



Предмет и задачи иммунологии. Понятие об иммунной системе. Антигены.
Учебно-методическое пособие по общей иммунологии. Тверь 2008.

Учебно-методическое пособие для практических занятий по общей иммунологии для студентов 5 курса лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, а также для клинических ординаторов и врачей, интересующихся вопросами иммунологии.

Составлено доцентом Ю.И.Будчановым.

Методическая рекомендация обсуждена и утверждена на методическом совещании кафедры клинической иммунологии с аллергологией. Заведующий кафедрой, профессор А.А.Михайленко.

Методическая рекомендация утверждена цикловой методической комиссией по преподаванию специальных дисциплин ТГМА 19 декабря 2006 г.;

ЦКМС ГОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России 26.01.2007 г.

© Ю.И.Будчанов, 2008 г.

ИММУНОЛОГИЯ – молодая наука, ей всего чуть более 100 лет. Основателем ее заслуженно считается **Луи Пастер**, который обосновал и успешно произвел вакцинацию человека против бешенства. 6 июля 1887 г. был привит разработанной Пастером вакциной против бешенства Жозеф Мейстер, искусанный бешеной собакой; этот человек первым получил 13 инъекций вакцины, выжил и позднее даже стал привратником Пастеровского института в Париже. Пастера можно считать первым иммунологом, которому удалось научно обосновать и на практике создать активный иммунитет при помощи ослабленных возбудителей против холеры у кур, против сибирской язвы у домашних животных и против бешенства у человека.

Прочный научный фундамент иммунологии создали в начале века ученые сделавшие решающие



И.И.Мечников

открытия. **Илья Мечников** открыл явление фагоцитоза и ввел понятие «клеточный иммунитет» (Нобелевская премия 1908 г.).

Эмиль фон Беринг совместно с **Китазато** применил пассивную иммунизацию против дифтерии и столбняка (Нобелевская премия 1901 г.). **Пауль Эрлих** разработал гуморальную теорию иммунитета (Нобелевская премия 1908 г.). **Шарль Рише** открыл анафилаксию (Нобелевская премия 1913г.). **Ж.Борде** исследовал комплемент (Нобелевская премия 1919 г.). **Карл Ландштейнер** открыл группы крови АВО (Нобелевская премия 1930г.). Последовали открытия сывороточной болезни и феномена Артюса. Лауреатами Нобелевской премии стали: **Арне Тизелиус**, который разработал метод электрофореза и в 19938 г. совместно с **Кэботом** доказал, что антитела представляют собой гаммаглобулины; **Дж. Снелл**, **Ж.Доссе**, **Б.Бенацераф** открыли систему гистосовместимости HLA (1980); **П.Медавэр** и **Ф.Бернет** – иммунологическую толерантность и клонально-селекционную теорию образования антител (1960); **Р.Портер** и **М.Эдельман**

расшифровали структуру иммуноглобулинов (1972).

В 1984 году Нильс Эрне, Цезарь Мильштейн и Георг Келер за выдающиеся достижения в области иммунологии, а именно за теорию идиотипической сети, разработку гибридной технологии и получение моноклональных антител, были удостоены Нобелевской премии. Затем Нобелевская премия в области физиологии и медицины за 1987 г присуждена Сусуми Tonegawa за открытие генетического принципа обеспечения многообразия антител.

Нобелевскую премию за 1996 год получили **P.Doherty**, **R.Zinkernagel** за **«фундаментальное изменение нашего понимания о роли иммунной системы в жизнедеятельности организма»**. Нобелевская премия в размере 1млн. 120 тыс. долларов США обрела в 1996 году достойных лауреатов-иммунологов. Они открыли, что Т-лимфоциты способны распознавать только пептидные антигены и только при условии, что эти пептиды укомплектованы в соединение с собственными молекулами клеточной мембраны (HLA-антигенами).

Иммунитет – способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации.

Понятие об иммунной системе

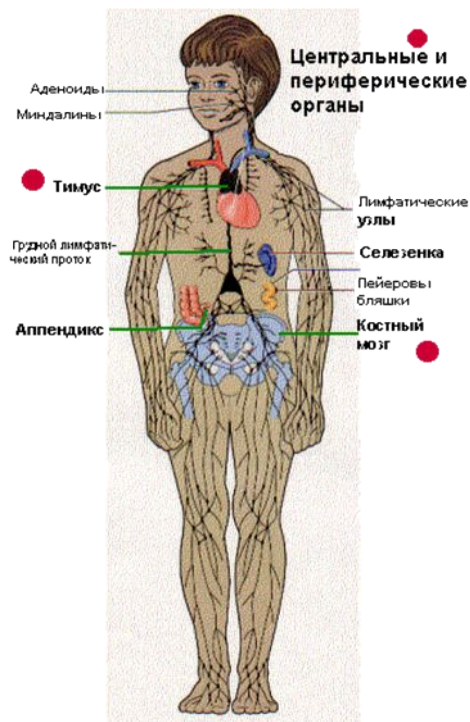
В настоящее время иммунная система рассматривается как система контроля, обеспечивающая индивидуальность и целостность организма. Ее действие основывается на способности отличать собственные структуры организма от *генетически чужеродных*, а также разрушать и элиминировать последние. Началом каждой иммунологической реакции служит процесс распознавания антигена: если иммунная система определяет, что это не «свое», а «чужое», то включаются механизмы иммунного ответа.

