**Содержание**

2

3

4

5

6

7

8

9

11

12

13

14

15

16

17

18

20

21

21

22

23

25

26

27

 **Введение**

**Глава I. Органы и клетки иммунной системы**

**А.** Барьеры против инфекций

**Б.** Образование макрофагов и лимфоцитов

**В.** Развитие клеток иммунной системы

**Глава II. Неспецифический иммунитет**

**А.** Зарождение иммунологии

**Б.** Воспаление как механизм неспецифического иммунитета

**В.** Образование кининов

**Г.** Роль Т - лимфоцитов в иммунном ответе

**Д.** Система комплемента и ее активация

 **Е.** Фагоцитоз

**Глава III. Специфический иммунитет**

**А.** Гуморальный и клеточный иммунитет

**Б.** Характерные черты специфического иммунитета

**В.** Антитела и антиген-распознающие рецепторы лимфоцитов

**Г.** Клеточные механизмы иммунитета

**Д.** Эффекторные механизмы иммунитета

**Глава IV. Генетически запрограммированная смерть клетки**

**А.** “Жизнь или смерть?”

**Б.** Апоптоз как средство профилактики

**В.** Как организм защищается от бактерий

**Г.** Как организм защищается от вирусов

**Д.** Иммунодефицитные состояния (ИДС)

 **Выводы**

 **Заключение**

Список литературы

Приложение

**Введение**

И. И. Мечников открыл первую клетку иммунной системы, которую назвали ф а - г о ц и т, или м а к р о ф а г. Греческое слово “фаг” означает поедание, пожирание.

 Фагоцитоз был известен ученым c 1862 г. по работам Э. Геккеля, но только Мечников первым связал фагоцитоз с защитной функцией иммунной системы. Можно сказать, что именно с открытия фагоцитоза началась к л е т о ч н а я и м м у н о л о г и я.

 В 1892 г. Мечников выпускает свою ставшую сразу же знаменитой книгу “Лекции по патологии воспаления”. Во французском названии труда, вышедшего в свет в 1901 г., он впервые употребил слово “и м м у н и т е т” для обозначения системы защиты организма от внешнего инфекционного агента, которая делает его свободным от болезней.

 Мы живем в потенциально враждебном мире, наполненном огромным множеством инфекционных агентов, которые имеют различные размеры, форму, строение и разрушительную способность. Они были бы рады использовать нас для размножения своих “паразитических генов”, если бы мы, в свою очередь, не выработали целый ряд защитных механизмов, по меньшей мере равных по эффективности и изобретательности. Действие этих защитных механизмов обеспечивает возникновение иммунитета к инфекциям (от лат. *immunitas* - свободный от чего-либо).

 Каждая система в организме выполняет свои жизненно необходимые функции. Функции и м м у н н о й с и с т е м ы - р а с п о з н а в а н и е и у д а л е н и е из организма всего чужеродного - микробов, вирусов, грибков и даже собственных клеток и тканей, если они под действием факторов окружающей среды изменяются и становятся чужеродными. К ним относятся мутантные и опухолевые, поврежденные и состарившиеся клетки, которые появляются на протяжении всей жизни организма. Особые случаи конфликта между иммунной системой организма и чужеродными клетками возникают при хирургических пересадках органов и тканей.

**Глава I. Органы и клетки иммунной системы**

 **А. Барьеры против инфекций**

 Простейший путь избежать инфицирования - это предотвратить проникновение возбудителя в организм (рис. 1). Главной линией обороны служит, конечно, кожа. Будучи неповрежденной, она непроницаема для большинства инфекционных агентов. Вдобавок, большинство бактерий не способны долго существовать на поверхности кожи из-за прямого губительного воздействия молочной кислоты и жирных кислот, содержащихся в поте и секрете сальных желез.

 Слизь, выделяемая стенками внутренних органов, действует как защитный барьер, препятствующий прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам. Микробы и другие чужеродные частицы, захваченные слизью, удаляются механическим путем - за счет движения ресничек эпителия, с кашлем и чиханием. К другим механическим факторам, способствующим защите поверхности эпителия, можно отнести вымывающее действие слез, слюны и мочи. Во многих жидкостях, секретируемых организмом, содержатся бактерицидные компоненты - кислота в желудочном соке, лактопероксидаза в молоке и лизоцим в слезах, носовых выделениях и слюне.

 На определенном этапе эволюции в многоклеточном организме появились клетки, призванные защищать организм от микробов - паразитов. Постепенно сформировалась особая система органов и клеток, обеспечивающих защиту (иммунитет) организма.Она получила название и м м у н н о й с и с т е м ы. Клетки, входящие в состав иммунной системы, были названы и м м у н о к о м п е т е н т н ы м и.

 И м м у н и т е т о м называют способность иммунной системы к отторжению чужеродных тел. Защита организма осуществляется с помощью двух систем - н е с п е ц и - ф и ч е с к о г о (врожденного, естественного) и с п е ц и ф и ч е с к о г о (приобретенного) иммунитета. Эти две системы могут рассматриваться и как две стадии единого процесса защиты организма. Неспецифический иммунитет выступает как первая линия защиты и как заключительная ее стадия. Система приобретенного иммунитета выполняет промежуточные функции специфического распознавания и запоминания болезнетворного агента (или чужеродного вещества) и подключения мощных средств врожденного иммунитета на заключительном этапе процесса (рис. 2).

Система *врожденного* иммунитета действует на основе *воспаления* и *фагоцитоза.* В этом случае распознаются и удаляются инородные тела без учета их индивидуальной специфики. Поэтому такой иммунитет называют н е с п е ц и ф и ч е с к и м. Фактором неспецифического иммунитета могут быть бактериолизин, лизоцим, фагоцитоз - пожирание и разрушение инородных тел макрофагами и лейкоцитами и т. д. Эта система реагирует только на корпускулярные агенты (микроорганизмы, занозы) и на токсические вещества, разрушающие клетки и ткани.

Вторая и наиболее сложная система - *приобретенного* иммунитета. Она основана на специфических функциях лимфоцитов. Эти клетки крови распознают чужеродные макромолекулы и реагируют на них либо непосредственно, либо выработкой защитных белковых молекул.

С п е ц и ф и ч е с к и й иммунитет - более совершенный механизм защиты организма от биологической агрессии. Он возник в эволюции позже и означает распознавание самых тонких различий между чужеродными агентами. Для удобства такие чужеродные молекулы назвали а н т и г е н а м и. Современное представление о структуре и функциях иммунной системы в первую очередь связано со специфическим иммунитетом.

**Б. Образование макрофагов и лимфоцитов**

 В анатомическом отношении иммунная система кажется разобщенной. Ее органы и клетки рассеяны по всему телу, хотя на самом деле все они связаны в единую систему кровеносными и лимфатическими сосудами. Органы иммунной системы принято делить на ц е н т р а л ь н ы е и п е р и ф е р и ч е с к и е . К центральным органам относят *костный мозг* и *тимус*, к периферическим органам - *лимфоузлы, селезенку, лимфоидные* *скопления* (разных размеров), расположенные вдоль кишечника, легких и т.д. (рис. 3).

 Костный мозг содержит*стволовые*(или *зародышевые*) клетки - родоначальницы всех кроветворных клеток (*эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, макрофагов и лимфоцитов*). Макрофаги и лимфоциты - основные клетки иммунной системы. Обобщенно и кратко их принято называть и м м у н н о ц и т а м и. Первые стадии развития иммуноциты проходят в костном мозге. Это их колыбель.

 *Макрофаги*, они же *фагоциты*, - пожиратели инородных тел и самые древние клетки иммунной системы. Пройдя несколько стадий развития (рис. 4), они покидают костный мозг в виде *моноцитов* (округлых клеток) и определенное время циркулируют в крови. Из кровяного русла они проникают во все органы и ткани, где меняют свою круглую форму на отороченную. В таком виде они становятся более подвижными и способными прилипать к любым потенциальным “чужеродцам”.

