужеродным АГ*

*(аутотолерантность)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Толерантность может развиваться преимущественно в системе гуморального иммунитета или клеточного.*

*Например, при ряде инфекций и глистны х инвазий развитие гуморального имунитета (особенно на ранних этапах инфекции) может блокировать формирование клеточного иммунитета и способствовать более быстрому прогрессированию инфекции.*

*Достижение состояния толерантности - основная цель транс плантологии, отмена толерантности - основа развития аутоиммунитета.*

*1) Аутотолерантность (толерантность к собственным белкам)*

*1.Клонально-селекционная теория.*

*Согласно концепции Бернета /1971/ в эмбриогенезе происходит уничтожение клонов клеток, способных реагировать на собственные ткани.*

2.2. Механизмы развития толерантности

*1. Элиминация аутореактивных лимфоцитов в герминативных центрах в раннем онтогенезе (полностью не происходит). Индукция толерантности у зрелых Т- и В-лимфоцитов (лимфоциты в "спячке"). Ведущая роль принадлежит клональной делеции в тимусе.*

*2. Неспособность отвечать на свое - дополнительный сигнал, прекращающий дальнейший ответ(АГ-специфические Тs).*

*3. Тs-зависимая активная супрессия - первоначально в пейеровых бляшках (на периферии), затем в ЛУ и селезенке.*

*4. Отсутствие дополнительных сигналов (ИЛ или макрофагов в случае Тнезависимых АГ-ов).*

*5. Ген + интрон = АГ + пептид интрона+HLA--- иммунотолерантность.*

*Тs специфически угнетают антителообразование; выявляются в Тзависимых зонах периферических лимфоидных органов в тесном контакте с CD4+*

*хелперами.*

*Тs индуцируются либо под воздействием высоких концентраций АГ в отличие отТх, индуцирующихся оптимальными дозами, и в значительно более ранние сроки после воздействия АГ. Механизм специфической Т-супрессии еще далек от окончательной расшифровки, но, вероятно, активность HLA I-зависимых Т-супрессоров проявляется на уровне процесса кооперации HLA II-зависимых Тх и В-лимфоцитов и связана с распознаванием кетками этих типов различных эпитопов АГ.*

*Действие на Тs на CD4+-хелперы или В-лимфоцитов опосредуется через ряд растворимых АГ-специфических и АГ-неспецифических Т-супрессорных факторов.*

*\_\_*табл.7.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

***Толерантность к чужеродным АГ***

*+------------------+------------------+*

*Естественная Искусственная*

*1. Генетически обусловленная | 1. Индуцированная (вторичная)*

*(первичная) | ИД*

*Например, нечувствительность | - введение иммунодепрессантов*

*организма собаки к туберкулез | (имуран, 6-меркаптопурин,*

*ным палочкам. | глюкокортикоиды, циклоспорин,*

*2. Классическая | антибиотики, антилимфоцитар-*

*- В период эмбриогенеза | ная сыворотка)*

*(опыт: инъекция чужеродных | - облучение*

*клеток эмбриону - ИО не |- введение больших доз АГ*

*развивается) | -- 0,5мкг мыши -- ИО*

*\_Пероральная толерантностья. | -- 500 мкг -- ареактивность*

*-- толерантность к АГ пищи |- недостаток ИЛ-2 и других*

*(матери в процессе Бере - | компонентов ИС.(Толерантность,*

*менности) | вероятно, играет важную роль -*

*- Поливалентный АГ + В-лим- | в развитии новообразований.)*

*фоциты (с мембранными Ig) |- введение антиидиотипических АТ*

*-- толерантность*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Введение в неонатальном периоде небольших количеств антиидиотипических антител на многие месяцы угнетает В-клетки, несущие соответствующий идиотип: В-клетки и регулирующие соответствующие Т-супрессоры длительное время остаются в незрелом состоянии. (В-клеточная толерантностья) Сходное состояние толерантности наблюдается во взрослом организме по отношению к внутренним идиотопным АГ ( детерминантам антиидиотипических АТ). С помощью вакцинации внутренними идиотопными АГ можно выз- вать стимуляцию синтеза АТ против внешних АГ.*

Глава 3.Запуск иммунного ответа

*Различают первичный ИО (на первое введение АГ в организм), вторичный ИО (на последующие появления в организме).*

*Иммунный ответ базируется на способности клеток иммунной системы отличать "свое" от "чужого" и представляет собой ряд последовательных этапов: распознавание антигена, его трансформацию (переработку) и элиминацию из организма.*

3.1.Организменный уровень

*Взаимодействие ИКК и подключение АГ-специфического звена ИС могут осуществляться только в ее специализированных органах.*

*Пути попадания АГ в лимфоидные органы.*

*1) АГ циркирует по организму и с током лимфы или крови попадает в ЛУ или селезенку. В том случае АГ связывается и презентируется макрофагами и В-лимфоцитами.*

*- \_Корпускулярный АГ. (в составе клеток, фрагментов клеток,*

*агрегатов) поглощаются и\_презентируются макрофагами;*

*- \_растворимый АГ, вероятно, преимущественно презентируются*

*\_В-лимфоцитами, поскольку условием проникновения АГ в эти*

*клетки является его связывание с АГ-распознающим рецепто-*

*ром BCR. Это происходит в наружных слоях коры ЛУ, вокруг*

*фолликулов. В результате на поверхности этих клеток вскоре*

*появляются молекулы HLA II класса, многие из которых несут*

*пептидные фрагменты АГ.*

*2) АГ попадает в ЛУ с лимфоцитами (после контакта с АГ в кровеносном русле часть лимфоцитов оседает в лимфоидных органах),*

