

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
И ПРОДОВОЛЬСТВИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГЛАВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ И КАДРОВ

Учреждение образования
«БЕЛОРУССКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ»

Т. В. Соляник, М. А. Гласкович, А. А. Гласкович

МИКРОБИОЛОГИЯ

В пяти частях

Часть 2

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

Горки
БГСХА
2014

УДК 579.2(075.8)
ББК 28.4Я73
С60

Авторы:

кандидат сельскохозяйственных наук, доцент ;
кандидат сельскохозяйственных наук, доцент ;
кандидат ветеринарных наук, доцент

Рецензенты:

доктор ветеринарных наук, доцент Н. В. Насонов
(РУП «Институт экспериментальной ветеринарии
им. С. Н. Вышелесского»);
кандидат ветеринарных наук, доцент П. П. Красочко (УО «ВГАВМ»);
кандидат сельскохозяйственных наук, доцент Н. М. Былицкий
(УО «БГСХА»)

Соляник, Т. В.

С60 Микробиология : курс лекций. В 5 ч. Ч. 2. Основы иммунологии / Т. В. Соляник, М. А. Гласкович, А. А. Гласкович. – Горки : БГСХА, 2014. – 82 с. : ил.
ISBN 978-985-467-530-5.

В соответствии с программой дисциплины курс лекций составлен для студентов высших учебных заведений. Рассмотрен раздел иммунологии, определены понятие иммунитета, неспецифические и специфические факторы защиты организма, формы иммунного реагирования, антигены, антитела, понятие аллергии и ее типы. Описана иммунологическая толерантность, иммунопатологические реакции. Подробно изложены сведения об иммунодефицитах, возрастных особенностях иммунологического статуса животных, иммуностимуляции и принципах иммунотерапии, вопросы иммунодиагностики и специфической иммунопрофилактики, иммунотерапии инфекционных заболеваний.

Для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-74 03 01 Зоотехния.

**УДК 579.2(075.8)
ББК 28.4Я73**

**ISBN 978-985-467-530-5 (ч. 2)
ISBN 978-985-467-528-2**

© УО «Белорусская государственная
сельскохозяйственная академия», 2014

ВВЕДЕНИЕ

Иммунология как определенное направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями. Как отдельное научное направление иммунология сформировалась лишь во второй половине XX в. Гораздо более продолжительна история иммунологии как прикладного раздела инфекционной патологии и микробиологии. Многовековые наблюдения за заразными болезнями заложили фундамент современной иммунологии: несмотря на широкое распространение чумы (V в. до н. э.), никто не заболел дважды, по крайней мере смертельно, и для захоронения трупов использовали переболевших.

Имеются свидетельства о том, что первые прививки оспы проводили в Китае за тысячу лет до Рождества Христова. Инокуляция содержимого оспенных пустул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания распространилась затем в Индию, Малую Азию, Европу, на Кавказ.

На смену инокуляции пришел метод вакцинации (от лат. – корова), разработанный в конце XVIII в. английским врачом **Э. Дженнером** (рис. 1). Он обратил внимание на тот факт, что молочницы, ухаживавшие за больными животными, иногда заболевали в крайне слабой форме оспой коров, но при этом никогда не болели натуральной оспой. Подобное наблюдение давало в руки исследователя реальную возможность борьбы с болезнью человека. В 1796 г., через 30 лет после начала своих изысканий Э. Дженнер решил опробовать метод вакцинации коровьей оспой. Эксперимент прошел успешно, и с тех пор способ вакцинации по Э. Дженнеру нашел широкое применение во всем мире.

Зарождение инфекционной иммунологии связывают с именем выдающегося французского ученого **Луи Пастера** (рис. 1). Первый шаг к целенаправленному поиску вакцинных препаратов, создающих устойчивый иммунитет к инфекции, был сделан после наблюдения Пастера над патогенностью возбудителя куриной холеры. Из этого наблюдения Л. Пастер сделал вывод: состарившаяся культура, потеряв свою патогенность, остается способной к созданию устойчивости к инфекции. Это определило на многие десятилетия принцип создания вакцинного материала – тем или иным способом (для каждого возбудителя своим)

добиваться снижения вирулентности патогена при сохранении его иммуногенных свойств. Хотя Пастер разработал принципы вакцинации и успешно применял их на практике, он не знал о факторах, включенных в процесс защиты от инфекции.

Первыми, кто пролил свет на один из механизмов невосприимчивости к инфекции, были **Эмиль фон Беринг** и **Китазато**. Они продемонстрировали, что сыворотка от мышей, предварительно иммунизированных столбнячным токсином, введенная интактным животным, защищает последних от смертельной дозы токсина. Образовавшийся в результате иммунизации сывороточный фактор – антитоксин – представлял собой первое обнаруженное специфическое антитело. Работы этих ученых положили начало изучению механизмов гуморального иммунитета. У истоков познания вопросов клеточного иммунитета стоял русский биолог-эволюционист **Илья Ильич Мечников** (рис. 1). В 1883 г. он сделал первое сообщение по фагоцитарной теории иммунитета на съезде врачей и естествоиспытателей в Одессе. У человека есть амебоидные подвижные клетки – макрофаги, нейтрофилы. «Едят» они пищу особого рода – патогенных микробов, функция этих клеток – борьба с микробной агрессией.

Параллельно с И. И. Мечниковым разрабатывал свою теорию иммунной защиты от инфекции немецкий фармаколог **Пауль Эрлих** (рис. 1). Он знал о том факте, что в сыворотке крови животных, зараженных бактериями, появляются белковые вещества, способные убивать патогенные микроорганизмы. Эти вещества впоследствии были названы им «антителами». Самое характерное свойство антител – это их ярко выраженная специфичность. Образовавшись как защитное средство против одного микроорганизма, они нейтрализуют и разрушают только его, оставаясь безразличными к другим. Две теории – фагоцитарная (клеточная) и гуморальная – в период своего возникновения стояли на антагонистических позициях. Школы Мечникова и Эрлиха боролись за научную истину, не подозревая, что каждый удар и каждое его парирование сближало противников. В 1908 г. обоим ученым одновременно была присуждена Нобелевская премия. К концу 40-х – началу 50-х годов XX столетия завершается первый период развития иммунологии. Был создан целый арсенал вакцин против самого широкого набора инфекционных заболеваний. Эпидемии чумы, холеры, оспы перестали уничтожать сотни тысяч людей. Отдельные, спорадические вспышки этих заболеваний встречаются до сих пор, но это лишь очень локальные, не имеющие эпидемиологического, а тем более пандемического значения случаи.



Рис. 1. Ученые-иммунологи: Э. Дженнер, Л. Пастер,
И. И. Мечников, П. Эрлих

Новый этап развития иммунологии связан в первую очередь с именем выдающегося австралийского ученого **М. Ф. Бернета**. Именно он в значительной степени определил лицо современной иммунологии. Рассматривая иммунитет как реакцию, направленную на дифференциацию всего «своего» от всего «чужого», он поднял вопрос о значе-

нии иммунных механизмов в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития. Именно Бернет обратил внимание на лимфоцит как основной участник специфического иммунного реагирования, дав ему название «иммуноцит». Именно Бернет предсказал, а англичанин **Питер Медавар** и чех **Милан Гашек** экспериментально подтвердили состояние, противоположное иммунной реактивности, – толерантности. Именно Бернет указал на особую роль тимуса в формировании иммунного ответа. И, наконец, Бернет остался в истории иммунологии как создатель клонально-селекционной теории иммунитета. Формула такой теории проста: один клон лимфоцитов способен реагировать только на одну конкретную, антигенную, специфическую детерминанту.

Особого внимания заслуживают взгляды Бернета на иммунитет как на такую реакцию организма, которая отличает все «свое» от всего «чужого». После доказательства Медавара иммунологической природы отторжения чужеродного трансплантата, после накопления фактов по иммунологии злокачественных новообразований стало очевидным, что иммунная реакция развивается не только на микробные антигены, но и тогда, когда имеются любые, пусть незначительные антигенные различия между организмом и тем биологическим материалом (трансплантатом, злокачественной опухолью), с которым он встречается.

Сегодня мы знаем если не все, то многое из механизмов иммунного реагирования. Нам известны генетические основы удивительно широкого разнообразия антител и антигенраспознающих рецепторов. Мы знаем, какие типы клеток ответственны за клеточные и гуморальные формы иммунного реагирования; в значительной степени нам понятны механизмы повышенной реактивности и толерантности; многое известно о процессах распознавания антигена; выявлены молекулярные участники межклеточных отношений (цитокины); в эволюционной иммунологии сформирована концепция роли специфического иммунитета в прогрессивной эволюции животных. Иммунология как самостоятельный раздел науки встала в один ряд с истинно биологическими дисциплинами: молекулярной биологией, генетикой, цитологией, физиологией, эволюционным учением.

1. ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ.

ИММУНИТЕТ

1.1. Понятие об иммунитете. Виды иммунитета

Иммунология – это наука, предметом изучения которой является иммунитет.

Инфекционная иммунология изучает закономерности иммунной системы по отношению к микробным агентам, специфические механизмы противомикробной защиты.

Под иммунитетом понимают совокупность биологических явлений, направленных на сохранение постоянства внутренней среды и защиту организма от инфекционных и других генетически чужеродных для него агентов. Явления иммунитета многообразны. **Основная его задача – распознавание чужеродного агента.**

Иммунитет может быть инфекционным, противоопухолевым, трансплантационным. Иммунитет обеспечивается работой иммунной системы, в основе его лежат специфические механизмы.

Виды инфекционного иммунитета:

- 1) антибактериальный;
- 2) антитоксический;
- 3) противовирусный;
- 4) противогрибковый;
- 5) антипротозойный.

Инфекционный иммунитет может быть:

- 1) стерильным (возбудителя в организме нет, а устойчивость к нему есть);
 - 2) нестерильным (возбудитель находится в организме).
- Различают

Врожденный иммунитет к инфекционным заболеваниям имеется с рождения. Может быть видовым и индивидуальным.

Видовой иммунитет – невосприимчивость одного вида животных или человека к микроорганизмам, вызывающим заболевания у других видов. Он генетически детерминирован у человека как биологического вида, т. е. человек не болеет зоонозными заболеваниями. Видовой иммунитет всегда активный.

Индивидуальный врожденный иммунитет пассивный, так как обеспечивается передачей иммуноглобулинов плоду от матери через

плаценту (плацентарный иммунитет). Таким образом, новорожденный защищен от инфекций, которыми переболела мать.

Приобретенным иммунитетом называют такую невосприимчивость организма человека к инфекционным агентам, которая формируется в процессе его индивидуального развития и характеризуется строгой специфичностью. Он всегда индивидуальный.

Приобретенный иммунитет может быть естественным и искусственным.

Естественный иммунитет может быть:

1) **активным**. Формируется после перенесенной инфекции; постинфекционный иммунитет может сохраняться в течение длительного времени, иногда в течение всей жизни;

2) **пассивным**. Ребенку с молоком матери передаются иммуноглобулины классов А и I.

Искусственный иммунитет можно создавать активно и пассивно. Активный искусственный иммунитет формируется введением антигенных препаратов, вакцин, анатоксинов. Пассивный иммунитет формируется введением готовых сывороток и иммуноглобулинов, т. е. готовых антител.

Создание иммунитета лежит в основе специфической иммунопрофилактики инфекционных заболеваний.

Вакцина – медицинский препарат, состоящий из ослабленных возбудителей инфекционных болезней, а также из обезвреженных токсинов. В обоих случаях макроорганизм вырабатывает защитные вещества –
– против возбудителя инфекционного заболевания и его токсинов. Активный приобретенный иммунитет сохраняется на протяжении всей жизни макроорганизма.

Пассивный приобретенный иммунитет – это естественный иммунитет новорожденных и искусственный иммунитет, который создается при введении в организм **иммунных сывороток** – медицинских препаратов, содержащих готовые антитела. Пассивный приобретенный иммунитет непродолжителен по времени.

Механизм возникновения иммунитета установил И. И. Мечников. Он создал фагоцитарную теорию иммунитета, согласно которой в макроорганизме в ответ на проникновение патогенных микроорганизмов возникает местный воспалительный очаг, куда устремляются подвижные клетки из крови (микро- и макрофаги), которые захватывают и переваривают болезнетворные микроорганизмы.

1.2. Неспецифические факторы защиты

Противоинфекционную защиту осуществляют:

- 1) кожа и слизистые оболочки;
- 2) лимфатические узлы;
- 3) лизоцим и другие ферменты полости рта и желудочно-кишечного тракта;
- 4) нормальная микрофлора;
- 5) воспаление;
- 6) фагоцитирующие клетки;
- 7) естественные киллеры;
- 8) система комплемента;
- 9) интерфероны.

Неповрежденная кожа и слизистые оболочки являются барьером, препятствующим проникновению микроорганизмов внутрь организма. В результате слущивания эпидермиса удаляются многие транзитные микроорганизмы. Бактерицидными свойствами обладает секрет потовых и сальных желез. При наличии травм, ожогов кожа формирует входные ворота для инфекции.

Секреты, выделяемые слизистыми оболочками, слюнными и пищеварительными железами, слезы смывают микроорганизмы с поверхности слизистых, оказывают бактерицидное действие.

Лизоцим – белок, содержащийся в тканевых жидкостях, плазме, сыворотке крови, лейкоцитах, материнском молоке и др.

Он вызывает лизис бактерий, неактивен в отношении вирусов (рис. 2).

Представители нормальной микрофлоры могут выступать в качестве антагонистов патогенных микроорганизмов, препятствуя их внедрению и размножению.

Воспаление – защитная функция организма. Оно ограничивает очаг инфекции на месте входных ворот. Ведущим звеном в развитии воспаления является фагоцитоз.

Завершенный фагоцитоз – защитная функция организма.

Различают следующие **стадии фагоцитоза**:

- 1) аттракцию;
- 2) адгезию;
- 3) эндоцитоз;
- 4) киллинг;
- 5) элиминацию.

Если отсутствуют последние две стадии, то это незавершенный фагоцитоз. При этом процесс теряет защитную функцию, бактерии внутри макрофагов разносятся по организму.

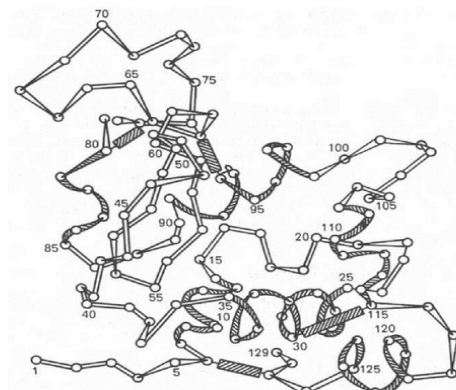


Рис. 2. Лизоцим

Естественные киллеры – популяция клеток, обладающая естественной цитотоксичностью по отношению к клеткам-мишеням (рис. 3).

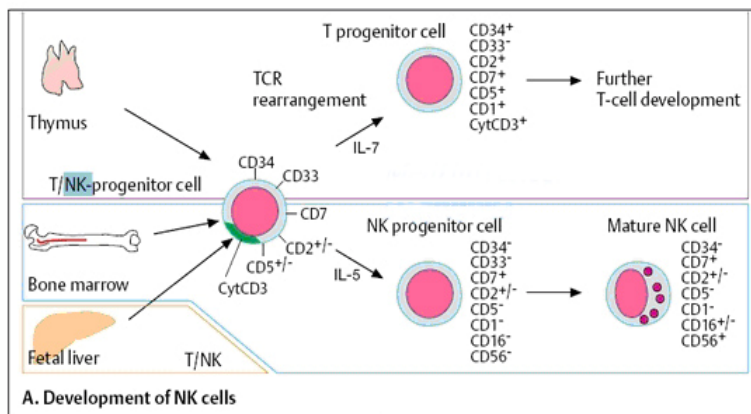


Рис. 3. Естественные киллеры (НК-клетки)

Естественные киллеры морфологически представляют собой большие гранулодержащие лимфоциты. Являются клетками с эффекторной противоопухолевой, противовирусной и противопаразитарной активностью.

Комплемент – это система неспецифических белков сыворотки крови, состоящая из девяти фракций. Активация одной фракции активирует последующую фракцию. Обладает бактерицидным действием, так как имеет сродство с поверхностными структурами бактериальной клетки и совместно с лизоцимом может вызывать цитолиз.

Интерфероны – белки, обладающие противовирусным, противоопухолевым, иммуномодулирующим действием (рис. 4).

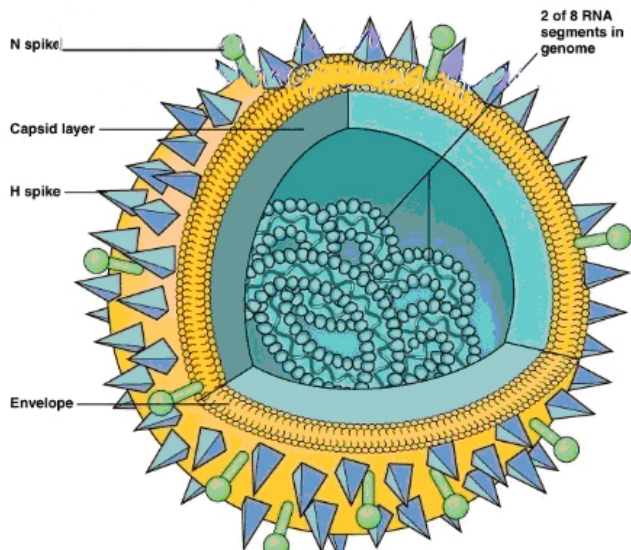


Рис. 4. Интерфероны

Интерферон действует посредством регуляции синтеза нуклеиновых кислот и белков, активируя синтез ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию вирусных и РНК.

Как правило, он не спасает клетку, уже пораженную вирусом, но предохраняет соседние клетки от вирусной инфекции.

1.3. Типы и фазы иммунного ответа

Иммунный ответ – совокупность процессов, происходящих в иммунной системе в ответ на введение антигена. Клетки, участвующие в иммунном ответе (Т- и В-лимфоциты и макрофаги), называются иммунокомпетентными.

Иммунный ответ может быть:

- **первичным** – при первой встрече с антигеном. Его выраженность достигает максимума к 7–8-му дню, сохраняется в течение 2 недель, а затем снижается;
- **вторичным** – при повторной встрече с антигеном. Вторичный иммунный ответ развивается быстрее и достигает большей (в 3–4 раза) интенсивности.

По типу взаимодействия клеток и образовавшихся клеток-эффекторов (по конечному результату) принято различать три типа иммунного ответа:

- **гуморальный иммунный ответ;**
- **клеточный иммунный ответ;**
- **иммунологическую толерантность.**

При гуморальном иммунном ответе эффекторными являются потомки В-лимфоцитов – плазматические клетки, точнее, продукты их жизнедеятельности – антитела.