 *Лимфоциты* сегодня считаются главными фигурами в иммунологическом надзоре. Это система клеток с различным функциональным предназначением. Уже в костном мозге предшественники лимфоцитов разделяются на две крупные ветви. Одна из них - у млекопитающих - завершает свое развитие в костном мозге, а у птиц в специализированном лимфоидном органе - бурсе (сумке), от латинского слова bursa. Отсюда эти лимфоциты получили название bursa-зависимые, или *В-лимфоциты*. Другая крупная ветвь предшественников из костного мозга переселяется в другой центральный орган лимфоидной системы - тимус. Эта ветвь лимфоцитов получила название тимус-зависимые, или *Т-лимфоциты* (общая схема развития клеток иммунной системы представлена на рис. 4).

**В. Развитие клеток иммунной системы**

 В - лимфоциты, как и моноциты, проходят созревание в костном мозге, откуда зрелые клетки выходят в кровяное русло. В-лимфоциты также могут покидать кровяное русло, оседая в селезенке и лимфоузлах, и превращаться в плазматические клетки.

Важнейшее событие в развитии В-лимфоцитов - перекомбинация и мутирование генов, имеющих отношение к синтезу а н т и т е л (белков из класса иммуноглобулинов, направленных против антигенов). В результате такой генной перекомбинации каждый В-лимфоцит становится носителем индивидуального гена, способного синтезировать отдельные антитела против одного антигена. И поскольку В-популяция состоит из множества отдельных клонов (потомства этих антителопродуцентов), то в совокупности они способны распознать и уничтожить весь набор возможных антигенов. После того как гены сформировались и молекулы антител появились на клеточной поверхности в виде рецепторов, В-лимфоциты покидают костный мозг. Короткое время они циркулируют в кровяном русле, а затем внедряются в периферические органы, как бы торопясь выполнить свое жизненное предназначение, поскольку срок жизни этих лимфоцитов невелик, всего 7-10 дней.

 Т-лимфоциты в период развития в тимусе именуются *тимоцитами*. Тимус расположен в грудной полости непосредственно за грудиной и состоит из трех отделов. В них тимоциты проходят три стадии развития и обучения на и м м у н о к о м п е т е н т н о с т ь (рис. 5). В наружном слое (субкапсулярной зоне) пришельцы из костного мозга содержатся как *предшественники*, проходят здесь как бы адаптацию и еще лишены рецепторов для распознания антигенов. Во втором отделе (корковом слое) они под действием тимусных (ростовых и дифференцирующих) факторов *приобретают* необходимые Т-клеточной популяции *рецепторы* для антигенов. После перехода в третий отдел тимуса (мозговой слой) тимоциты дифференцируются по функциональному признаку и *становятся* *зрелыми* Т-клетками (рис. 6).

 Приобретенные рецепторы, в зависимости от биохимической структуры белковых макромолекул, определяют их функциональный статус. Большая часть Т-лимфоцитов становится *эффекторными* клетками, которые называются *Т-киллерами* (от англ. killer - убийца). Меньшая часть выполняет *регуляторную* функцию: *Т-хелперы* (от англ. helper - помощники) усиливают иммунологическую реактивность, а *Т-супрессоры*, напротив, ослабляют ее. В отличие от В-лимфоцитов, Т-лимфоциты (преимущественно Т-хелперы) с помощью своих рецепторов способны распознавать не просто чужое, а измененное “свое”, т.е. чужеродный антиген должен быть представлен (обычно макрофагами) в комплексе с собственными белками организма. После завершения развития в тимусе часть зрелых Т-лимфоцитов остается в мозговом слое, а большая часть покидает его и расселяется в селезенку и лимфоузлы.

 Долгое время оставалось непонятным, почему в тимусе гибнут более 90% поступающих из костного мозга ранних предшественников Т-клеток. Известный австралийский иммунолог Ф. Бернет предполагает, что в тимусе происходит гибель тех лимфоцитов, которые способны к аутоиммунной агрессии. Основная причина столь массовой гибели связана с отбором клеток, которые способны реагировать со своими собственными антигенами. Все лимфоциты, не прошедшие контроля на специфичность, погибают.

**Глава II. Неспецифический иммунитет**

**А. Зарождение иммунологии**

 Во главу своей системы И. И. Мечников ставил фагоцит, или клетку. Против такой трактовки яростно выступали сторонники “гуморального” иммунитета Э. Беринг, Р. Кох, П. Эрлих (Нобелевские премии 1901, 1905 и 1908 гг.). Латинское “гумор” или “юмор” означает жидкость, в данном случае имелась в виду кровь и лимфа. Все трое считали, что организм защищается от микробов с помощью особых веществ, плавающих в гуморах. Их назвали “а н т и т о к с и н ы” и “а н т и т е л а”.

 Нужно отметить прозорливость членов Нобелевского комитета, которые еще в 1908 г. попытались примирить две противоборствующие теории иммунитета, наградив И. И. Мечникова и немца Пауля Эрлиха. Потом премии иммунологам посыпались как из рога изобилия (см. Приложение).

 Ученик Мечникова бельгиец Ж. Борде открыл в крови особое вещество.Оно оказалось белком, который помогает антителам распознать антиген.

 А н т и г е н а м и называют вещества, которые при попадании в организм стимулируют выработку а н т и т е л. В свою очередь, антитела представляют собой высокоспецифические белки. Связываясь с антигенами (например бактериальными токсинами), они нейтрализуют их, не давая разрушать клетки. А н т и т е л а синтезируются в организме лимфоцитами или клетками лимфы. Л и м ф о й греки называли чистую и прозрачную воду подземных ключей и источников. Лимфа, в отличие от крови, прозрачная желтоватая жидкость. Лимфоциты находятся не только в лимфе, но и в крови. Однако попадания антигена в кровь еще не достаточно для того, чтобы начался синтез антител. Необходимо, чтобы антиген был поглощен и переработан фагоцитом, или макрофагом. Таким образом, мечниковский макрофаг стоит в самом начале иммунного ответа организма. Схема этого ответа может выглядеть следующим образом:

 Антиген - Макрофаг - ? - Лимфоцит - Антитела - Инфекционный агент

 Можно сказать, что вокруг этой простенькой схемки вот уже столетие кипят страсти. Иммунология стала теорией медицины и важной биологической проблемой. Здесь завязываются молекулярная и клеточная биология, генетика, эволюция и многие другие дисциплины. Неудивительно, что именно иммунологи получили львиную долю биомедицинских Нобелевских премий.

**Б. Воспаление как механизм неспецифического иммунитета**

Воспаление - реакция организма на чужеродные микроорганизмы и продукты тканевого распада. Это основной механизм е с т е с т в е н н о г о (*врожденного*, или *неспецифического*) иммунитета, равно как начальный и заключительный этапы иммунитета п р и о б р е т е н н о г о. Как и всякая защитная реакция, оно должно сочетать способность распознавать чужеродную для организма частицу сдейственным способом ее обезвреживания и удаления из организма. Классический пример - воспаление, вызванное занозой, прошедшей под кожу и загрязненной бактериями.

В норме стенки кровеносных сосудов непроницаемы для компонентов крови - плазмы и форменных элементов (эритроцитов и лейкоцитов). Повышенная проницаемость для плазмы крови -следствие  изменения стенки сосудов, образования "щелей" между плотно прилегающими друг к другу клетками эндотелия. В районе занозы наблюдается торможение движения эритроцитов и лейкоцитов (клеток белой крови), которые начинают как бы липнуть к стенкам капилляров, образуя “пробки”. Два типа лейкоцитов - моноциты и нейтрофилы - начинают активно “протискиваться” из крови в окружающую ткань между клетками эндотелия в районе формирующегося воспаления.

