



глава 13

13.1. MORFOFUNKЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система (от лат. *immunitas* — освобождаться от чего-либо) — это система органов и клеток, деятельность которых обеспечивает *иммунитет*, т. е. способность организма защищаться от генетически чужеродных тел и веществ, сохранять генетический гомеостаз.

Поскольку генетически чужеродные тела и вещества могут поступать как из внешней среды (бактерии, вирусы, простейшие, токсины, белки), так и из внутренней (собственные клетки с искаженной генетической информацией), иммунитет рассматривают еще как способность организма различать «свое» и «не свое», сохранять свою биологическую индивидуальность.

Морфологически иммунная система представляет собой совокупность всех лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток тела, коммуникация между которыми осуществляется через кровоток и лимфоток. Главной клеточной формой иммунной системы является *лимфоцит*.

Лимфоидные органы принято разделять на центральные (первичные) и периферические (вторичные). К центральным относят тимус (вилочковую железу), фабрициеву бурсу (у птиц), костный мозг; к периферическим — лимфатические узлы, миндалины, селезенку, пейеровы бляшки тонкого кишечника, фолликулы аппендикса.

В центральных лимфоидных органах образуются исходные стволовые клетки (раздел 11.4), осуществляется пролиферация и первичная дифференцировка иммунокомпетентных (ответственных за иммунитет) клеток — лимфоцитов. В периферических лимфоидных органах происходит созревание лимфоцитов, их пролиферация в ответ на *антигенную стимуляцию*. Общая схема расположения и взаимодействия элементов иммунной системы у птиц и млекопитающих приведена на рисунках 155 и 156.

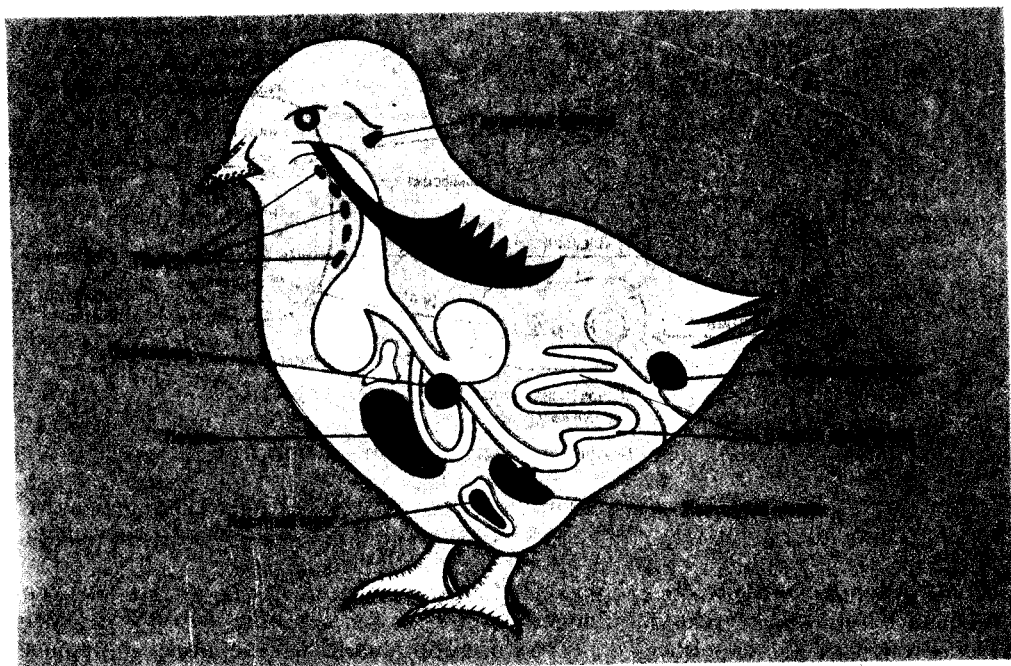


Рис. 155. Центральные и периферические органы и ткани иммунной системы птиц.

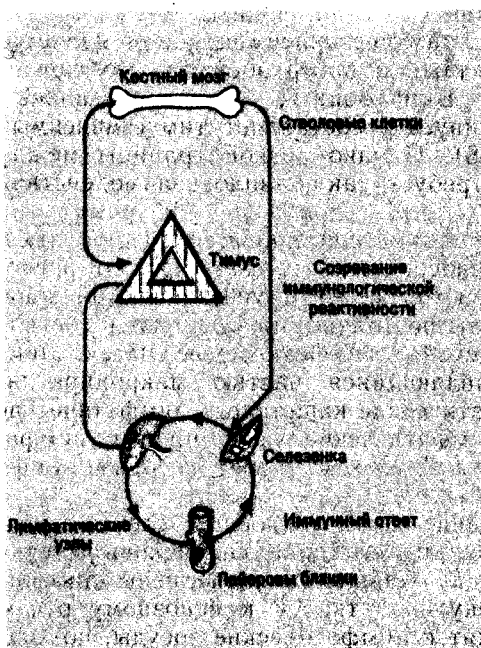


Рис. 156. Органы иммунной системы млекопитающих.

Первичные лимфоидные органы.

В красном костном мозгу и печени (у плодов) находятся стволовые клетки, дающие начало всем типам клеток крови. Некоторые из стволовых клеток, запрограммированные как лимфоцитарные, мигрируют с током крови в тимус, где размножаются и дифференцируются в лимфоциты (Т-лимфоциты, или тимусзависимые). Дифференцировка происходит, видимо, под влиянием особого гуморального фактора, вырабатываемого эпителием тимуса.

