**ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ – НАУКА ОБ ИММУНИТЕТЕ.**

Эволюция формировала систему иммунитета около 500 млн. лет. Этот шедевр природы восхищает нас красотой гармонии и целесообразностью. Настойчивое любопытство ученых разных специальностей раскрыло перед нами закономерности ее функционирования и создало в последние 110 лет науку “Медицинская иммунология”.

Клиническая иммунология - молодой раздел медицинской науки, но уже первые результаты ее применения в профилактике и лечении открывают широкие перспективы. Пределы возможностей клинической иммунологии полностью предвидеть пока трудно, но уже сейчас с уверенностью можно сказать - в этом новом разделе науки врачи приобретают могучего союзника в профилактике и лечении инфекций. Каждый год приносит открытия в этой бурно развивающейся области медицины.

Начало развития иммунологии относится к концу XVIII века и связано с именем Э. Дженнера, впервые применившего на основании лишь практических наблюдений впоследствии обоснованный теоретически метод вакцинации против натуральной оспы.

Открытый Э. Дженнером факт лег в основу дальнейших экспериментов Л. Пастера, завершившихся формулировкой принципа профилактики от инфекционных заболеваний - принцип иммунизации ослабленными или убитыми возбудителями.

Развитие иммунологии долгое время происходило в рамках микробиологической науки и касалось лишь изучения невосприимчивости организма к инфекционным агентам. На этом пути были достигнуты большие успехи в раскрытии этиологии ряда инфекционных заболеваний. Практическим достижением явилась разработка методов диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний в основном путем создания различного рода вакцин и сывороток. Многочисленные попытки выяснения механизмов, обусловливающих устойчивость организма против возбудителя, увенчались созданием двух теорий иммунитета - фагоцитарной, сформулированной в 1887 году И. И. Мечниковым, и гуморальной, выдвинутой в 1901 году П. Эрлихом.

Начало XX века - время возникновения другой ветви иммунологической науки - иммунологии неинфекционной. Как отправной точкой для развития инфекционной иммунологии явились наблюдения Э. Дженнера, так для неинфекционной - обнаружение Ж. Борде и Н. Чистовичем факта выработки антител в организме животного в ответ на введение не только микроорганизмов, а вообще чужеродных агентов. Свое утверждение и развитие неинфекционная иммунология получила в созданном И. И. Мечниковым в 1900 г. учении о цитотоксинах - антителах против определенных тканей организма, в открытии К. Ландштейнером в 1901 году антигенов человеческих эритроцитов.

Результаты работ П. Медавара (1946) расширили рамки и привлекли пристальное внимание к неинфекционной иммунологии, объяснив, что в основе процесса отторжения чужеродных тканей организмом лежат тоже иммунологические механизмы. И именно дальнейшее расширение исследований в области трансплантационного иммунитета привлекло к открытию в 1953 году явления иммунологической толерантности - неотвечаемости организма на введенную чужеродную ткань.

Таким образом, даже краткий экскурс в историю развития иммунологии позволяет оценить роль этой науки в решении ряда медицинских и биологических проблем.

**ИММУНИТЕТ. ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.**

Логика подсказывает, что система иммунитета защищает нас от инфекционных агентов: бактерий, вирусов и простейших, т. е. защищает организм от всего чужеродного. Но, в то же время стало понятным, что иммунная система необходима, в первую очередь, для защиты от своего, ставшего чужим. Дело в том, что ежедневно в нашем организме возникают миллионы мутантных клеток, которые могут стать источником смертельных опухолей.

Различают специфическую защиту, или иммунитет, и неспецифическую резистентность организма. Последняя в отличие от иммунитета направлена на уничтожение любого чужеродного агента. К неспецифической резистентности относятся фагоцитоз и пиноцитоз, система комплемента, естественная цитотоксичность, действие интерферонов, лизоцима, b-лизинов и других гуморальных факторов защиты.

Иммунитет – это комплекс реакций, направленных на поддержание гомеостаза при встрече организма с агентами, которые расцениваются как чужеродные, независимо от того, образуются ли они в самом организме или поступают в него извне.

Чужеродные для данного организма соединения, способные вызывать иммунный ответ, получили название “антигены” (АГ). Теоретически любая молекула может быть АГ. В результате действия АГ в организме образуются антитела (АТ), сенсибилизируются лимфоциты, благодаря чему они приобретают способность принимать участие в иммунном ответе. Специфичность АГ заключается в том, что он избирательно реагирует с определенными АТ или лимфоцитами, появляющимися после попадания АГ в организм.