При клеточном иммунном ответе эффекторными клетками являются потомки Th1 – Т-киллеры. Они убивают клетки-мишени, несущие соответствующие антигены. Иммунологическая толерантность – это специфическая иммунологическая инертность, терпимость к антигену. Он распознается, но не формируются эффекторные механизмы, способные его элиминировать.

Иммунный ответ любого типа проходит две фазы:

- 1-я – непродуктивная – распознавание антигенов и взаимодействие иммунокомпетентных клеток;
- 2-я – продуктивная – пролиферация клеток-эффекторов или продукция антител.

Иммунный ответ развивается при контакте иммунной системы с любым антигеном. Иммунный ответ на антигены микробного происхождения лежит в основе инфекционного иммунитета. Инфекционный иммунитет – это способ защиты организма от микроорганизмов и их токсинов.

Его основные механизмы:

- гуморальный – продукция эффекторных молекул – антител;
- клеточный – образование клеток-эффекторов.

инфекционный иммунитет может быть:

- антибактериальным;
- антитоксическим;
- противовирусным;
- противогрибковым;
- противопротозойным.

1.4. Антигены. Свойства и типы антигенов

Антигены – это высокомолекулярные соединения. При попадании в организм вызывают иммунную реакцию и взаимодействуют с продуктами этой реакции: антителами и активированными лимфоцитами (рис. 5).

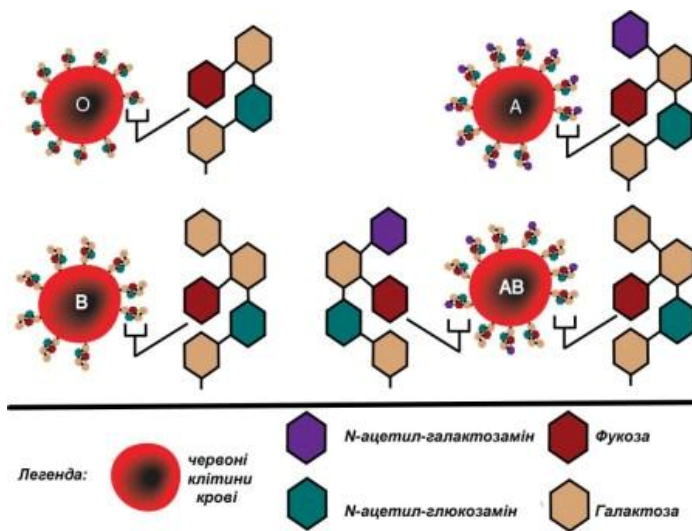


Рис. 5. Антигены

Классификация антигенов.

1) естественные (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, бактериальные экзо- и эндотоксины, антигены клеток тканей и крови);

2) искусственные (динитрофенилированные белки и углеводы);

3) синтетические (синтезированные полиаминокислоты, полипептиды).

1) белки (гормоны, ферменты и др.);

2) углеводы (декстран);

3) нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК);

4) конъюгированные антигены (динитрофенилированные белки);

5) полипептиды (полимеры α-аминокислот, кополимеры глутамина и аланина);

6) липиды (холестерин, лецитин, которые могут выступать в роли гаптена, но, соединившись с белками сыворотки крови, они приобретают антигенные свойства).

1) аутоантигены (происходят из тканей собственного организма);

2) изоантигены (происходят от генетически идентичного донора);

3) аллоантигены (происходят от неродственного донора того же вида);

4) ксеноантигены (происходят от донора другого вида).

1) тимусзависимые антигены (иммунный ответ зависит от активного участия Т-лимфоцитов);

2) тимуснезависимые антигены (запускают иммунный ответ и синтез антител В-клетками без Т-лимфоцитов).

Выделяют также:

1) **внешние антигены**; попадают в организм извне. Это микроорганизмы, трансплантированные клетки, и чужеродные частицы, которые могут попадать в организм алиментарным, ингаляционным или парентеральным путем;

2) **внутренние антигены**; возникают из поврежденных молекул организма, которые распознаются как чужие;

3) **скрытые антигены** – определенные антигены (например, нервная ткань, белки хрусталика и сперматозоиды); анатомически отделены от иммунной системы гистогематическими барьерами в процессе эмбриогенеза; толерантность к этим молекулам не возникает; их попадание в кровоток может приводить к иммунному ответу.

Иммунологическая реактивность против измененных или скрытых собственных антигенов возникает при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

Свойства антигенов:

- 1) антигенность – способность вызывать образование антител;
- 2) иммуногенность – способность создавать иммунитет;
- 3) специфичность – антигенные особенности, благодаря наличию которых антигены отличаются друг от друга.

Гаптены – низкомолекулярные вещества, которые в обычных условиях не вызывают иммунной реакции, но при связывании с высокомолекулярными молекулами приобретают иммуногенность (рис. 6).

К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. Они способны вызывать иммунный ответ после связывания с белками организма.

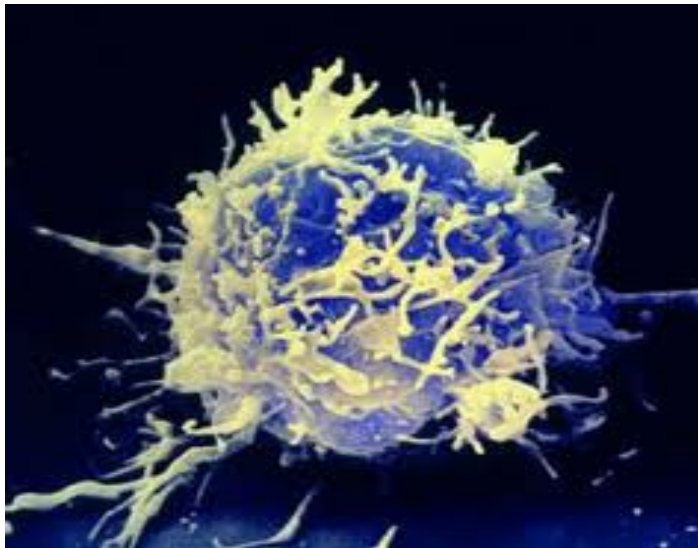


Рис. 6. Гаптеновый агранулоцитоз

Антигены или гаптены, которые при повторном попадании в организм вызывают аллергическую реакцию, называются аллергенами.

1.4.1. Антигены микроорганизмов

Инфекционные антигены – это антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших.

Существуют следующие **разновидности бактериальных антигенов**:

1) группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства);

2) видоспецифические (встречаются у различных представителей одного вида);

3) типоспецифические (определяют серологические варианты – серовары, антигеновары – внутри одного вида).

различают:

1) О-АГ – полисахарид; входит в состав клеточной стенки бактерий. Определяет антигенную специфичность липополисахарида клеточной стенки; по нему различают сероварианты бактерий одного вида. О-АГ слабо иммуногенен. Он термостабилен (выдерживает кипячение в течение 1–2 часов), химически устойчив (выдерживает обработку формалином и этанолом);

2) липид А – гетеродимер; содержит глюкозамин и жирные кислоты. Он обладает сильной адьювантной, неспецифической иммуностимулирующей активностью и токсичностью;

3) Н-АГ; входит в состав бактериальных жгутиков, основа его – белок флагеллин. Термолабилен;

4) К-АГ – гетерогенная группа поверхностных, капсульных антигенов бактерий. Они находятся в капсуле и связаны с поверхностным слоем липополисахарида клеточной стенки;

5) токсины, нуклеопротеины, рибосомы и ферменты бактерий.

Антигены вирусов:

1) суперкапсидные антигены – поверхностные оболочечные;

2) белковые и гликопротеидные антигены;

3) капсидные – оболочечные;

4) нуклеопротеидные (сердцевинные) антигены.

Все вирусные антигены Т-зависимые.

Протективные антигены – это совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторного инфицирования данным возбудителем.

Пути проникновения инфекционных антигенов в организм:

- 1) через поврежденную и иногда неповрежденную кожу;
- 2) через слизистые оболочки носа, рта, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей.

Гетероантигены – общие для представителей разных видов антигенные комплексы или общие антигенные детерминанты на различающихся по другим свойствам комплексах. За счет гетероантигенов могут возникать перекрестные иммунологические реакции.

У микробов различных видов и у человека встречаются общие, сходные по строению антигены. Эти явления называются антигенной мимикрией.

Суперантигены – это особая группа антигенов, которые в очень малых дозах вызывают поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов. Суперантигенами являются бактериальные энтеротоксины, стафилококковые, холерные токсины, некоторые вирусы (ротавирусы).

1.5. Антитела. Структура иммуноглобулинов

Антитела (иммуноглобулины) – это белки, которые синтезируются под влиянием антигена и специфически с ним реагируют (рис. 7).

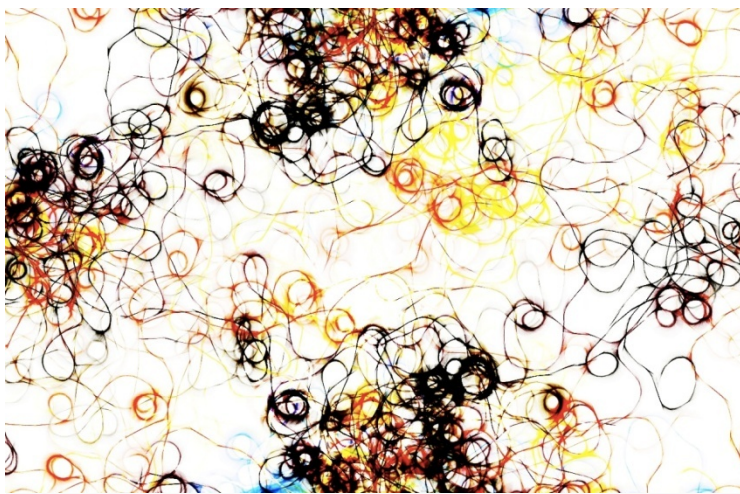


Рис. 7. Антитела

Они состоят из полипептидных цепей. В молекуле иммуноглобулина различают четыре структуры:

1) **первичную** – это последовательность определенных аминокислот. Она строится из нуклеотидных триплетов, генетически детерминируется и определяет основные последующие структурные особенности;

2) **вторичную** (определяется конформацией полипептидных цепей);

3) **третичную** (определяет характер расположения отдельных участков цепи, создающих пространственную картину);

4) **четвертичную**. Из четырех полипептидных цепей возникает биологически активный комплекс. Цепи попарно имеют одинаковую структуру.

Большинство молекул иммуноглобулинов составлено из двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей, соединенных дисульфидными связями. Легкие цепи состоят или из двух k-цепей, или из двух l-цепей. Тяжелые цепи могут быть одного из пяти классов (IgA, IgG, IgM, IgD и IgE).

1) **постоянный**. Остается постоянным в последовательности аминокислот и антигенности в пределах данного класса иммуноглобулинов;

2) **вариабельный**. Характеризуется большой непостоянностью последовательности аминокислот; в этой части цепи происходит реакция соединения с антигеном.

Каждая молекула IgG состоит из двух соединенных цепей, концы которых формируют два антигенсвязывающих участка. На вариабельном участке каждой цепи имеются гипервариабельные участки: три в легких цепях и четыре в тяжелых. Разновидности последовательности аминокислот в этих гипервариабельных участках определяют специфичность антитела. При определенных условиях эти гипервариабельные области могут также выступать в роли антигенов (идиотипов).

В молекуле иммуноглобулина меньше двух антигенсвязывающих центров быть не может, но один может быть завернут внутрь молекулы – это неполное антитело. Оно блокирует антиген, и тот не может связаться с полными антителами.

образуются

следующие фрагменты:

1) Fc-фрагмент содержит участки обеих постоянных частей; не обладает свойством антитела, но имеет сродство с комплементом;

2) Fab-фрагмент содержит легкую и часть тяжелой цепи с одним антигенсвязывающим участком; обладает свойством антитела;

3) F(ab)T2-фрагмент состоит из двух связанных между собой Fab-фрагментов.

Другие классы иммуноглобулинов имеют такую же основную структуру. Исключение – IgM: является пентамером (состоит из пяти основных единиц, связанных в области Fc-концов), а IgA – димер.

1.6. Классы иммуноглобулинов и их свойства

1. Иммуноглобулины G – это мономеры, включающие в себя четыре субкласса (IgG1; IgG2; IgG3; IgG4), которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам. Антитела субклассов IgG1 и IgG4 специфически связываются через Fc-фрагменты с возбудителем (иммунное опсонирование), а благодаря Fc-фрагментам взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов, способствуя фагоцитозу возбудителя. IgG4 участвует в аллергических реакциях и не способен фиксировать комплемент.

1) играют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях;

2) проникают через плаценту и формируют антиинфекционный иммунитет у новорожденных;

3) способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент, участвовать в реакции преципитации.

2. Иммуноглобулины M включают в себя два субкласса: IgM1 и IgM2.

1) не проникают через плаценту;

2) появляются у плода и участвуют в антиинфекционной защите;

3) способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент;

4) играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, активации фагоцитоза;

5) образуются на ранних сроках инфекционного процесса;

6) отличаются высокой активностью в реакциях агглютинации, лизиса и связывания эндотоксинов грамотрицательных бактерий.

3. **Иммуноглобулины А** – это секреторные иммуноглобулины, включающие в себя два subclasses: IgA1 и IgA2. В состав IgA входит секреторный компонент, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов.

- 1) содержатся в молоке, молозиве, слюне, слезном, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче;
- 2) участвуют в местном иммунитете;
- 3) препятствуют прикреплению бактерий к слизи;
- 4) нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и комплемент (рис. 8).

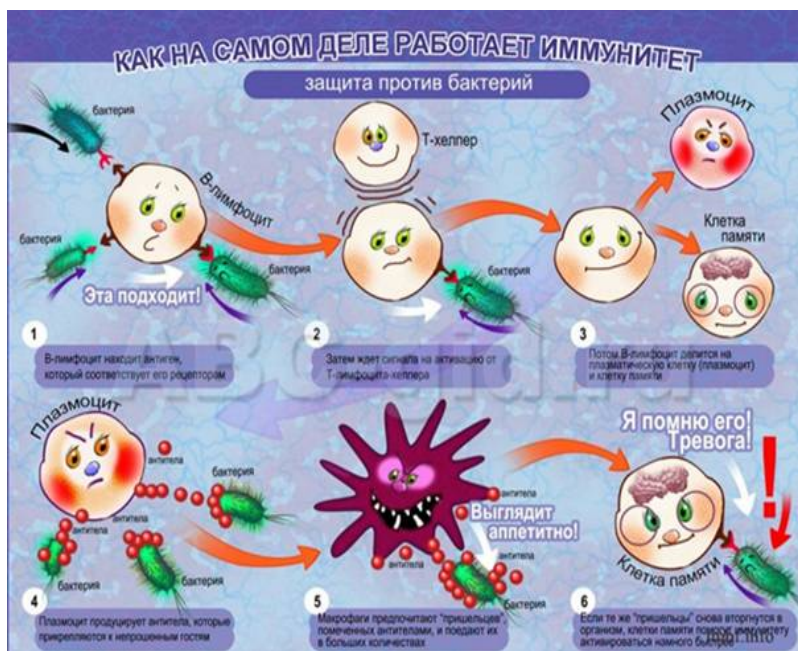


Рис. 8. Иммуноглобулины

4. **Иммуноглобулины Е** – это мономеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало. К этому классу относится основная масса аллергических антител – реагинов. Уровень IgE значительно

повышается у людей, страдающих аллергией и зараженных гельминтами. IgE связывается с Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов.

при контакте с аллергеном образуются мостики, что сопровождается выделением БАВ, вызывающих аллергические реакции немедленного типа.

5. Иммуноглобулины D – это мономеры. Функционируют в основном в качестве мембранных рецепторов для антигена. Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани.

- 1) участвуют в развитии местного иммунитета;
- 2) обладают антивирусной активностью;
- 3) активируют комплемент (в редких случаях);
- 4) участвуют в дифференцировке В-клеток, способствуют развитию антиидиотипического ответа;
- 5) участвуют в аутоиммунных процессах.

2. АЛЛЕРГИЯ. ПОНЯТИЕ ОБ АЛЛЕРГИИ

За последние два десятилетия частота аллергических заболеваний существенно возросла, особенно в экономически развитых странах и в странах с неблагоприятной экологической ситуацией. По прогнозам некоторых ученых, XXI век станет веком аллергических заболеваний. В настоящее время уже известно более 20 тысяч аллергенов, и их количество продолжает возрастать. В качестве причин повышения частоты аллергических заболеваний сегодня фигурируют различные факторы.

1. Изменение структуры инфекционной заболеваемости. В настоящее время принято считать, что в иммунной системе человека при рождении в норме превалирует функция Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа. Это связано с особенностями иммунных механизмов, регулирующих взаимоотношения в системе мать – плод в период беременности. Однако после рождения в период созревания иммунной системы в норме должна произойти смена ориентации в соотношении функции Т-лимфоцитов-хелперов в пользу усиления функции Т-хелперов 1-го типа. В этом им помогают вирусные и бактериальные антигены, которые, активируя макрофаги, способствуют продукции последними интерлейкина-12. В свою очередь, ИЛ-12, воздействуя на Т-хелперы 0-го типа, сдвигает их дифференцировку в сторону Т-хелперов 1-го типа,

которые продуцируют гамма-ИНФ и подавляют функцию Т-хелперов 2-го типа.

Как это ни парадоксально звучит, но сегодня есть все основания говорить, что улучшение качества жизни, снижение числа вирусных и бактериальных заболеваний в детстве, в том числе туберкулеза, приводит к усилению функции Т-хелперов 2-го типа и развитию аллергических реакций в будущем.

2. Наследственные факторы. Установлено, что генетическая предрасположенность к аллергии носит полигенный характер и включает:

- генетический контроль усиленной функции Т-хелперов 2-го типа по продукции ИЛ-4 и ИЛ-5;
- генетический контроль повышенной продукции IgE;
- генетический контроль гиперреактивности бронхов.

3. Средовые факторы. В последние годы показано, что выхлопные газы, табачный дым за счет содержания в них таких поллютантов, как NO₂, SO₂ или NO, усиливают функцию Т-хелперов 2-го типа и продукцию IgE. Кроме того, воздействуя на эпителиальные клетки воздухоносных путей, они способствуют их активации и продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, альфа-ОНФ, ИЛ-6), которые, в свою очередь, оказывают токсическое действие на эпителиальные клетки, способствующие развитию аллергического воспаления.

Что же такое аллергия? В чем принципиальная особенность ее фундаментальных механизмов и клинических проявлений?