*3) Попадание АГ через дендритные клетки. В этом случае АГ связывается белыми отростчатыми \_эпидермоцитами (клетками Лан-\_герганса.), подвергается процессингу с образованием комплекса с продуктами HLA II класса. Под действием ГМ-КСФ, альфа-ФНО и других цитокинов, выделяемых активированными кератиноцитами,белые отростчатые эпидермоциты поступают в эфферентную лимфу и достигают регионарного ЛУ. В процессе перемещения они дифферен цируются через стадию вуалевой клетки в зрелые дендритны (интердигитальные) клетки, экспрессирующие вспомогательные молекулы CD и, следовательно, способные эффективно представлять антигенный пептид Т-хелперу. Клетки локализуются исключительно в тимусзависимых зонах (в ЛУ - в паракортикальной зоне). К этому времени завершается обработка (процессинг) АГ и его экспрессия в составе молекулы HLA II класса. В такой форме пептид презентируется Т-хелперам.*

*Через несколько минут после проникновения АГ в ЛУ развивается процесс, обозначаемый как улавливание лимфоцитов. Афферентная лимфа доставляет в ЛУ клоны лимфоцитов разной специфичности. Лимфоциты, способные распознать поступивший в ЛУ АГ, задерживаются, тогда как лимфоциты, принадлежащие другим клонам, продолжают рециркуляцию. Продолжительность процесса улавливания (рекрутирования) лимфоцитов - несколько часов.*

*Основой процесса служат ранние проявления локального воспаления (в ЛУ). Активированные макрофаги и клетки стромы выделяют "коктейль" воспалительных цитокинов - ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-6,КСФ, хемокины и др., что обусловливает развитие сосудистых и клеточных реакций, свойственных воспалению. Повышается интенсивность кровотока через ЛУ и рециркуляция через него лимфоцитов.*

*Описано развитие неотвечаемости на АГ после удаления регионарного ЛУ через несколько часов после введения этого АГ: практически все клетки, способные обеспечить специфический ИО, оказались "сосредоточенными" к этому моменту в удаленном узле.*

3.2.Тканевой/органный уровень

Клеточный уровень

*\_Для активации ИКК необходимо 2 сигнала:*

*- специфический (АГ, HLA II /комплекс АГ-Iа/,...) /для Тк достаточен ИЛ-1/*

*- неспецифический (ИЛ-1,2, Pg E2 или др.)*

*По набору АГ-связывающих рецепторов Т- и В-лимфоциты чрезвычайно неоднородны. Каждый лимфоцит еще до контакта с АГ несет определенный набор рецепторов, специфичных для определенных структурно-сходных антигенов. Наличие большого числа групп -клонов лимфоцитов - обеспечивает сособность организма отвечать практически на любые антигены.*

3.3.Субклеточный уровень

*Начальную стадию ИО, в течение которого происходит обработка антигенного материала, можно условно разделить на 4 этапа.*

*1) Эндоцитоз антигена (фагоцитоз, кэппинг, пиноцитоз).*

*2) Расщепление АГ (процессинг).*

*3) Экспрессия фрагментов антигена и Ia-подобного белка на*

*поверхность клетки.*

*4) Представление (презентация) антигена Т-клеткам.*

3.4. Биохимический уровень

*1) Эндоцитоз АГ АПК-ми*

*АГ взаимодействует с поверхностью вспомогательной клетки за счет рецепторов Ig, Fc, С3 или за счет неспецифического связывания с мембраной клетки. Образующиеся фагоцитарные и пиноцитарные пузырьки погружаются внутрь клетки и сливаются с лизосомами.*

*АПК (АГ-презентирующие клетки)*

*[А-клетки (accessory - добавочные или adherens - прилипающие*

*/за способность активно прикрепляться к стеклу/).*

*Для АПК характерно*

*-прилипание к стеклу*

*-резистентность к облучению*

*-низкая плотность (выделяются в градиенте плотности – специфические маркеры.*

*MIKF - фактор, способствующий экспрессии Ia-молекул.]*

*Критериями АПК является*

*1. способность синтезировать ИЛ-1*

*2. наличие АГ HLA II на поверхности.*

*АПК являются:*

*- макрофагия перитонеальной полости, селезенки, тимуса, костного мозга, альвеолярные макрофаги,*

*- эндотелиальные клетки (меньше 1% --- стимуляция --- 100% с*

*Iа-белком), ЭК.*

*Под влиянием антигенного воздействия на клетках сосудистого эндотелия экспрессируются АГ HLA I класса; активированные Т-клетки и их продукты (ИФ и др.) вызывают стабильную экспрессию АГ HLA II класса. Аналогичные изменения происходят с клетками гладкой мускулатуры сосудов и с фибробластами под действием ИФ. --- Вследствие этих изменений активируется дополнительный приток к месту реакции АГ-специфических Т-лимфоцитов.*

*- клетки Лангерганса (составляют 4% эпителиальных клеток кожи; если убрать Iа белки с клеток Лангерганса, то противо опухолевый иммунитет может подавляться),*

*- фолликулярные дендритные и ретикулярные дендритные клетки,*

*(ДК составляют 5-10% общего количества макрофагов; однако в отличие от макрофагов у них при активации не синтезируются Pg и другие вещества и пр. ДК являются производными клеток Лангерганса из кожи (миграция в ЛУ)*

*На клональном уровне выявлена гетерогенность в способности Тх отвечать на АГ, представляемый макрофагами и ДК: отдельные клоны отвечают на АГ, представленный только ДК или на макрофаги.*

*- активированные зрелые В-клетки (Ia-белок находится в комплексе с сиаловыми кислотами) /пре-В-клетки и ПК не являются АПК/,*

*- купферовские клетки, интердигитирующие клетки,*

*- часть эпителиальных клеток кишечника,*

*- Р-клетки*

*- астроциты/, глиальные клетки (аналоги макрофагов).*

*Роль АПК заключается в переработке АГ, его транспорте во вторичные лимфоидные органы и презентации - представлении АГ лимфоцитам.*