Другая группа стволовых клеток поселяется и дифференцируется в фабрициеву бурсу птиц — дивертикулу клоаки (В-лимфоциты, или бурсозависимые). У млекопитающих эквивалента фабрициевой бursы не найдено. Предполагают, что ее функцию выполняет либо сама кроветворная ткань костного мозга, либо лимфатические пейеровы бляшки, расположенные в стенке тонкого кишечника. С наступлением половой зрелости

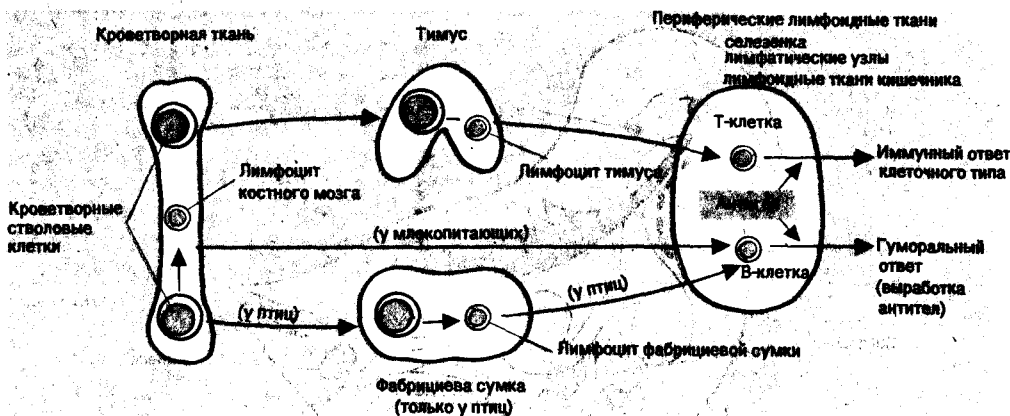


Рис. 157. Схема развития Т- и В-лимфоцитов из стволовых кроветворных клеток.

тимус и фабрициева бурса уменьшаются в размерах и затем подвергаются инволюции. Схема развития Т- и В-лимфоцитов приведена на рисунке 157.

Вторичные лимфоидные органы. Часть лимфоцитов, прошедших «курс обучения» в тимусе и фабрициевой бурсе и обладающих полной иммунокомпетентностью, переносится (еще в эмбриональный период) в периферические лимфоидные органы — лимфатические узлы, селезенку, миндалины, лимфоэпителиальные образования в слизистой желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей. В лимфатических фолликулах этих образований различают тимусзависимые и тимуснезависимые зоны. В первых селятся Т-лимфоциты, во вторых — В-лимфоциты.

Например, в лимфатических узлах тимуснезависимой зоной является кортикальный слой, расположенный ближе к поверхности; в его фолликулах находятся главным образом В-лимфоциты. Паракортикальный слой, прилегающий к медуллярным синусам, составляет тимусзависимый слой, содержащий Т-клетки (рис. 158). Однако резкой границы между зонами нет, поскольку иммунный ответ требует, как правило, взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами.

В селезенке, выполняющей роль фильтра для крови, обе зоны находятся по соседству, в белой пульпе. Непосредственно вдоль артерий расположена тимусзависимая зона, снаружи от нее — тимуснезависимая зона.

Циркуляция лимфоцитов. Лимфоциты постоянно циркулируют в составе крови или лимфы по сосудам кровеносной и лимфатической систем. Лимфатическая система у животных, являющаяся частью микроциркуляторного русла, включает в себя: лимфатические капилляры, лимфатические сосуды, поверхностные и глубокие лимфатические узлы, правый лимфатический ствол и грудной лимфатический проток, через которые лимфа попадает в венозное русло.

Лимфатические капилляры в отличие от кровеносных слепо заканчиваются в межклеточных пространствах, имеют тонкие, податливые стенки и больший просвет, содержат клапаны. Капилляры заполнены лимфой, ток которой направлен в одну сторону — от тканей к венозному руслу.

Лимфатические капилляры переходят в лимфатические сосуды, по ходу которых расположены лимфатические узлы. Обычно в лимфатический узел входит несколько протоков, выходят же 1—2, но более крупных. Таким образом, лимфатические узлы выполняют роль фильтров для лимфы.

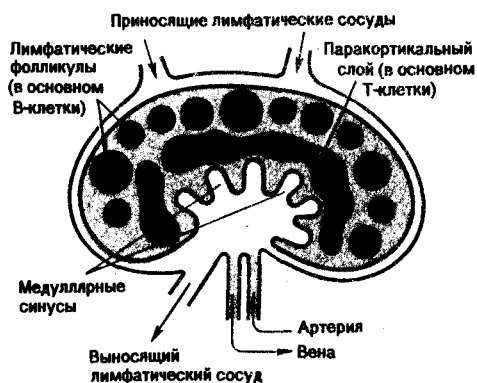


Рис. 158. Упрощенная схема строения лимфатического узла.

жащая меньше белков (2,5—4,0 %). При голодании лимфа прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая; после приема корма становится непрозрачной, с повышенным содержанием эмульгированного жира (хиломикронов, липопротеидов низкой плотности). Лимфа содержит очень мало эритроцитов и много лимфоцитов (до 20 тыс. в 1 мкл). Лимфоциты мигрируют из крови в межтканевое пространство, затем через системы малых лимфатических сосудов попадают в лимфатические узлы, снова возвращаются в грудной лимфатический проток и через него в кровяное русло. Постоянная циркуляция лимфоцитов обеспечивает их контакт с антигенами и друг с другом, а также распределение активированных Т- и В-клеток по периферическим лимфоидным тканям.

Из общего количества лимфоцитов, циркулирующих в крови и лимфе, примерно 75 % приходится на долю Т-лимфоцитов, 15 % — на долю В-лимфоцитов и 10 % — на клетки, не относящиеся ни к той, ни к другой группе (нуль-клетки, или К-клетки).

13.2. ИММУННЫЙ ОТВЕТ. ЕГО ТИПЫ, КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ И МЕХАНИЗМ

Типы иммунного ответа. Иммунный ответ — это реакция организма на внедрение чуждых ему макромолекул. Вещество, способное вызвать специфический иммунный ответ, называется антигеном.

Иммуногенность антигена, т. е. способность вызывать иммунный ответ, зависит не только от его чужеродности, но и от молекулярной массы (молекулы массой менее 5000 обычно не иммуногенны), структурной гетерогенности, устойчивости к разрушению ферментами, вида животных.