Под аллергией сегодня принято понимать проявления повышенной чувствительности иммунной системы организма к аллергену (антигену) при повторном с ним контакте, что клинически характеризуется повреждением в первую очередь тех тканей организма, через которые проникает аллерген: слизистой оболочки бронхов, пищевого канала, носовой полости, кожи, конъюнктивы. Впервые термин «аллергия» был предложен в 1906 г. австрийским педиатром К. Пирке для определения изменений реактивности, которую он наблюдал у детей при сыпороточной болезни и инфекционных заболеваниях. К. Пирке писал: «Вакцинированный относится к вакцине, сифилитик – к возбудителю сифилиса, туберкулезный – к туберкулину, получивший сыворотку – к последней, – иначе, чем индивидуум, не встречавшийся с этими антигенами прежде. Он, однако, очень далек от состояния нечувствительности. Все, что мы можем о нем сказать, – это то, что его реактивность является измененной. Для этого общего понятия измененной реактив-

ности я предлагаю выражение «аллергия» (от греч. allo – другой; ergon – действие)».

Таким образом, уже в самом начале развития учения об аллергии были подмечены принципиальные моменты, условия возникновения измененной реактивности, которые позже стали трактоваться как стадии истинной аллергической реакции:

1) наличие первичного контакта иммунной системы организма с аллергеном (антигеном);

2) наличие определенного интервала времени для изменения реактивности развития иммунного ответа, который в этом контексте понимается как возникновение сенсибилизации; заканчивается образованием антител и (или) цитотоксических сенсибилизированных Т-лимфоцитов;

3) наличие повторного контакта с тем же (специфическим) аллергеном-антигеном;

4) развитие характерных клинических проявлений, в основе которых лежат те или другие эффекторные иммунные механизмы, т. е. развивается собственно аллергическая реакция; действие, приводящее к повреждению.

На основании изложенного выше сегодня выделяют три стадии истинной аллергической реакции.

длится от момента первичного контакта иммунной системы с аллергеном до развития сенсибилизации.

включается при повторном контакте иммунной системы со специфическим аллергеном и характеризуется высвобождением большого количества биологически активных веществ.

характеризуется нарушением функционирования клеток и тканей организма вплоть до их повреждения под влиянием биологически активных веществ, выделенных иммунной системой во время патохимической стадии.

Можно говорить и о существовании четвертой стадии – клинической, которая завершает патофизиологическую и является ее клиническим проявлением.

Таким образом, следует помнить, что иммунная система организма, развивая иммунный ответ, реализуя гуморальные и клеточные реакции как защитные реакции, направленные на поддержание иммунного гомеостаза, в некоторых случаях может вызывать повреждение собственных клеток, тканей. Такие реакции, по исторически сложившейся

традиции, называют аллергическими, или реакциями гиперчувствительности. Тем не менее, даже в случаях развития повреждения, аллергические реакции также рассматриваются как защитные, способствующие локализации попавшего в организм аллергена и его последующего удаления из организма.

Условно все реакции гиперчувствительности в зависимости от длительности периода между началом контакта сенсibilизированного организма с антигеном и возникновением внешних (клинических) проявлений аллергической реакции делятся на три типа.

1. Аллергические реакции немедленного типа (гиперчувствительность немедленного типа – ГНТ) – развиваются в течение 15–20 минут (или раньше).

2. Поздние (отсроченные) аллергические реакции ГНТ – развиваются в течение 4–6 часов.

гиперчувствительность замедленного типа – ГЗТ) – развиваются в течение 48–72 часов.

Наиболее широко в настоящее время используется классификация

предусматривает четыре типа. В последние годы эта классификация дополнена V типом. цикло лл(м пр туч

В основе механизма реакции гиперчувствительности I, II, III и V типов лежит взаимодействие антигена с антителами; реакции гиперчувствительности IV типа зависят от присутствия в организме sensi-

ры, специфически распознающие антиген. Ниже приведена характеристика разных типов реакций гиперчувствительности.

I. Анафилактический тип реакций гиперчувствительности. Обусловлен образованием особого типа антител, относящихся к IgE и имеющих высокое сродство (аффинность) к тканевым базофилам (тучным клеткам) и базофилам периферической крови. Эти антитела назы-

генпредставляющих клеток и презентируются для распознавания Т-лимфоцитам-хелперам. В силу определенных причин аллергенные пептиды распознаются Т-хелперами 2-го типа, которые в момент распознавания активируются и начинают продуцировать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3 и другие цитокины.

1) под влиянием ИЛ-4 и при условии наличия костимуляционного сигнала в виде контакта двух молекул CD40L и CD40 В-лимфоцит превращается в плазматическую клетку, которая продуцирует преимущественно IgE;

2) под влиянием ИЛ-4, ИЛ-3 усиливается пролиферация базофилов обоих типов и увеличивается на их поверхности количество рецепторов к Fc-фрагменту IgE.

Таким образом, на этом этапе иммунного ответа закладывается фундаментальная основа, отличающая аллергическую реакцию немедленного типа от всех остальных реакций гиперчувствительности: происходит «наработка» специфических IgE (гомоцитотропных антител, или реагинов) и их фиксация на тканевых базофилах и базофилах периферической крови.

Под влиянием ИЛ-5, ИЛ-3 в «боевую готовность» включаются и эозинофилы: усиливается их миграционная активность, способность продуцировать биологически активные вещества, удлиняется срок их жизни. На поверхности эозинофилов в большом количестве появляются молекулы адгезии, позволяющие эозинофилам прикрепляться к эпителию, в частности ICAM.

При повторном попадании специфического аллергена в организм он связывается с IgE (причем очень важно, чтобы аллерген был определенной молекулярной массы, позволяющей ему связать Fab-фрагменты двух рядом расположенных на мембране базофила (или тучной клетки) молекул IgE), что приводит к дегрануляции базофилов обоих типов с высвобождением тромбоцитарного фактора, гистамина, лейкотриенов, простагландинов и др.

к активации тромбоцитов с выделением серотонина;
к активации комплемента с образованием анафилотоксинов – C3a и C5a, активации гемостаза;
к выделению гистамина и повышению проницаемости сосудов;

к усилению сокращения гладкой (неисчерченной) мышечной ткани под влиянием лейкотриенов и простагландинов (в частности ПГТ₂альфа).

Все это обеспечивает развитие острой фазы реакции и ее клинических симптомов, которыми являются чихание, бронхоспазм, зуд и слезотечение.

Медиаторы, которые высвобождаются при аллергической реакции I типа делят на переформированные (т. е. уже имеющиеся в гранулах базофилов обоих типов) и вновь образованные под влиянием фосфолипазы A₂ при расщеплении арахидоновой кислоты мембраны клеток.

Участие эозинофилов в аллергических реакциях немедленного типа характеризуется двумя функциями.

1. Из эозинофилов выделяются медиаторы, к которым относятся главный основной белок эозинофилов, катионные белки, пероксидаза, нейротоксин, тромбоцитактивирующий фактор, лейкотриены и др. Под влиянием этих медиаторов развиваются симптомы поздней фазы, которые характеризуются развитием клеточного воспаления, разрушением эпителия, гиперсекрецией слизи, сокращением бронхов.

2. Эозинофилы продуцируют ряд веществ, способствующих подавлению аллергической реакции, уменьшению последствий ее повреждающей силы:

- гистаминазы – разрушающей гистамин;
- арилсульфатазы – способствующей инактивации лейкотриенов;
- фосфолипазы D – нейтрализующей тромбоцитактивирующий фактор;
- простагландина E – снижающего выделение гистамина.

Таким образом, аллергические реакции I типа, как и другие иммунные реакции, имеют диалектический характер в плане реализации защитного потенциала, который может принять повреждающий характер. Это связано:

- с выделением медиаторов, обладающих деструктивным потенциалом;
- с выделением медиаторов, разрушающих функцию первых.

На первом этапе выделение медиаторов приводит к увеличению проницаемости сосудов, способствует выходу в ткани Ig, комплемента, усиливает хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов. Включение гемокоагуляционных механизмов и образование тромбов микрососудистого ложа локализует очаг проникновения аллергена в организм. Все описанное приводит к инактивации и элиминации аллергена.

На втором этапе выделение арилсульфатазы, гистаминазы, фосфолипазы D, простагландина E₂ способствует подавлению функции медиаторов, высвободившихся на первом этапе.

Степень клинических проявлений зависит от соотношения указанных механизмов.

- повышением проницаемости микроциркуляторного русла;
- выходом жидкости из сосудов;
- развитием отека;
- серозным воспалением;
- усилением образования слизистых экскретов.

Клинически это проявляется бронхиальной астмой, ринитом, конъюнктивитом, крапивницей, ангионевротическом отеком Квинке, кожным зудом, диареей, увеличением количества эозинофилов в крови и в секретах.

Заканчивая рассмотрение аллергических реакций I типа, следует отметить, что аллергены, способствующие продукции IgE, имеют молекулярную массу в пределах 10–70 KD. Антигены (аллергены) массой менее 10 KD, если они не полимеризованы, не в состоянии связать две молекулы IgE на поверхности базофилов и тучных клеток, а значит, и не способны «включить» аллергическую реакцию. Антигены массой более 70 KD не проникают через неповрежденные слизистые оболочки и потому не могут связываться с IgE, имеющимся на клеточных поверхностях.

Интересно, что некоторые белковые антигены могут находиться в естественных источниках одновременно с веществами, обладающими способностью усиливать продукцию IgE. Так, например, присутствующий в паразите адьювант оказывает свое стимулирующее действие на продукцию аллергенспецифического IgE, направленного против белковых антигенов данного паразита.

II. Цитотоксический тип реакций гиперчувствительности. Реализуется так же, как и I тип, гуморальными антителами, однако в качестве реактантов выступают не IgE (как при реакциях I типа), а IgG (кроме IgG₄) и IgM. Антигенами, с которыми взаимодействуют антитела при II типе аллергических реакций, могут быть как естественные клеточные структуры (антигенные детерминанты), например, при повреждении клеток крови, так и внеклеточные структуры, например антигены базальной мембраны почечных клубочков. Но в любом слу-

чае эти антигенные детерминанты должны приобрести аутоантигенные свойства.

- конформационные изменения антигенов клетки;
- повреждение мембраны и появление новых «скрытых» антигенов;
- образование комплекса антиген + гаптен.

В итоге иммунного ответа продуцируются IgG и IgM, которые, соединяясь своими F(ab)2-фрагментами с антигенами клетки, образуют иммунные комплексы. Под влиянием образования иммунных комплексов включаются три механизма:

- 1) активация комплемента и реализация комплементопосредованной цитотоксичности;
- 2) активация фагоцитоза;
- 3) активация К-клеток и реализация антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ).

В период патохимической стадии активация комплемента сопровождается опсонизацией, активацией миграции воспалительных клеток, усилением фагоцитоза, высвобождением гистамина под влиянием C3a, C5a, образованием кининов, разрушением мембраны клеток. Активация нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов приводит к выделению из них лизосомальных ферментов, к образованию супероксидного анион-радикала, синглетного кислорода.

Все эти вещества участвуют в развитии повреждения мембраны клеток, в инициации и поддержании свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран.

В качестве клинических примеров аллергических реакций II типа можно привести аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный тиреоидит, аллергический лекарственный агранулоцитоз, тромбоцитопению, нефротоксический нефрит и др.

III. Иммунокомплексный тип реакций гиперчувствительности.

Характеризуется так же, как и II цитотоксический тип, участием IgG и IgM. Но, в отличие от II типа, здесь антитела взаимодействуют с растворимыми антигенами, а не с антигенами, находящимися на поверхности клеток. В результате соединения антигена и антитела образуется циркулирующий иммунный комплекс, который при его фиксации в микроциркуляторном русле приводит к активации комплемента, высвобождению лизосомальных ферментов, образованию кининов, супероксидных радикалов, высвобождению гистамина, серотонина,

повреждению эндотелия и к агрегации тромбоцитов со всеми последующими событиями, приводящими к повреждению тканей. Примером реакций III типа являются сывороточная болезнь, местные реакции по типу феномена Артюса, экзогенные аллергические альвеолиты (легкие фермера, легкие голубеводов и др.), гломерулонефрит, некоторые варианты лекарственной и пищевой аллергии, аутоиммунная патология.

Патологический потенциал иммунных комплексов при III типе аллергических реакций определяется следующими факторами:

1) иммунный комплекс должен быть растворимым, сформированным при небольшом избытке антигена и иметь молекулярную массу 900–1000 KD;

2) в состав иммунного комплекса должны входить комплемент-активирующие IgG и IgM;

3) иммунный комплекс должен длительно циркулировать, что наблюдается в следующих случаях:

- при длительном поступлении в организм антигена;

- при нарушении выведения иммунных комплексов в результате перегрузки моноцитарно-макрофагальной системы, блокады Fc-, C3b- и C4b-рецепторов;

4) должна быть усилена проницаемость сосудистой стенки, что происходит под влиянием:

- вазоактивных аминов из базофилов обоих типов и тромбоцитов;

- лизосомальных ферментов.

При этом типе реакций в очаге воспаления вначале преобладают нейтрофилы, затем – макрофаги и, наконец, лимфоциты.

IV. Реакции гиперчувствительности замедленного типа (клеточно-опосредованная или туберкулиновая гиперчувствительность). В основе этого типа гиперчувствительности лежит взаимодействие цитотоксического (сенсibilизированного) Т-лимфоцита со специфическим антигеном, что приводит к высвобождению из Т-клетки целого набора цитокинов, опосредующих проявления замедленной гиперчувствительности.

Клеточный механизм включает:

- при недостаточной эффективности гуморального механизма (например, при внутриклеточном расположении возбудителя – туберкулезной палочки, бруцеллы);

- в том случае, когда в роли антигена выступают чужеродные клетки (некоторые бактерии, простейшие, грибы, пересаженные клетки и

органы) либо клетки собственных тканей, антигены которых изменены (например, включение аллергена-гаптена в белки кожи и развитие контактного дерматита).

Таким образом, в период иммунологической стадии в организме созревают цитотоксические (сенсibilизированные) Т-лимфоциты.

1) фактор, угнетающий миграцию макрофагов (МИФ, MIF), который обладает способностью усиливать фагоцитоз и участвует в образовании гранулем;

2) фактор, стимулирующий образование эндогенных пирогенов (ИЛ-1);

3) митогенные (ростовые) факторы (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6 и т. д.);

4) хемотаксические факторы для каждой линии белых клеток, особенно, ИЛ-8;

5) гранулоцитарно-моноцитарные колониестимулирующие факторы;

6) лимфотоксины;

7) опухоль-некротизирующий фактор;

8) интерфероны (альфа, бета, гамма).

Выделяющиеся из сенсibilизированных Т-лимфоцитов цитокины активируют и привлекают в очаг воспаления клетки моноцитарно-макрофагального ряда.

В том случае, если действие лимфоцитов направлено против вирусов, инфицирующих клетки, или против трансплантационных антигенов, стимулированные Т-лимфоциты трансформируются в клетки, обладающие свойствами клеток-киллеров по отношению к клеткам-мишеням, несущим данный антиген.

К таким реакциям относятся:

- аллергия, формирующаяся при некоторых инфекционных заболеваниях;

- реакция отторжения трансплантата;

- некоторые виды аутоиммунных поражений.

Таким образом, во время

происходит за счет:

- прямого цитотоксического действия Т-лимфоцитов;

- цитотоксического действия Т-лимфоцитов за счет неспецифических факторов (провоспалительные цитокины, апоптоз и др.);

- лизосомальных ферментов и иных цитотоксических веществ (NO, оксиданты) активированных клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

При аллергических реакциях IV типа среди клеток, инфильтрирующих очаг воспаления, преобладают макрофаги, затем Т-лимфоциты и, в последнюю очередь, нейтрофилы.

Примером гиперчувствительности замедленного типа являются аллергический контактный дерматит, реакция отторжения аллотрансплантата, туберкулез, лепра, бруцеллез, микозы, протозойные инфекции, некоторые аутоиммунные заболевания.

V. Стимулирующий тип реакций гиперчувствительности. При реализации реакций этого типа повреждения клеток не наступает, а, напротив, происходит активация функции клеток. Особенностью этих реакций является то, что в них участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью. Если такие антитела направлены против компонентов клеточной поверхности, участвующих в физиологической активации клетки, например, против рецепторов физиологических медиаторов, то они будут вызывать стимуляцию данного типа клеток. Например, взаимодействие антител с антигенными детерминантами, входящими в структуру рецептора тиреоидстимулирующего гормона, приводит к реакции, аналогичной действию самого гормона: к стимуляции тиреоидных клеток и продукции тиреоидного гормона. Фактически, такие антитела относятся к аутоиммунным антителам. Этот иммунный механизм лежит в основе развития болезни Грейвса – диффузного токсического зоба.

Рассмотренная классификация реакций гиперчувствительности, несмотря на то, что была предложена более 50 лет назад, позволяет составить общее представление о видах иммунологически опосредованных реакций, воздействующих на клетки и ткани; позволяет понять принципиальные различия механизмов, лежащих в их основе, а также в основе клинических проявлений; и, наконец, позволяет объяснить возможные способы лечебного контроля за течением этих реакций.

Важно учитывать, что в механизмах развития отдельных нозологических форм принимает участие, как правило, не один, а несколько типов реакций гиперчувствительности.

3. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунологическая толерантность – состояние, характеризующееся «терпимостью» иммунной системы по отношению к чужеродным для нее антигенам.

Иммунологическая толерантность – явление противоположное иммунологической памяти. В этом случае в ответ на повторное введение антигена организм вместо энергичной быстрой выработки иммунитета проявляет ареактивность, не отвечает иммунной реакцией, т. е. толерантен к антигену.

Толерантность специфична, так как проявляется только к тому антигену, с которым организм уже встречался; она может быть полной или частичной, может вырабатываться только к одной какой-либо (отсутствие выработки антител или ГНТ и т. д.) или ко всем иммунным реакциям.

Толерантность бывает

и

Примером врожденной толерантности является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные антигены.

Приобретенную толерантность можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет, т. е. иммунодепрессанты, а также если вводить аллогенный антиген во время эмбрионального периода или в первые дни после рождения животного или человека.

Иммунологическая толерантность открыта в 1953 г. чешским ученым М. Гашеком и английским ученым П. Медаваром, которые показали, что при введении антигена эмбриону мыши родившееся животное оказывается нечувствительным к данному антигену. Впоследствии было установлено, что на развитие толерантности влияют возраст, степень чужеродности антигена для данного организма, доза антигена, длительность пребывания его в организме.