*в/в --- селезенка*

*в/кож. --- в ЛУ --- ДК (дендритные клетки)*

*п/кож. ---*

*2) Расщепление АГ*

*Т-клетки не реагируют с нативным, непроцессированным АГ.*

*В фаголизосоме происходят переработка АГ, расщепление белков на короткие пептиды или аминокислоты. Пептидные фрагменты взаимодействуют с Ia-белком, который образуется в той же клетке. Комплекс Ia-белка и АГ экспрессируется на поверхность, где распознается ИКК-ми (иммунокомпетенстными клетками).*

*Синтезированный de novo белок поступает в цитоплазму, где происходит частичный протеолиз и антигенный пептид в составе "АТФ -связывающей кассеты" (которая защищает от полного протеолиза) поступает в эндплазматическую сеть (ЭПС), где комплексируется с собираемым здесь HLA I, а затем через комплекс Гольджи переносится в плазматическую мембрану. Альтернативный комплекс вместо антигенного пептида содержит пептид сигнальной последовательности.*

*Для АГ HLA процессинг не требуется(необходим только для растворимых АГ). Имеются косвенные данные о том, что вспомогательные клетки спсобны представлять не только растворимый, но и корпускулярный антиген.*

*Экспрессию молекул HLA I и II класса, презентирующих антиген, регулируют три генетических локуса HLA-TAP, DM и LMP, определяющие их взаимодействие с антигенами. Первыми в систему процессинга различных экзогенных антигенов включаются молекулы HLA-LMP и HLA-LMP, которые экспрессируются под влиянием гамма-ИФ. Они запускают протеолиз в протеосомах и регулируют пример и специфичность пептидов для связывания с молекулами HLA.*

*Протеосома представляет собой ферментный комплекс из 24 белковых субъединиц. Две цепи молекул HLA II класса синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, временно соединяются с третьей, инвариантной Ii(CD) цепью, которая предотвращает связывание их с аутопептидами. Затем этот комплекс переносится в эндосомы, где связывается с соответствующим пептидом-антигеном длиной 9-25 аминокислот, вытесняющим инвариантную Ii цепь. Путем слияния эндосомы с мембраной молекулы HLA-DR экспрессируют-*

*ся с антигеном-пептидом на поверхности клетки. Вытеснение пептида инвариантной цепи и замену его специфическим пептидом-антигеном осуществляют особые белки локуса HLA-DM, катализирующие этот процесс.*

*\_Молекулы HLA I класса постоянно синтезируются в ЭПР клетки и стабилизируются белком калнексином. Эндогенные и вирусные антигены предварительно расщепляются в протеосоме на пептиды размером 8-11 аминокислотных остатков. При связывании с АГ-пептидом калнексин отщепляется, а молекулы HLA переносятся с помощью транспортных белков HLA-TAP (transporter of antigen processing) на поверхность клетки, где этот комплекс представляется Т-супрессорам/киллерам. /*

*В связь с конкретным пептидом-антигеном вступают конкретные аллельные специфичности молекул ГКГ, что и обеспечивает распознавание антигена.*

*Фрагмент АГ связывается с "карманом", объем которого достаточен для связывания 10-20-членного пептиды. Связывание пептида стабилизирует определенную "рабочую" конформацию HLA I класса и в таком виде комплекс транспортируется к поверхностной мембране клетки.*

*HLA II постоянно рециркулирует между поверхностью клеток, где происходит связывание с пептидными факторами и цитоплазменными эндосомами, где происходит диссоциация комплекса HLAII-АГ.*

*Процессированный АГ, вероятно, закрывается в мембране фосфатидилинозитолом. Не исключено, что АГ может реагировать и с другими структурами поверхностной мембраны клеток.*

*Альтернативный путь метаболизма АГ ДК. Эффективен для переработки малых количеств АГ. В отличие от классического пути переработки АГ макрофагами, в АПМ главная роль по доставке АГ специфическим В-клеткам зародышевых центров ЛУ отводится фолликулярным ДК (ФДК). Вторичная иммунизация п/кож. АГ (1-8 мкг) сопровождается появлением в синусах дренирующих ЛУ АГ уже в формеИК, часть которых задерживается и перерабатывается макрофагами.*

*Однако в подкапсульном синусе ЛУ часть ИК задерживается нефагоцитирующими клетками с дендритной морфологией. (Последние, возможо, являются предшественниками ФДК.) Они удерживают ИК на своей поверхности или в складках мембраны и перемещаются к периферической стороне зародышевых центров ЛУ. В конечном итоге АГ оказывается в ФДК, нитевидные отростки которых после после приобретения многоморфных утолщений и веерообразной формы превращаются в отростки, напоминающие своей морфологией бусы.ФДК с такими морфологическими признаками выявляются уже через день после иммунизации, причем АГ, ассоциированный с утолщениями, находится еще в непереработанном виде. В 1988г. эти утолщения*

*диаметром 0,3-0,4 мкм были идентифицированы как"иккосомы"- образования, покрытые ИК (iccosomes - "immune complex coated").*

*В течение первых 3 дней после вторичной иммунизации ФДК вырабатывают значительные количества иккосом, которые затем распространяются в зародышевых центрах ЛУ. Благодаря поверхностному слою ИК иккосомы лег-ко присоединяются к находящимся там В-клеткам. Последние эндоцитиру-ют АГ, расщепляют в лизосомоподобных пузырьках и представляют в комплексе с антигенами HLA Т-клеткам.*

*Именно на 5 день, когда число содержащих переработанный АГ В-клеток в ЗЦ ЛУ достигает максимума, способность таких В-клеток стмиулирвать выработку Т-клеточной гибридомой ИЛ-2 особенно выражена. По-видимому, после индукции вторичного ИО ЗЦ ЛУ претерпевают 2 фазы изменений. В течение первых 5 дней В-клетки получают сигналы, необходимые для выработки специфических антител (с 3 по 5 день число АОК в ЗЦ ЛУ достигают максимума). Во вторую фазу, которая длится около 10 дней, происходит восстановление и расселение субпопуляции В-клеток памяти.*