Способность организма отличать «свое» от «чужого» существует уже сотни миллионов лет. Однако лишь у позвоночных лимфоидная система сформировалась в **морфологическую основу иммунной системы** и играет ведущую роль в иммунной защите организма. Известно, что иммунные реакции не всегда выполняют только защитные функции, в ряде случаев проявляются иммунопатологические эффекты (аллергические, аутоиммунные и другие реакции). Как при защитных реакциях, так и при иммунопатологических эффектах, иммунные процессы тесно связаны с другими биохимическими, клеточными механизмами. Истинными клетками иммунной системы (иммуноцитами) являются только **лимфоциты**, представленные двумя большими популяциями **В-клетками** и **Т-клетками**. Они и только они способны специфически распознавать антиген, только они имеют на своей поверхности антиген связывающий (распознающий) рецептор. Остальные клетки, участвующие в иммунном ответе (клетки системы крови – нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы, клетки кровеносных сосудов, дендритные клетки и другие) – лишь способствуют лимфоцитам в выполнении их функции, «сотрудничают» с ними.

Лимфоидные клетки, с которыми связаны все иммунологические механизмы, появляются, созревают и функционируют в определенных органах. **Анатомический синоним иммунной системы – лимфоидная система. Принцип устройства иммунной системы – органно-циркуляторный.** Органы иммунной системы делятся на:

► **ПЕРВИЧНЫЕ** (синоним **ЦЕНТРАЛЬНЫЕ**) и ► **ВТОРИЧНЫЕ (ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ)**. В центральных органах созревание лимфоцитов происходит без влияния антигенов (антигеннезависимая дифференцировка). Развитие в периферических, напротив,

непосредственно зависит от антигенного воздействия. Лишь при контакте с антигеном в них начинается развитие процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Рис.03.



К ЦЕНТРАЛЬНЫМ органам иммунной системы относят **ТИМУС** и **КОСТНЫЙ МОЗГ**. Оба центральных органа иммунной системы являются местами дифференцировки определенных популяций лимфоцитов: **тимус** поставляет тимусзависимые или **Т-лимфоциты**, а в **костном мозге** образуются **В-лимфоциты**. Центральные органы иммунной системы являются органами антигеннезависимого лимфопоэза. Развитие лимфоцитов в них происходит постоянно, вне зависимости от того поступил антиген в организм или нет.

Костный мозг относится так же к центральным органам иммунной системы в связи с тем, что он является источником **стволовых клеток** лимфопоэза и других клеток крови человека, а так же тучных и дендритных клеток.

К ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ лимфоидным органам относятся: селезенка, лимфатические узлы, миндалины, а также ассоциированная с кишечником, с бронхами и кожей лимфоидная ткань (внутриэпителиальные лимфоциты слизистых оболочек). Не забывайте, что к периферическим лимфоидным органам относятся небные миндалины, аденоиды, пейеровы бляшки, червеобразный отросток – аппендикс. К моменту рождения они еще слабо сформированы, так как контакта с антигеном не было.

Лимфопоэз осуществляется в них при наличии антигенной стимуляции. Т.о. пролиферация и антигензависимая дифференцировка происходит только тех лимфоцитов, которые имеют антигенспецифические рецепторы к конкретным антигенам, поступившим из вне или образовавшимся в организме. И в организме увеличивается клон клеток имеющих специфический рецептор к данному антигену. Периферические органы иммунной системы заселяются Т- и В-лимфоцитами из центральных органов, при этом каждая популяция лимфоцитов мигрирует в определенные области периферических органов, которые называются тимусзависимые или тимуснезависимые зоны. Экспериментально было доказано, что тимусзависимые зоны у неонатально тимэктомированных мышей практически лишены лимфоцитов, в то время как тимуснезависимые зоны заселены ими нормально. Большинство лимфоцитов периферических органов иммунной системы не закрепляются в них постоянно, а через некоторое время, в особенности после контакта с антигеном, включаются в рециркуляцию лимфоцитов.

Клетки лимфатической системы развиваются из общей мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки (HSC). А затем клетки предшественники лимфопоэза мигрируют в соответствующие органы, где определяется их дальнейшее развитие. Развитие В-лимфоцитов происходит там же в костном мозге, а Т-лимфоциты (тимические) развиваются в тимусе (см. Таб. 5 на стр. 34 «Основы иммунологии» А.А.Ярилин).

Т-клетки ответственны за иммунный ответ клеточного типа, а В-клетки — за иммунный ответ гуморального типа. Гуморальный иммунный ответ характеризуется выработкой **антител**, взаимодействующих с определенным антигеном. Клеточный - образованием **клеток-эффекторов**, так называемых **Т-эффекторов (цитотоксических Т-лимфоцитов)**, которые способны разрушать клеточные антигены (опухолевые клетки, вирусинфицированные клетки, мутировавшие клетки, клетки трансплантата).

Обратите внимание на способность лимфоцитов **рециркулировать**. Из центральных органов иммунной системы они поступают в кровяное русло, а от туда поступают в периферические органы иммунной системы в соответствующие Т-зависимые или В-зависимые зоны, или через посткапиллярные вены проходят в любые ткани (в межклеточное вещество). В периферических органах иммунной системы лимфоциты могут задерживаться или опять поступать в кровоток, через который заселять новые периферические лимфоидные органы. Лимфоциты, попавшие в **нелимфоидные ткани**, проходят по межклеточным промежуткам и вместе с межклеточной жидкостью собираются в лимфатических сосудах. С током лимфы они поступают в ближайший лимфатический узел. Там они могут задерживаться или вместе с лимфой через грудной лимфатический проток поступают в кровеносную систему. Далее опять – в периферические органы иммунной системы или в нелимфоидные ткани. Все органы топографически разобщены, но образуют единую систему благодаря постоянной миграции и рециркуляции клеток в них через кровь, лимфу, тканевую жидкость.

Таким образом, Т- и В-лимфоциты находятся в динамическом состоянии, обусловленном постоянным их обновлением и рециркуляцией.