Моноциты и нейтрофилы предназначены для фагоцитоза - поглощения и разрушения посторонних частиц. Целенаправленное активное движение к очагу воспаления носит название х е м о т а к с и с а. Придя к месту воспаления, моноциты превращаются в макрофаги. Это клетки с тканевой локализацией, активно фагоцитирующие, с “липкой” поверхностью, подвижные, как бы ощупывающие все, что находится в ближайшем окружении. Нейтрофилы также приходят в очаг воспаления, и их фагоцитирующая активность возрастает. Фагоцитирующие клетки накапливаются, активно поглощают и разрушают (внутриклеточно) бактерии и обломки клеток.

Активизация трех главных систем, участвующих в воспалении, определяет состав и динамику “действующих лиц”. Они включают систему образования *кининов,* систему *комплемента* и систему *активированных* *фагоцитирующих клеток.*

**В. Образование кининов**

 Каким образом защитные клетки, циркулирующие в крови или осевшие в органах и тканях иммунной системы, получают и воспринимают сигналы опасности микробной агрессии? Как обеспечивается строгая последовательность включения отдельных типов клеток в борьбе с инфекцией?

 Чтобы найти ответы на эти вопросы, нужно познакомиться с семейством молекул, получивших название цитокины, или кинины. Основное назначение этих молекул - перенос сигналов от клетки к клетке (по латыни клетка называется cytos). В геноме фагацитов и других защитных клеток имеются специальные гены, ответственные за синтез определенных цитокинов. До поры до времени эти гены молчат, ничем не проявляя своего присутствия. Однако стоит только фагоциту распознать внедрение в организм микробов-паразитов, гены цитокинов переходят в активное состояние. С них считывается информация о структуре соответствующих молекул, идет белковый синтез, и готовые молекулы цитокинов начинают выделяться (секретироваться) клеткой в окружающую среду. Для восприятия и распознания различных сигналов, в том числе от внедрившихся микробов-паразитов, клетки несут на своей поверхности специальные сложно устроенные молекулы-рецепторы. Для каждого цитокина существует свой особый рецептор, к которому молекула цитокина подходит, как ключ к замку. Как только ключ-цитокин входит в скважину предназначенного для него замка-рецептора, с поверхности клетки к ядру передается соответствующий сигнал включения определенных генов в этой клетке: информация передана, воспринята и реализуется (рис. 7).

 Цитокины, являясь своеобразным межклеточным языком, позволяют клеткам взаимодействовать, объединяя свои усилия в борьбе с микробами-паразитами.

 Работая в очаге инфекции, микрофаги нарабатывают и выделяют молекулы интерлейкина-1, которые с током крови попадают в мозг и действуют на центр терморегуляции. В результате у больного повышается температура тела. Это один из механизмов защиты, так как большинство микробов-паразитов медленней размножаются при повышенной температуре, а защитные клетки при такой температуре более активны. Те же молекулы интерлейкина-1 действуют через свои рецепторы на лимфоциты, передавая им сигнал активации. Это важно в тех случаях, когда одним микрофагам не справиться с инфекцией и возникает необходимость включения иммунного ответа в целом. Продукт жизнедеятельности макрофагов интерлейкин-1 (ИЛ-1) способен запустить каскад продукции других цитокинов, получивших соответственно названия: интерлейкины - 2,3,4,5,6,7 и т.д. Последние находят соответствующие рецепторы на Т-лимфоцитах, В - лимфоцитах и других клетках, передавая им сигналы активации отдельных функций (рис. 8).

 Среди продуктов, нарабатываемых макрофагами в очаге инфекции, есть особые молекулы, получившие название фактор некроза опухолей (ФНО). Название связано с цитотоксичностью этих молекул, то есть с их способностью убивать клетки-мишени, в том числе опухолевые клетки. Рецепторы для этого фактора обнаружены на поверхности всех ядерных клеток организма, он способен вмешиваться в самые разные процессы. ФНО имеет непосредственное отношение к мобилизации клеток макрофагов в очагах инфекции.

**Г. Роль Т - лимфоцитов в иммунном ответе**

 Хотя иммунный ответ запускает макрофаг, только лимфоциты имеют специальные рецепторы для распознавания чужеродных молекул “антигенов” и обеспечивают иммунный ответ. Одновременно два сигнала активации идут с поверхности Т-лимфоцитов к ядру: от антиген-распознающего рецептора и от рецептора, связавшего ИЛ-1. Под действием этого двойного сигнала в геноме Т-лимфоцитов активируются гены как самого ИЛ-2, так и гены рецепторов, специфичных для ИЛ-2. После этого продукт Т-лимфоцитов ИЛ-2 начинает воздействовать на клетки, в которых он и был синтезирован: в этих клетках активируется процесс деления. В результате усиливаются функции всей популяции Т-лимфоцитов, участвующих в специфическом иммунном ответе на данный антиген (рис.8).

 Характер иммунного ответа зависит от присутствия определенных цитокинов в микроокружении Т-лимфоцитов в момент распознавания антигена и активации. Если в этот момент в окружающей среде преобладает интерлейкин-4, клетки Т-лимфоцитов превращаются в активированных Т-хелперов (помощников) и начинают синтезировать тот же ИЛ-4, а также ИЛ-5,6,7,10. Эти интерлейкины активируют через соответствующие рецепторы деление В-лимфоцитов, их созревание в плазматические клетки, а также начинающийся синтез специфических для данного антигена антител-иммуноглобулинов. Это объясняет, почему в данном случае Т-лимфоциты выступают в роли Т-хелперов, то есть помощников В-лимфоцитов в их основном деле - наработке запаса защитных молекул - антител (см. рис. 8).

 Нередко в момент контакта с антигеном в окружении Т-лимфоцитов преобладает другой цитокин - гамма-интерферон. Молекулы интерферона принято дополнительно обозначать буквами греческого алфавита (альфа, бета и гамма) в зависимости от клеток - продуцентов (лейкоциты, фибробласты, лимфоциты). Если гамма-интерферон превалирует, то активация идет по другому пути: Т-лимфоциты начинают продуцировать еще большие количества гамма-интерферона, а также молекулы фактора некроза опухолей (ФНО) и другие цитокины, участвующие в клеточном иммунном ответе - в иммунном воспалении. В последнем случае Т-лимфоциты выступают в качестве помощника макрофагов, так как их продукт (гамма-интерферон) призван активировать функции макрофагов в борьбе с микробами-паразитами. Название “интерферон” происходит от глагола “интерферировать”, то есть вступать в противоречие, в борьбу. В данном случае гамма - интерферон не сам борется с микробами, а повышает антимикробную активность макрофагов. В *клеточном* иммунном ответе основную роль играют активированные макрофаги и Т-лимфоциты. Среди Т-лимфоцитов существует разновидность цитотоксических Т-клеток, которые называют еще Т-киллеры за способность убивать другие клетки, в том числе клетки, зараженные вирусами и другими микробами.

 Но и этим не исчерпываются возможные функции Т-лимфоцитов. Они держат весь иммунный ответ под контролем, не допуская чрезмерной активации отдельных иммунокомпетентных клеток, которая чревата осложнениями. Инструментами такого контроля служат цитокины, способные не только активировать (усиливать), но и подавлять (ингибировать) функции других клеток.