В природе существует громадное множество антигенов животного, растительного и микробного происхождения. Они могут быть классифицированы по разным признакам, в том числе и по характеру специфичности (видовые, групповые, гетерогенные, стадиоспецифические в онтогенезе и др.). Примерами антигенов могут служить, в частности, антигены гистосовместимости, участвующие в распознавании и устранении аномальных клеток организма или трансплантированных тканей; аллергены животного и растительного происхождения (пыльца, чешуйки кожи, волосы, перья и др.), вызывающие повышенную чувствительность организма; групповые антигены

Постоянный ток лимфы обеспечивается непрерывным образованием тканевой жидкости (переходящей из межклеточных пространств в лимфатические капилляры), а также сократительной способностью сосудов и наличием клапанов. Вспомогательными факторами являются двигательная активность мышц, отрицательное давление в грудной полости, увеличение ее объема при вдохе. Средняя скорость движения лимфы составляет 300 мм в 1 мин.

Лимфа (лат. *lymph*a — чистая вода, влага) — жидкость щелочной реакции (рН 7,5—9,0), по составу близкая к плазме крови, но содер-

крови — гликопротеиды, которые хотя и не вызывают образования антител в организме, но реагируют с ними *in vitro* (раздел 13.5).

Известны два основных типа иммунных ответов организма на антиген — гуморальный и клеточный. Ответ гуморального типа состоит в выработке антител, которые циркулируют в крови и специфически связываются с чужеродными организму молекулами. Иммунный ответ клеточного типа включает образование специализированных клеток, реагирующих с антигеном посредством его связывания и последующего разрушения. Клеточный иммунитет обращен в основном против клеточных антигенов — бактерий, патогенных грибов, чужеродных клеток и тканей (пересаженных или опухолевых).

Два основных типа иммунных реакций опосредуются разными классами лимфоцитов: за гуморальный иммунитет ответственны В-лимфоциты, за клеточный — Т-лимфоциты. У животных с удаленным в раннем возрасте тимусом нарушаются, однако, не только клеточные иммунные реакции, но и понижается способность к выработке антител. Это связано с тем, что некоторые Т-клетки «кооперируются» с В-клетками в процессе формирования гуморального иммунитета.

Механизм иммунного ответа. До стимуляции антигеном («в покое») Т- и В-лимфоциты морфологически мало различимы. Отдифференцировать

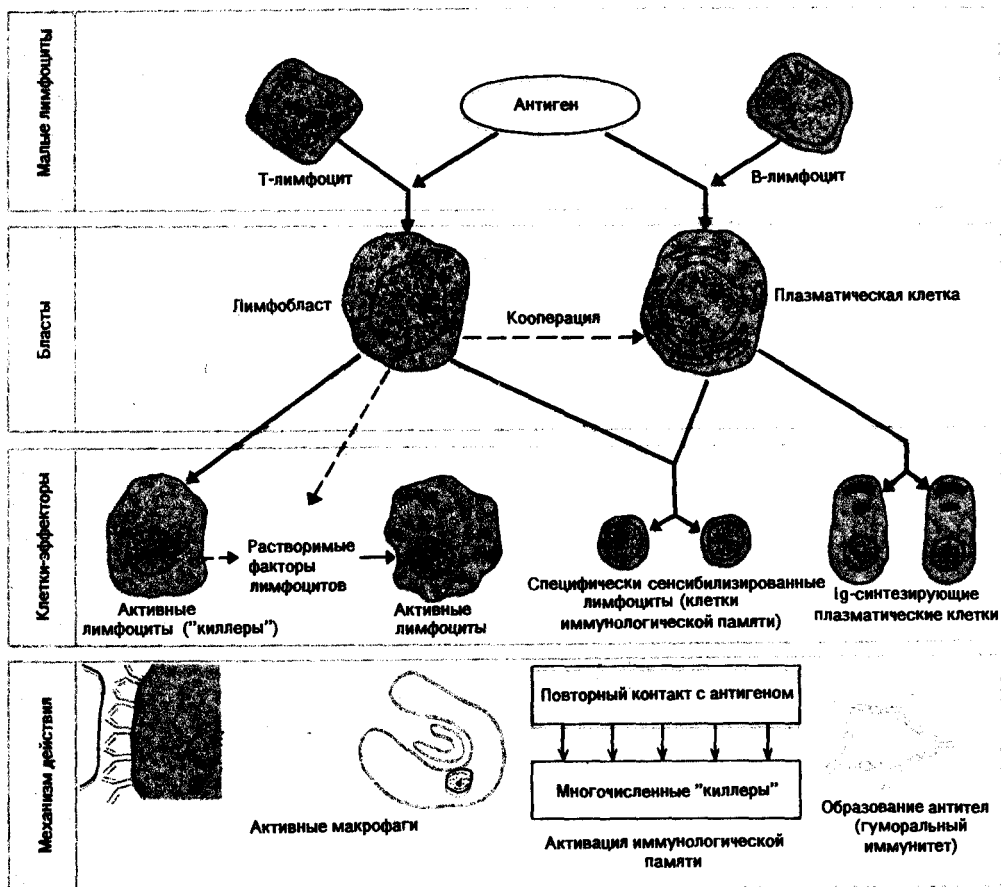


Рис. 159. Схема участия Т- и В-лимфоцитов в клеточном и гуморальном иммунитете.

их можно либо путем выявления иммуноглобулинов — рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, либо путем определения рецепторов к бараньим эритроцитам на поверхности Т-лимфоцитов (реакция образования «эритроцитарных розеток»).

Под влиянием антигена происходят пролиферация и дифференцировка и тех и других клеток. Активированные Т-клетки трансформируются в лимфобласты, которые дают начало нескольким субпопуляциям клеток (рис. 159). Среди них активные Т-лимфоциты-«киллеры» («убийцы»), Т-лимфоциты-супрессоры, подавляющие иммунный ответ, Т-лимфоциты-хелперы, интегрирующие иммунный ответ путем кооперации с В-лимфоцитами при выработке антител или путем стимуляции Т-клеток-киллеров. Все эти Т-клетки-партнеры обладают одинаковыми антигенными рецепторами и одинаковыми антигенами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Последние представляют собой мембранные гликопротеиды клеток, обеспечивающие их иммунологическую совместимость.

Активированные Т-лимфоциты всех популяций выделяют также растворимые факторы (лимфокины), которые регулируют проявление клеточного иммунитета (супрессию, кооперацию, приобретение специфических свойств Т-лимфоцитами) и активируют фагоцитарную активность макрофагов (раздел 11.5). Примерами лимфокинов могут служить глюкопротеид интерлейкин, стимулирующий рост и пролиферацию Т-лимфоцитов, и белок интерферон, подавляющий размножение вирусов и одновременно усиливающий фагоцитоз.

