

ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ И ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИИ

1. Предмет и задачи иммунологии. Развитие иммунологии.

2. Понятие о резистентности и иммунитете.

Виды иммунитета. Неспецифические факторы защиты микроорганизмов.

1. Предмет и задачи иммунологии

Иммунология – наука, изучающая процесс иммунитета, молекулярные и клеточные механизмы реагирования организма на чужеродные вещества, называемые антигенами.

Основоположником современной научной иммунологии является Луи Пастер. В 1881г. он сообщил, что куры при заражении ослабленным возбудителем холеры кур становятся невосприимчивы к вирулентным культурам.

На основании этого он сформулировал основной принцип защиты от возбудителя любой инфекционной болезни: организм после встречи с ослабленным возбудителем становится невосприимчив к вирулентным микробам того же вида.

Л. Пастер в честь Дженнера назвал ослабленные культуры возбудителей инфекционных болезней вакцинами (от лат. vacca - корова).

Пастером были изготовлены вакцины против сибирской язвы, бешенства, рожи свиней и др.

Большой вклад в развитие иммунологии внес И. И. Мечников. В 1883г. он открыл фагоцитоз и ввел понятие «клеточный иммунитет».

В 1898г. Эрлих создал теорию гуморального иммунитета.

В 1908г. Мечникову и Эрлиху была присуждена Нобелевская премия за выдающиеся открытия по иммунитету.

В 1900г. К. Ландштейнер открыл группы крови (А, В, О) у человека.

В 1962г. Ж. Миллер установил роль тимуса как первичного лимфоидного органа.

В 1975г. Ц. Мильтейн и Д. Кехлер предложили методику получения моноклональных антител.

Крупнейшим достижением в иммунологии явилось выделение двух клеточных популяций в иммунном ответе Т- и В-лимфоцитов.

Основные задачи иммунологии:

Изучение закономерностей формирования устойчивости организма к инфекционным болезням (иммунитет).

Разработка и совершенствование методов серологической и аллергической диагностики инфекционных болезней.

Разработка и применение биопрепаратов (вакцин, иммунных сывороток, гаммаглобулинов для специфической профилактики и лечения инфекционных болезней животных).

2. Понятие о резистентности и иммунитете

Резистентность – (от лат. *resistentia* – сопротивление) это повышенная устойчивость организма к инфекции, обусловленная его биологическими особенностями.

Резистентность может быть свойственна всему организму или его отдельным системам, тканям и органам.

Она связана с анатомо-физиологическими и генетическими особенностями организма, с его механизмами, гуморальными и клеточными неспецифическими факторами

защиты, с воспалением, с нормальными антителами, а также во многом зависит от полноценного кормления, соблюдения зооветеринарных правил содержания животных.

Неспецифическая резистентность – это относительный уровень врожденной устойчивости организма, независимо от его вида, к различным патогенным факторам. Неспецифическая резистентность является первым защитным барьером на пути внедрения инфекционного агента.

Наблюдается видоспецифическая резистентность, когда один вид животных невосприимчив к инфекциям других видов животных (чума свиней только у свиней, чума КРС – у крупного рогатого скота).

Неспецифические факторы защиты действуют против многих патогенных агентов одновременно.

Слизистые оболочки и кожа сами по себе уже являются барьером для многих возбудителей. Однако покровы наделены и другими факторами защиты, к ним относятся следующие: слизь и реснички на слизистых верхних дыхательных путей и бронхов, механически удаляющие бактерии;

лизозим, убивает микрококки, гемолитические стрептококки и менингококки; ингибин – белковый субстрат, убивает дифтерийные бактерии.

Слюна бактерицидна для многих микробов. Факторами бактерицидности в ней являются лизоцим, ингибин, перекись водорода, выделяемые некоторыми представителями микрофлоры рта.

Носовой секрет также ингибирует ряд микроорганизмов. В носовой слизи содержится лизоцим и ингибин. В слезах содержится самое большое количество лизоцима и других бактерицидных веществ.