*Макрофаги, В-лимфоциты, дендритные клетки стимулируют Тх к*

*взаимодействию с АГ.*

*3) Экспрессия фрагментов антигена\_и Ia-подобного белка на поверхность клетки*

*Мембранный Iа-подобный белок чрезвычайно лабилен - легко слущивается с мембраны; спонтанно появляется и исчезает. Количество Iа-белка на мембране макрофагов резко возрастает после воздействия ИЛ-1. Однако на сильно активированных макрофагах Iа-белок исчезает. На пре-В-лимфоцитах и ПК отсутсвует; имеется лишь на зрелых В-клетках (т.е. на промежуточной стадии). На Т-лимфоцитах тимуса Iа-белок участвует в процессах созревания и дифференцировки Т-клеток.*

*4) Представление (презентация) антигена Т-клеткам...*

*Рецептором HLA I класса являются молекулы CD4 Т-хелперов;*

*HLA II класса - CD8 Т-киллеров.*

*Взаимодействие клеток*

*1) АПК + В-лимфоцит (тимуснезависимый ИО)*

*2) АПК + Т-хелпер (тимусзависимый путь)*

*а) АПК (макрофаг) + Т-хелпер*

*Лимфоциты скапливаются вокруг макрофагов, образуются цитоплазматические мостики. В ЛУ АГ может располагаться на поверхности дендритных островков клеток фолликулов (длительно) и внутри макрофагов мозгового слоя.*

*Индукцию гуморального ИО обеспечивает взаимодействие трех основных типов клеток - В-лимфоцита, макрофага и Т-лимфоцита. Макрофаги фагоцитируют АГ и после внутриклеточной протеолитической деградации экспрессируют его пептидные фрагменты на клеточной мембране, ассоциированные с детерминантами антигенов класса II HLA самого макрофага.*

*Распознавание этих структур антигенраспознающим рецепторным комплексом Т-хелперов и взаимодействие активированных Т-клеток с В-клетками сопровождается активацией В-лимфоцитов и вступлением последних на путь пролиферации, дифференцировки, а затем и продукции антител.*

*б) АПК (ДК=дендритная клетка, клетка Лангергенса) + Т-хелпер*

*в) АПК (В-лимфоцит) + Т-хелпер*

*г) АПК (эндотелиальная клетка) + Т-хелпер*

***ПрезентацияАГ***

*1) Т-хелперам*

*2) Т-супрессорам*

*3) - Т-киллерам (клеточный ИО) - см. ниже*

*- В-лимфоцитам (гуморальный ИО) - см. ниже*

*-тимуснезависимая передача)*

*-тимусзависимая передача (от Тх)*

*ИКК могут активироваться специфически (на АГ) и неспецифически (на ИЛ, суперантигены).*

*Антигенные детерминанты для \_Тх целиком формируются короткими сегментами полипептидной цепи ( + детерминанты белка-носителя).*

*Детерминанты для В-лимфоцитов могут быть образованы из далеко*

*отстоящих по длине цепи сегментов, сближение которых произошло*

*при формировании третичной структуры белка. Антигенные детерми-*

*нанты для \_Т-супрессоров определяется строением детерминантных*

*групп, присоединившихся к белку-носителю (гаптеноспецифичны).*

*Т.е. для Тх необходимы линейные АГ*

*для Тs - линейные и пространственные*

*для В-лимфоцитов - линейные и пространственные.*

*Связь АГ с ГКГ очень прочная: активность мембран АПК снижалась лишь после обработки проназой или при рН 2,0, по-видимому, за счет отделения переработанного АГ от мембраны.*

*CD3 является составной частью АГ-специфического Т-клеточного*

*Рецептора (ТсR-CD3), запускающего процессы АПГ-зависимой активации Т-клетки.*

*CD4 и CD8 - распознающие структурные детерминанты антигенов ГКГ, обеспечивают процесс иммунологического ограничения, а кроме того, способны самостоятельно, без участия ТсR-CD3, передавать активирующий клетку сигнал. Т.о., контролируя экспрессию антигенов CD3, CD4 и CD8 , Т-лимфоцит способен регулировать процессы своей активации и эффекторные функции.*

*В живой клетке постоянно протекают 2 взаимноуравновешивающих процесса: погружение мембранных белковых структур в клетку и их рециркуляция. В отсутствие перекрестного связывания CD4-молекул скорость их интернализации составляет 1,5-2% мембраноассоциированных молекул в 1 минуту, при этом 30-40% всех молекул CD4 находится внутри клетки. Сходным образом происходит и обмен антигена CD3 между мембранным и внутриклеточным пулами. Предполагают, что изменение микроокружения лимфоцита зачастую модулирует этот циклический процесс, нарушая равновесие между скоростью погружения ГП-ых молекул в клетку и их обратным встраиванием в мембрану.*

*Т-супрессорам (Тs) .......*

*Т-хелперам (Тх).*

*Т-клетки распознают АГ на мембране в ассоциации с продуктами ГКГ (в отличие от В-клеток).*

*Цепи молекулы HLA образуют т.н. "расщелину", способную связывать образующийся после внутриклеточного ферментного расщепления фрагменты (8-14 аминокислотных остатков ) антигена и экспонировать их участки (эпитопом) для последующей рецепции TCR Т-лф.*

*Если функция презентации эндогенных HLA I-связанных эпитопов свойственна клеткам многих типов, то презентация экзогенных эпитопов осуществляется специализированными АПК костомозгового происхождения.*

*HLA-рестрикция ("ограничение") - способность Т-клеток распознавать чужеродные АГ только в комплексе с АГ ГКГ. Для В-лимфоцитов это условие является необязательным.*