Способность АГ вызывать специфический иммунный ответ обусловлена наличием на его молекуле многочисленных детерминант (эпитонов), к которым специфически, как ключ к замку, подходят активные центры (антидетерминанты) образующихся АТ. АГ, взаимодействуя со своими АТ, образуют иммунные комплексы. Как правило, АГ – это молекулы с высокой молекулярной массой; существуют потенциально активные в иммунологическом отношении вещества, величина молекулы которых соответствует одной отдельной антигенной детерминанте. Такие молекулы носят наименование гаптенов. Последние способны вызывать иммунный ответ, только соединяясь с полным АГ, т. е. белком.

Органы, принимающие участие в иммунитете, делят на 4 группы:

1. Центральные – тимус, или вилочковая железа, и, по-видимому, костный мозг.

2. Периферические, или вторичные, - лимфатические узлы, селезенка, система лимфоэпителиальных образований, расположенных в слизистых оболочках различных органов.

3. Забарьерные ЦНС, семенники, глаза, паренхима тимуса и при беременности – плод.

4. Внутрибарьерные – кожа.

Различают клеточный и гуморальный иммунитет. Клеточный иммунитет направлен на уничтожение чужеродных клеток и тканей и обусловлен действием Т-киллеров. Типичным примером клеточного иммунитета является реакция отторжения чужеродных органов и тканей, в частности кожи, пересаженной от человека человеку.

Гуморальный иммунитет обеспечивается образованием АТ и обусловлен в основном функцией В-лимфоцитов.

**ИММУННЫЙ ОТВЕТ.**

В иммунном ответе принимают участие иммунокомпетентные клетки, которые могут быть разделены на антигенпрезентирующие (представляющие АГ), регуляторные (регулирующие течение иммунных реакций) и эффекторы иммунного ответа (осуществляющие заключительный этап в борьбе с АГ).

К антигенпрезентирующим клеткам относятся моноциты и макрофаги, эндотелиальные клетки, пигментные клетки кожи (клетки Лангерганса) и др. К регуляторным клеткам относятся Т- и В-хелперы, супрессоры, контрсупрессоры, Т-лимфоциты памяти. Наконец, к эффекторам иммунного ответа принадлежат Т- и В-киллеры и В-лимфоциты, являющиеся в основном антителопродуцентами.

Важная роль в иммунном ответе отводится особым цитокинам, получившим наименование интерлейкинов. Из названия видно, что ИЛ обеспечивают взаимосвязь отдельных видов лейкоцитов в иммунном ответе. Они представляют собой малые белковые молекулы с молекулярной массой 15000-30000.

ИЛ-1 – соединение, выделяемое при антигенной стимуляции моноцитами, макрофагами и другими антигенпрезентирующими клетками. Его действие в основном направлено на Т-хелперы (амплифайеры) и макрофаги-эффекторы. ИЛ-1 стимулирует гепатоциты, благодаря чему в крови возрастает концентрация белков, получивших наименование ректантов острой фазы, так как их содержание всегда увеличивается в острую фазу воспаления. К таким белкам относятся фибриноген, С-реактивный белок, a1-антитрипсин и др. Белки острой фазы воспаления играют важную роль в репарации тканей, связывают протеолитические ферменты, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет. Увеличение концентрации ректантов острой фазы является приспособительной реакцией, направленной на ликвидацию патологического процесса. Кроме того, ИЛ-1 усиливает фагоцитоз, а также ускоряет рост кровеносных сосудов в зонах повреждения.

ИЛ-2 выделяется Т-амплифайерами под воздействием ИЛ-1 и АГ; является стимулятором роста для всех видов Т-лимфоцитов и активатором К-клеток.

ИЛ-3 выделяется стимулированными Т-хелперами, моноцитами и макрофагами. Его действие направлено преимущественно на рост и развитие тучных клеток и базофилов, а также предшественников Т- и В-лимфоцитов.

ИЛ-4 продуцируется в основном стимулированными Т-хелперами и обладает чрезвычайно широким спектром действия, так как способствует росту и дифференцировке В-лимфоцитов, активирует макрофаги, Т-лимфоциты и тучные клетки, индуцирует продукцию иммуноглобинов отдельных классов.

ИЛ-5 выделяется стимулированными Т-хелперами и является фактором пролиферации и дифференцировки эозинофилов, а также В-лимфоцитов.

ИЛ-6 продуцируется стимулированными моноцитами, макрофагами, эндотелием, Т-хелперами и фибробластами; вместе с ИЛ-4 обеспечивает рост и дифференцировку В-лимфоцитов, способствуя их переходу в антителопродуценты, т. е. плазматические клетки.