Все проявления функциональных особенностей отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов можно наблюдать *in vitro*, воздействуя на них особыми белковыми веществами — лектинами, обладающими митогенной активностью.

Активированные антигеном В-лимфоциты становятся затем продуцентами антител. При первом контакте с антигеном происходит их начальная активация, или *сенсibilизация*. Некоторые из дочерних клеток превращаются в клетки *иммунологической памяти*, другие оседают в периферических лимфатических органах. Здесь они превращаются в *плазматические клетки*, обладающие хорошо развитым гранулярным эндоплазматическим ретикуломом. Плазматические клетки при участии Т-лимфоцитов-хелперов начинают вырабатывать антитела, которые выделяются в плазму крови.

Клетки иммунологической памяти

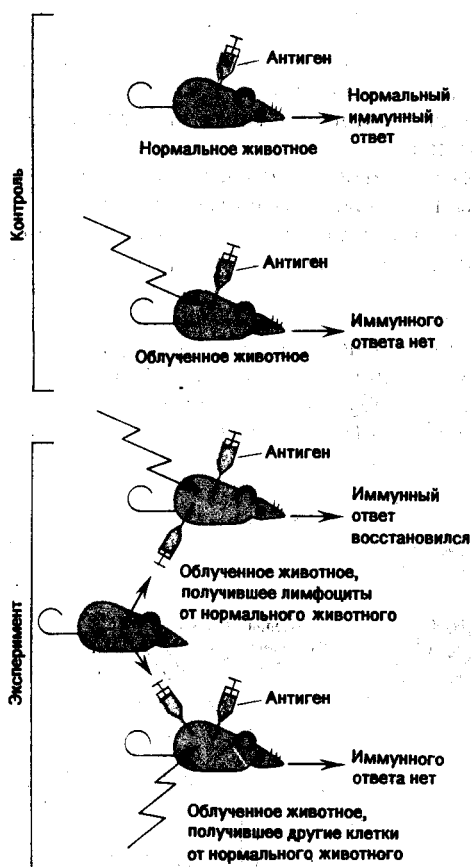


Рис. 160. Опыт, иллюстрирующий ответственность лимфоцитов за узнавание чужеродных антигенов (Б. А. Албертс).

не дают первичного иммунологического ответа, но при повторном контакте с тем же антигеном легко превращаются в клетки, секретирующие антитела.

Схема опыта, подтверждающего ответственность именно лимфоцитов за узнавание чужеродных антигенов, приведена на рисунке 160. Облучение животных гамма-лучами приводит к гибели лимфоцитов; иммунный ответ на введение антигена у таких животных отсутствует. У облученного животного, получившего лимфоциты от нормального донора той же инбредной линии, реакция на антиген восстанавливается. У облученного животного, получившего другие (нелимфоцитарные) клетки от нормального донора, иммунный ответ не восстанавливается.

13.3. АНТИТЕЛА.

ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АНТИГЕНОМ

Структура и свойства антител. Антитела — это сложные белки (глобулопротеиды), которые образуются в организме теплокровных животных в ответ на парентеральное поступление антигена и способные специфически взаимодействовать с этим антигеном. Являются главными эффекторными молекулами гуморального иммунитета у животных.

Антитела содержатся в гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови и в лимфе (циркулирующие антитела), в молозиве и секретах (секретирующие антитела), на поверхности клеток, например эпителия слизистых оболочек (связанные с мембраной антитела).

В настоящее время антитела принято называть *иммуноглобулинами*. В сумме они составляют около $\frac{1}{5}$ массы всех сывороточных белков.

Схематично молекула иммуноглобулина состоит из четырех полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. По молекулярной массе различают две одинаковые легкие цепи (L-цепи, примерно по 220 аминокислот) и две одинаковые тяжелые цепи (H-цепи, примерно по 440 аминокислот). В молекуле имеются два антигенсвязывающих участка, в построение которых легкие и тяжелые цепи вносят равный вклад. Антигенные свойства иммуноглобулина определяет «хвостовая» область, которая образуется только H-цепями (рис. 161).

В крови человека обнаружены 5 разных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. Каждый класс антител имеет H-цепь соответствующего типа, придающую «хвосту» определенную конформацию (рис. 162). Эта конформация определяет биологические свойства каждого класса иммуноглобулинов, которые перечислены ниже.

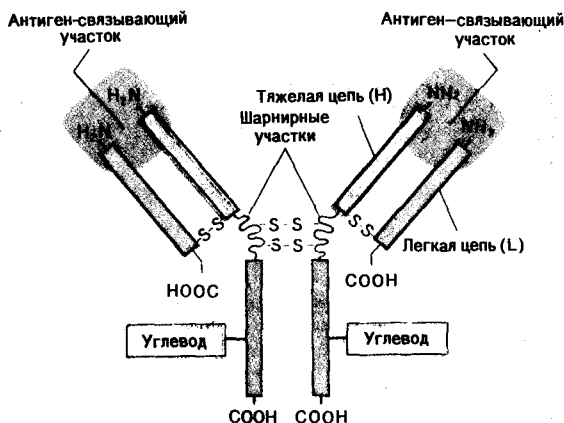


Рис. 161. Схематическое изображение типичной молекулы антитела, состоящей из двух идентичных тяжелых (H) и двух идентичных легких (L) цепей.

Класс Ig	%, в плазме	Основные функции
IgG	70—80	Активируют фагоциты и систему комплемента. У человека и некоторых видов животных проходят через плаценту в кровь плода
IgA	10—15	Основной класс антител в молозиве и секретах — слюне, слезах, слези
IgM	5—10	Образуются на ранней стадии иммунного ответа. Рецепторы В-лимфоцитов. Активируют систему комплемента
IgE	0,1	Способствуют секреции тучными клетками и базофилами биогенных аминов гистамина и серотонина. Эффекторы аллергии
IgD	0,1	Являются рецепторами для антигена на некоторых В-лимфоцитах

Из приведенных данных следует, что антитела могут способствовать уничтожению чужеродных тел (например, микробов) с помощью трех разных механизмов: усиления фагоцитоза (путем связывания с рецепторами макрофагов и нейтрофилов), активации системы *комплемента* (белкового комплекса сыворотки, участвующего в реакции антиген — антитело и вызывающего лизис клеток), стимуляции функции К-клеток (лимфоцитов без Т- или В-маркеров, обладающих цитотоксическим действием). Эти механизмы изображены на рисунке 163. Кроме того, антитела могут присоединяться к вирусам или бактериальным токсинам и предотвращать их связывание с рецепторами на клетках-мишенях.