 Между Т-лимфоцитами и макрофагами существует двухсторонняя связь. Первые получают от макрофагов сигнал активации в виде молекулы интерлейкина-1, для восприятия которого имеют на поверхности соответствующие рецепторы (рис. 9). От рецепторов идет сигнал активации генов Т-лимфоцитов, заведующих синтезом ИЛ-2 и гамма-интерферона. Рецепторы Т-лимфоцитов распознают ИЛ-2. После того, как последний садится на рецептор, от него поступает сигнал дальнейшей активации синтезов в клетках Т-лимфоцитов и начала деления клетки. Что касается гамма-интерферона, то эти молекулы направляются в виде ответного послания макрофагу, на поверхности которого их ждут соответствующие рецепторы. Гамма-интерферон не зря называют макрофаг-активирующим фактором. Связавшись со своим рецептором на внешней поверхности клетки-макрофага, он посылает к ядру этой клетки сигналы активации нескольких десятков генов, в том числе гена, ответственного за синтез интерлейкина-1. В результате Т - лимфоциты получают от активированного макрофага новую порцию активирующих их молекул ИЛ-1 (рис. 9).

Система образования кининов обнаруживает чужеродное тело по его отрицательно заряженной поверхности. На ней адсорбируется так называемый фактор Хагемана (ФХ) - один из начальных компонентов системы свертывания крови. Этот белок присутствует в крови и имеет сродство к отрицательно заряженным поверхностям. Поверхности же собственных клеток устроены так, что они не адсорбируют ФХ и не индуцируют тем самым дальнейшую цепь событий. Это самый простой и примитивный способ отличать “свое” от “не своего”, используемый организмом в естественном иммунитете. Вторая особенность системы образования кининов - ряд каскадных усилений начальной реакции, резко повышающих эффект первичных взаимодействий.

 Таким образом, “точечная” начальная реакция на чужеродной поверхности порождает макроскопические, видимые простым глазом физиологические изменения в формирующемся очаге воспаления.

**Д. Система комплемента и ее активация**

 Комплементом называются сложный комплекс белков (около 20), которые, так же как и белки, участвующих в процессе свертывания крови, фибринолиза и образования кининов, формирует каскадные системы, обнаруженные в плазме крови. Для этих систем характерно формирование быстрого, многократно усиленного ответа на первичный сигнал за счет каскадного процесса. В этом случае продукт одной реакции служит катализатором последующей.

 Ряд компонентов системы комплемента обозначают символом “С” и цифрой. В наибольшей концентрации в сыворотке крови присутствует компонент С3 (1,2 мг/мл). Система комплемента представлена, главным образом, неактивными предшественниками протеаз, действующих на белки. Активация системы в е с т е с т в е н н о м, то есть врожденном, иммунитете начинается с его третьего компонента С3 (рис. 10).

 Конечный компонент системы комплемента (С9) включается в комплекс, атакующий мембрану бактерий. Присоединяя к себе несколько таких же, как и он сам, молекул, он погружается в мембрану и полимеризуется в кольцо. Образуются поры, “продырявливающие” оболочку бактерии, что ведет к ее гибели. Таким образом система комплемента распознает чужеродную клетку и запускает цепную реакцию активации биологически активных белков. Это ведет к приобретению комплексом токсической активности и гибели бактериальной клетки.

Т у ч н ы е к л е т к и активно синтезируют и хранят большие запасы мощного медиатора воспаления - гистамина. Тучные клетки рассеяны повсеместно в соединительной ткани и особенно вдоль кровеносных сосудов.

 Когда к ним присоединяются пептиды, тучные клетки секретируют гистамин в окружающую среду. Эндотелий капилляров под его  воздействием выделяет сосудорасширяющие вещества, и поток крови через очаг воспаления существенно возрастает. Между клетками эндотелия образуются “щели”, плазма выходит из капилляров в зону воспаления, свертывается и изолирует тем самым распространение инфекции из очага. По градиенту концентрации гистамина фагоциты “поднимаются” к источнику воспаления. Гистамин действует активно и быстро, благодаря чему и является медиатором острой фазы воспаления.

 Возвращаясь к комплементу, следует еще раз подчеркнуть многонаправленность его действия (токсичность для микроорганизмов, усиление фагоцитоза, генерация медиаторов воспаления) и каскадное усиление всех направлений его активности.

 Система комплемента стоит вцентре формирования воспаления и прямо ведет к его важнейшему компоненту - фагоцитозу.

**Е. Фагоцитоз**

 Громадная роль фагоцитоза не только во врожденном, но и в приобретенном иммунитете становится все более очевидной благодаря работам последнего десятилетия. Фагоцитоз начинается с накопления фагоцитов в очаге воспаления. Главную роль в этом процессе играют моноциты и нейтрофилы. Моноциты, придя в очаг воспаления, превращаются в макрофаги - тканевые фагоцитирующие клетки. Фагоциты, взаимодействуя с бактериями, активируются, их мембрана становится “липкой”, в цитоплазме накапливаются гранулы, наполненные мощными протеазами. Возрастают поглощение кислорода и генерация активных форм кислорода (кислородный взрыв), включая перекиси водорода и гипохлорита, а такжеокись азота (рис. 11).

В дополнение к перечисленным признакамактивации, макрофаги начинаютвыделять в среду мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются фактор некроза опухолей (ФНО), гамма-интерферон (Int-y) и интерлейкин-8 (ИЛ-8). Все они являются биологически активными пептидами.

Какова же их роль в воспалении? Начнем с ФНО. Этот небольшой белок, синтезируемый и секретируемый макрофагами (рис. 7), обладает множественной активностью. Он активирует сами же макрофаги и нейтрофилы, а также индуцирует синтез и появление на мембране клеток сосудистого эндотелия особых белков, специфически взаимодействующих с клеточной поверхностью моноцитов и нейтрофилов. Поверхность эндотелия благодаря этому становится “липкой” для этих клеток.

ИЛ-8 вызывает появление в клетках эндотелия рецепторов, реагирующих с моно­цитами и нейтрофилами с высоким сродством, так что эти клетки останавливаются в ка­пиллярах в районе воспаления. Именно IL-8, наряду с другими факторами воспаления, стимулирует моноциты и нейтрофилы к миграции по его градиенту в очаг воспаления. Фагоциты имеют рецепторы к интерлекину-8, которые “чувствуют” разницу в его концентрации  и направляют свое движение по оси максимального отличия (рис. 10).

Гамма-интерферон также “многоцелевой” медиатор воспаления. Одна из главных его функций - аутоактивация макрофагов и активация нейтрофилов. В этих клетках резко усиливается синтез протеаз, которые накапливаются в специальных цитоплазматических органеллах - лизосомах. В них происходит “кислородный взрыв” - продукция активных форм кислорода и окиси азота, высокотоксичных для микроорганизмов. Поверхность фагоцитов становится “липкой”, т.к. количество различных рецепторов на ней резко увеличивается, как увеличивается и “ощупывающая” подвижность цитоплазмы этих клеток. Когда такая клетка встречается с бактерией, то она "прилипает" к поверхности фагоцита, обволакивается его псевдоподиями и оказывается внутри клетки (где и разрушается протеазами).

Так заканчивается цикл “воспаление - фагоцитоз”. Мы видим, насколько мощный и многогранныйзащитный механизм действует в этом случае. Однако его слабость в его однообразии, как бы в монотонности механизма, срабатывающего одинаково при встрече с различными врагами. Естественно, что многообразные и многочисленные популяции микроорганизмов вырабатывают обходные пути для проникновения в организм.

**Глава III. Специфический иммунитет**

**А. Гуморальный и клеточный иммунитет**

В зависимости от функций лимфоцитов, *специфический* иммунитет принято делить также на г у м о р а л ь н ы й и к л е т о ч н ы й. В-лимфоциты в данном случае ответственны за гуморальный, а Т-лимфоциты - за клеточный иммунитет (рис. 12). Гуморальный иммунитет назван так потому, что его иммуноциты (В-клетки) вырабатывают антитела, способные отделяться от клеточной поверхности. Продвигаясь по кровяному или лимфатическому руслу - гумору (от. лат. humor - жидкость), антитела поражают чужеродные тела на любой дистанции от лимфоцита. К л е т о ч н ы м иммунитет именуют потому, что Т-лимфоциты (преимущественно Т-киллеры) вырабатывают рецепторы, жестко фиксированные на клеточной мембране, и служат Т-киллерам эффективным оружием для поражения чужеродных клеток при непосредственном контакте с ними.