ИЛ-7 первоначально выделен из стромальных клеток костного мозга; усиливает рост и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также влияет на развитие тимоцитов в тимусе.

ИЛ-8 образуется стимулированными моноцитами и макрофагами. Его назначение сводится к усилению хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов.

ИЛ-9 продуцируется Т-лимфоцитами и тучными клетками. Действие его направлено на усиление роста Т-лимфоцитов. Кроме того, он способствует развитию эритроидных колоний в костном мозге.

ИЛ-10 образуется макрофагами и усиливает пролиферацию зрелых и незрелых тимоцитов, а также способствует дифференцировке Т-киллеров.

ИЛ-11 продуцируется стромальными клетками костного мозга. Играет важную роль в гемопоэзе, особенно тромбоцитопоэзе.

ИЛ-12 усиливает цитотоксичность Т-киллеров и К-лимфоцитов.

Иммунный ответ начинается с взаимодействия антигенпрезентирующих клеток с АГ, после чего происходит его фагоцитоз и переработка до продуктов деградации, которые выделяются наружу и оказываются за пределами антигенпрезентирующей клетки.

Специфичность иммунного ответа обеспечивается наличием особых антигенов, получивших у мышей название Ia-белка. У человека его роль выполняют человеческие лейкоцитарные антигены 2-го класса, тип DR (Human Leukocytes Antigens, HLA).

Ia-белок находится практически на всех кроветворных клетках, но отсутствует на зрелых Т-лимфоцитах; под влиянием интерлейкинов происходит экспрессия белка на этих клетках.

Роль Ia-белка в иммунном ответе сводится к следующему. АГ могут быть распознаны иммунокомпетентными клетками лишь при контакте со специфическими рецепторами, однако количество АГ слишком велико и природа не заготовила для них соответствующего числа рецепторов, вот почему АГ (чужое) может быть узнан лишь в комплексе со “своим”, функцию которого и несет Ia- белок или антигены HLA-DR.

Продукты деградации АГ, покинув макрофаг, частично вступают во взаимодействие с Ia-белком, образуя с ним комплекс, стимулирующий деятельность антигенпрезентирующей клетки. При этом макрофаг начинает секретировать ряд интерлейкинов. ИЛ-1 действует на Т-амплифайер, в результате чего у последнего появляется рецептор к комплексу Ia-белок+АГ. Именно эта реакция, как и все последующие, обеспечивает специфичность иммунного ответа.

Активированный Т-амплифайер выделяет ИЛ-2, действующий на различные клоны Т-хелперов и цитотоксические лимфоциты, принимающие участие в клеточном иммунитете. Стимулированные клоны Т-хелперов секретируют ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6, оказывающие преимущественное влияние на эффекторное звено иммунного ответа и тем самым способствующие переходу В-лимфоцитов в антителопродуценты. Благодаря этому образуются АТ, или иммуноглобины. Другие интерлейкины (ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12) влияют нарост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и являются факторами надежности, обеспечивающими иммунный ответ.

Клеточный иммунитет зависит от действия гуморальных факторов, выделяемых цитотоксическими лимфоцитами (Т-киллерами). Эти соединения получили наименование “перфорины” и “цитолизины”.

Установлено, что каждый Т-эффектор способен лизировать несколько чужеродных клеток-мишеней. Этот процесс осуществляется в три стадии: 1) распознавание и контакт с клетками-мишенями; 2) летальный удар; 3) лизис клетки-мишени. Последняя стадия не требует присутствия Т-эффектора, так как осуществляется под влиянием перфоринов и цитолизинов. В стадию летального удара перфорины и цитолизины действуют на мембрану клетки-мишени и образуют в ней поры, через которые проникает вода, разрывающая клетки.

Среди гуморальных факторов, выделяемых в процессе иммунного ответа, следует указать на фактор некроза опухолей и интерфероны.

Действие интерферонов неспецифично, так как они обладают различными функциями – стимулируют деятельность К-клеток и макрофагов, влияют непосредственно на ДНК - и РНК-содержащие вирусы, подавляя их рост и активность, задерживают рост и разрушают злокачественные клетки.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивается антителами, или иммуноглобинами. У человека различают 5 основных классов иммуноглобинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD. Все они имеют как общие, так и специфические детерминанты.

Иммуноглобины класса G. У человека являются наиболее важными. Концентрация их достигает 9-18 г/л. Иммуноглобины этого класса обеспечивают противоинфекционную защиту, связывают токсины, усиливают фагоцитарную активность, активируют систему комплемента, вызывают аглютинацию бактерий и вирусов, они способны переходить через плаценту, обеспечивая новорожденному так называемый пассивный иммунитет.