Лимфоциты обладают высокой интенсивностью рециркуляции через кровеносное русло. Время одного цикла рециркуляции равно около 1 ч. Так, через 1 лимфоузел за 1 сутки проходит примерно $25 \cdot 10^9$ лимфоцитов. Причем эта рециркуляция не является свободной диффузией. Лимфоцит всегда попадает в определенный лимфоидный орган или в определенную нелимфоидную ткань. Каким образом? На этот вопрос найден ответ в последние годы. Оказывается на клеточной мембране лимфоцита экспрессируются (появляются) определенные молекулы, которые называются **хоминг-рецепторы** (homing- от английского *home* – дом). Если лимфоцит должен переместиться в лимфатический узел, на его поверхности появляется хоминг-рецептор – мембранная молекула **L-селектин** (L-selectin – от англ. “select” и “lectin”). А на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул того органа, где нужен этот лимфоцит, экспрессируются молекулы, комплементарные определенному хоминг-рецептору и называемые **адресинами** или **Е-селектинами**. **L-селектин** на лимфоцитах и **адресин** на эндотелиальных клетках обеспечивают направленную миграцию лимфоцитов в определенный орган.

В процессе селективной миграции лимфоцитов (как и всех лейкоцитов) определяющее значение играют молекулы адгезии или их называют рецепторами контактного взаимодействия (CAM – cell adhesion molecules): L-селектины, Е-селектины (L – лейкоцитарный, Е – эндотелиальный), а так же другие молекулы адгезии – интегрины. Затем в направленном движении лейкоцитов играют роль **хемокины** – хемотаксические цитокины, усиливающие экспрессию интегринов, активирующие направленное перемещение лейкоцитов.

Иммунологическая реактивность – это комплекс иммунных реакций специфического ответа на конкретный антиген. К основным видам (типам) иммунных реакций относятся:

❖ *Гуморальная иммунная реакция*, в конечном результате которой происходит выработка антител – способных связываться с антигеном и способствующих элиминации антигена. Антитела, секретируемые В-лимфоцитами, используются организмом для борьбы с внеклеточными инфекционными агентами;

❖ *Клеточно-опосредованная иммунная реакция* осуществляется Т-лимфоцитами эффекторами, которые способны уничтожить чужеродные клетки (опухолевые, клетки, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными агентами). Этот вид иммунной реакции является основой противовирусного, противоопухолевого, противогрибкового иммунитета и отторжения трансплантата! Другая субпопуляция Т-лимфоцитов – Т-хелперы, координируют иммунный ответ путем контактных межклеточных взаимодействий и выделения растворимых факторов – цитокинов. Т-хелперы участвуют в стимуляции как В-лимфоцитов, так и клеточного иммунного ответа.

Первичный иммунный ответ – иммунный ответ, возникающий при первом контакте с антигеном. Вторичный иммунный ответ – иммунный ответ на повторный контакт с одним и тем же антигеном.

Как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ имеют определенную скорость и при повторном попадании агента развиваются значительно быстрее и имеют качественные особенности.

Важной особенностью первичного иммунного ответа является образование **Т- и В-лимфоцитов памяти**, которые могут сохраняться в организме от нескольких дней до десятилетий, и обуславливать иммунологическую память.

❖ *Иммунологическая память* — это способность к ускоренному и более сильному иммунному ответу при повторном контакте иммунной системы с данным антигеном.

При повторном контакте с антигеном первыми в иммунный ответ вступают клетки памяти. При вторичном иммунном ответе латентный период и период логарифмического удвоения титра антител сокращаются примерно вдвое.

❖ *Иммунологическая толерантность* – состояние специфической иммунологической неотвечаемости (ареактивности) в отношении того или иного антигена. Важную роль играет толерантность к собственным (аутологичным) антигенам организма, что предотвращает иммунный ответ против собственных тканей. Различают естественную и приобретенную толерантность. В развитии естественной толерантности ведущую роль играет центральная тимическая толерантность к аутоантигенам, которая обусловлена делецией (гибелью) **в тимусе** аутореактивных Т-лимфоцитов (Подробнее в методической рекомендации по общей иммунологии к занятию 4. «Клеточный иммунитет» Тверь, 2006. –20с.). **В костном мозге** делетируются (удаляются путем апоптоза) аутореактивные В-лимфоциты. Искусственную толерантность можно индуцировать: введением малых или больших доз антигена, пероральным введением антигена, с помощью иммуносупрессивных препаратов, облучением, что применяется для предотвращения отторжения трансплантата, для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА

ВЫДЕЛЕНИЕ, ПОДСЧЕТ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК.

Разделение клеток иммунной системы представляет собой зачастую начальный этап получения чистой суспензии клеток и в частности лимфоцитов для дальнейшего изучения их функциональных и количественных показателей. К числу методов разделения клеток иммунной системы относятся:

1. Разделение клеток при помощи адгезии (разделение клеток на стеклянных гранулах, фракционирование клеток на нейлоновых волокнах).
2. Разделение на аффинных колонках.
3. Разделение клеток методом цитолиза.
4. Разделение клеток при помощи розеткообразования.
5. Разделение клеток в градиенте плотности.
6. Разделение больших объемов крови с помощью сепараторов крови.

РАЗДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК В ГРАДИЕНТЕ ПЛОТНОСТИ

Принцип данного метода - различная скорость оседания иммунокомпетентных клеток в градиенте плотности, в зависимости от их удельной плотности. Для выделения лимфоцитов используют смесь, состоящую из 12 частей 9% фиколла и 5 частей 33,9% верографина, имеющую плотность **1,077**.