 На периферии зрелые Т- и В-клетки располагаются в одних и тех же лимфоидных органах - частично изолированно, частично в смеси. Но что касается Т-лимфоцитов, то их пребывание в органах непродолжительно. “Вечные странники” постоянно в движении. Срок их жизни (месяцы и годы) способствует им в этом. Т-лимфоциты многократно покидают лимфоидные органы, попадая сначала в лимфу, затем в кровь, а из крови снова возвращаются в органы. За свою жизнь лимфоцит проходит поразительно большие расстояния - от 100 до 1 млн. км. Благодаря циркуляции лимфоциты удивительно быстро появляются в “горячих точках”. Без такой способности лимфоцитов были бы невозможны своевременное их развитие, взаимодействие и эффективное участие в и м м у н н о м о т в е т е при вторжении чужеродных молекул и клеток.

 Полноценное развитие г у м о р а л ь н о г о иммунного ответа требует не двух, а по крайней мере трех типов клеток. Функция каждого клеточного типа в антителопродукции строго предопределена. Макрофаги и другие фагоцитирующие клетки поглощают, перерабатывают и экспрессируют антиген в иммуногенной, доступной для Т- и В- лимфоцитов форме. Т-хелперы после распознавания антигена начинают продукцию цитокинов, обеспечивающих помощь В-клеткам. Эти последние клетки, получив специфический стимул от антигена и неспецифический от Т-клеток, начинают продукцию антител (рис. 13).

 При формировании к л е т о ч н о г о типа иммунного ответа также необходима кооперация различных типов клеток.

**Б. Характерные черты специфического иммунитета**

 Рассмотрим реакцию с п е ц и ф и ч е с к г о иммунитета на двух внешне совершенно непохожих моделях - выведении чужеродного белка и отторжении чужеродной ткани.

 Чужеродный белок не вызывает ни воспаления, ни фагоцитоза. Он беспрепятственно минует первую линию защиты и непосредственно встречается со второй. Организм отличает “свое” от “не своего”, это первая особенность реакции специфического иммунитета. Так называемая иммунологическая память - вторая характерная черта реакции специфического иммунитета. Память специфична, запоминается контакт лишь с определенным белком. Специфичность запоминания очень высока, и это третья особенность реакции приобретенного иммунитета.

 Иммунный ответ на чужеродную макромолекулу можно избирательно подавить, если ввести ее в развивающийся организм внутриутробно или в первые часы после рождения. Способность отличать введенный чужеродный белок от собственного у такого животного утрачивается после рождения. Подавление реакции строго специфично - оно распространяется только на белок, введенный в процессе развития. Это явление носит название т о л е р а н т н о с т и (терпимости). Оно составляет четвертую неотъемлемую особенность элементарной реакции п р и о б р е т е н н о г о, или с п е ц и ф и ч е с к о г о, иммунитета. Четыре признака реакции неразделимы, они всегда вместе.

 Приобретенный иммунитет широко используется для вакцинации. Введение ослабленных или убитых микробов (или выделенных из них макромолекул) вызывает иммунологическую реакцию. Вакцинация является основным способом предупреждения таких страшных заболеваний как оспа, туберкулез, полиомиелит, сибирская язва и многих других. Приобретенный иммунитет составляет основное препятствие для пересадок органов (сердце, почки, печень) и ткани (кожа) от одного человека к другому. Для преодоления этого барьера несовместимости пользуются препаратами, подавляющими иммунную систему.

**В. Антитела и антиген-распознающие рецепторы лимфоцитов**

 Вещество, способное вызывать реакцию приобретенного иммунитета, носит название а н т и г е н а. Антигеном может быть не всякое вещество. Оно должно быть чужеродным, макромолекулярным и иметь устойчивую химическую структуру. К типичным антигенам относятся белки и полисахариды.

 Когда свободный антиген циркулирует в крови, в ответ на него появляются защитные белки - антитела, которые специфически распознают его и образуют с ним комплекс. Антитела обезвреживают антиген, если он токсичен (бактериальный токсин, змеиный яд или болезнетворный вирус), и способствуют выведению его из организма.

 При отторжении трансплантата главная роль принадлежит особой разновидности лимфоцитов Т - к и л л е р а м, “убийцам”. Эти лимфоциты несут на своей наружной мембране антителоподобные рецепторы - рецепторы Т-клеток (РТК). РТК специфически распознают антиген, находящийся на мембране чужеродных клеток, и обеспечивают прикрепление Т-киллера к клетке-мишени. Это необходимо для осуществления киллером своей смертоносной функции. Прикрепившись, они выделяют в просвет между собой и мишенью особый белок, “продырявливающий” мембрану клетки-мишени, в результате чего клетка гибнет. Затем они открепляются от мишени и переходят на другую клетку, и так несколько раз. При повторной встрече организма с антигеном образуется больше антител и киллеров, они появляются в более короткие сроки, чем при первой встрече. В этом и проявляется иммулогическая память, и на этом основан эффект вакцинации (рис. 14).

 Как устроены антитела и рецепторы лимфоцитов? Очевидно, что их структура должна быть необычной, так как они строго специфически распознают громадное множество различных антигенов - любой чужеродный белок, полисахарид или синтетическую молекулу, вообще в природе не встречающиеся. При этом антитела и Т-лимфоциты, как правило, не реагируют с белками и клетками собственного организма. Как природа решает эту задачу?

 Принцип строения антитела и РТК представлен на рис. 15. Часть молекулы антитела, которая связывается с антигеном, очень изменчива, поэтому ее называют в а - р и а б е л ь но й (V). V-часть концентрируется на самом кончике антитела, поэтому защитную молекулу можно сравнить с пинцетом, ухватывающим с помощью острых концов мельчайшие детали самого замысловатого часового механизма. Активный центр распознает в молекуле антигена небольшие участки, состоящие из 4 - 8 аминокислот. Эти участки антигена подходят к структуре активного центра, “как ключ к замку”.

 Разнообразие активных центров очень велико, не менее 107 -10 8. Этого вполне достаточно для специфического распознавания любого произвольно взятого антигена антителами и РТК (а точнее, их активными центрами).

 Следует подчеркнуть, что весь репертуар антител или РТК. он возникает до встречи с антигеном и независимо от антигена, а большая часть антител не потребуется в течение всей жизни особи.

**Г. Клеточные механизмы иммунитета**

 Как сказано, в организме предсуществуют антитела и РТК к любому произвольно взятому антигену. Эти антитела и РТК присутствуют на поверхности лимфоцитов, образуя там антигенраспознающие рецепторы. Чрезвычайно важно, что один лимфоцит может синтезировать антитела (или РТК) только одной специфичности, не отличающиеся друг от друга по структуре активного центра. Это формулируется как принцип “один лимфоцит - одно и антитело”.

 Каким же образом антиген, попадая в организм, вызывает усиленный синтез именно тех антител, которые специфично реагируют только с ними? Ответ на этот вопрос дала теория селекции клонов австралийского исследователя Ф.М. Бернета. Согласно этой теории, одна клетка синтезирует лишь один тип антител, которые локализуются на ее поверхности. Репертуар антител формируется до и независимо от встречи с антигеном. Роль антигена заключатся лишь в том, чтобы найти клетку, несущую на своей мембране антитело, реагирующее именно с ним, и активировать эту клетку. Активированный лимфоцит вступает в деление и дифференцировку. В результате из одной клетки возникает 500 - 1000 генетически идентичных клеток (клон). Клон синтезирует один и тот же тип антител, способных специфически распознавать антиген и соединяться с ним (рис. 16). В этом и заключается суть иммунного ответа: селекции нужных клонов и их стимуляции к делению.