В крови сельскохозяйственных животных (крупного рогатого скота, свиней, овец, коз и лошадей) обнаружено 3 класса иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, причем IgG имеет два подкласса (IgG₁ и IgG₂). В молозиве животных, по-видимому, содержатся все 3 класса иммуноглобулинов, но преимущественно IgG, в молоке преобладают IgA и IgM. У новорожденных животных антитела в крови отсутствуют, впервые они получают их с молозивом матери. Собственный синтез антител начинается у телят с двухнедельного возраста, но происходит очень медленно, что связано с функциональной незрелостью лимфоидной ткани.

Поскольку иммунная система может специфически реагировать на бесчисленное множество разных антигенов, естественным является вопрос: как возникает такое многообразие антител?

Согласно принятой *клонально-селекционной теории* клеточная популяция иммунной системы неоднородна: имеется столько В-лимфоцитов (точнее, семейств, или *клонов* В-клеток), сколько имеется типов антител, а число последних соответствует числу возможных антигенов. Иначе говоря, лимфоциты — это заранее запрограммированные клетки, специфичность которых возникает без участия антигена («коммитированные» клетки). Установлено, что в организме мышей при рождении имеется 10^4 , а у взрослых мышей — 10^7 разных «клонотипов». Антиген не вызывает выработку специфических для него антител, а отбирает те клеточные клоны, которые его «узнают». Такой отбор ведет к пролиферации отобранных клеток. Все их потомки дают антитела одной специфичности, связывающие только тот антиген, который вызвал их размножение. Отсюда очевидно, что и иммуноглобулины многовариантны. Каждый их класс содержит миллионы разных антител, отличающихся друг от друга антигенсвязывающим участком и аминокислотной последовательностью.

С точки зрения генетики разнообразие антител — это результат перемещений и рекомбинаций в процессе образования генов, ответственных за синтез различных антител.

Для кодирования каждой молекулы антитела используется, по крайней мере, один ген; однако это не значит, что организм должен содержать многие миллионы разных генов для каждого из возможных антител в отдель-

ности. В ядрах клеток просто нет такого количества ДНК.

Оказалось, что и в легкой и в тяжелой цепях антител имеются участки с неизменной аминокислотой последовательностью (константные С-области) и области с меняющейся последовательностью аминокислот, характерной для каждого типа (вариабельные V-области). Выяснилось, что ДНК, кодирующая вариабельные области как легких, так и тяжелых цепей, состоит из генов нескольких типов (всего около 400 вариабельных генов), которые могут менять свое положение и собираться вместе с образованием разных комбинаций. Это позволяет составить ДНК для большого числа вариабельных областей. Учитывая также возможность изменения нуклеотидной последовательности этих ДНК, можно понять механизм образования миллионов разных генов, ответственных за синтез антител.

Таким образом, проблема образования множества специфических антител из области физико-биохимической переходит в область чисто генетическую. Очевидно, что перемещение генов и образование рекомбинантных ДНК — эффективный и воспроизводящийся механизм, с помощью которого иммуноциты способны вырабатывать антитела против любой макромолекулы, обладающей антигенными свойствами.

Предполагают, что клональная теория справедлива и по отношению к Т-лимфоцитам.

Взаимодействие антиген — анти-тело. Комплементарные, т. е. взаимно соответствующие друг другу антигены и антитела, образуют иммунный комплекс *антиген — антитело*. Прочность таких структур определяется высокой избирательностью и большой площадью взаимодействия на уровне атомных группировок или зарядов по принципу «ключ — замок». Взаимодействие осуществляется благодаря гидрофобным водородным электростатическим связям и силам

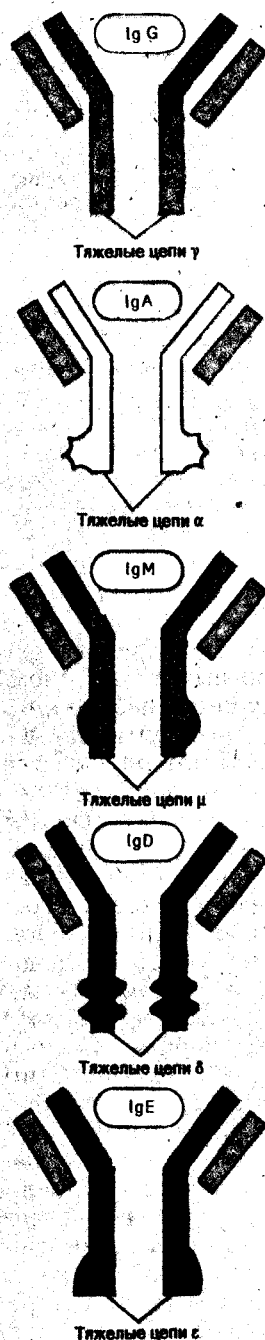


Рис. 162. Схема строения антител разных классов. Каждый класс имеет H-цепь определенного типа, придающую «хвосту» определенные биологические свойства каждого класса иммуноглобулинов.