Иммуноглобулины класса А. Делят на 2 разновидности: сывороточные и секреторные. Первые из них находятся в крови, вторые – в различных секретах. Соответственно этому сывороточный иммуноглобин А принимает участие в общем, иммунитете, а секреторный обеспечивает местный иммунитете, создавая барьер на пути проникновения инфекций и токсинов в организм.

Секреторный находится в наружных секретах – в слюне, слизи трахеобронхиального дерева, мочеполовых путей, молоке. Молекулы иммуноглобина А, присутствующие во внутренних секретах и жидкостях, существенно отличаются от молекул наружных секретов. Секреторный компонент, по всей видимости, образуется в эпителиальных клетках и в дальнейшем присоединяется к молекуле IgA.

IgA нейтрализует токсины и вызывает аглютинацию микроорганизмов и вирусов. Концентрация сывороточных IgA колеблется от 1,5 до 4 г/л.

Содержание IgA резко возрастает при заболеваниях верхних дыхательных путей, пневмониях, инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и др.

Иммуноглобулины класса Е. Принимают участие в нейтрализации токсинов, опсонизации, аглютинации и бактериолизисе, осуществляемом комплементом. К этому классу также относятся некоторые природные антитела, например к чужеродным эритроцитам. Содержание IgE повышается при инфекционных заболеваниях у взрослых и детей.

Иммуноглобулины класса D. Представляют собой антитела, локализующиеся в мембране плазматических клеток, в сыворотке их концентрация невелика. Значение IgD пока не выяснено, предполагают, что они участвуют в аутоиммунных процессах.

**РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА.**

Интенсивность иммунного ответа во многом определяется состоянием нервной и эндокринной систем. Установлено, что раздражение различных подкорковых структур (таламус, гипоталамус, серый бугор) может сопровождаться как усилением, так и торможением иммунной реакции на введение антигенов. Показано, что возбуждение симпатического отдела автономной (вегетативной) нервной системы, как и введение адреналина, усиливает фагоцитоз и интенсивность иммунного ответа. Повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к противоположным реакциям.

Стресс, а также депрессии угнетают иммунитет, что сопровождается не только повышенной восприимчивостью к различным заболеваниям, но и создает благоприятные условия для развития злокачественных новообразований.

За последние годы установлено, что гипофиз и эпифиз с помощью особых пептидных биорегуляторов, получивших наименование “цитомедины”, контролируют деятельность тимуса. Передняя доля гипофиза является регулятором преимущественно клеточного, а задняя – гуморального иммунитета.

**ИММУННАЯ РЕГУЛЯТОРНАЯ СИСТЕМА.**

В последнее время высказано предположение, что существует не две системы регуляции (нервная и гуморальная), а три (нервная, гуморальная и иммунная). Иммунокомпетентные клетки способны вмешиваться в морфогенез, а также регулировать течение физиологических функций. Не подлежит сомнению, что Т-лимфоциты играют чрезвычайно важную роль в регенерации тканей. Многочисленные исследования показывают, что Т-лимфоциты и макрофаги осуществляют “хелперную” и “супрессорную” функции в отношении эритропоэза и лейкопоэза. Лимфокины и монокины, выделяемые лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, способны изменять деятельность центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и пищеварения, регулировать сократительные функции гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры.

Особенно важная роль в регуляции физиологических функций принадлежит интерлейкинам, которые являются “семьей молекул на все случаи жизни”, так как вмешиваются во все физиологические процессы, протекающие в организме.

Иммунная система является регулятором гомеостаза. Эта функция осуществляется за счет выработки аутоантител, связывающих активные ферменты, факторы свертывания крови и избыток гормонов.

Иммунологическая реакция, с одной стороны, является неотъемлемой частью гуморальной, так как большинство физиологических и биохимических процессов осуществляется при непосредственном участии гуморальных посредников. Однако нередко иммунологическая реакция носит прицельный характер и тем самым напоминает нервную. Лимфоциты и моноциты, а также другие клетки, принимающие участие в иммунном ответе, отдают гуморальный посредник непосредственно органу-мишени. Отсюда предложение назвать иммунологическую регуляцию клеточно-гуморальной. Основную роль в ней следует отвести различным популяциям Т-лимфоцитов, осуществляющих “хелперные” и “супрессорные” функции по отношению к различным физиологическим процессам.

Учет регуляторных функций иммунной системы позволяет врачам различных специальностей по-новому подойти к решению многих проблем клинической медицины.

**Список литературы**

1. “Физиология человека” под редакцией В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько, М., “Медицина”, 1997, т.1, стр. 298 – 307.