 В основе образования лимфоцитов-киллеров тот же принцип: селекция антигенов Т-лимфоцита, несущего на своей поверхности РТК нужной специфичности, и стимуляция его деления и дифференцировки. В результате образуется клон однотипных Т-киллеров. Они несут на своей поверхности большое количество РТК. Последние взаимодействуют с антигеном, входящим в состав чужеродной клетки, и способных убивают эти клетки.

 Киллер ничего не может сделать с растворимым антигеном - ни обезвредить его, ни удалить из организма. Но лимфоцит-киллер очень активно убивает клетки, содержащие чужеродный антиген. Поэтому он проходит мимо растворимого антигена, но не пропускает антиген, находящийся на поверхности “чужой” клетки.

 Детальное изучение реакции иммунитета показало, что для образования клона клеток, продуцирующих антитела, или клона Т-киллеров необходимо участие специальных лимфоцитов-помощников (Т-хэлперов). Сами по себе они не способны ни вырабатывать антитела, ни убивать клетки-мишени. Но, распознавая чужеродный антиген, они реагируют на него выработкой ростовых и дифференцированных факторов. Данные факторы необходимы для размножения и созревания антителообразующих и киллерных лимфоцитов. В этой связи интересно вспомнить о вирусе СПИДа, вызывающем сильное поражение иммунной системы. Вирус ВИЧ поражает именно Т-хэлперы, делая иммунную систему не способной ни к выработке антител, ни к образованию Т-киллеров.

**Д. Эффекторные механизмы иммунитета**

 Как антитела или Т-киллеры удаляют из организма чужеродные вещества или клетки? В случае киллеров РТК выполняют лишь функцию “наводчика” - они распознают соответствующие мишени и прикрепляют к ним клетку-убийцу. Так распознаются клетки, зараженные вирусом. Сам по себе РТК не опасен для клетки-мишени, но “идущие за ним” Т-клетки представляют огромный разрушительный потенциал. В случае антител мы встречаемся со сходной ситуацией. Сами по себе антитела безвредны для клеток, несущих антиген, но при встрече с антигенами, циркулирующими или входящими в состав клеточной стенки микроорганизма, к антителам подключается с и с т е м а к о м п л е м е н т а. Она резко усиливает действие антител. Комплемент сообщает образующемуся комплексу антиген - антитело биологическую активность: токсичность, сродство с фагоцитирующим клеткам и способность вызывать воспаление.

 Первый компонент этой системы (С3) распознает комплекс антиген - антитело. Распознавание ведет к появлению у него ферментативной активности к последующему компоненту. Последовательная активация всех компонентов системы комплемента имеет ряд последствий. Во-первых, происходит каскадное усиление реакции. При этом продуктов реакции образуется несравнимо больше, чем исходных реагирующие веществ. Во-вторых, на поверхности бактерии фиксируются компоненты (С9) комплемента, резко усиливающих фагоцитоз этих клеток. В-третьих, при ферментативном расщеплении белков системы комплемента образуются фрагменты, обладающие мощной воспалительной активностью. И, наконец, при включении в комплекс антиген-антитело последнего компонента комплемента этот комплекс приобретает способность “продырявливать” клеточную мембрану и тем самым убивать чужеродные клетки. Таким образом, система комплемента - важнейшее звено в защитных реакциях организма.

 Однако комплемент активируется любым комплексом антиген-антитело, вредным или безвредным для организма. Воспалительная реакция на безвредные антигены, регулярно попадающие в организм, может вести к аллергическим, то есть извращенным, реакциям иммунитета. Аллергия развивается при повторном попадания антигена в организм. Например, при повторном введении антитоксичных сывороток, или у мукомолов на белки муки, или при многократной инъекции фармацевтических препаратов (в частности, некоторых антибиотиков). Борьба с аллергическими болезнями состоит в подавлении либо самой реакции иммунитета, либо в нейтрализации образующихся при аллергии веществ, вызывающих воспаление.

 **Глава IV. Генетически запрограммированная смерть клетки**

**А. “Жизнь или смерть?”**

Организмы разных людей имеют более или менее одинаковое число клеток. Как поддерживается такое постоянство? Одна группа механизмов достаточно очевидна. Клетка может разделиться на две дочерние, а может и не делиться. Какая из этих возможностей реализуется, зависит как от генетической программы, так и от внешних сигналов, которые клетка получает от своих соседей или из окружающей среды. Но существует и другой механизм, привлекший внимание ученых лишь в последние годы. Оказывается, есть особая генетическая программа, реализация которой при определенных условиях приводит клетку к гибели. Гибнет клетка не от руки какого-нибудь постороннего убийцы, она сама приносит себя в жертву во имя блага организма.

При формировании некоторых органов человека и животных первоначально возникает намного больше клеток, чем потом потребуется. Например, так бывает при развитии нервной системы. Лишние клетки в свое время мирно гибнут. Мирно - значит, без воспаления. Клетка сморщивается и постепенно распадается на обломки, которые обычно поедаются макрофагами, у которых хороший аппетит. Но как узнать, какая клетка лишняя, а какая нет?

Самопожертвование осуществляется при участии ряда факторов, многие из которых еще не известны. Схематически смертоносный сценарий можно разбить на несколько этапов. На первом этапе клетка получает “послание” о том, что она должна пожертвовать своей жизнью для благополучия организма. Это известие приходит либо от соседних клеток, либо от межклеточных веществ. Чтобы воспринять такое “послание”, клетки имеют специальные рецепторы (от латинского recipere - получать). Сигнальные молекулы и рецепторы подходят друг к другу, как ключ к замку.

Во втором действии драмы внутриклеточные регуляторы - посланники, получив важные инструкции, вносят поправки в работу отдельных генов. В конечном счете появляются или активируются ферменты, способные разрушать клеточные белки и нуклеиновые кислоты. В заключительном акте клетка теряет свою целостность и становится пищей для макрофагов. Морфологические и биохимические изменения в клетках - самоубийцах весьма схожи в разных органах и у разных организмов. Этот комплекс изменений, характерный для программируемой гибели клеток, часто обозначают термином а п о п т о з, что в переводе с греческого означает “опадание листьев” (рис. 17).

Программа, принимающая крайне ответственное (и иногда неправильное) решение - жить или не жить, - должна быть предельно осмотрительной, поэтому клетка старается сделать все, чтобы не ошибиться.

Анализ информации внутри клетки происходит при участии многих белков. В последнее время открыты белки как способствующие, так и препятствующие развитию апоптоза. Эти белки как бы напоминают штат нескольких инстанций судебных коллегий. Они могут либо одобрить смертный приговор, либо его отменить или приостановить исполнение. Мы не знаем, в чем конкретно заключается процесс принятия решения, но характер этого решения часто зависит от относительной концентрации определенных белков - регуляторов. Некоторые из этих белков - “ястребы” - обычно “голосуют” за смертный приговор. Другие - “голуби” - за помилование. В ряде случаев решение принимается простым большинством голосов.

**Б. Апоптоз как средство профилактики**

Интересно, что часть генов, контролирующих апоптозную реакцию у людей, являются очень древними. Некоторые белки одновременно “присматривают” и за апоптозом, и за делением клетки. Таким образом, системы регуляции клеточного деления и клеточной смерти оказываются тесно переплетенными между собой. Это обстоятельство имеет очень важные биологические последствия. Одно из них заключается в том, что апоптоз - мощное и важнейшее средство естественной профилактики раковых и других злокачественных новообразований.

Нарушение физиологического равновесия между делением и гибелью клеток лежит в основе и некоторых других - неопухолевых - заболеваний. В частности, есть основание считать, что при СПИДе (синдроме приобретенного иммунодефицита) уменьшение содержания в крови определенного класса лейкоцитов, играющих важную роль в иммунитете, обусловлено их апоптозной гибелью.