Цельную кровь, нанесенную на эту смесь, центрифугируют, и клетки с различной удельной плотностью разделяются. Лимфоциты и моноциты остаются на градиенте плотности, так как имеют плотность 1,077, а эритроциты и гранулоциты оседают на дно пробирки. Соотношение объемов градиента и разделяемой суспензии должно быть 1:2—1:5. Интерфазный слой отсасывают пастеровской пипеткой, добавляют физиологическую среду и отмывают выделенные мононуклеары (3 раза). Гранулоциты получают из осадка, отделяя эритроциты или лизируя их 0,083% раствором хлористого аммония.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

Жизнеспособность клеток определяют после добавления 0,1% раствора **трипанового синего**. Жизнеспособные клетки не должны окрашиваться. Погибшие окрашиваются красителем. В норме 95% клеток и более не должно окрашиваться, т.е. должны быть жизнеспособными.

ПОДСЧЕТ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ

В пробирку помещают 0,4 мл 3% раствора уксусной кислоты, подкрашенной метеленовой синью, а затем пипеткой от гемометра Сали набирают 0,02 мл крови и выдувают в пробирку. Заполняют счетную камеру Горяева. Подсчет проводят в 25 больших квадратах, что составляет 100 маленьких квадратов.

Лейкоциты считают при малом увеличении (окуляр x15, объектив x20). Формула для подсчета количества лейкоцитов в 1 мкл крови:

$$X = (K \times 250 \times 20) : 100,$$

где X - искомое число лейкоцитов в 1 мкл крови, K - число лейкоцитов в 100 маленьких квадратах.

АНТИГЕНЫ

АНТИГЕНЫ - это биополимеры, способные вызывать иммунологические реакции: синтез антител, реакции клеточного иммунитета, повышенную чувствительность, иммунологическую толерантность, а также иммунологическую память.

Антигены могут быть естественными и искусственно синтезированными, инфекционными и неинфекционными, растворимыми или клеточными (корпускулярными) субстанциями, способными индуцировать иммунный ответ и вступать в реакцию с продуктами этого ответа (напр. с антителами или с клетками-эффекторами).

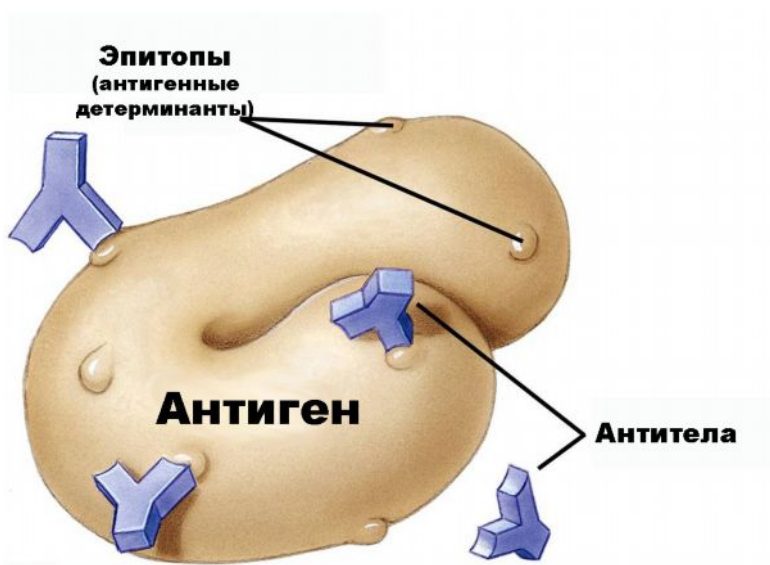
Антигенами, как правило, являются высокомолекулярные вещества с характерным химическим строением. Антигенные свойства отдельных веществ могут проявляться тогда, когда

они входят в состав сложных систем и смесей. Поэтому термин «антиген» применяют к таким сложным системам, как микробные, растительные и животные клетки, тканевые экстракты, биологические жидкости. При этом имеются в виду отдельные, содержащиеся в этих системах антигены.

Антигены подразделяются на ПОЛНЫЕ и НЕПОЛНЫЕ. Неполные чаще называют гаптенами. ПОЛНЫЕ антигены индуцируют выработку специфических факторов иммунитета и взаимодействуют с ними. По химической природе полные антигены - белки (р), полисахариды, гликопротеиды (gp), липополисахариды, нуклеопротеиды, полипептиды.

ГАПТЕНЫ - это субстанции, которые не вызывают иммунный ответ самостоятельно, но приобретают эту способность будучи конъюгированными с высокомолекулярными белковыми НОСИТЕЛЯМИ или в смеси с ними.

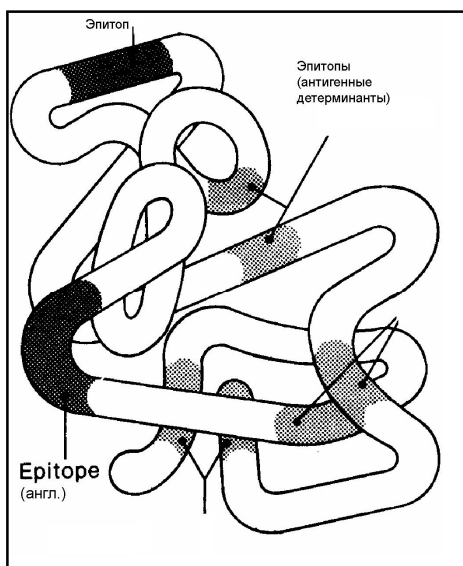
Гаптены подразделяются на ПРОСТЫЕ и СЛОЖНЫЕ. Простые гаптены - это низкомолекулярные соединения или простые химические вещества такие, как никель, хром, бериллий, динитрофенол, анилин, эфирные масла. Сложными гаптенами могут быть липиды, нуклеиновые кислоты, олигопептиды, стероиды, лекарственные препараты и др. Гаптены, попадая в организм, соединяются со структурными и функциональными компонентами данного индивида (белками), приобретают свойства полноценных антигенов и индуцируют иммунный ответ. Антитела, образующиеся к гаптену связанному с белком, в последующем могут также реагировать и со свободным гаптенем. Ряд гаптенев при повторном поступлении вызывают аллергические реакции – гиперчувствительность (I, IV типов). Например, хром, никель, ДНХБ.