*- На видоизмененные HLA I класса реагируют Т-киллеры;*

*- На HLA II класса - Т-хелперы.*

*Молекулы HLA I внутриклеточно связывают фрагменты антигенов,*

*Синтезированных самой клеткой (вирусных и пр.), а АГ HLA II -экзогенных АГ с последующей экспозицией (презентацией) комплексов HLA-эпитоп на клеточной мембране.*

*Имеется 2 основных модели, объясняющих механизм HLA-рестрикции:*

*1. Т-клетки имеют 2 рецептора, специфичных соответствено к*

*АГ HLA и к другим АГ.*

*2. Т-клетки имеют один рецептор, распознающий новую антигенную детерминанту, образующуюся при взаимодействии АГ и молекулы HLA.*

*При БТЛ (под действием лектинов) в ядерной ДНК появляются дополнительные супервитки.*

*Активированные (ФГА) Т-клетки способны презентировать аллоАГ (но не растворимые АГ).*

*1****. тимусзависимые****, вызывающие ИО с участием Т-лимфоцитов (хелперов) (клеточные /аллогенные,ксеногенные/,вирусные, глобулярные белки, полипептидные молекулы); они стимулируют синтез Ig M и G; В2-лимфоциты-субпопуляция лимфоцитов (активируются Т-зависимыми антигенами).*

*2.* ***тимуснезависимые,*** *стимулирующие синтез только Ig M (полисахариды, ЛПС, ПС пневмококка III типа, конъюгаты полисахаридов с бактериями, АГ чумных бактерий, различные полимеры - декстран, леван, повинилпироллидон; флагеллин,агрегаты белков регулярного строения и др.);участия Т-хелперов не требуется.*

*В1-лимфоциты (активируются Т-независимыми антигенами).*

*а) TI-1 (от T-cell-independent response):*

*- конъюгаты динитрофенила (ДНФ) или тринитрофенила (ТНФ) с*

*ЛПС, с антигенами бруцелл или стрептококков;На АГ ТI-1 отвечают незрелые В-лимфоциты, и требуют лимфокинов (ИЛ-2,4-).*

*б) ТI-2:*

*- конъюгаты ДНФ или ТНФ с фиколлом или дектраном,*

*- пневмококковый полисахарид типа III.*

*На АГ ТI-2 отвечают зрелые В-лимфоциты, и требуют медиаторов АПК (ИЛ-1). Антигены ТI-2 являются плохими иммуногенами у детей до 2-летнего возраста (т.к. требуют зрелых клеток).*

*Тх имеют \_АГ-распознающие рецепторы. АГ-распознающие рецепторы (на Т- и В-лимфоцитах BCR и TCR) появляются на стадии пре-В-лимфоцитов и пре-Т-лимфоцитов. На В-лимфоцитах они представлены мембранными иммуноглобулинами. Перекрестное связывание поливалентного АГ незрелыми В-лимфоцитами - гибель или инактивация клеток; взаимодействие со зрелыми клетками приводит к активации, ускорению пролиферации и дифференцировки.*

*В развитии ИО большое значение имеют еще две группы поверхностных молекул: хоминг-рецепторы лимфоцитов и антигены адгезии.*

*Пусковым моментом активации лимфоцитов является перекрестное*

*связывание определенных молекулярных структур (рецепторов) поверхности клетки.*

*1) Основной из этих структур является АГ-распознающий рецептор, который*

*- на поверхности В-лимфоцитов представляет собой молекулу мембранного иммуноглобулина, а*

*- на поверхности Т-лимфоцитов - комплексную молекулу ТсR-CD3. Активацию через такие рецепторы называют классической.*

*2) Вторую группу рецепторов, передающих активационные сигналы, образуют молекулы адгезии, обусловливающие взаимодействие лимфоцитов с другими клетками, а также с межклеточным субстратом.*

*а) Лишь немногие из адгезивных молекул (CD2, CD28) способны обеспечить полноценный сигнал активации (альтернативная активация). [CD 2,26,28]*

*б) Как правило, сигналы с этих молекул способны усилить действие основных активационных сигналов (костимуляция).[CD5,24,43,44,69,73]*

(Кульберг А.Я. «Регуляция иммунного ответа»,М., «Медицина»,1986)

3. 5. Иммунологическая память

*На каждом этапе дифференцировки клеток часть клеток (хелперов, супрессоров, киллеров, В-лимфоцитов) сохраняется более длительное время, формируя пул клеток-памяти.*

*Первично взаимодействие нативного АГ с Ia-АГ может вызывать АГ-специфическую селекцию клона макрофагов, содержащих Ia-АГ*

*определенного гаплотипа, обеспечивающего ускоренный процесс презентации АГ лимфоцитам при вторичном контакте организма с АГ. Таким образом, АГ гистосовместимости могут быть "хранителями" антигенной информации. Комплекс, состоящий из АГ и Ia-АГ,может длительно находиться в организме в фиксированном на клетке состоянии или в свободной циркуляции, поддерживая иммунный ответ в течение длительного времени. Можно предположить, что клетки, содержащие такой комплекс, могут выполнять функции "клеток иммунологической памяти".*

Глава 5. Клеточный иммунный ответ

*(передача информации Т-киллерам)*

*Под клеточным иммунитетом подразумевают реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) или клеточной сенсибилизации, связанные со специфическим взаимодействием тимус-зависимых лимфоцитов (Т-лимфоцитов) с клетками-мишенями.*

***ФУНКЦИИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА***

*Т-система (клеточный иммунитет; Т-киллеры) ответственны за*

*1. элиминацию стареющих и мутированных клеток;*

*2. противовирусный иммунитет (корь,герпес-вирусы,"медленные"вирусы);*

*3. иммунитет при некоторых бактериальных инфекциях (бруцеллез, туляремия, туберкулез, лепра, чума, риккетсиозы) - заболеваниях, при которых происходит внутриклеточное поражение. Активация иммунитета может при этом привести к ускоренному выходу микробов из клеток и обострению заболевания (без фоновой антибиотикотерапии).*