Большую роль играет апоптоз и в защите организма от возбудителей инфекционных заболеваний, в частности, от вирусов. Многие вирусы вызывают такие глубокие нарушения в обмене веществ зараженной клетки, что она воспринимает эти нарушения как сигнал к экстренному включению программы гибели. Биологический смысл такой реакции вполне понятен. Смерть зараженной клетки еще до того, как в ней образуется новое поколение вирусных частиц, предотвратит распространение инфекции по организму.

Воздействие на программу клеточной гибели - перспективное направление лекарственного лечения. Так, одна из важных задач противораковой терапии - стимуляция апоптозной системы. В других случаях задача врача, наоборот, предотвратить вредное для организма клеточное самоубийство. Следует признать, что наличие такого смертельного механизма - обстоятельство не только необходимое, но в конечном итоге и крайне благоприятное.

**В. Как организм защищается от бактерий**

 Место проникновения бактерий в организм, называется входными воротами инфекции. Здесь на борьбу с бактериями поднимаются фагоцитирующие клетки. Первый сигнал мобилизации эти клетки получают от самих бактерий-агрессоров в виде молекул их токсинов. Одновременно с фагоцитозом бактерий макрофаги начинают синтезировать и выделять воспалительные цитокины - интерлейкин-1, фактор некроза опухолей и другие. Под влиянием цитокинов усиливается прилипание циркулирующих лейкоцитов к эндотелию сосудов и мобилизация в очаг инфекции. Те же цитокины усиливают антибактериальную активность фагоцитов. Если фагоцитирующие клетки не справляются с очищением очага инфекции от бактерий, интерлейкин-1 выполняет роль межклеточного сигнала. Он вовлекает в процесс активации Т-лимфоциты и включает механизмы специфического иммунного ответа.

 Активированные Т-лимфоциты пополняют ресурсы воспалительных цитокинов, синтезируя гамма-интерферон, активирующий макрофаги. Существенную помощь фагоцитирующим клеткам в борьбе с бактериями оказывают продукты В-лимфоцитов - специфические антитела-иммуноглобулины (рис. 18). Взаимодействуя с антигенами бактерий, антитела как бы подготавливают бактерии в пищу фагоцитам, делают их более удобоваримыми. Кроме того, специфические антитела против бактериальных токсинов расправляются с последними самостоятельно: токсин, связавшийся со своими специфическими антителами, утрачивает токсичность и больше не представляет опасности для организма.

**Г. Как организм защищается от вирусов**

Встречаясь с вирусом в крови или в межклеточных пространствах, специфические антитела способны обезвредить этот вирус. Однако особенность вируса как паразита состоит в том, что он предпочитает  *внутриклеточный* паразитизм, то есть жизнь и размножение исключительно внутри клеток хозяина и за их счет. Как в таких условиях бороться против вируса-паразита? Остается два пути: или атаковать и убивать зараженные вирусами клетки вместе с вирусами, или каким-то образом воспрепятствовать внутриклеточному размножению вирусов, если не удалось помешать внедрению вирусов во входных воротах. По первому пути идут разные типы цитотоксических клеток-киллеров, защищающие организм от вирусов. Распознав на поверхности зараженной клетки чужеродные антигены, клетки-киллеры впрыскивают в такую клетку-мишень содержимое своих цитоплазматических гранул (куда входит фактор некроза опухолей и другие молекулы, повреждающие клетку-мишень). Результатом атаки киллера, как правило, является гибель клетки-мишени вместе с внутриклеточными паразитами. Правда, гибель и разрушение собственных клеток организма не безразлично для его жизнедеятельности. При некоторых вирусных инфекциях такого рода защитные реакции приносят больше вреда, чем пользы.

 Другой механизм защиты против вирусов - молекулярный. Ответственны за противовирусную защиту молекулы интерферонов. Они способны “интерферировать”, то есть противодействовать процессам биосинтеза вирусных частиц в клетке хозяина. Интерферон синтезируется клеткой-продуцентом в ответ на заражение вирусом и соединяется с соответствующими рецепторами на поверхности зараженных клеток. Взаимодействие цитокина (в данном случае интерферона) со своим специфическим рецептором влечет за собой передачу внутриклеточного сигнала к ядру клетки. В клетке включаются гены, ответственные за синтез белков и ферментов, препятствующих самовоспроизведению вируса. Таким образом, интерферон блокирует биосинтез вирусных частиц в зараженной клетке. Это позволяет использовать препараты интерферона в качестве лечебных при вирусных инфекциях.

 Клеточные и молекулярные механизмы при защите от вирусов, как и при защите от бактерий, работают согласованно, приходя на помощь друг другу. Молекулы интерферонов, кроме антивирусного действия, оказывают влияние на функции защитных клеток. Гамма-интерферон, как уже было сказано выше, является активатором макрофагов (рис. 9).

 Активированные гамма-интерфероном макрофаги могут пополнить армию клеток-киллеров, но только при участии специфических противовирусных антител, которые образуют своеобразные мостики между макрофагами и зараженными клетками-мишенями. Специфический ответ на вирусные антигены неизбежно вовлекает популяцию Т-хелперов, которые в ответ на активацию начинают усиленно синтезировать и секретировать интерлейкин-2. А этот цитокин известен своей способностью резко активизировать клетки-киллеры.

**Д. Иммунодефицитные состояния (ИДС)**

 Наиболее распространенной формой патологии иммунной системы является *иммунологическая недостаточность,* или, согласно международной терминологии, *иммунодефицитные состояния*  (ИДС). В основе ИДС лежат нарушения генетического кода (или других структур). На уровне организма это означает неспособность иммунной системы осуществлять то или иное звено иммунного ответа. Такие нарушения могут быть либо *первичными* (*врожденными*), либо *вторичными* (*приобретенными)*. Причины возникновения их в обоих случаях одни и те же - влияние вредных факторов окружающей среды. Дефекты иммунного ответа могут обнаруживаться как на уровне стволовых клеток, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, системы комплемента, так и на уровне ферментов, участвующих в созревании иммуноцитов или в лизисе чужеродных клеток. СПИД - общеизвестный пример приобретенной формы ИДС. В этом случае избирательно поражаются Т-хелперы и частично макрофаги после проникновения в них вирусов (ВИЧ).

 Другая форма патологии иммунитета, которая может возникать после воздействия неблагоприятных факторов среды - это *аутоиммунные заболевания.* Основную роль здесь играют Т-супрессоры. Супрессорные Т-клетки принимают участие в поддержании неотвечаемости (*иммунологической толерантности)* к антигенам собственных тканей. В норме они блокируют действие *аутоагрессивных* Т- и В-клеток. Но в тех случаях, когда этот заслон нарушается, развиваются аутоиммунные (*саморазрушительные*) конфликты. Широко известно заболевание такого рода - тиреоидит (аутоиммунное заболевание щитовидной железы).

 Третья форма иммунной патологии, возникающая в подобных случаях, - *нарушение противоопухолевого иммунитета.*

**Выводы**

Организм человека обладает и м м у н и т е т о м - рядом защитных реакций, направленных против инфекционных агентов. Первые (немедленные) защитные реакции - это реакции *неспецифические*, то есть они универсально направлены против любых чужеродных клеток, вирусов, крупных молекул. Вторые защитные реакции - уже *высокоспецифические*, на запуск этой системы необходимо некоторое время.

Системы н е с п е ц и ф и ч е с к о г о (врожденного, естественного) и с п е ц и ф и - ч е с к о г о (приобретенного) иммунитета должны рассматриваться как две стадии единого процесса защиты организма. Система *врожденного* иммунитета действует на основе *воспаления* и *фагоцитоза*. Система *приобретенного* иммунитета основана на специфических функциях лимфоцитов.