Основные свойства, характеризующие вещество как антиген, таковы: ЧУЖЕРОДНОСТЬ, АНТИГЕННОСТЬ, ИММУНОГЕННОСТЬ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ. (Смотри учебник Ярилин А.А. ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ. М., 1999, с. 196-207, в котором подробно описаны свойства антигенов).

В молекуле полного антигена различают две функционально различные единицы: АНТИГЕННАЯ ДЕТЕРМИНАНТА (синоним ЭПИТОП) и НОСИТЕЛЬ.

Иммунологическая специфичность антигенов определяется не всей макромолекулой антигена в целом, а свойствами так называемых АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ - определённых химических группировок, находящихся на поверхности антигена.



Антигенной детерминантой называют часть молекулы антигена, оказывающая иммуногенное действие и способная взаимодействовать с антителом (активным центром антитела).

Иммунологическая специфичность антигенов изменяется при изменении их химического состава и строения. Замена одной-двух аминокислот в составе полипептидной цепи молекулы белка или концевых аминокислот часто достаточно, чтобы молекулы различались в антигенном отношении. Антигенная специфичность белка зависит и от его вторичной и третичной структуры.

НОСИТЕЛЯМИ в молекулах естественных антигенов чаще всего являются белки и полисахариды, а также липополисахариды и нуклеиновые кислоты. В искусственных антигенах роль носителей выполняют органические

полимеры (синтетические полипептиды, полисахариды, полиэлектролиты и др.). Липиды и стероиды не антигенны, но могут играть роль гаптенгов и при соединении с белками вызывать синтез антител.

Молекулярная масса антигена является признаком антигенности. Она должна быть, как правило, больше 10 тыс. Дальтон. Большинство антигенов, особенно антигены белковой природы, имеют достаточно высокий молекулярный вес. Наименьшая молекулярная масса вещества, необходимая для проявления антигенности, составляет 1000 дальтон (вазопрессин, ангиотензин).

Протеины, полипептиды с относительно невысокой молекулярной массой могут стимулировать выработку антител при парентеральном их введении с АДЪЮВАНТАМИ.

Адъюванты — это неспецифические стимуляторы иммуногенеза неорганической и органической природы. Adjuvans - (лат.) *помогающий, поддерживающий*. Из неорганических адъювантов широко применяются: гидрат окиси алюминия, фосфат алюминия и др. Из органических - ланолин, адъювант Фрейнда. Адъюванты широко применяют как стимуляторы выработки антител, иммунных реакций при введении антигенов в организм человека и животных. Вспомните, например АКДС — адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, это антигены указанных возбудителей сорбированные на гидрате окиси алюминия. («Не забывайте микробиологию»).

Многие адъюванты при парентеральном введении вызывают в тканях образование воспалительных гранулем. Воспалительная местная реакция повышает активность макрофагов в области введения антигена. Образование гранулемы предотвращает быстрое удаление антигена, поэтому он может долгое время воздействовать на иммунную систему. Указанное выше и определяет стимулирующий эффект адъювантов на иммуногенез.

В последнее время во всех странах мира проводятся изыскания по пероральной вакцинации. Связано это с признанием того факта, что воздействие на слизистую кишечника протективных антигенов бактерий и вирусов ведет к формированию полноценного иммунного ответа. Как установлено недавно, нетоксическая субъединица В холерного токсина является активным адъювантом, усиливающим иммунный ответ слизистых человека разной локализации. Ее использование для создания (конструирования) пероральных вакцин против различных возбудителей активно сейчас разрабатывается. (*Протективные антигены – это антигенные детерминанты /эпитопы/, которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторной инфекции данным возбудителем.)

Адъюванты используются для приготовления высокоактивных иммунных сывороток от животных. Однако знайте, что в фармакологии адъювантами называются вещества, усиливающие или пролонгирующие действие лекарственных препаратов, это другие не иммунологические адъюванты, а фармацевтические.

ВАЛЕНТНОСТЬ АНТИГЕНА определяется количеством АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ в молекуле антигена, вызывающих синтез антител различной специфичности, и одновременно связывающихся соответствующими иммуноглобулинами. Валентность белковых антигенов пропорциональна их молекулярной массе и отражает минимальное количество антигенных детерминант, одновременно участвующих в реакции антиген-антитело.

Если антиген двухвалентен, то к нему вырабатываются два вида антител специфичных к двум эпитопам этого антигена. Если антигеном является бактерия или вирус, то количество антител, вырабатывающихся к ним равно суммарной валентности всех антигенных структур возбудителя. Так ВИЧ содержит наружные антигены gp120, gp41, внутренние p24, p17, p9, p7, p64 (обратная транскриптаза), p22 (протеаза), p31 (эндонуклеаза/интеграза) и к этим всем антигенам вырабатываются антитела, что выявляется с помощью реакции иммуноблоттинга.

При попадании в организм антиген вступает во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками: происходит так называемое «распознавание» антигена. В этом процессе ведущую роль играют лимфоциты. По своей способности реагировать с разными популяциями лимфоцитов и вызывать специфические иммунологические реакции антигены делятся на ТИМУС-ЗАВИСИМЫЕ и ТИМУС-НЕЗАВИСИМЫЕ.

ТИМУС-ЗАВИСИМЫЕ антигены - это те антигены, реакция на которые генетически контролируется комплексом гистосовместимости и осуществляется с обязательным участием Т-лимфоцитов (Т-лимфоцитов-хелперов), а также макрофагов и В-лимфоцитов.