Кожа выделяет жирные кислоты, бактерицидные для гемолитических стрептококков, кишечной палочки и паратифозных бактерий.

Желудочный сок и пищеварительные ферменты убивают возбудителей бруцеллеза, тифа, дизентерии, задерживают рост туберкулезных бактерий. В двенадцатиперстной и тощей кишках лизоцим, ацидофильная микрофлора препятствует развитию ряда патогенных бактерий.

Естественная микрофлора может оказывать антагонистическое действие по отношению к патогенным возбудителям (белые стафилококки на коже являются антагонистами возбудителя сибирской язвы, молочнокислые бактерии кишечника и кишечная палочка – антагонисты сальмонелл, шигелл, холерных вибрионов).

Барьерно-фиксирующая роль лимфатических узлов.

Если бактерии преодолевают кожный и слизистый барьеры, то защитную функцию выполняют лимфатические узлы, где микробы фагоцитируются или развивается воспаление.

Воспаление – это важнейшая защитная приспособительная реакция, направленная на ограничение действия повреждающих факторов.

При слабовирулентных возбудителях и при их незначительном количестве воспаление может привести к гибели накопившихся бактерий. В центре воспалительного очага,

где образуются и накапливаются бактерицидные и бактериостатические продукты тканевого распада и метаболизма (лизозим, фагоцитины, молочная кислота, углекислота, жирные кислоты и др.), в результате наступает задержка размножения и уничтожение бактерий. Вокруг центра воспаления, где преобладают экссудативные явления, возбудители могут размножаться.

Однако такое положение существует до момента образования антител. Затем антитела проникают в экссудативную зону воспаления и уничтожают бактерии. В результате ликвидируется само воспаление.

В освобождении организма от микробов и других чужеродных факторов активное участие принимает фагоцитоз (клеточная защита).

Фагоцитоз (от греч phago - ем, cytos – клетка) – процесс активного поглощения клетками организма попадающих в него патогенных живых или убитых микробов при помощи внутриклеточных ферментов. У низших одноклеточных и многоклеточных организмов с помощью фагоцитоза осуществляется процесс питания.

У высших организмов с помощью фагоцитоза осуществляется защитная реакция, освобождение организма от чужеродных веществ.

Различают следующие виды фагоцитирующих клеток: микрофаги (нейтрофилы и эозинофилы) и макрофаги.

Именно макрофаги по Мечникову и создают естественную резистентность. Среди макрофагов различают подвижные (циркулирующие) и неподвижные (оседлые) клетки. Подвижные макрофаги – это моноциты периферической крови, неподвижные – это макрофаги печени, селезенки, лимфатических узлов и др. Основным функциональным элементом макро- и микрофагов являются лизосомы – гранулы, содержащие ферменты (кислая фосфатаза, коллагеназа, лизоцим, β -глюкуронидаза, миелопептидаза и др.).

Фазы фагоцитарного процесса:

- Хемотаксис и прилипание (адгезия) частиц к поверхности фагоцитов.
- Погружение (захват) частиц в клетку с отделением части клеточной мембраны и образование фагосомы.
- Слияние фагосомы с лизосомами.
- Ферментативное переваривание захваченных частиц и удаление остатков микробов.

Активность фагоцитоза зависит от наличия в сыворотке крови опсонинов.

Опсонины – это белки сыворотки крови, вступающие в соединение с микробами и делающие их доступными фагоцитозу.

Фагоцитоз, при котором наступает гибель фагоцитированного микроба, называют завершенным (совершенным).

Когда микробы, находящиеся внутри фагоцитов, не погибают и даже размножаются (возбудитель туберкулеза, сибирской язвы, вирусы и грибы), то такой фагоцитоз называют незавершенным.