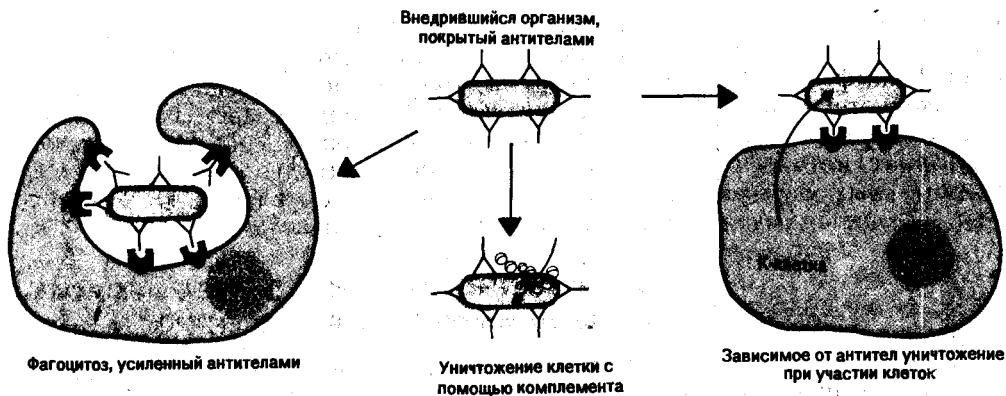


Рис. 163. Три механизма, с помощью которых антитела могут способствовать уничтожению внедряющихся микробов.

Ван-дер-Ваальса. Антиген при этом соединяется своей антигенной детерминантой (см. ниже), антитело — своим активным центром. При избытке антигенов или антител образуются растворимые комплексы, при их эквивалентном соотношении — нерастворимый преципитат.

Антиген, как правило, больше по размерам, чем молекула антитела, поэтому последняя может распознавать только отдельные участки антигена. Эти участки называются детерминантами.

Большинство антигенов имеет на поверхности целый набор различных антигенных детерминант, каждая из которых стимулирует иммунный ответ. Не все они одинаковы по активности: одни более иммуногенны, чем другие, и реакция на них доминирует в общем ответе.

Даже одиночная детерминанта активирует, как правило, разные клоны клеток с поверхностными рецепторами (антителами), которые обладают разным сродством к данной детерминанте. Следовательно, иммунный ответ на большинство антигенов является *полноклональным*. Вместе с тем образовавшиеся антитела могут вступать в реакцию не только с гомологичным антигеном, но и с родственными ему гетерологичными антигенами. На этом принципе основана, в частности, предохранительная противооспенная прививка, когда человеку прививают «безобидную» коровью оспу, родственную натуральной оспе.

Реакции специфического взаимодействия антител сыворотки крови с антигенами проявляются в следующих формах:

агглютинация — склеивание антигенных частиц между собой;

преципитация — агрегация частиц с образованием нерастворимых комплексов;

лизис — растворение клеток под влиянием антител в присутствии комплемента;

цитотоксичность — гибель клеток под влиянием антител — цитотоксинов;

нейтрализация — обезвреживание токсинов белковой природы;

опсонизация — усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов под влиянием антител или комплемента.

Обычно иммунный ответ выявляется через несколько дней после связывания антигена с В-лимфоцитами. Он является интегральной реакцией организма на антиген, которая возникает вследствие сложных взаимодействий между клетками разных типов.

Что касается соответствия иммунного ответа типу именно внедрив-

шегося антигена, то предполагают, что эта функция осуществляется гликопротеидами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Большинство Т-лимфоцитов «узнает» антигены только тогда, когда они связаны с гликопротеидами ГКГ на их поверхности. Последние чрезвычайно полиморфны, они как бы наводят определенные субпопуляции Т-клеток на комплексные им антигены. Иначе говоря, гликопротеиды ГКГ играют роль примитивных молекул, распознающих разные классы антигенов. Эта гипотеза нуждается, однако, в экспериментальных доказательствах.

13.4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Основными формами нормальной иммунологической реактивности организма являются: иммунитет (защита при помощи антител и сенсibilизированных Т-лимфоцитов), иммунологическая память, иммунологическая толерантность. Патологическими формами реактивности являются антигенспецифическая гиперчувствительность, аутоиммунные процессы, отсутствие ответа или дефектный ответ вследствие врожденного иммунодефицита. Типы и механизмы иммунитета описаны в разделе 13.2. Здесь мы коснемся механизмов иммунологической памяти и иммунологической толерантности.

Иммунологическая память. Иммунологическая память — это способность иммунной системы специфически отвечать на повторные или последующие введения антигена. Она проявляется в виде ускоренного и усиленного ответа на антиген (уменьшение латентного периода, более резкое нарастание титра антител, ускоренное отторжение трансплантата, аллергические реакции).

Иммунологическая память может быть краткосрочной, долговременной и пожизненной. Ее основными носителями являются долгоживущие сенсibilизированные В-лимфоциты, образующиеся при кооперации их с лимфобластами (см. рис. 159). Эти клетки продолжают циркулировать в кровяном и лимфатическом русле, являясь специфическими предшественниками антигенреактивных лимфоцитов. При повторном контакте с антигеном они размножаются, обеспечивая быстрое увеличение клона специфических В- или Т-лимфоцитов.

Иммунологическая толерантность. Иммунологическую толерантность можно рассматривать как негативную форму иммунологической памяти. Она проявляется в отсутствии или ослаблении ответа на повторное введение антигена.

Иммунологическая толерантность лежит в основе отсутствия реакции организма на собственные антигены. В ранний период развития иммунная система потенциально способна реагировать на них, но постепенно «отвыкает» от этого. Предположительно, это обусловлено выведением (элиминацией) В- и Т-клеток с рецепторами для антигенных детерминант собственного организма или активацией Т-клеток-супрессоров, подавляющих реакцию на собственные антигены.

На рисунке 164 приведены результаты наблюдений, доказывающих, что естественная иммунологическая толерантность приобретается, а не наследуется. Телки-близнецы, имевшие в антенатальный период общую плаценту (т. е. обмен клетками крови), при взаимных пересадках кожи не отторгают трансплантат, т. е. не признают его чужеродным. При наличии же у каждого из близнецов собственной плаценты кожные трансплантаты при аналогичных пересадках отторгаются.