БОЛЬШИНСТВО (!) природных антигенов относятся к тимус-зависимым антигенам: трансплантационные, тканеспецифические антигены, сывороточные белки, бактериальные токсины, многие антигены вирусов, антигены чужеродных эритроцитов. Участие Т-лимфоцитов в иммунном ответе на тимус-зависимые антигены оказывает влияние, как на количественные, так и на функциональные показатели иммунной системы.

ТИМУС-НЕЗАВИСИМЫМИ называются те антигены, выработка антител к которым осуществляется В-клетками без участия Т-клеток (не зависит от функции Т-хелперов). К ТИМУС-НЕЗАВИСИМЫМ антигенам относятся некоторые микробные полисахариды и липополисахариды

(пневмококковый полисахарид, полисахарид кишечной палочки). К тимус-независимым антигенам относятся митогены В-лимфоцитов (полисахариды, митоген лаконоса), которые вызывают **поликлональную стимуляцию** В-клеток, то есть все тимуснезависимые антигены обладают способностью активировать В-лимфоциты различной иммунологической специфичности.

Определяющим в структуре тимус-независимости антигена являются жесткость структуры и множество тождественных друг другу антигенных детерминант, представляющих собой мультигаптенную обойму. Тимус-независимым антигенам характерно наличие большого количества одинаковых эпитопов (детерминант) и большая молекулярная масса. Они без участия Т-лимфоцитов помощников активируют В-лимфоциты. Тимус-независимые антигены индуцируют синтез антител, в основном принадлежащих к классу иммуноглобулина М.

Не могут быть антигеном неорганические кислоты, вода, NaCl, моно- и дисахариды, аминокислоты. Подумайте почему?

Антигены классифицируются по **ГЕНЕТИЧЕСКОМУ** происхождению.

1. **АНТИГЕНЫ**, против которых развивается аутоиммунный ответ, называют **АУТОАНТИГЕНАМИ**. Их разделяют на две группы: **первичные** или истинные, и **вторичные** или патологические. Первичными аутоантигенами являются вещества собственных нормальных тканей, лишенных в эмбриональном периоде контакта с иммунокомпетентными клетками: а именно ткань головного мозга, хрусталика, тестикулярная ткань, коллоид щитовидной железы, сперма. К этим тканям не развивается иммунологической толерантности. Антигены указанных тканей называются секвестрированными антигенами, так как находятся за барьерами.

При разрушении или повышении проницаемости (травма, воспалительный процесс) гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гемато-офтальмического и т.д.), отделяющих эти антигены от иммунной системы, иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные. Это сопровождается формированием иммунного ответа с возможной последующей аутоиммунной реакцией. Например, при нарушении гематотестикулярного барьера, возможен иммунный ответ в виде аутоиммунного поражения тканей яичка.

ВТОРИЧНЫМ аутоантигеном может быть любая ткань организма, изменившая свои физико-химические свойства под действием экзогенных факторов (например, ожоговые, тепловые, холододовые антигены возникают из-за изменения структуры молекул собственного организма под действием физических факторов).

2. Тканевые антигены различающиеся внутри вида называются **ИЗОАНТИГЕНАМИ**. Различают эритроцитарные, лейкоцитарные, тромбоцитарные и другие изоантигены.

Впервые изоантигены эритроцитов описал К.Ландштейнер в 1901 году. К изоантигенам человеческих эритроцитов относятся: **основные системы - АВО, резус; к минорным** – изоантигенные системы MN, Льюис, Келл, Даффи, Лютеран, Рр, Кидд, Джей (см. *А.Ройт Иммунология. М., Мир, 2000, с.445-446*). При переливании крови: кровь и донора, и реципиента обязательно тестируется на наличие основных эритроцитарных изоантигенов. Минорные эритроцитарные изоантигены обычно не учитываются. Однако их наличие обуславливает развитие посттрансфузионных реакций особенно при многократном переливании крови пациенту, ведь минорные изоантигенные системы как правило в клинике не тестируются. Лейкоцитарные антигены называются **HLA** - human leucocyte antigen. Набор этих антигенов индивидуален для каждого человека и они находятся на всех ядросодержащих клетках человека. При переливании крови происходит сенсибилизация реципиента к HLA антигенам донора.

3. **КСЕНОАНТИГЕН** (ксеногенный антиген, гетерологичный антиген - устар.) - антиген, имеющий происхождение от представителя другого вида. Например, лошадиная сыворотка является ксеногенным антигеном для человека. Вспомните, вводится ли лошадиная сыворотка человеку? Если да, то какая сыворотка и с какой целью? ✓

Ксеногенные антигены, как правило, являются высоко иммуногенными.

ПЕРЕКРЕСТНО — РЕАГИРУЮЩИЕ АНТИГЕНЫ. Если на двух различных молекулах антигенов имеются одинаковые или сходные антигенные детерминанты, то антитела вырабатываемые на один антиген будут реагировать и со вторым антигеном. Так наличие общих антигенных детерминант у β-гемолитического стрептококка и соединительной ткани (коллагена) клапанов сердца, обуславливает развитие ревматического поражения клапанного аппарата (ревматического эндокардита) после перенесенной ангины. Приведите ещё примеры. Перекрестные антигены ряда микробов, вирусов и тканей человека могут индуцировать возникновение аутоиммунных процессов! Антигенной мимикрии (подобию) антигенов бактерий и вирусов с антигенами тканей человека в последнее время уделяется большое внимание при спондилоартропатиях, сахарном диабете 1 тип, болезни Грейвса и других.

Недавними исследованиями Kato Takeo (1997) установлено, что супероксиддисмутаза человека и белок р17 ВИЧ-1 содержат гексапептид, который является общей антигенной детерминантой. Подумайте, к чему это может приводить?