Гуморальные факторы крови: комплемент система пропердина, лизины, лейкины, эритрин, лизоцим, нормальные антитела, липиды сыворотки, плакины, бактерицидины и др. Комплемент состоит из семи или восьми компонентов – C1, C2, C3 и т.д., бактерициден для сапрофитов. Он облегчает фагоцитоз. Система пропердина – состоит из β -глобулина, магния и третьего компонента (C3). Эта бактерицидная система является мощным механизмом естественной резистентности организма к некоторым возбудителям. Разрушает микробные клетки, вирусы, лизирует эритроциты. Лизоцим гидролизует клеточные оболочки грам (+) бактерий, бактерициден для многих кокков.

Лизины – белки сыворотки крови, обладают способностью лизировать возбудителей сибирской язвы, газовой гангрены, столбняка и др

Эритрин – обладает бактерицидным действием для возбудителей дифтерии (получают из эритроцитов).

Лейкины – бактерицидны для грам (+) бактерий

Нормальные антитела – антимикробные и антитоксические, находятся в крови животных и человека, которые раньше не болели и не иммунизировались. Секреторный иммуноглобулин А, постоянно присутствует в секрете слизистых оболочек, молочных и слюнных железах, в кишечном тракте; обладает выраженным противомикробным и противовирусным действием.

Плакины – находятся в кровяных пластинках, бактерицидны к бациллам сибирской язвы.

Интерферон – белковое вещество, фактор противомикробной и противовирусной защиты. Различают α -интерферон, продуцируется лейкоцитами, называют лейкоцитарный, β -интерферон (фибробластный), продуцируется фибробластами, обработанными вирусами или другими агентами, γ -интерферон продуцируется лимфоцитами и макрофагами, обработанными невирусными индукторами. Интерферон усиливает цитотоксическое действие лимфоцитов, оказывает антипролиферативное и противоопухолевое действие, обладает видотканевой специфичностью. Ингибиторы сыворотки крови – неспецифические противовирусные вещества белковой природы, содержатся в нормальной сыворотке крови, секретах эпителия слизистых оболочек дыхательного и пищеварительного

трактов. Подавляют активность вирусов в нечувствительном кишечнике при нахождении вируса в крови и жидкостях.

Бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК) – проявляется бактериостатическое действие в отношении многих возбудителей инфекционных болезней. Основными компонентами являются: нормальные антитела, лизоцим, пропердин, комплемент, монокины, лейкины и др. и зависит от условий кормления и содержания животных.

Стресс – это особое неспецифическое состояние организма, возникающее в ответ на действие различных повреждающих факторов внешней среды (стрессов), кроме микробов и их токсинов могут быть холод, голод, тепло и др.

Иммунитет – *immunitas* (освобождение) – способность организма защищать себя от антигенов (веществ), несущих для него чужую генетическую информацию.

Организм животных точно дифференцирует «свое» и «чужое», поэтому и обеспечивается защита от внедрившихся патогенных микробов, чужеродных белков, липополисахаридов и других веществ.

По происхождению различают два вида иммунитета: врожденный и приобретенный.

Врожденный (видовой, наследственный) иммунитет – это невосприимчивость к инфекционным агентам, заложенная в геноме клеток.

Сущность: одни виды животных устойчивы к инфекциям других видов. Так, крупный рогатый скот устойчив к сапу лошадей, лошади к чуме крупного рогатого скота, лошади не болеют ящуром, собаки – чумой свиней, животные – сифилисом и др.

Приобретенный (неспецифический) иммунитет – устойчивость организма к определенному возбудителю болезни.

Его подразделяют на естественный (после переболевания) и искусственный (после вакцинации). Естественный делят на активный (постинфекционный), пассивный иммунитет новорожденных, приобретенный за счет поступления к плоду антител от матери через плаценту (трансплацентарный), после рождения через молозиво (колостральный), у кур – трансвариальный (антитела передаются через желток матери).

Пассивный иммунитет создается после введения иммунной сыворотки в организм, длительность его 15–30 дней.

Антибактериальный иммунитет – защитные механизмы направлены против патогенного микроба (бактерии).