Антигены, вызывающие толерантность, называют

Ими могут быть практически все антигены, однако наибольшей толерогенностью обладают полисахаридные антигены, так как они в меньшей степени метаболизируются в организме. Низкомолекулярные антигены обладают большей толерогенностью, чем высокомолекулярные антигены.

В эксперименте толерантность возникает через несколько дней, а иногда часов после введения антигена-толерогена и, как правило, не сопровождается выработкой антител.

Механизм толерантности многообразен.

на антиген может быть обусловлено следующими причинами:

- функциональными изменениями Т- и В-лимфоцитов, например активацией Т-супрессоров, подавляющих иммунитет, или блокадой рецепторов Т- и В-лимфоцитов, воспринимающих антиген;

- быстрым связыванием антигена антителами и выведением его из организма;

- в случае толерантности к собственным антигенам может играть роль элиминация из организма клонов лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены.

Следовательно, в основе иммунологической толерантности лежат или обычные нормальные механизмы функционирования иммунной системы (Т-супрессия, реакция антиген, антитело), или причины, созданные в экспериментальных условиях (блокада рецепторов, подавление эффекторных клеток).

Таким образом, любые процессы, приводящие к подавлению иммунитета, способствуют возникновению толерантности. Поддержание толерантности требует присутствия антигена в организме путем или длительной его персистенции, или повторного введения. При отсутствии антигена иммунологическая толерантность может быть ослаблена или утрачена.

Можно искусственно отменить, т. е. устранить, иммунологическую толерантность приемами, активирующими иммунитет или устраняющими действие антигена (например, введение антител, связывающих антиген; введение нормальных лимфоидных клеток; иммунизация модифицированными антигенами, активация лимфоцитов адьювантами и т. д.).

Явление иммунологической толерантности используется для решения важных проблем медицины, таких как пересадка органов и тканей, подавление аутоиммунных реакций, аллергий и других состояний, связанных с иммунодепрессией.

4. ИММУНОДЕФИЦИТЫ. ИММУНОСТИМУЛЯЦИЯ И ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

4.1. Классификация иммуностимуляторов

Иммуномодуляторы (иммуностимуляторы) в наши дни имеют довольно широкий диапазон применения.

– это совокупность процессов, определяющих высоту, интенсивность, продолжительность и динамику развития иммунного ответа на антиген.

Общим для всех иммуномодуляторов-стимуляторов является активизация иммунокомпетентных клеток – макрофагов, различных популяций лимфоцитов и синтеза комплемента, пропердина, лизоцима, интерферона, бета-лизинов, нормальных антител.

Иммуностимулирующие препараты также способствуют усилению биосинтеза иммуноглобулинов, повышению бактерицидной, комплементарной и лизоцимной активности сыворотки крови, активации пропердиновой системы крови. Отдельные иммуномодулирующие препараты являются индуктором интерферона.

В настоящее время учеными различных стран мира проведена огромная работа по конструированию иммуностимуляторов, использованию новых препаратов, применяющихся с целью терапии и профилактики других патологий, для активизации иммунитета.

В этой связи был предложен ряд классификаций иммуностимуляторов.

На наш взгляд, наиболее удачной является классификация иммуностимуляторов по происхождению. На основании собственных исследований и литературных данных эта классификация нами в некоторой степени дополнена и в настоящее время имеет следующий вид (таблица).

Классификация иммуностимуляторов

Группы иммуностимуляторов	Название препаратов
Биологические иммуностимуляторы	
Препараты из вирусов	Вирус птичьей оспы
	Вирус болезни Ньюкасла
	Вирус парагриппа-3 крупного рогатого скота

Группы иммуностимуляторов	Название препаратов
Препараты из микроорганизмов	Целые инактивированные бактериальные клетки
	Вакцина БЦЖ
	Бордетеллы
	Ноккардии
	Коринебактерии
	Целые живые бактериальные клетки (пробиотики)
	Молочнокислые бактерии
	Бифидобактерии
	Бациллы
	Пропионовокислые бактерии
	Бактериальные липополисахариды (ЛПС)
	Продигиозан (из)
	Пирогенал (из)
	Альвеозан (из)
	ЛПС из сальмонелл (сальмопул, сальмозан)
	Лярвостимулин ()
	ПулСал
	Сальмозан
Препараты из дрожжей	Зимозан
	Нуклеинат натрия (препараты нуклеиновых кислот)
	Достим
Препараты из крови и молозива	Цельная кровь
	Лейкоцитарная плазма
	Сыворотка крови и молозива
	Иммуноглобулины
Препараты из кроветворно-лимфоидных органов	Т-активин
	Тимозин
	Тимолин
	Тимоптин
	Тимактид
	Тимостимулин
	Тимоген
	В-активин (миелопид)
	Тимогемин
Витамины	Лимфалин
	Витамин А
	Витамин С
	Витамин Е
	Витамин В ₁₂

Группы иммуностимуляторов	Название препаратов
Экстракты и лизаты бактерий	Уро-Ваксом (лиофилизированный лизат)
	Пицибанил (экстракт) (Япония)
	Крестин (грибной полисахарид) (Япония)
	Лентинан (грибной полисахарид) (Япония)
	Биостин (экстракт) (Европа)
	ИРС-19 (лизат восьми наиболее часто встречающихся бактериальных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей)
	Биостим (экстракт гликопротеинов из)
	Бронхо-Ваксом (лиофилизированный лизат бактерий)
	Имудон (лиофилизированная смесь сухих бактерий: (два типа),)
	Рибомунал (бактериальные рибосомы (включая рибосомы), титрованные до 70 % рибонуклеиновой кислоты)
Медиаторы иммунитета	Субреум (лиофилизированный лизат штаммов)
	Интерлейкины
	Лимфокины
	Интерфероны
	Иммунная РНК
	Фактор переноса
	Фактор некроза опухолей
Препараты растительного происхождения	Препараты из торфа БСТ-1, гумат натрия, оксидат торфа
	Фоспренил
	Экстракт элеутерококка
	Препараты из лимонника
	Препараты на основе хлорофиллипта
	Препараты из родиолы розовой
	Препараты из алоэ
	Экстракт лука репчатого
	Препараты на основе женьшеня
	Тонзилгон (корень алтея, цветки ромашки, трава тысячелистника, кора дуба)

Группы иммуностимуляторов	Название препаратов
Препараты животного происхождения	Антисептик-стимулятор Дорогова (АСД)
	Мастим
	Тканевые препараты по Филатову
	Змеинный яд
Пептидные биорегуляторы с иммуностропными свойствами (цитомедины)	Берлопентин (полипептид, полученный из клеток селезенки) (Европа)
	Спленин (полипептид, полученный из клеток селезенки)
	Кортексин (пептид, полученный из клеток коры головного мозга)
	Эпиталамин (пептид из эпителиальных тканей)
	Простатилен (пептид из клеток предстательной железы)
Дитоксины	Молграмостин (лейкомакс) – колониестимулирующий фактор
	Реаферон (рекомбинантный α -ИФН)
	Виферон (рекомбинантный 2α -ИФН)
	Бетаферон (рекомбинантный β -ИФН)
	Ребиф (рекомбинантный β -ИФН-1 α)
	Авонекс (рекомбинантный ИФН-1 α)
	Беталейкин (интерлейкин-1 β)
	Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2)
Продукты пчеловодства	Маточное молочко
	Прополис
	Мед
	Перга (пыльца)
	Пчелиный яд
Химические иммуностимуляторы	
Депонированные адъюванты	Соединения алюминия (алюмокалиевые квасцы, гидрат окиси алюминия)
	Неполный адъювант Фрейнда
	Эмульсигены
	Сапонин
Пиримидиновые производные	Пентоксил
	Метацил
Металлы и их соли	Магний
	Серебро
	Цинк
	Медь
	Селен
	Йод
	Кобальт
	Железо
	Тиосульфат натрия

Группы иммуностимуляторов	Название препаратов
Синтетические полиэлектролиты и полиаминокислоты	
Синтетические полинуклеотиды	Спиральные комплексы полиадениловой и полиуридиновой кислот
	Двуспиральные РНК
	Стерил тирозина гидрохлорид
	Полиоксидоний
Лекарственные препараты	Левамизол (2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо-(2,1-р)-тиазола гидрохлорид)
	Диуцифон (пара-пара-(2,4)-диксо-6-метилпири-мидинилсульфоаминодифе нилсульфон)
	Дибазол (бендазол 4-метил-5-оксиметилурацил)
	Пентоксил
	Метилурацил
	Изопринозин (изониплекс, Инозин, параацетобензоат)
	Тимоген (глутамилтриптофан)
	Иммунофан
	Ликопид (глюкозаминилмурамил-дипептид)
	Полудан
	Тилорон
Физические иммуностимуляторы	
Ультрафиолетовое облучение	
Ультразвук	
Магнитное поле	
Лазерное излучение	
Монохроматический поляризованный свет	
Электролазеропунктура	
Аэроионы	
Солнечное излучение	

В Республике Беларусь уделяется большое внимание разработке новых пробиотиков, пребиотиков, иммуномодуляторов и других биологически активных препаратов, организации их производства, а также внедрению их в промышленное животноводство.

Учеными РУП «Институт микробиологии НАН Беларуси», РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелеского НАН Беларуси», РУП «Научно-практический центр НАН Беларуси по животноводству», НП ООО «Бифико», НП ООО «Диалек», УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» и УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия» А. П. Курдеко, М. А. Гласкович, П. А. Красочко, А. А. Гласкович,

Е. А. Капитоновой, В. М. Голушко и др. разработаны различные биологически активные препараты: «Энтеробифидин», «Бактрил», «Аквагем», «Биофон», «Биофон АИЛ», «Силактим», «Лаксил», «Апистимулин-А», «ВитоЛАД», «Лактимет клеточный», «Лактимет бесклеточный», «Бифидофлорин жидкий», «Биофлор», «Бифидумбактерин сухой», «Биококтейль-НК», «Металакт», «Хитозан», «Вигозин», «Субтиллин», «Сублицин», «Диалакт», «Диалан», «Бионорм-Т», «Фосфолипный комплекс на основе переработки рапса» и др.

Названные препараты хорошо зарекомендовали себя при применении в научно-производственных опытах. Они показали высокую эффективность при индивидуальном и комплексном применении в профилактике желудочно-кишечных заболеваний, токсикозов и гиповитаминозов, а также в качестве стимуляторов роста сельскохозяйственных животных и птицы. Исследуемые биологически активные добавки позволяют повысить сохранность цыплят-бройлеров, среднюю живую массу, среднесуточный прирост, нормализуют обмен веществ у молодняка, сохраняют функциональное состояние печени, нормализуют кишечное пищеварение, активизируют факторы естественной резистентности и синтез иммуноглобулинов, предупреждают развитие у птицы токсической дистрофии печени.

Экономичность, доступность, удобство и простота применения этих биологически активных добавок, высокая биологическая активность позволяет рекомендовать их производству в качестве стимуляторов роста, повышающих защитные функции организма, эффективность использования питательных веществ кормов для производства и повышения качества мясной продукции.

4.2. Механизм действия иммуномодуляторов на иммунную систему животных

Иммуномодуляторы в настоящее время имеют довольно широкий диапазон использования и применения с целью активизации угнетенных звеньев иммунной системы при врожденных или приобретенных иммунодефицитах, стимулируют поствакцинальный иммунитет, как средство регуляции функции иммунной системы в норме и патологии.

Большое количество препаратов, обладающих иммуностимулирующим действием, выдвигает необходимость их систематизации и классификации. Наиболее удачной в настоящее время является попыт-

ка классификации иммуностимуляторов по их происхождению. При этом иммуностимуляторы делят на группы биологического и химического происхождения.

К биологическим иммуностимуляторам относятся бактерии или препараты бактериальной природы (анаэробные колинебактерии, вакцина БЦЖ, , бактериальные липополисахариды), дериваты дрожжей и грибов (зимозан, глюкан, ацетоксан), препараты растений (хлорофиллипт, экстракт элеутерококка, настойки женьшеня, лимонника, родиолы розовой и т. д.), продукты пчеловодства (препараты, изготовленные из прополиса, маточного молочка, пыльцы и перги), препараты животного происхождения (Т- и В-активины, тималин, тимоген, взвесь плаценты, АСД, тканевые препараты по Филатову и т. д.).

К химическим иммуностимуляторам относят депонированные адьюванты (соединения алюминия, магния, цинка, меди, серебра), неполный адьювант Фрейнда, искусственные полиэлектролиты, синтетические полинуклеотиды, нуклеинат натрия, левамизол, дибазол, тилорон.

Под активизацией иммунокомпетентных клеток подразумеваются изменения, быстро наступающие в них под влиянием внешнего сигнала (антигенов, митогенов, медиаторов). Объектом активизации могут быть все виды иммунокомпетентных клеток – субпопуляции лимфоцитов – Т-хелперы, Т-киллеры, В-хелперы, Т-супрессоры, Т-эффекторы, Т-усилители, В-хелперы, В-супрессоры, субпопуляции В-лимфоцитов – В₁, отвечающих за Т-независимые антигены без участия Т-хелперов, и В₂, отвечающие только за Т-зависимые антигены при участии Т-клеток.

В-хелперы оказывают помощь Т-лимфоцитам в инактивации перивитых несингенных стволовых клеток и способствуют активации Т-лимфоцитов митогенами. В-супрессоры подавляют пролиферацию В-лимфоцитов костного мозга, стволовых кроветворных клеток, Т- и В-лимфоцитов селезенки и лимфатических узлов.

Т-эффекторы – это клетки, которые осуществляют клеточные формы иммунного ответа (реакция гиперчувствительности замедленного

типа, отторжения трансплантата, противоопухолевый и противовирусный иммунитет).

Т-хелперы включают В-лимфоциты в пролиферацию и дифференцирование, обеспечивающее накопление соответствующего клона зрелых антителопродуцентов.

Т-усилители – разновидность Т-хелперов, у которых активность направлена на усиление функции Т-эффекторов, супрессоров и других клеток.

Т-супрессоры тормозят включение В-лимфоцитов в пролиферацию и дифференцирование и, следовательно, тормозят выработку антител различных классов, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, обеспечивают становление и поддержание иммунологической толерантности.

Активизация иммунокомпетентных клеток основана на разнообразии проявления. Это и выделение продуктов жизнедеятельности клеток во внешнюю среду (лектинов), изменение процента розеткообразующих клеток той или иной специфичности в популяции лимфоцитов крови.

иммунокомпетентных
клеток являются следующие:

- изменение размера клеток;
- включение различных индикаторных веществ и частиц;
- появление «складок» на клеточной поверхности.

Ранними признаками активации лимфоцитов является образование «пятен» или «шапочки» на клеточной мембране. При воздействии митогенов на Т-лимфоциты удавалось обнаружить образование «пятен» через 1–2 минуты контакта и «шапочки» – через 2–30 минут. Вслед за этим в пределах 15 минут происходит эндоцитоз иммунных комплексов.

Кроме того, начальная стадия активации характеризуется изменением электрических параметров лимфоцитов, которые могут быть определены в клеточной взвеси. Изменение электрических свойств мембраны лимфоцитов при активации связано с повышением ее проницаемости для ионов, возникновением некоторых биохимических процессов в мембране, изменениями в ее микроструктуре.

Макрофаги также в значительной степени подвержены активации. Активированными считают, в первую очередь, функционально измененные макрофаги, которые приобрели повышенную способность к

фагоцитозу, усиленную цитотоксичность относительно опухолевых или иных чужеродных клеток, повышенную способность образовывать медиаторы, в том числе интерлейкин-1.

Одним из самых ранних признаков активации макрофагов является «окислительный взрыв», сопровождающийся накоплением и выделением в среду активных форм кислорода – H_2O_2 , $\text{OH}^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$. Эта реакция развивается под влиянием различных активаторов – мурамилпептида, липополисахаридов, зимозана, иммунных. Среди ранних свойств активации макрофагов следует назвать также изменение электрических свойств клеток. Так, под воздействием суммы лимфокинов наблюдается гиперполяризация мембраны макрофагов с последующей деполяризацией, снижением поверхности заряда до 70–80 % от исходного уровня и восстановлением свойств мембраны через 2 часа. В макрофагах под воздействием активатора очень быстро происходят и некоторые биохимические (ферментативные) перестройки клеток. Например, быстрое, в течение 1 часа, повышение активности транскламиназы, аденилатциклазы.

Поздними признаками активации макрофагов является повышение уровня некоторых внутриклеточных ферментов – щелочной фосфодиэстеразы, кислой фосфатазы, бета-глюкоуронидазы. Кроме того, повышается уровень некоторых секретируемых ферментов – лизоцима, коллагеназы, эластазы. В активированных макрофагах снижается активность экто-5-нуклеотидазы.

Кроме воздействия на иммунокомпетентные клетки, иммуностимулирующие препараты воздействуют и на гуморальные факторы иммунитета. При этом усиливается биосинтез иммуноглобулинов, повышается бактерицидная, комплементарная и лизоцимная активность сыворотки крови, активизируется пропердиновая система крови. Многие иммуностимулирующие препараты являются индукторами интерферона.

Таким образом, иммуномодуляторы (иммуностимуляторы) оказывают на иммунную систему организма животных значительное влияние, особенно на клеточное звено, повышают активность иммунокомпетентных клеток, формируют устойчивость организма к воздействию инфекционных агентов.

4.3. Иммунные дефициты

Иммунологическая недостаточность – актуальная проблема иммунологии. Иммунный дефицит – не просто отсутствие или снижение иммунного ответа, это генетически обусловленная неспособность организма осуществлять то или иное звено иммунного реагирования (антителообразование, клеточный иммунитет).

Иммунные дефициты характеризуются тем, что иммунная система организма не способна реагировать полноценным иммунным ответом на различные антигены. Они проявляются снижением или полным отсутствием иммунного ответа вследствие нарушения одного или нескольких звеньев иммунной системы:

- нарушение (ослабление) функции тимуса;
- дефицит В-клеток и антител, дефекты стволовых клеток костного мозга;
- дефицит или нарушение функции Т-клеток;
- одновременный дефицит Т- и В-лимфоцитов и нарушение их функций;
- дефицит А-клеток (макрофагов);
- дефицит системы интерферона;
- дефицит системы комплемента;
- дефицит системы интерлейкинов;
- различные аллельные дефициты главной системы гистосовместимости.

Иммунодефициты могут быть **первичными (врожденными), возрастными, вторичными (приобретенными).**

Первичные иммунодефициты характеризуются дефектом одновременно клеточного и гуморального иммунитета (комбинированный иммунодефицит) либо только клеточного или гуморального иммунитета. Они возникают в результате генетических дефектов, а также в связи с неполноценным кормлением матерей в период беременности и встречаются у новорожденного молодняка. Эти животные нежизнеспособны и часто рождаются с признаками гипотрофии.