*4. противогрибковый иммунитет (особенно кандид);*

*5. подавляет протозойные инвазии;*

*6. ГЗТ, в т.ч. реакцию отторжения аллогенного трансплантата;*

*7. ГЗТ - контактная аллергия на простые химические соединения.*

*8. Влияние на развитие аутоиммунных процессов.*

*9. Противоопухолевый надзор*

*10. Регуляция функциональной активности кроветворных стволовых клеток, В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов (контрсупрессоров, эффекторов).*

*Стимуляторы Тк*

*- ИЛ-2*

*- ИЛ-6*

*- ИЛ-12*

*- ФНО*

*\_Ингибиторы Тк*

*- ТФР-бета (трансформирующий фактор роста),*

*- ИЛ-10.*

5.1.Гуморальный иммунный ответ

*(Передача информации В-лимфоцитам и синтез Ig)*

*В-лимфоциты способны связывать АГ поверхностными иммуноглобулинами, разрушать его и представлять пептидные фрагменты вместе с HLA II класса самих В-лимфоцитов Т-хелперам вместе с детерминантами антигенов. В-лимфоциты в 10000 раз более эффективно поглощают антигены, чем дендритные клетки. Считают, что В-клетки способны активировать лишь Т-клетки-памяти.*

*Т- и В-лимфоциты распознают различные участки антигена:Т-лимфоциты распознают детерминанты носителя, В-лимфоциты – детерминанты гаптена.*

*В организме имеются миллионы различных В-клеток.*

*В-клетки могут синтезировать*

*- специфические АТ, антиидиотипические АТ*

*- поверхностные антитела*

*- специфические рецепторы*

*- Fc-рецепторы*

*- рецепторы к комплементу*

*- АГ-специфические медиаторы*

*Пре-В-клетки продуцируют внутриплазматические цепи.*

Глава 5.2. Динамика иммунного ответа

*Переключение синтеза изотипов АТ.*

*Переключение изотипа антител требует для cинтеза Ig E -ИЛ-4,6 и гидрокортизона.*

*Математик Г.И.Марчук высказал предположение, что все болезни зависят от степени синтеза антител. При хронических заболеваниях титр специфических антител снижается (ИС "забывает" о болезни). Введение иного невирулентного микроба – нормальная реакция ИС - Стимуляция ИО на предыдущий микроб. Т.е. задача терапии - существенное (иногда на 2-3 порядка) повышение концентрации АГ, которое приводит к эффективной стимуляции ИС по отношению к данному АГ. (Присоединившаяся инфекция часто приводит к освобождению от предыдущего инфицирующего агента).*

*Организм ,сосредотачиваясь на новом АГ, как бы "отвлекается" от старого хронического врага. В это время последний интенсивно размножается и ИС организма вновь начинает реагировать на "старые" АГ, что может привести к выздоровлению.*

*У людей, которые перенесли туберкулез и приобрели к нему устойчивость, введение под кожу небольшого количества белков, характерных для возбудителя туберкулеза, вызывает заметную реакцию. Фон Пирке обнаружил, что если такие индивидуумы заразятся корью, они нередко утрачивают чувствительность к кожной пробе на туберкулез в период острого течения заболевания, хотя позднее она восстанавливается. ( Временное ослабление иммунитета.)*

(Подколзина В.А.«Иммунитет.Как защитить себя от болезней»,серия:Здоровье и жизнь,2006)

Глава 6. ОБЗОР X Всероссийского Форума с международным участием " Дни иммунологии в Санкт-Петербурге".

*Х Всероссийский научный форум с международным участием имени академика В.И.Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге «Молекулярные основы иммунорегуляции, иммунодиагностики и иммунотерапии», проводился уже десятый год подряд и в этом году проходил в Аничковом Дворце с 29 мая по 1 июня 2006г.*

*В общей сложности за 4 дня работы Форума состоялось 29 различных заседаний, в работе которых приняли участие около 800 человек. Форум вполне оправдал название Всероссийский, т.к. на нем были представлены доклады не только петербуржцев и москвичей, но и иммунологов из 34 Российских регионов: Ярославля, Твери, Красноярска, Челябинска, Екатеринбурга, Владивостока, Читы, Перми, Иванова, Курска, Новосибирска и других городов. Международное участие было представлено не только иммунологами из Республики Беларусь, Казахстана, Узбекистана, Азербайджана, Армении, Украины, Латвии, но и коллегами из США, Нидерландов, Германии и Израиля.*

*На церемонии торжественного открытия с приветствиями выступили вице-президент РАМН, председатель Президиума Северо-Западного отделения РАМН, академик РАМН Б. И. Ткаченко, Президент Российского научного общества иммунологов, вице-президент РАН, президент УРО РАН, академик РАН и РАМН В. А. Черешнев, председатель Санкт-Петербургского научного общества иммунологов, академик РАМН Е. А. Корнева, Председатель Правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член - корреспондент РАМН И.С.Фрейдлин, представитель Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга А.Б.Калыгин, заместитель СПб РО РААКИ, профессор А.А.Тотолян, а также руководители фирм – генеральных спонсоров Форума: генеральный директор группы компаний «ТРОЛЛЬ» Игорь Поликарпов и медицинский директор компании «БиоЛайн» Мария Кротенко.*

*На открытии Форума 2006г. состоялось вручение ежегодной высшей награды в области иммунологии «Почетный Знак имени академика РАМН В.И.Иоффе», учрежденной СЗО РАМН совместно с СПб РО РААКИ в 2003 году. Лауреатами 2006 года стали*

*академик РАН и РАМН, профессор Рахим Мусаевич Хаитов в номинации «За особый вклад в развитие иммунологии в России»*