Противовирусный иммунитет – выработка противовирусных антител против конкретного вируса.

Антитоксический иммунитет – отдельные бактерии в организме выделяют токсины, на которые вырабатываются антитела, нейтрализующие токсины в организме животного.

Местный (локальный) иммунитет на месте внедрения возбудителя.

Стерильный иммунитет – после переболевания организм полностью освобождается от возбудителя, при этом остается невосприимчив к повторному заражению.

Нестерильный иммунитет – сохраняется до тех пор, пока в организме находится

возбудитель болезни (при бруцеллезе, туберкулезе).

В зависимости от механизмов защиты различают иммунитет: гуморальный – обусловлен выработкой специфических антител; клеточный – за счет образования специфических Т-лимфоцитов.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

План

1. Иммунная система. Центральные и периферические органы иммунной системы.

Иммунокомпетентные клетки: Т- и В-лимфоциты.

2. Характеристика иммуноглобулинов

3 Иммунодефициты. Иммунопатология. Формирование иммунитета у новорожденных

Иммунная система – совокупность всех лимфоидных органов и скопления лимфоидных клеток животных. Лимфоидные органы подразделяются на центральные – тимус, костный мозг, сумка Фабрициуса (у птиц), ее аналог у животных – пейеровы бляшки; периферические – селезенка, лимфатические узлы, кровь и др., салитарные фолликулы у человека.

Главным компонентом иммунной системы являются лимфоциты. Различают два

основных класса лимфоцитов: В-лимфоциты (бурса зависимые), являются предшественниками антителообразующих клеток,

Т- лимфоциты (тимусзависимые лимфоциты), которые делятся на несколько классов.

В функциональном отношении клетки иммунной системы подразделяют на две категории:

1. регуляторные и их предшественники
2. эффекторные и их предшественники.

Функции регуляторных клеток осуществляют Т-лимфоциты и макрофаги.

Эффекторные функции выполняют цитотоксические

Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры и К-киллеры.

Характеристика В-лимфоцитов.

Предшественники В-клетки (пре-В-клетки) в процессе дифференцировки стволовых клеток в фабрициевой сумке у птиц и в костном мозге у млекопитающих превращаются в В-лимфоциты (от лат. bursa – сумка), которые мигрируют в лимфатические узлы и селезенку, где и выполняют свои специфические функции.

Зрелые В-лимфоциты имеют на поверхности связанные с мембранной иммуноглобулиновые рецепторы, которые распознают конкретные антигены и взаимодействуют с другими иммунокомпетентными клетками, а также имеют рецепторы к различным медиаторам и гормонам.

Под электронным микроскопом поверхность В-лимфоцитов покрыта многочисленными ворсинками и на ней имеются складки, а поверхность Т-лимфоцитов гладкая.

Характеристика Т-лимфоцитов

Т-лимфоциты образуются из стволовых клеток кроветворной ткани.

Предшественники Т-лимфоцитов (пре-Т-клетки) поступают в тимус (вилочковую

железу), претерпевают в нем дифференцировку и выходят уже в виде клеток с различными функциями, которые несут на себе характерные маркеры (признаки).

Существует ряд субпопуляций Т-лимфоцитов с различными биологическими

свойствами.

Т-хелперы регуляторно-вспомогательные клетки, стимулируют В-лимфоциты к

пролиферации и дифференцировке в антителообразующие клетки (плазматические клетки).

Т-киллеры (Т-эффекторы, цитоплазматические Т-клетки). Эти клетки осуществляют клеточные формы иммунного ответа. Они распознают и лизируют клетки, на поверхности которых имеются чужеродные для данного организма антигены.

Т-усилители (Т-хелперы). Т-усилители активизируют иммунный ответ в рамках Т-подсистемы.

Т-супрессоры – обеспечивают внутреннюю саморегуляцию системы иммунитета. Они тормозят выработку антител, развитие гиперчувствительности замедленного типа, формирование Т-эффекторов, обеспечивают становление и поддержание иммунологической толерантности (отсутствие иммунного ответа).