При комбинированном иммунодефиците отмечают агенезию (отсутствие) или гипоплазию (недоразвитие) тимуса, костного мозга, лимфоузлов, селезенки, лимфопению и низкое содержание иммуноглобулинов в крови. У больных животных отмечается задержка физического развития, у них развиваются пневмонии, гастроэнтериты, сепсис, обусловленные условно-патогенной инфекцией.

В настоящее время известно около 20 форм первичных иммунодефицитов, возникающих в связи с нарушением в системах Т- или В-клеток или в обеих системах, а также в системах других лимфоидных клеток.

Первичные иммунодефициты классифицируются в зависимости от вида нарушенных иммунных функций (дефицит макрофагов, лимфоцитов, антителосинтезирующих клеток, гранулоцитов). Все эти нарушения относятся к клеточной форме иммунодефицита. Наиболее предрасположены к болезням инфекционной этиологии животные с дефицитом Т-лимфоцитов.

Для иммунодефицита с дефектом клеточного иммунитета характерны агенезия и гипоплазия тимуса и тимусозависимых зон в лимфоузлах и селезенке. В крови и органах иммунной системы животных отсутствуют Т-лимфоциты, содержание иммуноглобулинов в крови нормальное. Больные животные обычно погибают от инфекционных болезней.

Иммунодефицит с дефектом гуморального иммунитета сопровождается потерей способности иммунной системы к синтезу иммуноглобулинов. Морфологически определяется отсутствием В-зависимых зон и плазматических клеток в селезенке и лимфатических узлах.

У таких больных отмечается очень низкий уровень иммуноглобулинов G, A, M, часто отсутствуют антитела, Т- и В-лимфоциты, и они очень восприимчивы к различным, даже слабовирулентным микроорганизмам.

1. Полный анализ крови с подсчетом общего количества лимфоцитов и отдельно Т- и В-клеток, а также тромбоцитов.
2. Определение качественного и количественного соотношения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови.
3. Определение митогенного эффекта фитогемаггутина на лимфоциты или эффекта бласттрансформации лимфоцитов (их отсутствие или слабое проявление свидетельствует о дефиците Т-лимфоцитов).
4. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов и активности системы комплемента.
5. Другие тесты для определения иммунного статуса организма.

При отсутствии тимуса у больных животных и людей развиваются тяжелые бактериальные инфекции с поражением легких и желудочно-кишечного тракта.

Возрастные иммунодефициты наблюдаются у молодых и старых организмов. У молодых чаще всего встречается дефицит гуморального иммунитета в результате недостаточной морфофункциональной зрелости иммунной системы в период новорожденности, на 2–3-й неделе жизни. У таких особей в крови отмечается недостаток иммуноглобулинов и В-лимфоцитов, слабая фагоцитарная активность микро- и макрофагов. В лимфатических узлах и селезенке мало вторичных лимфоидных фолликулов с крупными реактивными центрами и плазматических клеток. У животных возникают гастроэнтериты и бронхопневмонии, обусловленные условно-патогенной микрофлорой. Дефицит гуморального иммунитета в период новорожденности компенсируется полноценным молозивом матери, а в более позднее время – полноценным кормлением и хорошими условиями содержания молодняка.

У старых животных и человека иммунодефицит обусловлен возрастной инволюцией тимуса, уменьшением в лимфатических узлах и селезенке количества Т-лимфоцитов, поэтому часто возникают опухоли.

Вторичные иммунодефициты (приобретенные) возникают в связи с болезнью или в результате лечения иммунодепрессантами. Развитие вторичной иммунной недостаточности наблюдается при заразных и незаразных болезнях, злокачественных опухолях, длительном воздействии лекарственных средств (иммунодепрессантов, гормонов, антибиотиков, цитостатиков, сульфаниламидов, нитрофуранов и др.), неполноценном кормлении, тяжелых заболеваниях органов пищеварения, выделения, дыхания, кожи, неудовлетворительных условиях содержания, стрессах, радиоактивном облучении, обширной хирургической травме, лейкозах, опухолях, многих инвазиях и инфекциях.

Происходит потеря, перерасход защитных факторов, и возникают структурно-функциональные изменения в иммунной системе. Способствует развитию иммунной недостаточности дефицит в рационах белков, незаменимых аминокислот, витаминов А, Е, С и группы В, микроэлементов: железа, меди, кобальта, цинка, селена, йода и др.

Вторичные иммунодефициты обычно сопровождаются нарушением клеточного и гуморального иммунитета, т. е. являются комбинированными. Они проявляются акцидентальной инволюцией тимуса, делимфатизацией (опустошением) лимфатических узлов и селезенки, резким уменьшением количества лимфоцитов в крови. Несколько слабее страдает система макро- и микрофагов. Вторичные иммунодефициты, в

отличие от первичных, при ликвидации основного заболевания могут полностью проходить.

В тех случаях, когда иммунная недостаточность обусловлена поражением иммунной системы, особенно ее центральных органов (костного мозга и тимуса), приобретенный иммунный дефицит бывает стойким. Этот иммунный дефицит может возникнуть в любом звене системы иммунитета: Т- и В-лимфоцитарном, макро- и микрофагальном и комплементном. Он может касаться как общего, так и местного иммунитета. У животных с иммунными дефицитами как осложнения отмечаются морфологические изменения, характерные для желудочно-кишечных, респираторных, септических и кожных болезней.

Диагноз на иммунные дефициты ставится комплексно и основан на тщательном анализе анамнестических и клинических данных, патоморфологических, цитологических и иммунологических изменений в тимусе, костном мозге, лимфоузлах, селезенке, лимфоидной ткани органов пищеварения, дыхания и крови.

Общим клиническим проявлением всех иммунных дефицитов являются частые рецидивирующие инфекции, обусловленные условно-патогенной и патогенной микрофлорой, которые проявляются желудочно-кишечным, респираторным, кожным и септическим синдромом, а также высокая предрасположенность к аутоиммунным болезням и новообразованиям. При этом следует учитывать, что при недостаточности гуморального иммунитета и фагоцитарной системы наиболее часто отмечаются токсикозы и бактериальные инфекции, а при дефектах клеточного иммунитета – заболевания вирусной и грибковой этиологии.

Исследованиями установлено, что у цыплят критические иммунологические периоды связаны с расходом трансовариальных факторов защиты и недостаточной активностью защитных факторов собственной иммунной системы.

Первый из них отмечают на **3–5-й день** жизни: в крови снижается содержание лейкоцитов $((25,3 \pm 3,38) \cdot 10^9/\text{л})$ и лимфоцитов $((13,2 \pm 2,94) \cdot 10^9/\text{л})$ за счет Т-лимфоцитов $((8,2 \pm 1,7) \cdot 10^9/\text{л})$, одновременно уменьшается количество иммуноглобулинов. Этот иммунный дефицит связывают с повышенным расходом защитных факторов, полученных из яйца, под влиянием интенсивного антигенного воздействия в новых условиях жизни.

Наиболее выраженный **второй** иммунологический спад отмечают в **12–28-дневном возрасте**. Развитие его начинается с уменьшения в

сыворотке крови иммуноглобулинов ($(4,4 \pm 0,43)$ г/л), особенно IgM ($(0,4 \pm 0,02)$ г/л), затем IgG ($(2,1 \pm 0,02)$ г/л) и в меньшей степени IgA ($(1,8 \pm 0,32)$ г/л). На первом этапе гуморальная иммунная недостаточность компенсируется усилением клеточных факторов защиты, что проявляется увеличением в крови количества лейкоцитов, тимусных лимфоцитов и фагоцитарной активности псевдоэозинофилов. На 21-й день жизни у цыплят отмечают низкий уровень гуморальных и начало снижения клеточных факторов защиты. Иммунологический дефицит сохраняется до 4-недельного возраста. В это время в содержимом кишечника уменьшается количество лакто- и бифидобактерий. В последующем у цыплят повышается уровень IgA, IgG, IgM, а также уровень лейкоцитов за счет лимфоцитов тимусного и костно-мозгового происхождения.

Нередко выраженный **третий** спад иммунологической защиты наблюдается **к концу 2-го месяца** жизни: происходит уменьшение содержания иммуноглобулинов и лизоцимной активности сыворотки крови. Возможно, этот иммунный дефицит связан с быстрым ростом и линькой птицы.

В период развития возрастных иммунных дефицитов у цыплят чаще всего регистрируют желудочно-кишечные болезни и гиповитаминозы. У больных птиц происходит дальнейшее снижение иммунологических показателей, связанное с повышенным расходом и выбросом с пометом лейкоцитов и иммуноглобулинов, что приводит к развитию приобретенного иммунодефицита. Кроме того, в сыворотке крови у них достоверно возрастают титры аутоантител к антигенам органов пищеварения.

Поиски методов лечения первичных (врожденных) иммунодефицитов привели к рождению нового научно-практического направления под названием иммунная инженерия. Разработанная ею операция пересадки тимуса вместе с грудиной, содержащих красный костный мозг, взятых от эмбрионов поздних стадий, приводит к восстановлению всех звеньев иммунной системы и излечению от иммунодефицита.

На фоне возрастных и вторичных иммунодефицитов у человека и животных лекарственные препараты нередко оказываются неэффективными, а вакцинация не обеспечивает формирования напряженного иммунитета против заразных болезней. В настоящее время ведется активное изучение иммуностимуляторов белковой и химической природы. Получены иммуностимуляторы из тимуса, бursy Фабриция,

крови и костного мозга: Т-активин, тимоген, тимопоэтин, В-активин и др.

Иммуностимуляторы снимают иммунодепрессию, активизируют фагоцитоз микро- и макрофагами, функцию Т- и В-лимфоцитов, тем самым стимулируют иммуногенез при вакцинациях и болезнях различной этиологии (заразных и незаразных).

С помощью иммуностимуляторов и иммунодепрессантов осуществляется коррекция иммунной системы, т. е. воздействие на нее для стимуляции или угнетения определенных иммунных реакций, для исправления «ошибок» иммунной системы, т. е. лечения ее «поломок».

4.4. Иммуностимуляция

В процессе эволюции выживали только те живые организмы, которые умели защищать постоянство своей внутренней среды и не допускать проникновения в нее чужеродных клеток или перерождения собственных. Система защиты организма совершенствовалась, и в настоящее время специализированную защитную систему предлагают назвать иммунной. Например, иммунная система млекопитающих представляет собой совокупность всех лимфоидных клеток организма, их лимфоидных органов, тесно связанных в своих функциях с более древней системой неспецифической защиты.

В настоящее время многими исследователями доказано, что иммунологическая недостаточность, или, согласно международной терминологии, иммунодефицитное состояние (ИДС) организма, т. е. неспособность иммунной системы осуществлять то или иное звено иммунного ответа, встречается и в птицеводстве.

Необходимость изучения проблем иммуностимуляции в ветеринарии объясняется тем, что при современной системе ведения животноводства животные нередко находятся в состоянии низкого иммунного статуса и неустойчивы к различного рода заболеваниям, вследствие чего у них существенно снижается продуктивность. Известно немало случаев появления вторичных иммунодефицитов из-за неполноценного белкового, витаминного и минерального питания животных.

Весьма интересным является аспект регулирования иммунного ответа в ранний постнатальный период. Умелое управление системой иммунитета дает в животноводстве большой экономический эффект. В настоящее время иммуностимуляторы определяют как фактор, который путем избирательного действия на отдельные этапы иммунного

ответа вызывает активизацию процессов связывания и отработки антигенного материала, созревания иммунокомпетентных клеток, усиления их функциональных свойств, а также различных регуляторных механизмов (гормонального и медиаторного).

Вещества, усиливающие иммунологические реакции, называют адьювантами (от лат. — помогающий, полезный).

Их делят на три группы.

В первую группу веществ неорганической природы, стимулирующих иммуногенез, входят минеральные коллоиды (гидрат окиси алюминия, фосфат геля алюминия, фосфат кальция), растворимые соединения (алюмокалиевые квасцы, хлористый кальций, бензол) и кристаллоиды (кварцевый порошок, активированный уголь).

Вторая группа веществ органической природы включает белки и нуклеиновые кислоты (протамины, желатин, РНК, липиды), животные и растительные масла (ланолин, агар-агар, сапонин, глицерин, танин) и липополисахаридные комплексы, к которым относятся антигены бактерий.

В третью группу вошли бактериальные клетки, гной, экстракт лейкоцитов, полный адьювант Фрейнда, сок латекса и др. В последние годы к этим группам иммуностимуляторов прибавилось большое число препаратов синтетического происхождения.

Механизм действия иммуностимуляторов заключается в сорбции антигена частицами адьюванта и в воспалительной реакции, депонировании антигена, неспецифической стимуляции макрофагов. Считается, что чем больше инокулируемый антиген по химическому строению отличается от антигенов микроорганизма, тем ярче выражен иммунный ответ на антиген со стороны последнего.

Из других иммуностимуляторов следует выделить такие препараты, как фрагменты иммуноглобулинов (Fab-фрагмент IgG), гормоны (тимозин, тимопэтин, трийодтиронин, тироксин), медиаторы клеток, участвующих в иммунологических реакциях (монокини).

Помимо клинических стимуляторов, необходимо отметить действие на иммунную систему физических факторов (инфракрасное, ультрафиолетовое облучение, радиация, ультразвук, гипертермия, магнитное поле).

Этот вопрос изучен недостаточно, но установлено, что для физических факторов иммуностимуляции характерно применение их в строго детерминированных пределах, и даже незначительное изменение параметров может привести к противоположным результатам.

4.5. Характеристика и использование иммуномодуляторов в медицине, сельском хозяйстве и ветеринарии

Вопрос иммунокоррекции при заболеваниях животных и птиц, а также стимуляции поствакцинального иммунитета играет важную роль в системе ветеринарных мероприятий. Особое значение принадлежит при этом препаратам, целенаправленно воздействующим на отдельные звенья иммунной системы, – иммуномодуляторам.

– это вещества, способные направленно воздействовать на иммунную систему и нарушения ее равновесия, приводить к норме измененные иммунобиологические параметры. Иммуномодуляторы в зависимости от дозы, срока введения и состояния иммунной системы могут оказывать как стимулирующий, так и супрессивный эффект.

Применяют иммуномодуляторы-стимуляторы для животных с различными целями – как для повышения ответа поствакцинального иммунитета, так и для восстановления подавленной функции иммунной системы при заболеваниях, сопровождающихся нарушением иммунологического статуса.

4.5.1. Основные принципы иммунокоррекции в клинической ветеринарной медицине

Синдром вторичной иммунологической недостаточности, сопровождающийся, как правило, обратимыми нарушениями функционирования иммунной системы, ее адаптивных механизмов и других функций, значительно осложняет течение любых заболеваний. Нарушение нормального функционирования иммунной системы не только определяет более тяжелое затяжное течение любых болезней, но и способствует генерализации воспалительных процессов, развитию осложнений, снижению или отсутствию клинического эффекта от базисной терапии, увеличению летальности. Очевидно, что оптимальный клинический эффект может быть достигнут только при наличии синергизма в действии защитных сил организма и лекарственных средств. В связи с этим в настоящее время резко возрос интерес к препаратам, воздействующим на иммунитет.

Иммунотропные лекарственные препараты – это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (селективным) действием на иммунную систему.

Различают три основные группы иммуностропных лекарственных препаратов: **иммуномодуляторы**, **иммуностимуляторы** и **иммунодепрессанты**.

Иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Следовательно, иммунологический эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунитета больного. Эти лекарственные средства снижают повышенные и повышают сниженные показатели иммунитета.

В соответствии с названием **иммуностимуляторы** – это такие лекарственные препараты, которые преимущественно усиливают иммунитет, доводя сниженные показатели до их нормальных значений.

Иммунодепрессанты – это лекарственные препараты, подавляющие иммунный ответ.

Применение иммуностропных веществ в ветеринарии преследует следующие цели:

- восстановление подавленной функции иммунной системы при иммунодефицитных состояниях незаразной этиологии или при аутоиммунных заболеваниях, повышение степени защиты организма против развития инфекционного заболевания;
- потенцирование действия других фармакологических веществ, оказывающих влияние на иммунную систему;
- многократное повышение титра антител в сыворотке крови животных с целью приготовления из нее иммунных сывороток или иммунных глобулинов для лечения и профилактики инфекционных болезней или получения диагностических и стандартных препаратов.

Перечень иммуностропных препаратов в настоящее время достаточно велик и с каждым годом продолжает расширяться, однако их классификация и механизм действия вызывают некоторые дискуссии. Так, Э. Н. Шляхов, В. Ф. Кику предложили разделить иммуностимуляторы по их происхождению на две группы: биологические и химические стимуляторы.

Согласно классификации Р. J. Grob, А. Fontana, иммуностимуляторы делятся на три группы: биологического, микробного и синтетического происхождения.

А. А. Сохин все иммуностимуляторы делит по принципу их происхождения на пять групп: стимуляторы животного происхождения, микробного, растительного, синтетического и смешанного (стимуляторы из крови и тканей человека).

Л. В. Ковальчук и А. Н. Чередеев в развитии методов иммунокоррекции выделяют следующие направления:

иммунная инженерия (трансплантация органов и тканей иммунной системы: костного мозга, клеток иммунной системы, тимуса; введение гамма-глобулинов, иммуноглобулинов отдельных классов; сорбционные методы, гемосорбция, аффинная сорбция, иммуносорбция);

- **коррекция гормонами и медиаторами иммунной системы** (тимические гормональные факторы, миелопептиды, цитокины типа интерферона, факторы переноса интерлейкинов);

- **фармакологическая коррекция** (вакцины, эндотоксины, синтетические препараты левамизол, диуцифон полианионы и др.).

Ю. Н. Федоров и О. А. Верховский иммуномодуляторы подразделяют на следующие группы: **физиологические вещества** (например, цитокины), препараты, полученные **из микробов** (например, вакцина БЦЖ), и **синтетические**.

В. И. Соколов с соавторами предлагают следующую классификацию иммуномодуляторов.

1. Иммуносупрессоры:

- антиаллергические средства;
- трансплантационные средства;
- противоопухолевые средства.

2. Имностимуляторы:

- синтетические средства;
- средства микробного происхождения;
- препараты из тканей животных;
- растительные средства;
- препараты разных групп.

3. Препараты двойного действия:

- интерферон;
- цитомедины;
- интерлейкины;
- анандин;
- циклоферон;
- витурил.

Довольно подробная классификация иммуотропных лекарственных препаратов разработана В. В. Климовым с соавторами.

По происхождению.

1. Микробные продукты и вакцины (пирогенал, продигиозан, бронхомунал, рибомунил, солкоуравак, солкотриховак и др.).