Почему кардиолипидный антиген сердца животных (крупного рогатого скота) используется для выявления антител к бледной спирохете у больных сифилисом людей (в реакции Вассермана)? Ведь на лицо парадокс: для выявления сифилиса используется антиген сердца коров.

АНТИГЕННЫЙ ДРЕЙФ. Ряд инфекционных агентов, в частности вирусы гриппа, иммунодефицита человека и другие, обладают способностью изменять свою антигенность. Этот феномен постепенного изменения антигенной структуры называется антигенным дрейфом. Резкое изменение антигенности, что связано с мутационным процессом и генетическими рекомбинациями, называется антигенный шифт. Указанное необходимо учитывать при вакцинации, например, против гриппа, так как вакцинальный иммунитет должен быть против того сероварианта возбудителя, который вызывает заболевание в данном регионе. Поэтому вакцинация против гриппа должна проводиться только к серовариантам вируса данного определенного сезона. Если это не так, то вакцинация бесполезна. /Напомним, у вируса гриппа имеются суперкапсидные антигены – гликопротеиды: гемагглютинин и нейроминидаза. Вследствие генетических рекомбинаций возникает новый штамм вируса с новым типом гемагглютинина (антигенный шифт), к которому у людей ещё нет иммунитета, и он вызывает новую пандемию. Одной из проблем у создателей вакцины против ВИЧ, является сильная изменчивость вируса – выраженный антигенный дрейф./

СУПЕРАНТИГЕНЫ – особая группа бактериальных и вирусных антигенов, способных одновременно стимулировать большое количество Т-лимфоцитов, т.е. вызывать **поликлональную активацию большого числа Т-клеток** (10 - 20%). В результате этого происходит массивный, избыточный выброс стимулированными лимфоцитами биологически активных пептидов (**цитокинов**), которые играют важную роль в патогенезе ряда пищевых отравлений, инфекций, септических состояний. После поликлональной активации лимфоциты погибают, что сопровождается выраженным иммунодефицитом. К суперантигенам относятся стафилококковые энтеротоксины (SE), токсин синдрома токсического шока (TSST-1 – toxic shock syndrome toxin-1), токсин эксфолиативного дерматита и ряд белков вирусов Эпштейна-Бар, бешенства, ВИЧ.

Ряд опухолей на своей поверхности содержат **ОПУХОЛЬАССОЦИИРОВАННЫЕ АНТИГЕНЫ**. К ним относятся:

вирусные антигены (вирусицинированных опухолей); эмбриональные антигены (РЭА – раково-эмбриональный антиген, АФП – альфа-фетопропротеин); нормальные клеточные белки, но на малигнизированных клетках экспрессированные в больших количествах (на много больших, чем на нормальных клетках).

Примером опухолевых антигенов является **MUC-1 антиген** – недостаточно гликозилированный муцин, который выявляется на опухолевых клетках рака молочной железы, рака поджелудочной железы. Подробнее Вы можете узнать об опухолевых антигенах на лекции и элективе проводимом на 6 курсе.

Обратите внимание на дифференцировочные антигены. NB! ↓

ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ – антигены, появляющиеся на цитоплазматической мембране клеток, в процессе их дифференцировки. По этим антигенам (их наличие или отсутствию) можно определить направление развития клетки, функциональную специфичность клетки, её степень зрелости. В обычном световом микроскопе все лимфоциты имеют одинаковый вид и форму. Поэтому именно дифференцировочные антигены служат специфическими маркерами, по которым можно различать в частности популяции и субпопуляции лимфоцитов. Дифференцировочные антигены обозначаются **CD** от англ. clusters of differentiation (кластеры дифференцировки). Например, Т-лимфоциты, развивающиеся в тимусе, имеют на своей цитоплазматической мембране CD3-антиген (цифра после CD это номер международной классификации). На В-лимфоцитах этого антигена нет. Поэтому CD3 является маркером тимических лимфоцитов. Если на лимфоците этот антиген выявлен – значит это Т-лимфоцит. Поэтому, в последнее время, вместо обозначения **Т-лимфоцит**, эту клетку называют **CD3-клетка**.

В последние годы на поверхности многих микроорганизмов выявлены высоко консервативные структуры которые синтезируются только микроорганизмами и их нет у человека. Эти структуры получили название «патоген-ассоциированные молекулярные образы» англ. **PAMP** (pathogen-associated molecular patterns). К ним на поверхности фагоцитов имеются рецепторы –

«образраспознающие рецепторы» (**PRR** – pattern-recognition receptors). Распознавание PAMP каким-либо PRR является сигналом наличия в организме хозяина инфекции и активации фагоцитоза.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ЗАНЯТИЯ

Мотивация

Важно знать и понимать, что морфологическим и функциональным субстратом иммунной системы является лимфоидная ткань и её клетки (лимфоциты). Основная биологическая функция иммунокомпетентных клеток – распознать антиген, несущий чужеродную для данного индивидуума генетическую информацию, и затем специфически отреагировать. Знание данной темы является базисной для последующего понимания физиологии и патологии иммунной системы, ведущей роли лимфоцитов в гуморальном и клеточном иммунном ответе.

При изучении иммунологии важно правильно понимать, что такое антиген, антигенность, гаптен, так как все эти понятия непосредственно связаны с иммунитетом, иммунным ответом, функционированием иммунной системы и являются фундаментальными.

Цель занятия

1. *Студент должен знать:*

- А. Структуру органов иммунной системы.
- Б. Развитие лимфоцитов, их деление на Т- и В- клетки.
- В. Циркуляцию стволовых клеток и рециркуляцию лимфоцитов.
- Г. Первичный, вторичный иммунный ответ, гуморальный и клеточный.
- Д. Что такое антигены, их химическую природу, валентность антигенов.
- Е. Что такое гаптен, виды гаптенов.
- Ж. Тимусзависимые и тимуснезависимые антигены.
- З. Изоантигены человека, эритроцитарные изоантигены, их роль при переливании крови.
- И. Аутоантигены их виды.