*и профессор Александр Соломонович Апт в номинации «За достижения в области фундаментальной иммунологии».*

*Открытие Форума было украшено чрезвычайно насыщенной по историческому содержанию и богато иллюстрированной лекцией академика РАМН и РАН В.А.Черешнева на тему: «Академия Наук СССР в годы войны»*

*Традиционно на Форуме обсуждались самые актуальные вопросы иммунологии , среди которых с каждым годом увеличивается доля молекулярно-биологических проблем. Это нашло отражение и в тематике материалов, представленных в этом году для участия в Форуме.*

*В этом году каждый рабочий день Форума начинался утренним пленарным заседанием с лекциями ведущих специалистов по важнейшим вопросам фундаментальной и прикладной иммунологии. Следует отметить, что состоялись все 17 запланированных пленарных лекции, среди которых были представлены 4 сообщения зарубежных специалистов, касавшиеся проблемы стволовых клеток и генетического контроля противоинфекционного иммунитета.*

*Получила развитие традиция проведения монотематических симпозиумов, подготовленных по инициативе специалистов из других городов России и даже по инициативе зарубежных коллег. Всеобщее внимание привлек симпозиум, организованный по инициативе Американской Ассоциации Клинической Химии (AACC) и посвященный наиболее злободневной проблеме «Персонализированная медицина». В трех лекциях американских специалистов нашли отражение последние достижения в области разработки и валидации иммуноанализа, а также в области фармакогеномики для персонализированной лекарственной терапии.*

*Традиционный для Форума симпозиум, организованный сотрудниками Московского НИИ детской гематологии (председатель – профессор И.В. Кондратенко), в этом году был посвящен принципам рациональной терапии иммунодефицитов у детей. По инициативе и под председательством академика РАМН, профессора Б.Ф.Семенова был организован симпозиум «Врожденный иммунитет и иммуномодуляторы микробного происхождения», который вызвал оживленное обсуждение. Москвичи явились инициаторами еще одного симпозиума по дискуссионной проблеме «Каталитические антитела».*

*Один из традиционных симпозиумов под председательством член-корреспондента РАМН, профессора В.И.Мазурова был посвящен проблеме аутоиммунных заболеваний, в равной мере интересной и для иммунологов, и для клиницистов.*

*Оригинальный симпозиум на тему: «Сепсис. Клинические и иммунологические проблемы» был организован по инициативе хирургов и инфекционистов ВМА под председательством член-корреспондента РАМН, профессора Ю.Л.Лобзина и член-корреспондента РАМН, профессора И.А.Ерюхина. Этот симпозиум, как и другие, собрал большую, заинтересованную аудиторию клиницистов разного профиля.*

*Параллельно проходил привлекший внимание многих аллергологов сателлитный симпозиум, организованный компанией «ЮСБ» (Бельгия). А фирма «Био-Рад (США) провела в высшей степени актуальный семинар по молекулярным технологиям в иммунологии.*

*За четыре дня форума прошли 4 заседания «Круглых столов», посвященных: проблеме стволовой клетки, препаратам тимуса, наиболее дискуссионным вопросам иммунорегуляции. Активно обсуждалась участниками форума «модная» проблема стволовых клеток, перспективы их изучения и применения. Было представлено новое направление развития препаратов тимуса, связанное с изучением синтетических пептидов.*

*Впервые в этом году было проведено два чисто дискуссионных заседания в формате «Иммунологической революции». Это дало возможность более широкому кругу участников принять участие в обсуждении проблем: защитного значения механизмов врожденного и приобретенного иммунитета (ведущая – член-корреспондент РАМН, профессор И.С.Фрейдлин), а также необходимости иммунологического обоснования применения иммуномодуляторов (ведущий – профессор А.А.Тотолян).*

*Кроме того, на монотематических секционных заседаниях были обсуждены проблемы: иммунорегуляции, аллергических заболеваний, онкоиммунологии, иммунокорригирующей терапии, иммунологии репродукции, экологической иммунологии, инфекционной иммунологии, иммунологии сердечно-сосудистой системы.*

*Была в этом году сохранена завоевавшая популярность традиция проведения специальных заседаний «Клуба молодого иммунолога», посвященных вопросам фундаментальной и прикладной иммунологии, с докладами самых молодых участников Форума. Количество заявок от молодых иммунологов резко возросло, что потребовало проведения четырех заседаний Клуба, на которых было заслушано более 60 сообщений (вдвое больше, чем в прошлом году). Большинство заслушанных докладов отличались современным методическим уровнем, смелым использованием молекулярно-биологических и генноинженерных методов. На заседаниях Клуба работало жюри, выделившее 6 лучших докладов, авторы которых были награждены дипломами и подарками.*

*Дипломами и премиями были отмечены также авторы лучших шести из 30 представленных стендовых сообщений.*

*В общей сложности за 4 дня состоялось 29 различных заседаний, в работе которых приняли участие около 800 человек. Форум вполне оправдал название Всероссийский, т.к. на нем были представлены доклады не только петербуржцев и москвичей, но и иммунологов из 34 Российских регионов: Ярославля, Твери, Красноярска, Челябинска, Екатеринбурга, Владивостока, Читы, Перми, Иванова, Курска, Новосибирска и других городов. Международное участие было представлено не только иммунологами из Республики Беларусь, Казахстана, Узбекистана, Азербайджана, Армении, Украины, Латвии, но и коллегами из США, Нидерландов, Германии и Израиля.*

*На форуме 2006г. по сравнению с предыдущими годами отчетливо проявилась тенденция методического совершенствования исследований отечественных иммунологов, укрепления приборной базы, более широкого использования молекулярно-биологических методов наряду с иммунологическими. Судя по представленным материалам, из года в год расширяется сфера использования диагностическими лабораториями современных иммунологических и молекулярно-биологических методов. А клиницисты разного профиля все смелее внедряют в лечебную практику иммуномодулирующие препараты.*