2. Продукты и экстракты иммунных органов:

- иммуноцитомедины (тактивин, миелопид, спленин, суперлимф и др.);

- иммуноцитокнины (лейкинферон и др.);

- иммуноглобулины (пентаглобин, интраглобин, октагам и др.).

3. Растительные продукты (элеутерококк, эхинацин и др.).

4. Продукты низших животных (деринат).

5. Синтетические (диуцифон, тимоген, иммунофан и др.).

6. Рекомбинантные (реаферон, ронколейкин, неупоген и др.).

По направленности действия.

1. Иммуностимуляторы.

2. Иммунодепрессанты (стероидные гормоны, цитостатики, циклоспорин, тимопептин, инфликсимаб).

По преимущественному воздействию на иммунную систему.

1. Препараты, преимущественно воздействующие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность Т-лимфоцитов.

2. Препараты, преимущественно влияющие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность В-лимфоцитов.

3. Препараты, оказывающие преимущественное действие на нейтрофильно-макрофагальную фагоцитарную активность, на показатели врожденного иммунитета.

4. Препараты, имеющие преимущественное влияние на межклеточную кооперацию. В последние годы это наиболее перспективное направление терапии через цитокиновую сеть, так как причины развития многих иммунодефицитов связывают с дисбалансом противовоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF α , IFN γ).

Разнообразие веществ со сходной иммуностимулирующей активностью, химическая структура которых часто не имеет ничего общего, затрудняет изучение механизма их действия. Трудно предположить, что у сотен известных стимуляторов иммунного ответа есть сотни различных механизмов действия. Полагают, что в основе механизма стимулирующего действия иммуностропных средств заложен эффект неспецифической защиты (фагоцитоз, комплемент, продукция лизоцима, образование интерферона, а также макрофаги, Т- и В-лимфоциты).

В проблеме иммунокоррекции у животных имеется много нерешенных вопросов, главный из которых состоит в диагностике им-

мунодефицитных состояний и обоснованности применения препаратов с иммуностимулирующей активностью. Появление в арсенале ветеринарных специалистов иммуностимулирующих препаратов открывает принципиально новые возможности коррекции у животных иммунодефицитных состояний различного генеза, повышает эффективность традиционной терапии и профилактики болезней.

Использование лекарств имеет свои особенности и не всегда вписывается в общие принципы классической фармакологии. Требования к фармакологическим средствам защиты здоровья животных и оптимизации их продуктивности наряду с высокой активностью предусматривают отсутствие:

- способности препарата изменять биохимический состав животноводческой продукции;
- остатков самого препарата и его метаболитов в продуктах животноводства;
- способности накапливаться во внешней среде, что может быть экологически опасным.

Среди обширного арсенала ветеринарных лекарственных препаратов этим требованиям отвечает едва ли половина. Из множества лекарственных средств, обладающих иммуностимулирующим действием, в последние годы все большее внимание исследователей привлекают препараты природного происхождения. Большинство из них имеет ряд преимуществ перед синтетическими препаратами: многоплановость влияния на организм, иммуномодулирующее действие, низкая токсичность, активация функций нервной и эндокринной систем, стимуляция процессов регенерации, ослабление действия стресс-факторов, повышение иммунного ответа при вакцинации, снижение кратности применения химиотерапевтических средств и повышение их лечебного действия. Кроме того, многие иммуностимуляторы природного происхождения обладают выраженным ростостимулирующим действием.

Суммируя результаты наших экспериментальных данных и сведения других исследователей, можно выделить ключевые моменты и основные показания для назначения иммуномодуляторов животным. Применению иммунокорректирующих средств должно предшествовать тщательное клинико-иммунологическое обследование животных, оценка форм проявления иммунологического дисбаланса, выявление преобладающих причин изменений в изученных звеньях иммунного гомеостаза.

Назначение иммуностимуляторов следует проводить под контролем иммунологических показателей с предварительной оценкой чувствительности к ним иммунокомпетентных клеток в тестах.

В случае, когда это невозможно, следует ориентироваться на известный механизм действия препарата. Выбор времени введения иммуномодулирующих средств должен обеспечить максимальную защиту в критические периоды жизни животных, например, при профилактике стресс-факторов.

Кроме того, хорошие результаты получены при применении иммунофармакологических препаратов животным в последний период беременности. При этом полученный приплод обладает повышенной жизнеспособностью, резко снижается отход молодняка.

Используемые иммуномодулирующие препараты необходимо применять со средствами этиотропной симптоматической, патогенетической терапии и увязывать с технологическим процессом в животноводстве.

Иммуномодуляторы не должны снижать качество продукции животноводства. При проведении иммунокоррекции учитывают иммунотропное действие традиционных лекарственных средств. Следует подбирать комбинации стимуляторов иммунитета, обеспечивающие синергидный эффект.

Длительное и необоснованное применение иммуностимуляторов в завышенных дозах может вызвать различные аутоиммунные процессы в организме.

Фармакологическая коррекция иммунодефицитных состояний является важной составной частью в комплексном лечении и профилактике многих болезней у животных и сельскохозяйственной птицы.

4.5.2. Иммунокоррекция в медицине

Сейчас, пожалуй, не встретишь человека, который бы не знал, что в преодолении болезней решающую роль играет иммунная система. Реклама различных иммуностимуляторов настойчиво рекомендует всем укреплять иммунитет. Действительно, активность защитных сил человека заметно снизилась за последнее столетие. Но далеко не всем известно, что именно высокая активность иммунной системы может приводить к тяжелым последствиям при инфекционном заболевании, поскольку вместе с вирусами уничтожаются и клетки организма. Таковы парадоксы иммунитета. Несмотря на опасности, связанные с высо-

кой активностью иммунной системы, именно она обеспечивает выживаемость человека в мире, населенном огромным количеством микроорганизмов. Имеющие разные размеры и формы, наделенные различными разрушительными способностями, они готовы использовать организм человека для размножения своих «паразитических генов». Никакие новейшие, мощнейшие антимикробные препараты не способны подавить инфекцию, если поражена иммунная система. Самый яркий пример тому – СПИД, при котором из-за иммунодефицита любая инфекция становится смертельно опасной.

Задача иммунологии – разработать приемы и средства, способные увеличить активность иммунной системы и в то же время свести к минимуму их повреждающее действие.

Следует отметить, что невосприимчивость к инфекции обеспечивается не только иммунной системой. Патогенным микробам приходится преодолевать не одну линию обороны.

Организм защищают:

- кожа, которая, оставаясь неповрежденной, непроницаема для большинства возбудителей болезней;
- слизистые, с поверхности которых микроорганизмы можно быстро удалить;
- жидкости, выделяемые организмом (пот, слюна, слезы, желудочный сок и т. п.), которые содержат вещества, уничтожающие микроорганизмы (кислота в желудочном соке, лизоцим в слюне и слезах, молочная кислота в поте и секрете сальных желез);
- нормальная микрофлора толстого кишечника, влагалища, кожи, угнетающая рост патогенных микроорганизмов.

Это первая линия обороны. Прорвав ее, микробы сталкиваются со второй линией обороны – клетками-пожирателями (фагоцитами-лейкоцитами), которые захватывают микроб и переваривают его. Если прорвана и вторая линия обороны, в дело вступает главная система защиты организма – иммунная.

Если поражена иммунная система, то человек много и часто болеет самыми различными инфекционными заболеваниями. Он становится уязвимым даже для тех микроорганизмов, которые совершенно не опасны для людей с нормальной иммунной системой. И наоборот, если иммунная система в порядке, то даже при контакте с патогенными микробами человек не заболевает.

К причинам снижения активности иммунной системы в современном мире в первую очередь относятся изменение условий естест-

венного отбора, ухудшение экологии, неразумное применение антибиотиков. Следовательно, иммунитет и впредь будет снижаться. Это, в свою очередь, потребует все более мощных антибиотиков, все более строгих гигиенических мер, что вновь понизит эффективность иммунной системы и т. д.

Появилась острая необходимость найти действенные меры, способные смягчить удар, который цивилизация наносит иммунитету человека.

Очень важен период становления иммунной системы. Его переживает каждый человек в грудном возрасте, когда происходит переход от пассивного иммунитета (обеспечиваемого в основном антителами, полученными от матери) к иммунитету активному.

Грудное вскармливание играет в этом процессе очень важную роль. Дело в том, что в женском молоке, помимо антител, способных нейтрализовать многие бактерии и вирусы, содержатся клетки иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), выделяющие биологически активные вещества. Именно они и способствуют становлению иммунной и кроветворной систем ребенка.

В прежние времена функциональная активность этих клеток поддерживалась вследствие попадания в организм матери большого количества патогенных и условно-патогенных микробов. В наши дни в связи с развитием гигиенических навыков этот путь активизации иммунной системы ребенка практически утрачен. Восстановить его можно с помощью иммуностимуляторов, представляющих собой продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, лишенные токсичности. Прием таких препаратов имитирует поступление микробных антигенов и достаточно эффективно стимулирует клетки иммунной системы. Повышая таким образом иммунитет матери в период грудного вскармливания ребенка, можно опосредованно, через молоко, стимулировать и развитие иммунной системы ребенка. В последнее время такие иммуностимуляторы уже разработаны, но пока еще, к сожалению, рано говорить о практическом применении этого метода.

Более распространено использование иммуностимуляторов для регуляции иммунного ответа в тех случаях, когда применяются антибиотики. Правда, пока нет единых принципов иммунокорректирующей терапии. А бесконтрольное применение иммуностимуляторов, так же как и неоправданное применение антибиотиков, может иметь непредсказуемые последствия. В идеале иммунокорректирующую терапию

должен назначать врач-иммунолог вместе с лечащим врачом на основании клинико-иммунологического обследования.

При лечении острого воспалительного процесса антибиотиками не всегда необходима стимуляция иммунитета. Ведь болеют и люди с нормальной иммунной системой, и хотя применение антибиотиков снижает иммунный ответ, в этом случае он остается адекватным количеству микроорганизмов, вызвавших патологический процесс. Использование иммуностимулирующей терапии в этих случаях совершенно не оправдано и может принести вред. А вот после завершения воспалительного процесса, в период выздоровления, необходимо применять препараты, способствующие восстановлению иммунной системы. Это особые комплексы витаминов, адаптогенов, мягкие иммуностимуляторы растительного происхождения. При обнаружении дисбактериоза, связанного с приемом антибиотиков, полезны препараты, способствующие восстановлению микрофлоры кишечника, которые одновременно стимулируют иммунитет.

Однако в целом ряде ситуаций врач-иммунолог может назначить иммуностимулирующую терапию и в процессе заболевания. Прежде всего, при вялотекущих и хронических воспалительных процессах. Кроме того, при заболеваниях, вызванных условно-патогенной микрофлорой, т. е. в тех случаях, когда имеются свидетельства недостаточной эффективности иммунной системы. При лечении некоторых заболеваний применение иммуностимуляторов просто необходимо. Например, при плазмодиазе, герпесе половых органов, молочнице, папилломатозе.

Особого подхода требуют так называемые транзиторные (проходящие) иммунодефициты. Они могут проявляться у людей с абсолютно здоровой иммунной системой под воздействием различных обстоятельств (стресс, сезонные изменения погоды, переохлаждение, пребывание в экологически неблагоприятной зоне). Обычно иммунодефицит такого рода быстро проходит и не требует лекарственной терапии. Но это состояние может затянуться и способствовать развитию тяжелых болезней. Чтобы не допустить этого, необходимо не только придерживаться общих оздоровительных мер (прогулки на свежем воздухе, закаливание), но и прибегать к помощи мягких природных иммуностимуляторов.

4.6. Иммуностимуляторы в ветеринарной практике: применение и противоречия

Иммуномодуляторы (ИМД) начали входить в ветеринарную практику примерно 20 лет назад, причем преимущественно в нашей стране. И уже в этом кроется противоречие. Дело в том, что на Западе (во Франции, США и др.), где были впервые начаты исследования препаратов с иммуномодулирующей активностью (их последовательно называли иммуномодификаторами, иммуностимуляторами, неспецифическими модуляторами иммунологической реактивности, иммунокорректорами и т. д., пока, в конце концов, не утвердился термин «иммуномодулятор»), в итоге на широкое применение ИМД так и не решились.

Одним из немногих исключений стала разве что вакцина BCG. Напротив, в странах постсоветского пространства ИМД используют практически без ограничений. Это, конечно, две крайности. Причин настороженного отношения к ИМД в западных странах несколько. В первую очередь, оно связано с побочными реакциями, возникавшими после применения ряда обезболивающих средств и препаратов для поддержки иммунной системы. В результате некоторым компаниям-производителям пришлось столкнуться с внушительными исками. Умудренные горьким опытом врачи в дальнейшем без серьезного изучения иммунологического статуса и получения развернутой иммунограммы назначать ИМД уже не решались, а на исследования и анализы уходило драгоценное время. Итог: в США и Западной Европе большинство ИМД теперь назначают не как лечебные препараты, а как биологически активные добавки (БАДы).

В Беларуси ситуация полностью противоположная – на нашем рынке позиционируется огромное количество ИМД. Во многом это своеобразная дань моде, поскольку стоит только появиться новому ИМД, на «раскрутку» которого тратятся неимоверные средства, и отдельные врачи начинают назначать его едва ли не при любой патологии. При этом, как правило, не учитывают, что под видом иммуномодулятора нередко фигурируют обычные пищевые добавки, а также сомнительные по своей эффективности природные продукты, нередко вовсе не обладающие иммуномодулирующей активностью. Порой, например, свойства ИМД незаслуженно приписывают обычным белково-витаминным смесям или, например, гуминовым и иным кислотам, которым более свойственна антиоксидантная активность. Особен-

но грешат этим некоторые зарубежные производители, вытесняя таким образом с белорусского рынка добротные, проверенные временем отечественные препараты. Раскрученные недобросовестными рекламоделами отдельные БАДы позиционируются на ветеринарном фармацевтическом рынке как лечебные средства, хотя порой даже не проходили контролируемые испытания.

Учитывая очевидную небезопасность данной ситуации, одна из насущных задач отечественной ветеринарии состоит в том, чтобы повышать число грамотных специалистов, которые должны не только разбираться в ИМД и корректно их назначать, но и проводить «ликбез» среди практикующих ветеринарных врачей о пользе или, наоборот, вреде, который могут нанести ИМД при некорректном применении. Ведь известно немало случаев, когда назначение ИМД вслепую, без изучения иммунологического статуса и точек приложения в иммунной системе приводило к обострению заболевания или, например, при герпесе, – к учащению рецидивов. К такому же итогу закономерно приводит назначение под видом ИМД некоторых разрекламированных БАДов. А ведь настоящие ИМД – это совсем другая группа препаратов, которые непосредственно воздействуют на вполне определенные звенья иммунной системы.

Что же такое ИМД?

Это лекарственные средства различного происхождения, оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния. В настоящее время ИМД называют вещества, способные позитивно или негативно модулировать иммунореактивность организма и повышать его естественную резистентность – способность противостоять той или иной инфекции или инвазии.

Изменение иммунореактивности в ответ на введение ИМД зависит от множества факторов (химическая структура иммуномодулятора, доза, способ и схема введения, состояние организма и т. д.). К сожалению, не все врачи понимают, что практически любой ИМД имеет предельно допустимую дозу, превысив которую, можно вместо ожидаемой стимуляции иммунного ответа получить иммуносупрессию.

Важно также знать, на какое звено в системе иммунитета направлено действие ИМД и какой препарат нужно использовать при лечении конкретной патологии. Показанием для применения ИМД служит любая иммунологическая недостаточность, вызванная острой или хрониче-

ческой инфекцией, стрессом, антибиотико- или медикаментозной терапией, антигельминтиками и т. д.

Поскольку инфекционные заболевания практически всегда сопровождаются иммуносупрессией, актуальным представляется научно обоснованный подход к выбору тех ИМД, которые способны повышать естественную резистентность организма за счет стимуляции функциональной активности фагоцитирующих и антигенпрезентирующих клеток, выработки антител, усиления цитотоксической активности лимфоцитов и естественных киллерных клеток, индукции синтеза интерферона и других цитокинов.

Иммуномодуляторы можно применять при лечении иммунодефицитных состояний, вызванных бактериальными и вирусными инфекциями, паразитарными инвазиями, а также для профилактики инфекционных заболеваний. При этом следует учитывать, что некоторым ИМД также присущи антивирусные, адаптогенные, детоксицирующие и антиоксидантные свойства.

Иммуномодуляторы классифицируют в зависимости от их состава, происхождения (например, экзогенные и эндогенные, природные, синтетические, комплексные и т. д.), мишеней приложения и механизма действия.

Это препараты природного происхождения – гамапрен (мореприпилфосфат), достим, нуклеинат натрия (чаще – в составе гамавита), риботан, сальмозан и фоспренил; синтетические – анандин, галавет, гликопин, иммунофан, камедон, максидин и ронколейкин; комплексные – гамавит, мастим-OL и кинорон.

4.6.1. Применение иммуномодуляторов при вирусных инфекциях

Поскольку вирусные инфекции практически всегда сопровождаются иммуносупрессией, актуальны поиск и применение тех ИМД, которые способны не только повышать естественную резистентность организма, но и оказывать прямой противовирусный эффект. Такие препараты, как фоспренил и гамапрен, сочетающие в себе свойства иммуномодулятора и антивирусного средства, можно рекомендовать для лечения и профилактики вирусных инфекций, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием.

Благоприятный исход любой вирусной инфекции непосредственно зависит от ранней стимуляции синтеза цитокинов, обеспечивающих

формирование как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Так, в течение первых 2 суток клинически выраженного заболевания показано применение ИМД, стимулирующих продукцию интерферона (ИФН), а также способных восстановить подавленные вирусами ранние цитокиновые реакции.

Наоборот, на поздних стадиях вирусного заболевания избыточная стимуляция цитокинов может привести к развитию целого ряда иммунопатологических реакций и значительно ухудшить состояние организма, и даже вызвать шок и смерть. В таких случаях наиболее эффективно применение препаратов, непосредственно воздействующих на размножение вирусов в клетках-мишенях (например, фоспренил и гампрен) или обладающих системным воздействием (фоспренил).

Таким образом, в инкубационном периоде и в первые 1–2 дня клинической стадии вирусного заболевания целесообразно назначать ИМД, стимулирующие продукцию ИФН, а также других факторов естественной резистентности организма (например, ИЛ-12, ФНО, ИЛ-1).

Объективным критерием эффективности указанных ИМД может служить восстановление выработки ранних цитокинов, синтез которых подавлен вирусами. Так, фоспренил после введения в организм при вирусной инфекции стимулирует раннюю продукцию ИФ- γ , ФНО- α и ИЛ-6 и ИЛ-12 в сыворотке, что является одним из ключевых механизмов противовирусной активности препарата. Вирусы обладают способностью нарушать сбалансированное развитие Th1/Th2 иммунного ответа, а фоспренил способен восстанавливать этот необходимый баланс благодаря стимуляции продукции ключевых цитокинов, обеспечивающих сбалансированное формирование Th1 (ИЛ-12, ИФ- γ) и Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6) иммунного ответа при вирусном инфекционном процессе.