2. *Студент должен уметь:*

Применить полученные знания при изучении клинической иммунологии и аллергологии для целенаправленной оценки различных иммунокомпетентных клеток, форм иммунного ответа, оценить антигенность вещества по его молекулярной массе и химической природе.

Для усвоения темы необходимо вспомнить, повторить:

1. По нормальной анатомии – лимфоидные органы.
2. По гистологии – структуру лимфоидных органов, развитие лимфоцитов, клеток крови.
3. По биофизике, физиологии – физико-химические показатели клеток крови.
4. По биохимии – структурную организацию белков, полисахаридов, липополисахаридов, липидов.
5. По органической и неорганической химии – структуру основных классов веществ.
6. По нормальной физиологии – группы крови человека.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Предмет и задачи иммунологии.
2. Иммунная система. Общее понятие, определение.
3. Центральные и периферические органы иммунной системы.
4. Генез (развитие и дифференцировка) лимфоцитов и их значение в формировании клеточного и гуморального иммунитета.
5. Понятие о предшественниках Т- и В- лимфоцитов.
6. Сходство и различие Т- и В- лимфоцитов.
7. Рециркуляция лимфоцитов.
8. Понятие об иммунном ответе, его формы.
9. Что такое антиген? Дайте определение. Какова химическая природа антигенов.
10. Дайте понятие чужеродности, антигенности, иммуногенности, специфичности антигена.
11. Что такое антигенная детерминанта? Дайте определение валентности антигена.
12. Чем обусловлены особенности химического строения антигенов?
13. Что такое гаптен? Приведите примеры.
14. Укажите виды антигенной специфичности?
15. Назовите изоантигены человека: эритроцитарные, лимфоцитарные, тромбоцитарные.

16. Что такое тимусзависимые и тимуснезависимые антигены? Приведите примеры.
17. Когда возникают аутоантигены? Что это за антигены?

ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

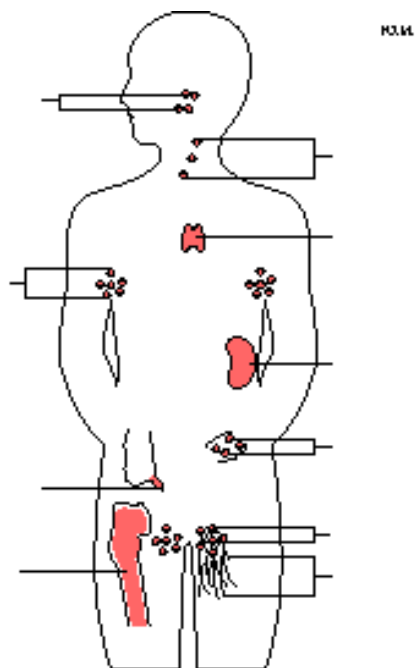
1. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. Учебник. – 3-е изд., М., Медицина, 2010. – 752 с. – [15 - 105].
2. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских ВУЗов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 320с. – [с. 13 – 34].
3. Новиков Д.К. и соавт. Медицинская иммунология. Минск-Витебск, 1998, с.3-9; 25; 50-57.
4. Учебно-методическая рекомендация. 5. Лекции.

СМОЖЕТЕ ЛИ ВЫ ОТВЕТИТЬ?

(Впишите дома. Это позволит судить об уровне Вашей подготовки. На занятии Вы проверите правильность ответов, дополните или исправите их. Постарайтесь самостоятельно найти ответы и покажите, что Вам это по силам.)

1. Укажите первичные органы иммунной системы: ,
А какие относятся к центральным?
2. Органом иммунной системы не имеющим афферентных лимфатических сосудов является
3. Органом иммунной системы не имеющим ни афферентных, ни эфферентных (приносящих и выносящих) лимфатических сосудов является клетки. Какой орган является источником этих клеток?
4. HSC – является сокращенным названием
5. Какие органы и ткани относятся к периферическим органам иммунной системы?
- Где расположены пейеровы бляшки?
6. Почему лимфоциты делятся на Т и В?
7. Укажите различия между Т- и В- лимфоцитами
8. Где расположены в лимфатическом узле Т-зависимые зоны?
9. Какой лимфоидный орган принимает главное участие в выработке антител при попадании или введении антигена **внутривенно**?
10. Какую роль играют хоминг-рецепторы в рециркуляции лимфоцитов?
11. Укажите изоантигенные системы человеческих эритроцитов,,
12. Почему многократные, частые переливания крови опасны? Это обусловлено тем, что при многократных переливаниях крови
13. Является ли глюкоза антигеном (гаптенем) для человека?
14. К фармакологическим веществам, которые не являются антигенами, на них не происходит иммунного ответа, следовательно они не вызывают аллергию, относятся
- При их парентеральном введении кожную пробу ставить не надо.
15. Укажите, какие Вы знаете гаптены (привести пример) в т.ч. (медицинские препараты)
16. Сколько разных антител вырабатывается к дифтерийному токсину, если его валентность равна 8?
17. К крупномолекулярным веществам органической природы, не являющимися антигенами, относятся
18. Что такое адъюванты? Какие адъюванты Вы знаете?
19. Укажите первичные аутоантигены
20. Антитела по химической структуре – белки. Могут ли вырабатываться к антителам антитела? Что такое ревматоидный фактор?
21. Что такое дифференцировочные антигены?
- Как они обозначаются?

NB! Теоретическая часть учебно-методической рекомендации не заменяет учебник, а дополняет трудные разделы, систематизирует, содержит последние данные.



Подпишите органы иммунной системы, к которым направлены указатели