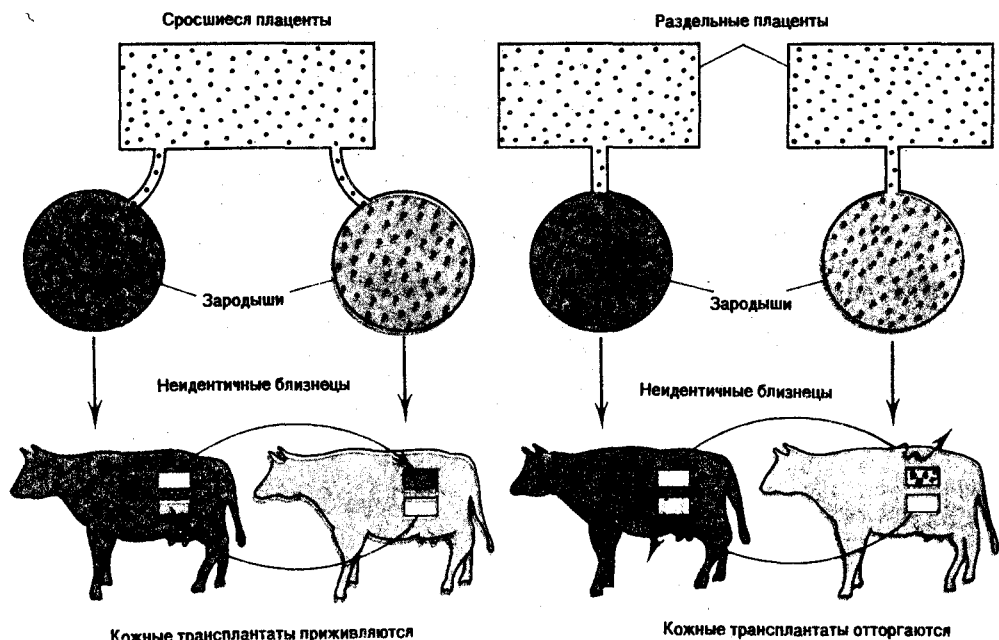


Рис. 164. Наследование иммунологической толерантности у близнецов, имевших сросшуюся плаценту.

Неспецифическая резистентность. Наряду с иммунологической реактивностью в организме существует система неспецифической защиты, или *неспецифической резистентности*. Она включает следующие компоненты: непроницаемость кожных и слизистых покровов; кислотность содержимого желудка; наличие в сыворотке крови и жидкостях организма бактерицидных субстанций — лизоцима, пропердина (комплекса сывороточного белка, ионов Mg^{++} и комплемента), а также ферментов и противовирусных веществ (интерферона, термоустойчивых ингибиторов). Активность факторов естественной резистентности неодинакова в разные периоды онтогенеза.

Факторы неспецифической защиты первыми включаются в борьбу при поступлении в организм чужеродных антигенов. Они как бы подготавливают почву для дальнейшего разворачивания иммунных реакций, которые определяют исход борьбы. Особое положение среди факторов защиты занимают фагоциты (макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты) и система белков крови, называемая комплементом. Их можно отнести как к неспецифическим, так и к иммунореактивным факторам защиты. Связывание антител с антигеном облегчает поглощение антигена фагоцитами и часто активирует систему комплемента, хотя выработка комплемента и явление фагоцитоза не являются сами по себе специфическими реакциями в ответ на введение антигена.

Неспецифические факторы защиты	Специфические (иммунные) факторы защиты
Фагоцитоз	Антитела
Комплемент	Сенсибилизированные Т-клетки
Интерферон, ингибиторы	Клетки памяти
Непроницаемость покровов	Иммунологическая толерантность
Лизоцим	Фагоцитоз
Пропердин	Комплемент

13.5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОСТИЖЕНИЙ ИММУНОЛОГИИ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ И ВЕТЕРИНАРИИ

Деятельность иммунной системы направлена на поддержание генетического гомеостаза организма, поэтому стимуляция механизмов специфической и неспецифической защиты способствует сохранению функциональной целостности организма, повышению его устойчивости к неблагоприятным факторам среды.

Активная иммунизация. По времени проявления в онтогенезе различают иммунитет врожденный и приобретенный, а по способу возникновения — активный и пассивный. Приобретенный активный иммунитет может возникнуть при переболевании животного или при его активной иммунизации (вакцинации). Последняя заключается в парентеральном введении препарата из живых, ослабленных или убитых микроорганизмов. В ответ на это у животных образуется иммунитет гуморального или клеточного типа, специфичный по отношению к данному возбудителю. Массовая вакцинация животных проводится либо в обязательном порядке (против особо опасных инфекций), либо при угрожающей эпизоотологической ситуации.

Метод генной инженерии позволяет получать синтетические вакцины против вирусных болезней животных, которые состоят из коротких полипептидов, соответствующих антигенным детерминантам вирусов. Такие вакцины свободны от балластного материала, эффективны и не обладают побочным действием.

Пассивная иммунизация. В отличие от вакцинации, связанной с введением в организм антигена, пассивная иммунизация осуществляется путем введения животному специфических антибактериальных, антитоксических или антивирусных сывороток, содержащих готовые антитела. Продолжительность возникающего пассивного гуморального иммунитета обычно невелика, она определяется периодом биологической полужизни антител (10—30 дн.).

В аспекте пассивной иммунизации представляется перспективным такое направление исследований, как получение и использование антител против пептидных гормонов гипофиза или гипоталамических рилизинг-гормонов — статинов, либеринов. Это позволило бы модулировать в известных пределах активность периферических эндокринных желез, регулируемых тропными гормонами гипофиза (раздел 10.2).

Данный вопрос имеет отношение к более общей проблеме получения моноклональных антител, т. е. однотипных специфических глобулинов, вырабатываемых одним клоном В-лимфоцитов. В настоящее время разработан *in vitro* метод создания так называемых гибридом путем слияния В-лимфоцитов, продуцирующих определенный клон антител, с опухолевыми миелоидными клетками. Гибридомы обладают способностью к безграничному размножению, сохраняя в то же время специфику образования иммуноглобулинов.

Колостральный иммунитет. Пассивный колостральный (от лат. *colostrum* — молозиво) иммунитет у новорожденных возникает за счет иммуноглобулинов матери, передаваемых через молозиво. Новорожденные сельскохозяйственные животные не обладают иммунитетом вследствие недоразвитости лимфоидной ткани и отсутствия иммунокомпетентных клеток. Плацентарный барьер не пропускает иммуноглобулины матери в кровь плода. Иммунитет в раннем постнатальном периоде создается в результате по-

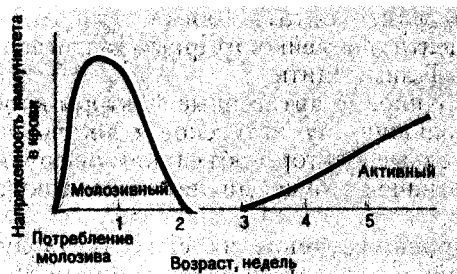


Рис. 165. Тип и длительность иммунитета у поросят.