При лечении тяжелых инфекций следует отдавать предпочтение ИМД природного происхождения. В настоящее время чаще рекомендуют применять индукторы ИФН – интерфероногены, а не препараты самих ИФН, в том числе рекомбинантные. Это связано с тем, что, во-первых, экзогенный ИФН после введения в организм способен подавить синтез эндогенного ИФН по принципу механизма обратной связи и вызвать дисбаланс в системе ИФН. Во-вторых, рекомбинантные ИФН антигенны и быстро инактивируются. Напротив, индукторы ИФН (максидин, фоспренил, достим, риботан, камедон, сальмозан и др.) стимулируют синтез эндогенного ИФН, а также, в большинстве

случаев, запускают синтез и продукцию других цитокинов именно Th1 ряда.

Кроме того, в раннем противовирусном процессе активно участвуют неспецифические естественные киллеры (ЕКК). Эти клетки после активации и пролиферации синтезируют и секретируют провоспалительные цитокины, которые запускают каскад сигналов, способствующих прерыванию цикла репродукции вируса в инфицированной клетке.

При лечении вирусных инфекций целесообразно применение ИМД, стимулирующих ЕКК, – фоспренил, максидин, ронколейкин (его активность закономерно возрастает в сочетании с фоспренилом). К сожалению, из ветеринарной практики изъят очень эффективный ИМД – циклоферон, который способен индуцировать секрецию ИФН всех типов. Напротив, следует приветствовать, что ветеринарные специалисты практически перестали использовать в качестве ИМД левамизол (декарис), который не только довольно токсичен, но также (при применении в малых дозах) избирательно стимулирует супрессорные (регуляторные) Т-клетки.

Иммуномодуляторы на основе цитокинов (в том числе рекомбинантных) при введении в организм способны восполнить дефицит растворимых иммунорегуляторных факторов. С другой стороны, необоснованное назначение подобных препаратов может привести к дисбалансу в иммунной системе за счет блокирования синтеза гомологичных эндогенных молекул по принципу механизма обратной связи.

Большое значение имеет сочетание ИМД на основе рекомбинантных цитокинов с другими препаратами. Эффективность ронколейкина (рекомбинантного ИЛ-2) возрастает, если перед его введением в организм повысить уровень экспрессии соответствующих рецепторов с помощью препаратов, усиливающих секрецию ИЛ-1. Это подтверждено на практике в экспериментах по комплексному применению ронколейкина с фоспренилом или с гамавитом – эти ИМД существенно повышают активность ронколейкина.

Следует остановиться на возможности сочетанного применения ИМД, различающихся между собой по спектру воздействия на лимфоидные клетки-мишени. В частности, сочетание достима или сальмозана (более активно воздействующих на В-клетки, чем на Т-клетки) с противовирусными ИМД (например, с фоспренилом или гамапреном) может, при своевременном начале лечения, предотвратить развитие

вторичных инфекций и, следовательно, снизить потребность в антибиотикотерапии.

В серии экспериментальных исследований на модели острой клинически выраженной инфекции, вызываемой вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ), у мышей был выявлен эффект взаимного усиления активности ФП и максидина. В результате одновременного совместного введения мышам этих двух ИМД протективный эффект возрастал в 2,0–2,5 раза по сравнению с эффектом от введения какого-либо одного препарата. Эти данные легли в основу клинических испытаний при лечении собак с диагнозом чума плотоядных и кошек с диагнозом панлейкопения. При тяжелом течении чумы плотоядных, а также при вирусных инфекциях кошек сочетанное применение ФП и максидина дает положительный эффект: оба препарата, обладая различными механизмами противовирусного действия, дополняют друг друга; их совместное применение уменьшает сроки лечения и предотвращает рецидивы заболевания, а также позволяет более чем вдвое снизить разовые дозы препаратов.

Вместе с тем существует немало ситуаций, при которых иммуномодуляторы противопоказаны. В частности, введение ликопида (гликопина) мышам приводит к активации инфекционного процесса, вызванного вирусом Лангат. Этот эффект, по-видимому, связан с вызванным ИМД ростом популяции макрофагальных клеток-мишеней, в которых размножается вирус. Поэтому при чуме плотоядных в первую очередь рекомендуют ИМД, способные непосредственно воздействовать на возбудителя. При острой нервной форме чумы, когда вирус, размножаясь в нейронах и глиальных клетках, вызывает демиелинизацию, многие ветврачи назначают глюкокортикоидные гормоны, поскольку применение на этой стадии болезни иммуностимуляторов (Т-активина и др.) способно убить собаку за 1–2 суток. Например, ИФН-γ способствует повреждению нервных клеток, активируя цитотоксические Т-лимфоциты. Поэтому достим и другие ИМД, повышающие синтез ИФН-γ, противопоказаны при нервной форме чумы у собак, в результате их применения может ускориться развитие болезни и обостриться ее течение.

Противопоказан на нервной стадии чумы плотоядных и мастим. Напротив, мастим-OL, действующий на В-клетки, эффективен при нервной форме чумы у собак. На этой стадии можно также применять ИМД, обладающие сильным системным действием. Фоспренил дает хороший терапевтический эффект при введении в ликвор собакам,

больным чумой нервной формы. Полученные экспериментальные данные научно обосновывают применение ИМД на различных стадиях инфекционного вирусного процесса. При этом показано, что фоспренил – ИМД комплексного действия – может использоваться не только на ранних, но и на более поздних клинически выраженных этапах вирусной инфекции, так как он обладает прямым противовирусным действием и способностью нарушать жизненный цикл вирионов в клетках. В отличие от большинства других противовирусных препаратов, нарушающих определенные этапы репликации вирусов, механизм действия фоспренила включает как непосредственное воздействие на вирусы, так и нарушение репликации вирусов опосредованно, через изменение метаболизма инфицированной клетки, и, наконец, системное действие.

4.6.2. Применение иммуномодуляторов при бактериальных инфекциях

В литературе давно утвердилось мнение о том, что инфекционные болезни являются моноэтиологичными заболеваниями. Однако на практике вирусные заболевания у мелких домашних животных редко протекают в виде моноинфекции. Как правило, на фоне уже имеющегося иммунодефицита, сопровождающего вирусную инфекцию, развиваются вторичные (секундарные) инфекции, которые тоже нередко полиэтиологичны. Помимо состояния иммунной системы хозяина, большое значение в развитии секундарных инфекций отводят биологическим свойствам и активности возбудителей, а также внешним стрессорным факторам. Так, респираторные вирусы повышают восприимчивость слизистых оболочек дыхательных путей к стафилококкам, стрептококкам и другим микроорганизмам, энтеровирусы оказывают аналогичное действие на чувствительность кишечного тракта к сальмонеллам и шигеллам.

Впрочем, у мелких домашних животных встречаются и чисто бактериальные инфекции. При последних хорошо зарекомендовало себя подключение к комплексной схеме лечения сальмозана – ИМД бактериального происхождения. Сальмозан, полученный и всесторонне исследованный в НИИЭМ им. Р. Ф. Гамалеи РАМН, представляет собой очищенный полисахарид из О-антигена брюшнотифозных бактерий. Препарат повышает образование антител, фагоцитарную активность лейкоцитов и макрофагов, титр лизоцима в крови, стимулирует неспе-

цифическую резистентность к инфекциям, вызванным сальмонеллами, листериями, клебсиеллами, эшерихиями, стафилококками, бруцеллами, риккетсиями, возбудителями туляремии, и к некоторым другим заболеваниям.

Согласно данным клинических испытаний, проведенных специалистами 10 различных клиник России, при бактериальных инфекциях, респираторных заболеваниях, энтеритах различной этиологии и энтероколитах собак и кошек применение сальмозана позволило значительно сократить сроки лечения и повысить эффективность терапии.

Сальмозан целесообразно применять как препарат, стимулирующий иммунитет и неспецифическую резистентность. При лечении гнойных и рваных ран применение сальмозана позволило существенно сократить срок лечения, отмечено снижение отека, уменьшение гнойного экссудата в первые 2–3 дня, выздоровление наступало в полтора раза быстрее. Способность сальмозана активировать макрофаги и стимулировать продукцию специфических антител В-лимфоцитами обуславливает то, что сочетание сальмозана с иммуномодуляторами, обладающими противовирусной активностью, может, при своевременно начатом лечении, предотвратить развитие вторичных инфекций.

Доказано, что применение сальмозана в сочетании с такими ИМД, как фоспренил, максидин, гамапрен, гамавит, иммунофан, кинорон, не только существенно повышает эффективность лечения панлейкопении, герпесвирусных инфекций и калицивироза кошек, чумы плотоядных и парвовирусного энтерита собак, а также кожных, респираторных, гнойных и некоторых иных заболеваний, но и позволяет снижать дозы антибиотиков и сокращать курс антибиотикотерапии. При этом отмечено, что ампиокс, бензилпенициллин и другие антибиотики при применении сальмозана действуют гораздо эффективнее.

При выборе препаратов для лечения бактериальных, вирусных и смешанных инфекций важны и другие вспомогательные функции ИМД. В частности, при инфекциях, сопровождающихся поражением желудочно-кишечного тракта (сальмонеллез, энтериты различной этиологии, инфекционный гепатит, панлейкопения и др.), большое значение имеет обезвреживание токсинов, обильно поступающих в организм в связи с дисфункцией кишечника. Очевидно, что при вышеперечисленных заболеваниях показаны такие ИМД, как фоспренил, достим, а

также нуклеинат натрия или гамавит. При лечении хламидиоза хорошие результаты получены при использовании совместно с антибиотиками таких иммуномодуляторов, как максидин, фоспренил или имунофан в сочетании с гамавитом. По-видимому, это объясняется описанными выше механизмами действия данных ИМД, поскольку решающая роль в выздоровлении от хламидийной инфекции принадлежит Th1 иммунному ответу, продуктами активации которого являются IL-2, ФНО- β и вырабатываемый Th1 активированными макрофагами – ИФН- γ , который не только ингибирует размножение хламидий, но и стимулирует выработку IL-1 и IL-2.

Учеными РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского НАН Беларуси», УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» и УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия» П. А. Красочко, М. А. Гласкович, А. А. Гласкович, Ю. В. Ломако, Аамер Рассам Али, В. В. Петровым, Е. А. Капитоновой были разработаны и апробированы антибактериальные препараты при заболеваниях животных и птицы, вызванных бактериальной микрофлорой: «Эверодокс-ЛА», «Эверодокс-10 %», «ЦефтиВет», «Цефтифур», «Комбидокс», «Офлостин», «Райвазин 5 %», «Тилозин», «Энфлорекс®», «Селенвет- β », «Тиацин».

Результаты исследований показывают целесообразность применения этих антибактериальных препаратов в производственных условиях на протяжении технологического периода выращивания в целях лечения и профилактики бактериальных инфекций, повышения сохранности, средней живой массы и среднесуточных приростов сельскохозяйственной птицы.

5. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ

5.1. Сущность и место иммунопрофилактики и иммунотерапии в медицинской практике

Иммунопрофилактика и иммунотерапия являются разделами иммунологии, которые изучают и разрабатывают способы и методы специфической профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней с помощью иммунобиологических препаратов, действующих на основе иммунологических принципов и (или) влияющих на иммунную систему.

Иммунопрофилактика направлена на создание иммунитета к возбудителю инфекционного заболевания или его антигенам, а также патогену для предупреждения возможного заболевания путем формирования невосприимчивости к ним организма.

Иммунотерапия направлена на лечение уже развившегося заболевания, в основе которого лежат нарушения функций иммунной системы, или же иммунной системе принадлежит ведущая роль в восстановлении здоровья.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия применяются, когда необходимо:

- сформировать специфический иммунитет или активизировать деятельность иммунной системы;
- подавить активность отдельных звеньев иммунной системы;
- нормализовать работу иммунной системы, если имеются отклонения ее функций в ту или иную сторону.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия широко применяются для профилактики и лечения инфекционных и онкологических болезней, аллергий, иммунопатологических состояний, иммунодефицитов и других заболеваний, а также при трансплантологии.

Часто иммунопрофилактика и иммунотерапия являются единственными способами борьбы с инфекционными болезнями.

Только благодаря вакцинопрофилактике на земном шаре удалось ликвидировать такие заболевания, как натуральную оспу, полиомиелит на большинстве континентов, резко снизить заболеваемость корью, эпидемическим паротитом, краснухой. В лечении целого ряда токсинемических инфекций (ботулизм, столбняк и др.) ведущее значение имеет серотерапия, т. е. применение антитоксических сывороток и иммуноглобулинов.

Принцип иммунопрофилактики и иммунотерапии сводится к тому или иному воздействию на иммунную систему, т. е. к активации, супрессии или нормализации ее работы. Это воздействие может быть активным или пассивным, специфическим или неспецифическим. Для такого избирательного и дифференцированного действия на иммунную систему разработано множество препаратов, объединенных в группу

5.2. Иммунобиологические препараты

5.2.1. Общая характеристика и классификация иммунобиологических препаратов

Действующим началом иммунобиологических препаратов (ИБП) являются антигены, полученные тем или иным способом, антитела или микробные клетки, биологически активные вещества типа цитокинов, иммунокомпетентные клетки, а также другие иммунореагенты. Кроме действующего начала, ИБП могут включать стабилизаторы, адьюванты, консерванты и другие субстанции, улучшающие качество препаратов.

В настоящее время выделяют пять основных групп ИБП (А. А. Воробьев).

Первая группа – ИБП, получаемые из живых или убитых микробов (бактерии, вирусы, грибы) или микробных продуктов и используемые для специфической профилактики и лечения. К этой группе относятся живые и инаktivированные вакцины, субъединичные вакцины, анатоксины, бактериофаги, пробиотики.

Вторая группа – ИБП на основе антител. К этой группе относятся иммуноглобулины, иммунные сыворотки, иммунотоксины, антитела-ферменты, рецепторные антитела, мини-антитела.

Третья группа – иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики инфекционных, неинфекционных болезней, иммунодефицитов. К этой группе относятся экзогенные и эндогенные иммуномодуляторы.

Четвертая группа – адаптогены – сложные химические вещества растительного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности, действующие на иммунную систему.

Пятая группа – диагностические препараты и системы для специфической диагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний, с помощью которых можно идентифицировать антигены, антитела, ферменты, продукты метаболизма, биологически активные вещества, чужеродные клетки.

5.2.2. Вакцины

Термин «вакцина» (от фр. — корова) ввел французский микробиолог и химик Луи Пастер в честь создателя первой вакцины Дженнера, применившего вирус коровьей оспы для иммунизации людей против натуральной оспы человека.

Вакцины используют в первую очередь для активной специфической профилактики инфекционных заболеваний. Однако в последнее время область применения вакцин значительно расширилась. Созданы вакцины для профилактики и лечения неинфекционных и онкологических болезней, наркозависимости, табакокурения и др. Действующим началом всех вакцин является специфический антиген.

Вакцина представляет собой сложный ИБП, в состав которого, кроме специфических антигенов, входят стабилизаторы, консерванты, адъюванты.

В качестве стабилизаторов, предохраняющих антиген от разрушения, чаще всего используют гомологичные белки (человеческий альбумин, сахарозо-агар-желатин и др.).

В качестве консервантов для подавления роста случайно попавших в препарат микроорганизмов применяют мертиолат, формалин и другие антимикробные препараты.

Иногда для повышения иммуногенности антигена в вакцинные препараты добавляют адъюванты различной природы.

Вакцины применяют парентерально, внутримышечно, подкожно, чрескожно или интраназально, перорально согласно календарю прививок или по определенным для каждой вакцины показаниям.

Живые вакцины

Живые вакцины представляют собой препараты, в которых действующим началом являются ослабленные тем или иным способом, потерявшие вирулентность, но сохранившие специфическую антигенную активность штаммы патогенных микроорганизмов (бактерий, вирусов). Такие штаммы получили название аттенуированных штаммов. Аттенуация (ослабление) достигается путем длительного воздействия на штамм химических (мутагены), физических (температура, радиация) факторов или же длительного пассирования через организм невосприимчивых к инфекции животных или других биообъектов (эмбрионы птиц, культуры клеток). В результате такой обработки селек-

тируются штаммы со сниженной вирулентностью, но способные при введении в организм человека вызывать специфический иммунный ответ, не вызывая инфекционного заболевания. Примером таких вакцин являются живые вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита, гриппа.

Кроме того, в качестве живых вакцин иногда используют так называемые дивергентные штаммы, т. е. непатогенные для человека микроорганизмы, имеющие общие протективные антигены с возбудителем инфекции. Классическими примерами дивергентных живых вакцин являются вакцина против натуральной оспы, в которой используется живой вирус оспы коров, и БЦЖ-вакцина, в состав которой включены родственные в антигенном отношении микобактерии бычьего типа.

В последнее время успешно развивается новое направление в создании живых вакцин на основе генно-инженерных технологий. Принцип его основан на получении рекомбинантных штаммов бактерий или вирусов, в геном которых включены гены протективных антигенов патогенных микробов. Попадая в организм человека, эти штаммы при размножении синтезируют специфический антиген и, таким образом, создают иммунитет к возбудителю инфекции. Такие вакцины называются векторными. В качестве вектора используются некоторые поксвирусы, непатогенные штаммы сальмонелл и другие микроорганизмы.

Инактивированные (убитые) вакцины

Инактивированные вакцины в качестве действующего начала включают убитые тем или иным способом микроорганизмы (бактерии, вирусы). Для инактивации микроорганизмов обычно используют формальдегид, спирты, фенол, температурное и УФ-воздействие, ионизирующую радиацию и другие физические или химические методы.

Получают инактивированные вакцины путем выращивания микроорганизмов на искусственных питательных средах (бактерии) или культурах клеток. После инактивации тем или иным методом проводят выделение и очистку антигенных комплексов, при необходимости лиофилизацию. В препарат добавляют консервант, иногда адъюванты. Применяются такие вакцины, как правило, в виде нескольких инъекций на курс вакцинации.

Примером инактивированных вакцин являются вакцины против гриппа, неживая вакцина против полиомиелита, вакцина против бешенства и некоторые другие вакцины против особо опасных инфекций.

Молекулярные вакцины

В молекулярных вакцинах антиген находится в молекулярной форме или в виде фрагментов его молекулы (эпитопов). Такие антигены можно получить либо биологическим синтезом в процессе культивирования микроорганизмов, либо при культивировании рекомбинантных бактерий или грибов, содержащих ген нужного антигена, либо химическим синтезом антигенных детерминант.