К-лимфоциты (К-киллеры) – они не фагоцитируют, не имеют поверхностных рецепторов для эритроцитов.

Для К-лимфоцитов клетками-мишенями являются опухолевые клетки, измененные вирусами, Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, эритроциты.

Природные киллеры (натуральные–НК, естественные), к ним относят лимфоциты, которые лизируют некоторые виды опухолевых клеток при различных вирусных заболеваниях.

Одним из основных типов клеток являются макрофаги. Они развиваются из миелопоэтической стволовой клетки костного мозга. Они участвуют в кооперативном взаимодействии с В- и Т-клетками. С одной стороны они участвуют в первичном распознавании, переработке антигенов и передаче их к К- и В-лимфоцитам, с другой – в образовании биологически активного вещества интерлейкина-1, который активизирует Т-хелперы. Макрофаги необходимы для образования антител, хотя сами они их не синтезируют.

Таким образом, в тимусе и фабрициевой сумке содержатся Т- и В-лимфоциты, в периферических лимфоидных органах имеется их смесь, благодаря чему в присутствии антигена и вспомогательных клеток формируется клеточный и гуморальный иммунитет организма, обеспечивающий защиту от инфекционного агента (возбудителя).

Иммунодефициты. Иммунопатология. Формирование иммунитета у новорожденных.

Иммунопатология изучает разнообразные нарушения иммунокомпетентных клеток, способности различить «свое» и «чужое», собственные и чужеродные антигены. Под термином иммунопатология подразумевается три типа реакции:

1. реакции на собственные антигены, когда иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные (аутоиммунные),
2. патологически сильная иммунная реакция на аллерген,
3. снижение способности иммунокомпетентных клеток к развитию иммунного ответа на чужеродные вещества (иммунодефицитные заболевания и др.).

При некоторых болезнях наступает распад тканей, сопровождающийся образованием в больном организме «собственного» чужого антигена. Антитела, продуцируемые против собственных антигенов, называют аутоантителами, а такого рода антигены – аутоантигенами.

Причиной возникновения аутоиммунных реакций может быть введение в организм

микробов, обладающих общими антигенами с тканями млекопитающих. В этих случаях

макроорганизмы, отражая анализ чужеродного антитела, попутно отражают компоненты

собственных тканей, ввиду общности антигенных детерминант микро- и макроорганизма.

Явление аутоиммунитета наступает при гиперпродукции антител,

β -клеток и снижении функции Т-клеток. Дефицит Т-клеток нарушает их контроль над функцией β -клеток.

Иммунодефициты или недостаточность иммунитета, могут быть результатом генетических дефектов развития определенных звеньев системы иммунитета или недостаточного питания, воздействия иммунодепрессантов (подавляющих иммунную систему), ионизирующего излучения и т.д.

Нарушение защитных систем, происходящее на генетической основе, называется первичными иммунодефицитами, а приобретенные именуют вторичными иммунодефицитами. Иммунодефицитные состояния поэтому обуславливаются качественными и количественными изменениями защитных факторов или их компонентов.

Первичные иммунодефицитные состояния могут зависеть от дефицита Т- и В- системы иммунитета и вспомогательных клеток, бывают и комбинированные. При недостаточности гуморального иммунитета преобладают бактериальные инфекции, клеточновирусные и грибковые.

Различают три типа недостаточности антител:

- физиологическую
- наследственную
- приобретенную

Физиологическая недостаточность имеется у детей до 3 мес. У здоровых детей при рождении в крови содержится материнский IgY, немного собственного IgY, IgM, IgA.

Иммуноглобулины, полученные от матери, содержат антитела против всех видов микробов, с которыми контактировала мать, поэтому ребенок оказывается защищенным против

всех микробов на протяжении первых месяцев жизни. Затем уровень материнских Ig снижается, уровень Ig ребенка в крови повышается. Однако поскольку уровень IgA в первые

месяцы низкий, детский организм оказывается высоковосприимчивым к респираторным и кишечным инфекциям.