(у ягнят абсорбция продолжается 24—40 ч). Наряду с этим снижается концентрация иммуноглобулинов в молозиве: через 3—5 ч после отела — в 1,5 раза, через 12 ч — в 3, через 3 сут — в 5, через 5 сут — в 10 раз в сравнении с молозивом первого удоя. Поэтому возможно более ранняя (уже в первые часы) дача молозива и обильное его выпаживание в последующем позволяют значительно снизить отход молодняка.

Колостральный иммунитет непродолжителен (10—14 дн.). Уровень иммунных глобулинов в крови постепенно снижается и лишь с 4—5-й нед снова возрастает вследствие функционального созревания собственной лимфомиелоидной системы (рис. 165). Полноценный иммунный ответ, характерный для взрослых животных, формируется у поросят и телят примерно к 2—3-месячному возрасту.

Исследование групповых факторов крови. Групповые факторы крови — это изоантигены (т. е. антигены, идентичные для всех индивидов данного вида), которые находятся на поверхности эритроцитов или лейкоцитов крови. Они содержат 85 % углеводов и 15 % аминокислот, их антигенная специфичность обусловлена углеводным компонентом.

По совокупности генетически закрепленных признаков антигены объединяют в не зависящие друг от друга группы и системы. У человека известно 15 антигенных систем эритроцитов, но для практики переливания крови значение имеют система АВО, включающая 4 группы, и резус-система, в которой наиболее значимы антигены Rh⁰, Rh', Rh''.

В системе АВО имеются два групповых антигена (агглютиногена) — А и В в эритроцитах и два агглютинина — анти-А и анти-В в сыворотке. Они дают в разных сочетаниях 4 группы крови:

Агглютиногены эритроцитов	АВ	А	В	О
Изоагглютинины сыворотки	—	анти-В	анти-А	анти-А анти-В

Из схемы видно, что в норме сыворотка содержит только те агглютинины, которые не склеивают (не агглютинируют) собственные эритроциты. При переливании крови может возникнуть ситуация, при которой агглютиногены А и В встретятся с соответствующими агглютинидами анти-А и анти-В. Произойдет агглютинация эритроцитов с неблагоприятными последствиями (кровь несовместима).

Техника определения групп крови (АВО, Rh) и их совместимость при переливании изложены в практических руководствах по физиологии.

В широком понимании проблема совместимости крови является частным аспектом проблемы тканевой гистосовместимости. К той же категории отно-

ступления иммуноглобулинов с молозивом при выпаживании или подсосе. Молекулы этих белков проходят, не разрушаясь, через стенку кишечника, так как протеолитическая активность пищеварительных соков ингибируется специальным ферментом, содержащимся в молозиве.

Интенсивность всасывания иммуноглобулинов резко снижается со временем. Так, у телят сразу после рождения абсорбируется 50 % анти-тел молозива, через 20 ч — 15 %, через 36 ч — ничтожное количество

сится реакция отторжения организмом трансплантата (органа или ткани) при несовместимости донора и реципиента по лейкоцитарным антигенам. Основную роль в этой реакции играют Т-лимфоциты.

У сельскохозяйственных животных групповые антигенные факторы крови еще более разнообразны, причем к большинству антигенов естественные антитела не вырабатываются. Эти антигенные факторы объединяют в группы и системы групп крови; последние обозначают буквами латинского алфавита — А, В, С, D, F, G, J, K, L и т. д.

Выявление антигенных факторов крови, изучение их связи с продуктивными качествами животных и устойчивостью к заболеваниям составляет предмет науки *иммуногенетики*. Разработанные тесты позволяют контролировать происхождение животных, анализировать генетическую структуру пород и стад; отбирать животных при скрещивании. Показано, в частности, что генные комплексы, определяющие уровень молочной продуктивности и жизнеспособность коров, связаны с генами групп (систем) крови. Поэтому отбор ремонтного молодняка с учетом групповых факторов может существенно повысить эффективность селекции.

Иммунные процессы и воспроизводство. Иммунные процессы играют важную роль в биологии и патологии размножения сельскохозяйственных животных, особенно самок. Поскольку материалы по физиологии размножения излагаются ниже (глава 19), ограничимся перечислением лишь некоторых наиболее существенных моментов (И. И. Соколовская, В. К. Милованов).

Установлено, что спермии и семенная плазма обладают сильным антигенным действием и способны вызывать образование *спермоагглютининов* в половом аппарате самки и плазме крови. Это, в свою очередь, может стать причиной расстройства половой функции (снижение оплодотворяемости, эмбриональная смертность, нарушение цикличности половой функции).

Вынашиваемый плод в антигенном отношении чужероден для матери, по существу, он представляет собой гомотрансплантат. Не исключена возможность иммунологического конфликта между плодом и матерью при нарушении механизмов взаимозащиты (у человека такой конфликт возникает при несовместимости матери и плода по эритроцитарному резус-фактору). Проблема иммунологической толерантности еще более остро возникает при пересадке эмбрионов животных (раздел 19.10).

Опыт показывает, что иммунологические методы могут быть использованы и для решения практических задач биологии размножения (определения пола, ранней диагностики беременности, установления половой полноценности быков-производителей).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

1. Дайте определение понятия «иммунная система». Охарактеризуйте центральные и периферические образования иммунной системы, их функции и связь между ними.

2. Какие известны типы иммунного ответа на антиген? Опишите развитие событий при проявлении гуморального и клеточного иммунитета, обратив внимание на кооперацию клеток в иммунном ответе.

3. Как осуществляется взаимодействие антиген — антитело, каковы формы этого взаимодействия?

4. Что означают выражения «иммунологическая реактивность» и «неспецифическая резистентность»? Как они связаны между собой? Что такое иммунологическая память?

5. В чем сущность клонально-селекционной теории образования антител?

6. Какие иммунологические методы и приемы используются в целях повышения продуктивности и сохранения здоровья животных?