К сожалению, рекомбинантные технологии получения молекулярных вакцин не нашли широкого распространения, прежде всего из-за низкой иммуногенности антигенов.

В медицинской практике широко применяется только одна рекомбинантная вакцина против гепатита В, полученная из антигена вируса, продуцируемого рекомбинантным штаммом дрожжей. При вакцинации этой вакциной препарат необходимо вводить трижды с короткими (месяц) промежутками для получения полноценного иммунного ответа.

Анатоксины (токсоиды)

Принцип получения анатоксинов (токсоидов) состоит в том, что образующийся при культивировании бактерий токсин в молекулярном виде превращают в нетоксическую, но сохраняющую иммуногенность форму – анатоксин. Для этого токсин подвергают нагреванию до 37 °С и обработке 0,4%-ным формалином в течении 3–4 недель, после чего обязательно проверяют препарат на токсичность, очищают от клеточных компонентов, продуктов бактерий и питательной среды и концентрируют. Для повышения иммуногенности добавляют адьюванты.

Примером таких вакцин служат дифтерийный, столбнячный, ботулинический, стафилококковый, холерный и гангренозный анатоксины.

Синтетические вакцины

Молекулы антигенов и их эпитопы сами по себе малоиммуногенны. Это связано с их быстрым распадом в организме, а также недостаточно активным процессом адгезии их иммунокомпетентными клетками из-за небольшой молекулярной массы. Для повышения иммуногенности их сшивают с полимерными крупномолекулярными безвредными для организма соединениями, которые играют роль шлепера и адьюванта. Такой искусственно созданный комплекс долго сохраняется в организме и легко адгезируется иммунокомпетентными клетками.

Вакцины, созданные таким образом, получили название молекулярных вакцин.

Примером такой вакцины является отечественная вакцина против гриппа Гриппол.

Ассоциированные вакцины

Ассоциированными называются вакцины, в состав которых входит несколько разнородных антигенов, что позволяет проводить вакцинопрофилактику сразу нескольких инфекций.

Разработкой таких вакцин занимаются для того, чтобы уменьшить число вакцин и инъекций при проведении массовой вакцинации. Создание таких вакцин обоснованно, так как показано, что иммунная система способна отвечать сразу на десятки различных антигенов. Основная задача при создании ассоциированных вакцин заключается в том, чтобы сбалансировать состав входящих в нее антигенов и не допустить их взаимную конкуренцию и поствакцинальные осложнения.

В состав таких вакцин могут входить как живые, так и убитые вакцины. Если в состав препарата входят однородные компоненты, то такую вакцину называют поливакциной, например живая полиомиелитная вакцина, в состав которой входят аттенуированные штаммы вируса полиомиелита I, II и III типа. Если препарат состоит из разнородных компонентов, его называют комбинированной вакциной.

Примерами комбинированных вакцин являются живая ассоциированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи и АКДС-вакцина (коклюш, дифтерия, столбняк).

Адьюванты

Как уже говорилось, иногда для усиления иммуногенности вакцинных препаратов прибегают к помощи адьювантов (от лат. – помощник). В качестве адьювантов используют минеральные сорбенты (гели гидрата окиси и фосфата алюминия), полимеры, сложные химические соединения (ЛПС, мурамилдипептид и др.), бактериальные клетки и их компоненты (БЦЖ, коклюшные бактерии), липиды и эмульгаторы (ланолин, арлацел), вещества, вызывающие воспаление (сапонин, скипидар). Эти различные по происхождению и химической структуре вещества имеют одно общее свойство – способность усиливать иммуногенность различных антигенов.

Механизм действия адьювантов очень сложный. Они действуют не только на антиген, но и на организм. Действие на антиген заключается в укрупнении его молекулы, превращении растворимой формы в корпускулярную. В результате антиген лучше захватывается и представляется иммунокомпетентным клеткам, т. е. превращается из тимусзависимого в тимуснезависимый антиген. Кроме того, адьюванты в месте введения вызывают воспалительную реакцию с образованием фиброзной капсулы, в результате чего антиген долгое время сохраняется (депонируется) в месте инъекции и действует длительное время (эффект ревакцинации). В связи с этим адьювантные вакцины еще называют депонированными.

Кроме того, адьюванты непосредственно активируют пролиферацию клеток Т-, В-, А-систем иммунитета и в несколько раз усиливают синтез защитных белков организма. Обычно адьюванты усиливают иммуногенность антигенов в несколько раз, а некоторых антигенов в десятки раз.

5.2.2.1. Общая характеристика вакцин, применяемых в практике

В настоящее время в мире создано более 100 различных вакцин, с помощью которых медики могут контролировать более 40 различных инфекций.

Применение этих вакцинных препаратов позволило человечеству достичь невероятных успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями. Эффективность вакцин сильно различается. Тем не менее независимо от этого их применение всегда обосновано, о чем свидетельст-

вует значительное снижение заболеваемости и смертности среди вакцинированных. Специалисты из США считают, что средняя продолжительность жизни за XX век выросла по сравнению с ожидаемой по крайней мере на 20 лет, и 80 % этого увеличения относят на результат широкого применения вакцинных препаратов. Применение вакцин не только позволяет сохранить здоровье и даже жизнь миллионам людей, но и дает огромный экономический эффект.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает вакцинацию наиболее эффективным способом борьбы с инфекционной заболеваемостью.

Существуют общие требования ко всем вакцинным препаратам. Любая вакцина, рекомендуемая для применения, должна быть иммуногенна, безопасна, не реактогенна, не должна вызывать аллергических реакций, не должна обладать тератогенностью и онкогенностью. Штаммы микроорганизмов, из которых готовят вакцинный препарат, должны быть генетически стабильными. Вакцина должна иметь длительный срок хранения, производство ее должно быть технологичным, а способ применения – простым и доступным для массового применения.

5.2.2.2. Календарь прививок.

Показания и противопоказания к вакцинации

В большинстве стран, в том числе и в России, действует календарь прививок, в котором регламентируется обоснованное проведение во всех возрастных группах вакцинации против определенных инфекционных болезней.

В календаре указано, какими вакцинами и по какой временной схеме должен быть привит человек в детском возрасте и во взрослом периоде.

Так, в детском возрасте (до 10 лет) каждый человек должен быть привит против туберкулеза, кори, полиомиелита, эпидемического паротита, краснухи, гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша. Также в календарь прививок внесена вакцинопрофилактика гриппа по эпидемиологическим показаниям.

Кроме того, показаниями к вакцинации являются появление или угроза распространения инфекционного заболевания, а также возникновение вспышек или эпидемий тех или иных инфекций.

Противопоказания определены для каждой отдельной вакцины и указаны в инструкции для ее применения. Общими противопоказаниями являются:

- острые инфекционные или неинфекционные заболевания;
- аллергические состояния;
- заболевания центральной нервной системы;
- хронические заболевания паренхиматозных органов;
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- выраженные иммунодефициты;
- злокачественные заболевания.

Поствакцинальные реакции в виде кратковременного повышения температуры тела, местные реакции (гиперемия, отек на месте введения препарата), если они не превышают границу указанных в инструкции по применению вакцины параметров, не являются противопоказаниями к прививкам.

5.2.3. Бактериофаги

Бактериофаги – один из видов ИБП, созданных на основе вирусов, поражающих бактерии. Их применяют в диагностике, профилактике и терапии многих бактериальных заболеваний (брюшной тиф, холера, дизентерия и др.).

Бактериофаги получают путем культивирования пораженных бактериофагом бактерий на питательных средах с выделением из культуральной жидкости фильтрата, содержащего фаги. Активность препарата определяют путем титрования на чувствительных к нему культурах бактерий.

Назначают эти препараты с профилактической и лечебной целью перорально или местно длительными курсами.

5.2.4. Пробиотики

Пробиотики – препараты, содержащие культуру непатогенных для человека и животных бактерий – представителей нормальной микрофлоры кишечника человека, предназначенные для ее коррекции при дисбактериозах.

Пробиотики применяют как с профилактической, так и с лечебной целью при дисбактериозах различной этиологии (при соматических и

инфекционных заболеваниях, вторичных иммунодефицитах, использовании антибиотиков широкого спектра действия и др.).

Препараты представляют собой лиофильно высушенные живые культуры соответствующих микроорганизмов с добавками стабилизатора и вкусовых веществ и выпускаются в виде порошков или таблеток. Дозируются пробиотики по числу живых бактериальных клеток в таблетке или 1 г.

Кроме того, в последнее время получили широкое распространение пробиотики в виде молочнокислых продуктов. Пробиотики назначают перорально длительными (1–6 месяцев) курсами по 2–3 раза в день, как правило, в сочетании с другими методами лечения.

5.2.5. Иммунобиологические препараты на основе специфических антител

Антитела относятся к числу основных иммунореагентов большинства иммунных реакций, определяющих состояние иммунитета организма. Они крайне разнообразны по функциям и структуре. К ИБП на основе антител относятся иммунные сыворотки, иммуноглобулины, моноклональные антитела, иммунотоксины, иммуноадгезины, абзимы (антитела-ферменты).

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины

Иммунные лечебные и профилактические сыворотки применяют уже более 100 лет. В настоящее время используют антитоксические (против различных бактериальных токсинов), антибактериальные (противотифозная, противодизентерийная, противочумная и др.), противовирусные (против бешенства, клещевого энцефалита и др.) иммунные сыворотки.

Иммунные сыворотки получают путем гипериммунизации (многократной иммунизации) животных (лошади, ослы, кролики) специфическим антигеном с последующим выделением из крови иммунных сывороток. Такие препараты называются гетерогенными иммунными сыворотками, так как они содержат чужеродные для человека сывороточные белки.

Для получения гомологичных сывороток используют кровь переболевших людей или специально иммунизированных доноров. Такие

сыворотки предпочтительнее, так как дают гораздо меньше побочных реакций на их введение.

Основным действующим началом в иммунных сыворотках являются специфические иммуноглобулины против того или иного антигена токсинов, бактерий, вирусов. Поэтому их выделяют из иммунных сывороток, очищают и концентрируют различными физико-химическими методами. Иногда для повышения специфичности антител выделяют только их антигенсвязывающий участок (Fab-фрагмент). Такие препараты получили название доменных антител.

Иммунные сыворотки и препараты иммуноглобулинов применяют с лечебной и профилактической целью. Особенно эффективно их применение для лечения и профилактики токсинемических инфекций (столбняк, ботулизм, газовая гангрена, дифтерия). С лечебной целью эти препараты вводят как можно раньше внутримышечно или внутривенно в больших дозах.

Профилактические дозы сывороточных препаратов значительно меньше. Препараты вводят внутримышечно людям, имевшим контакт с больным или источником инфекции, для создания пассивного иммунитета. После введения иммунных сывороток или иммуноглобулинов возможны осложнения в виде анафилактического шока и сывороточной болезни. Потому перед введением таких препаратов необходимо ставить аллергическую пробу на чувствительность к ним пациента, а вводить – по Безредке, т. е. дробно небольшими количествами.

Иногда прибегают к активно-пассивной иммунизации, т. е. к одновременному введению вакцины и сыворотки для формирования кратковременного пассивного иммунитета с заменой его через несколько недель активным, возникающим в ответ на введение вакцины. К такому методу иммунизации прибегают при профилактике столбняка у раненых, при профилактике бешенства и в некоторых других случаях.

Моноклональные антитела

Как известно, антитела по своей структуре и функциям очень разнородны. Каждый В-лимфоцит синтезирует свой класс, подкласс, аллотип иммуноглобулинов. Поэтому в ответ на введение антигена в крови появляются поликлональные антитела, т. е. смесь иммуноглобулинов, синтезированных множеством клонов активированных В-лимфоцитов.

Для получения иммуноглобулинов, синтезированных только одним В-лимфоцитом или одним полученным от него клоном, т. е. моноклонального иммуноглобулина, необходимо иммунный В-лимфоцит размножить в искусственных условиях и добиться синтеза иммуноглобулина. Однако это невозможно, так как В-лимфоциты не размножаются

Исходя из этого, немецкие ученые Келлер и Мильтштейн разработали метод получения моноклональных антител с помощью гибридных клеток, образованных путем слияния иммунного В-лимфоцита с миеломной клеткой. Такие клетки получили название «гибридом». Гибридомы способны быстро размножаться в культуре клеток и продуцировать при этом иммуноглобулин, характерный только для взятого В-лимфоцита.

Гибридомы, продуцирующие моноклональные антитела, размножают или в специальных аппаратах, или при введении их внутрибрюшинно мышам особой линии, выделяя их потом из асцитической жидкости.

С лечебной целью моноклональные антитела практически не используются из-за высокого риска введения в организм генетического материала миеломных клеток. Однако они широко применяются для создания диагностических препаратов и очистки антигенов.

Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторами называют вещества, оказывающие влияние на иммунную систему. Их подразделяют на эндогенные и экзогенные.

К иммуномодуляторам относится большая группа веществ различной природы и происхождения (растительные, бактериальные, искусственно синтезируемые), оказывающих активирующее или супрессивное действие на иммунную систему.

Иммуномодуляторы представляют собой достаточно большую группу олигопептидов, синтезируемых самим организмом, его иммунокомпетентными и другими клетками и способных активировать иммунную систему путем усиления пролиферации и функции иммунокомпетентных клеток, т. е. обладающих иммуностимулирующим свойством. К ним относятся лимфокины, интерфероны, миелопептиды, хемокины, пептиды тимуса.

Иммуностимулирующим свойством обладают также экзогенные иммуномодуляторы, такие, как адъюванты, многие химические соединения, цитокины и интерфероны, лизаты бактерий, рибосомальные вакцины (рибозины), производные растений рода

Иммуносупрессирующее действие оказывают все цитостатики, антагонисты пуринов и аминокислот; алкилирующие агенты (циклофосфамид), ингибирующие выработку антител; кортикостероиды, которые препятствуют презентации антигена, ингибируют первичный антигенный ответ, уменьшают секрецию ИЛ-1 и количество циркулирующих Т-лимфоцитов, блокаторы действия ИЛ-2 (циклоспорин), действующие на Th1-лимфоциты, препятствуя выработке ими ИЛ-2, а также антилимфоцитарная сыворотка, рентгеновские лучи и γ -излучение.

Иммуномодуляторы широко применяют при лечении иммунодефицитов различной природы, онкологических заболеваний, иммунопатологических и аллергических болезней, при профилактике и лечении инфекционных заболеваний, при трансплантации органов и тканей. Для этого создан ряд препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие. К ним относятся препараты интерферона и его индукторов.

Создан целый ряд препаратов на основе интерлейкинов, полученных в основном генно-инженерным путем. Из экзогенных иммуномодуляторов чаще всего используются препараты, полученные из микробных клеток, например препарат ИРС19, полученный из лизатов бактериальных культур пневмококка, стрептококка, клебсиелл, гемофильной палочки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветеринарная микробиология и иммунология / под ред. Н. А. Радчука. – М.: Агропромиздат, 1991. – 383 с.
2. Курдеко, А.П. Биологически активные добавки из продуктов пчеловодства в птицеводстве: монография / А. П. Курдеко, М. А. Гласкович, П. А. Красочко. – Горки: Беларус. гос. с.-х. акад., 2011. – 301 с.
3. Практикум по ветеринарной микробиологии и иммунологии: учеб. пособие / Т. С. Костенко [и др.]. – М.: Агропромиздат, 1989. – 272 с.
4. Микробиология и иммунология: учеб. пособие. В 2 ч. Ч. 1. Общая микробиология и иммунология / под ред. А. А. Гласкович, П. А. Красочко. – Минск: НПООО «Пион», 2002. – 248 с.
5. Солоненко, А. А. Практикум по микробиологии / А. А. Солоненко, А. А. Гласкович, Ф. Е. Тимофеев. – Минск: Дизайн ПРО, 1998. – 192 с.
6. Микробиология: учеб.-метод. пособие / Т. В. Соляник, А. А. Гласкович, А. А. Вербицкий, М. А. Гласкович. – Горки: Беларус. гос. с.-х. акад., 2009. – 115 с.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУНИТЕТ	7
1.1. Понятие об иммунитете. Виды иммунитета	7
1.2. Неспецифические факторы защиты	9
1.3. Типы и фазы иммунного ответа	12
1.4. Антигены. Свойства и типы антигенов	13
1.4.1. Антигены микроорганизмов	16
1.5. Антитела. Структура иммуноглобулинов	17
1.6. Классы иммуноглобулинов и их свойства	19
2. АЛЛЕРГИЯ. ПОНЯТИЕ ОБ АЛЛЕРГИИ	21
3. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ	32
4. ИММУНОДЕФИЦИТЫ. ИММУНОСТИМУЛЯЦИЯ И ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ	34
4.1. Классификация иммуностимуляторов	34
4.2. Механизм действия иммуномодуляторов на иммунную систему животных	39
4.3. Иммунные дефициты	43
4.4. Иммуностимуляция	48
4.5. Характеристика и использование иммуномодуляторов в медицине, сельском хозяйстве и ветеринарии	50
4.5.1. Основные принципы иммунокоррекции в клинической ветеринарной медицине	50
4.5.2. Иммунокоррекция в медицине	55
4.6. Иммуностимуляторы в ветеринарной практике: применение и противоречия	59
4.6.1. Применение иммуномодуляторов при вирусных инфекциях	61
4.6.2. Применение иммуномодуляторов при бактериальных инфекциях	65
5. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ	67
5.1. Сущность и место иммунопрофилактики и иммунотерапии в медицинской практике	67
5.2. Иммунобиологические препараты	69
5.2.1. Общая характеристика и классификация иммунобиологических препаратов	69
5.2.2. Вакцины	70
5.2.2.1. Общая характеристика вакцин, применяемых в практике	74
5.2.2.2. Календарь прививок. Показания и противопоказания	75
к вакцинации	75
5.2.3. Бактериофаги	76
5.2.4. Пробиотики	76
5.2.5. Иммунобиологические препараты на основе специфических антител..	77
ЛИТЕРАТУРА	81

Учебное издание

Соляник Татьяна Владимировна
Гласкович Мария Алевтиновна
Гласкович Алефтина Абликасовна

МИКРОБИОЛОГИЯ

В пяти частях

Часть 2

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

Курс лекций

Редактор
Технический редактор

Подписано в печать 29.12.2014. Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная.
Ризография. Гарнитура «Таймс». Усл. печ. л. 4,88. Уч.-изд. л. 4,24.
Тираж 75 экз. Заказ .

УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия».
Свидетельство о ГРИРПИ № 1/52 от 09.10.2013.
Ул. Мичурина, 13, 213407, г. Горки.

Отпечатано в УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия».
Ул. Мичурина, 5, 213407, г. Горки.