Наследственная недостаточность – гипо- или агаммаглобулия – чаще бывает у детей. Такие дети обычно погибают от инфекции в раннем возрасте. У этих детей отсутствует червеобразный отросток, групповые лимфатические фолликулы и небные миндалины.

Приобретенная недостаточность антител является результатом патологических изменений в постнатальном периоде и встречается чаще, чем наследственная.

Они разделяются на 5 категорий: физиологические, катаболические, костномозговые нарушения, недостаточность, зависящая от токсических факторов, первичная ретикулоэндотелиальная неоплазия.

При нарушении первых трех категорий снижается количество IgY, а при нарушениях последних двух снижается IgA, а затем IgY.

При недостаточности клеточного иммунитета снижаются или отсутствуют иммунные реакции замедленного типа, наблюдаются повторные заболевания вирусными инфекциями и т.д.

Как правило, синдром недостаточности клеточного иммунитета сочетается с поражением тимуса, щитовидной железы. Дети с дефицитом Т-системы иммунитета тяжело переносят вирусные инфекции.

При одновременной недостаточности клеточного и гуморального иммунитета дети погибают от вирусной, бактериальной или грибковой инфекции в первые недели жизни.

Необходимо учитывать иммунодефицитные состояния при проведении генетических работ, при разработке лечебно-профилактических мероприятий в хозяйстве.

Формирование иммунитета у новорожденных.

При внутриутробном развитии у всех копытных животных передача материнского иммунитета отсутствует. Иммунологический статус организма сельскохозяйственных животных в данный период характеризуется аутосинтезом защитных факторов эмбриональной и фетальной тканью. При этом синтез факторов естественной резистентности опережает развитие механизмов специфического реагирования.

Из факторов естественной резистентности первыми появляются клеточные: вначале моноциты, затем нейтрофилы и эозинофилы. В эмбриональный период они функционируют как моноциты, обладая захватывающей и переваривающей способностью. К концу эмбрионального периода в кровотоке животных накапливаются лизоцим, пропердин и немного – комплемент.

С возрастом плодов уровень этих факторов постепенно повышается. В предплодный и плодный периоды в фетальной сыворотке крови появляются иммуноглобулины, класса М и реже класса Y. Они обладают функцией антител, преимущественно неполных.

У новорожденных уровень содержания всех факторов защиты повышается, но количество достигает уровня кровотока материнского организма лишь лизоцим; пропердина в это время наоборот больше, чем в сыворотке крови коров матерей.

После приема молозива в организме новорожденных и их матерей уровень содержания всех факторов, за исключением комплемента, сближается. Концентрация последнего не достигает материнского уровня даже в сыворотке 6 мес. телят.

Бактерицидная активность сыворотки крови по отношению к гладким формам эшерихий постоянно регистрируется лишь после рождения животного и приравнивается к уровню материнского организма в

молозивный период. Шероховатые формы эшерихий лизирует и фетальная сыворотка крови с.-х. животных.

В амнионе и аллантоисе зародыша содержится лишь лизоцим, продуцируемый макрофагами, и комплемент. Взаимодействие этих факторов контролирует практически всю микрофлору околоплодной жизни. Однако корреляция между уровнем гуморальных факторов естественной резистентности амниотической жидкости и сыворотки крови плодов не отмечается, что свидетельствует об их автономном синтезе.

Насыщение крови новорожденных копытных иммунными факторами происходит лишь колостральным путем.

Гетерогенные антигены состоят из белков, липидов и углеводов. Последние два компонента обуславливают их специфичность.

Гетерогенные антигены отличаются друг от друга по своему химическому составу. Существование общих гетероантигенов у животных и паразитирующих в их организме микробов можно рассматривать как возможность разных общих антигенов. В результате подобной маскировки организм недостаточно активно отвечает на инфекцию данными патогенными агентами, вследствие чего он остается перед ними незащищенным.