 3. Макрофаги и лимфоциты - основные клетки иммунной системы.

 4. Тимус - это центральный орган иммунитета, где закладываются основы клеточного типа реагирования. Отбор клеток по способности распознавать свои собственные антигены является определяющим условием дальнейшего внутритимусного развития Т-лимфоцитов.

Функции антигена (“чужой” молекулы)- найти соответствующий ему лимфоцит, вызвать его деление и дифференцировку в клетку, секретирующую антитела.

На внедрение и размножение микробов организм отвечает мобилизацией защитных клеток и продукцией защитных молекул - иммунным ответом. Чтобы иммунный ответ состоялся, оказался достаточно эффективным, выполнил свои защитные функции и был своевременно выключен за ненадобностью, необходимы четкие межклеточные взаимодействия, которые обеспечиваются цитокинами. Цитокины являются своеобразным межклеточным языком.

Одной из первых линий защиты организма от бактериальной и вирусной инфекции служат воспалительные процессы. Пока не сформировался полноценный иммунный ответ, они быстро индуцируются для ограничения распространения инфекции в первые часы и дни после заражения. Ключевую роль в индукции воспалительных реакций играют такие цитокины (молекулярные сигналы), как фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкин-1 (ИЛ-1).

Фактор некроза опухолей и гамма-интерферон относятся к важнейшим регуляторам иммунной системы организма. Проявляют они также и прямую антивирусную активность.

 9. Другие неспецифические (врожденные) защитные реакции осуществляет система комплемента. Это многокомпонентная система белков (более 20), которые циркулируют в кровяном русле. Основные функции комплемента - распознавание, разрушение и удаление из организма генетически чужеродного материала. Кроме того, комплемент играет важную роль и в регуляции воспалительных и иммунологических реакций организма.

С п е ц и ф и ч е с к и й иммунитет принято делить на *гуморальный* (ответственны В-лимфоциты) и *клеточный* (ответственны Т-лимфоциты). Ни В-клетки, ни Т-киллеры не в состоянии развить максимально эффективную реакцию самостоятельно. Именно через процесс взаимодействия различных типов иммуннокомпетентных клеток формируется наиболее выраженный иммунный ответ.

Характерные черты с п е ц и ф и ч е с к о г о иммунитета - умение отличать “свое” от “не своего”, иммунологическая память, специфичность запоминания, толерантность при внутриутробном введении антигена.

Среди защитных клеток и молекул немало дублеров, способных выполнять одни и те же функции. Клетки, связанные друг с другом посредством цитокинов, образуют своеобразную сеть. Она служит для многоканальной передачи сигналов от клетки к клетке, обеспечивает восприятие этих сигналов и соответствующий ответ. Информация от клетки к клетке передается в виде молекул цитокина. Восприятие информации гарантируется наличием на поверхности клетки соответствующего рецептора.

Система комплемента резко усиливает действие антител. Комплемент сообщает комплексу антител - антитело токсичность, средство к фагоцитирующим клеткам и способность вызывать воспаление.

 14. Система программируемой клеточной смерти - существенный фактор иммунитета, поскольку гибель зараженной клетки может предотвратить распространение инфекции по организму. Нарушение системы программируемой гибели клетки - причина серьезной патологии. Ослабление способности к апоптозу может вести к развитию злокачественных опухолей, вирусных заболеваний и иммунодефицитных состояний.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

 Мы рассмотрели сложную и индивидуально целесообразно устроенную систему защитных реакций организма. Одной из важнейших проблем современной биологии является вопрос о том, как и из чего она могла возникнуть в процессе эволюции. Подходы к этой проблеме лишь только намечаются.

Ясно, что защиту организма от внешней и внутренней биологической агрессии иммунная система обеспечивает путем двух основных механизмов - *распознавания и разрушения чужеродных молекул и клеток.* Это достигается благодаря слаженной работе иммуноцитов различного функционального предназначения. Основным молекулярным инструментом для реализации иммунного ответа служат *антитела* и *поверхностные рецепторы.* Причем те и другие могут выполнять как функцию распознавания, так и функцию разрушения чужеродных тел. Межклеточная связь между иммуноцитами выполняют *интерлейкины, интерфероны* и *другие медиаторы.* Нарушение этих механизмов приводит к различным формам иммунопатологии, опасной для здоровья и жизни.

**Список литературы**

1. *Абелев Г.И.* Основы иммунитета. - “Соросовский Образовательный журнал”, 1996г., №5, С. 4-10.

2. *Абелев Г.И.* Воспаления. - “Соросовский Образовательный журнал”, 1996г., №10,

С. 28-32.

3. *Агол В.И.* Генетически запрограммированная смерть клеток. - “Соросовский Образовательный журнал”, 1996г, №10, С. 28-32.

4. *Блинкин С.А.* В мире незримого. - М., “Знание”, 1976г., С.112.

5. *Галактионов В.Г.* Генетический контроль взаимодействия иммуннокомпетентных клеток. - “Соросовский Образовательный журнал”, 1997г., №2, С. 28-34.

6. *Грунтенко Е.В.* Иммунитет. За и против. - М., “Знание”, 1982г., С.208.

7. *Лалаянц И.Э., Милованова Л.С.* Нобелевские премии по медицине и физиологии. - М., Знание, серия “Биология”, 1991г., С.64.

8. *Петров Р.В.* Я или не я. - М., “Молодая гвардия”, 1987г., С.220.

9. *Ройт А.* Основы иммунологии. М., “Мир”, 1991г., С.328.

10. *Семенов Э.В.* Анатомия и физиология человека. - Пособие для поступающих в ВУЗы - М., АНМИ, 1995г., С.21-37.

11. *Смородинцев А.А.* Беседы о вирусах. - М., “Молодая гвардия”, 1982г., С.208.

12. СПИД - чума ХХ века. - “Курьер ЮНЕСКО”, август, 1995 г. , С.42.

13. *Ульянкина Т.И.* Зарождение иммунологии. - М., “Наука”, 1995г., С.206.

14. *Фрейдлин И.С.* Цитокины и межклеточные контакты в противоинфекционной защите организма. - “Соросовский Образовательный журнал”, 1996г, №7, С. 19-25.

15. *Щелкунов С.Н.* Вирус натуральной оспы - источник новых медицинских препаратов. - “Соросовский Образовательный журнал”, 1995г, №1, С. 28-31.

16. *Ярилин А.А., Шарый Н.Н.* Иммунитет и радиация. - М., Знание, серия “Биология”, 1991г., С.64.

Приложение

**Нобелевские лауреаты по иммунологии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Имя | Год | Страна | За что присуждена премия |
| Беринг Э.Мечников И.И.Эрлих П.Рише Ш.Бордэ Ж.Ландштейнер КФорсман В.Бобе Д.Бернет М.Медавар П.Бенасерраф Б.Снелл Дж.Доссе Ж.Тонегава С.Хитчингс Дж.Элион Г.Блэк Дж.Муррей Дж. | 19011908190819131919193019571960196019801987198819881990 | ГерманияРоссияГерманияФранцияБельгияСШАГермания ИталияАвстралияАнглияСШАСШАФранцияСШАСШААнглияСША | Создание антидифтерийной сывороткиОткрытие фагоцита- первой клетки иммунной системыСоздание метода количественного определения антителОткрытие анафилаксии и механизма ее возникновенияОткрытие иммунного белка комплементаОткрытие групп кровиРазработка антигистаминных средствФормулирование клональной теории синтеза антителОткрытие функции Т-лимфоцитов и механизмов отторжения органов и тканейОткрытие комплекса гистосовместимости, играющего большую роль в отторжении пересаженных органов и тканейОткрытие генных механизмов синтеза защитных белковых антителСоздание азидотимидина (АЗТ) - лекарственного средства против СПИДаСоздание антигистаминовых блокаторовПересадка первой почки человеку |