*Многие участники отмечали теплую, дружескую атмосферу форума, который проходил в красивейших исторических залах Аничкова Дворца и на церемонии закрытия высказали пожелание провести 11-й Форум в мае 2007 года.*

***XI Всероссийский Форум с международным участием им. акад. В.И.Иоффе "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге" состоится 28-31 мая 2007 г. в г. Санкт-Петербурге.***

*(по материалам интернет сайта http://immunology.ru/conferences.php)*

Заключение

*Проработав материал на тему « иммунология как наука», я изучила такие понятия как иммунитет, иммунный ответ, иммунная толерантность и др. На основе данного материала, собранного из разных источников учебной и научной литературы, можно сделать заключение: если говорить о понятии* **нормы и патологии в иммунологии***, то иммунные реакции здорового организма неусыпно защищают его, обеспечивая жизнеспособность, динамическое равновесие организма с внешней средой. Когда же иммунные реакции по целому ряду причин нарушаются, могут возникнуть различные заболевания. А по данным ВОЗ в настоящее время практически все заболевания сопровождаются той или иной степенью несостоятельности иммунной системы, и поэтому входят в зону исследования в иммунологии. Например, повышения иммунных реакций вызывают аллергии, с которыми мы часто встречаемся в быту, понижения же иммунных реакций приводят к иммунодефицитным состояниям. Именно такими заболеваниями врачам, специализирующимся в иммуннологии, приходится заниматься чаще всего в силу их распространенности.*

*При грубом снижении* **иммунитета** *защитные силы организма ослабевают настолько, что многие виды бактериальной и вирусной микрофлоры начинают активно функционировать, что на практике проявляется хроническими воспалительными процессами. Это особенно ярко видно по возбудителям герпеса, хламидиоза, вирусных гепатитов, папилломатоза и многим другим. Длительно протекающие перечисленные заболевания дополнительно понижают иммунитет, и становятся особенно опасны риском появления онкологических изменений, поэтому и рассматриваются часто как предраковые изменения.*

*В иммуннологии различают врожденные* иммуннодефициты *- возникшие по причине генетического дефекта одного или нескольких компонентов системы иммунитета. В настоящее время выявлено более 70 врожденных дефектов системы иммунитета, они отличаются глубиной и постоянством, но встречаются довольно редко. И только ранняя диагностика и лечение могут предотвратить развитие необратимых инфекционно-воспалительных поражений.*

*Намного чаще* **иммунитет** *нарушается в намного более позднем возрасте и носит приобретенный характер. Наиболее ярким примером в иммунологии приобретенной формы является СПИД. Снижения защитных сил могут вызвать и такие причины, как рентгеновское облучение, действие кортикостероидов, цитостатиков, травм и хирургических вмешательств, вследствие диабета, заболевания почек и печени, злокачественных новообразования и пр. Но во многих случаях, при устранении причины, происходит восстановление функции системы иммунитета, так как хорошо сохраняются огромные компенсаторные возможности иммунной системы.*

*Самое распространенное явление в клинической* **иммунологии***, когда иммунодефицит возникает без явной причины, и проявляется хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными процессами бронхо-легочного аппарата и придаточных пазух носа, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей. Они часто бывают вызваны условно-патогенными микроорганизмами с атипичными биологическими свойствами, и наличием множественной устойчивости к антибиотикам. Поэтому это состояние трудно поддается лечению и далеко не всегда характеризуется существенными изменениями иммунологических показателей, определяемых лабораторными методами обследования.*

*Исследования в* **иммунологии***, характеризующие разные звенья иммунитета, включают обширный спектр лабораторной диагностики. Сюда входят и определения регулирующих иммунную защиту биологических веществ (интерферонов, интерлейкинов, цитокинов), определение общего иммуноглобулина Е, а также А, G и М, уровня субпопуляций лимфоцитов и их активности, уровня фагоцитарной активности и циркулирующих иммунных комплексов. Также проводят различные лабораторные и аппаратные исследования состояния и функционирования отдельных конкретных органов и систем.*

*Полученные результаты диагностических исследований и отражают общую картину состояния организма и являются основанием для успешного лечения выявленных отклонений, имеющих прямое отношение к клинической иммунологии. Лечебный процесс в иммунологии призван компенсировать причины иммунных нарушений, чтобы восстановились нормальные реакции естественных механизмов защиты и адаптации человека. Для этого используют лекарства, называемые* **иммуномодуляторами.**

*В настоящее время революция в иммунологии продолжается.*

Список использованной литературы

1. *Асонов Н.Р. Микробиология, 2-е изд., переработ. И доп. – М.:Агропромиздат,1989.*
2. *Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. М.: «Медицина», 1986*
3. *Кисленко В.Н., Колычев Н.М. Ветеринарная микробиология и иммунология. Общая микробиология.Ч.1. Учебник для ВУЗов, Мин. Сельского хозяйства,2006.*
4. *Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета.-М.:Медицина,1985.*
5. *Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии – Минск: «Беларусь», 1987.*
6. *Петров Р.В. Иммунология. М.: «Медицина»,1982*
7. *Подколзина В.А. Иммунитет. Как защитить себя от болезней. Серия:Здоровье и жизнь,2006.*
8. *Райт А. Основы иммунологии. – М.:Мир,1991*
9. *Хаитов Р.М.,Игнатьева Г.А.,Сидорович И.Г. Иммунология : Учебник, серия:Учебная литература для студентов медицинских ВУЗов*
10. *Сайты Интернета:*

[*http://immunolog.ru/conferences/php*](http://immunolog.ru/conferences/php)

[*http://www.imdays.spb.ru*](http://www.imdays.spb.ru)

[*http://zadachi.org.ru*](http://zadachi.org.ru)

[*http://immunologia.narod.ru*](http://immunologia.narod.ru)

*http://novsu-micr.narod.ru*