

РЕАКТИВНОСТЬ И ЕЁ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Используемые сокращения:

АКР – активные кислородные радикалы

АКТГ – адренкортикотропный гормон

АПК – антигенпрезентирующие (представляющие) клетки

БАВ – биологически активные вещества

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа

МФС – моноклеарная фагоцитирующая система

СПМЯЛ – система полиморфноядерных лейкоцитов

ФХН – фактор хемотаксиса нейтрофилов

ФХЭ – фактор хемотаксиса эозинофилов

Ig – иммуноглобулины

НК–клетки – естественные киллеры

Все живые организмы способны реагировать на изменения внешней среды. Но на одно и то же воздействие реакция у всех не одинаковая. **Реактивность** – это свойство организма отвечать дифференцированно изменением процессов жизнедеятельности на действие раздражителей (от лат. reactio – противодействую).

Реактивность определяет количественные и качественные особенности ответной реакции. От реактивности зависит способность животного приспосабливаться к условиям среды и поддерживать гомеостаз.

У одноклеточных организмов нет нервной системы. У них реактивность проявляется таксисами (фототаксис, хемотаксис). У высших животных основой взаимодействия с внешней средой являются условные и безусловные рефлексы – отдергивание конечности от боли, кашель, рвота, различное поведение при встрече со знакомыми и незнакомыми предметами.

Способствуют приспособлению к изменяющимся условиям среды нервная и иммунная система.

1. Виды реактивности

1) **Биологическая (видовая, первичная) реактивность** – изменения жизнедеятельности, возникающие под влиянием адекватных для каждого вида воздействий окружающей среды. Это совокупность защитно-приспособительных реакций, присущих животным данного вида. Она определяется их наследственными анатомо-физиологическими особенностями.

Видовая реактивность определяет свойства и признаки, закрепленные в геноипе всех индивидов вида, сформированные в эволюции. Примерами видовой реактивности являются перелеты птиц, миграции рыб, зимняя спячка животных. Каждый вид восприимчив или невосприимчив к определенным инфекциям. Так, черепахи не чувствительны к столбнячному токсину, кролики – к морфину и атропину, крысе нельзя привить сибирскую язву, гонококк патогенен только для обезьяны и человека, собаки и кошки не болеют ботулизмом.

На основе видовой реактивности формируются групповая и индивидуальная реактивность.

2) **Групповая реактивность** – реактивность определенных групп животных одного вида, сходных по тем или иным наследственно-конституциональным особенностям (породная, конституциональная, возрастная, половая реактивность, по типу высшей нервной деятельности). Например, джерсейская порода крупного рогатого скота имеет повышенную жирномолочность, но низкие удои. Это особенности обмена веществ у представителей данной породы, закрепленные генетически. Рыхлые породы собак чаще имеют болезни сердца и опорно-двигательного аппарата. У астеничных животных чаще развиваются неврозы.

Болезням подвергаются прежде всего молодняк и старые животные. В зрелом возрасте все системы сформированы, функционируют слаженно, реактивность и резистентность оптимальны.

Показателем разной половой реактивности является действие вируса Биттнера: он способен вызывать рак молочной железы только у самок

мышей. Самцы мышей заболевают раком молочной железы при введении им эстрогенов или при кастрации.

3) Животные даже одной породы и возраста отличаются ответной реакцией, что проявляется **индивидуальной реактивностью**. При эпидемиях одни животные болеют легко, другие тяжело, третьи вовсе не болеют. Массовая вакцинопрофилактика не у всех животных создает надежную защиту от инфекций. Тактика врача в отношении уровня реактивности организма при лечении болезней должна быть строго индивидуальной. При вялотекущих, хронических заболеваниях повышение реактивности организма окажет положительный эффект, а при аллергической патологии возникает необходимость снижения реактивности.

В зависимости от того, на какой фактор проявляется ответ, реактивность может быть физиологической и патологической. **Физиологическая реактивность** проявляется в условиях действия адекватных раздражителей: выделение пищеварительных соков при потреблении корма, усиление выработки витамина Д при действии солнечных лучей, усиление потоотделения при повышении температуры окружающей среды.

Патологическая реактивность проявляется на действие чрезвычайного повреждающего раздражителя, вызвавшего нарушение гомеостаза в организме.

По ответной реакции на воздействие реактивность может быть неспецифической и специфической.

Неспецифическая реактивность проявляется одинаковым ответом на разные факторы окружающей среды (изменение просвета сосудов, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, количества лейкоцитов). Изменения при воспалении, лихорадке, гипоксии, шоках относятся к проявлению неспецифической реактивности организма.

Специфическая (иммунологическая) реактивность проявляется однозначным, определенным ответом на раздражитель, а именно выработкой специфических антител к определенному антигену.

В связи с неодинаковой реакцией индивидов на болезнетворные воздействия выделяют следующие формы проявления реактивности.

1. Нормергия – (лат. ergon - действующую) – сила ответной реакции адекватна (соответствует) силе раздражителя.

2. Гиперергия – бурная реакция порой даже на слабый раздражитель (например, аллергия).

3. Гипоергия – слабая реакция на раздражитель, иногда сильный, выражена либо при истощении организма, либо при хорошем иммунитете.

4. Анергия характеризуется отсутствием реакции на раздражитель, например, введение туберкулина истощенным от туберкулеза животным не дает характерной папулы на месте инъекции. Анергия может быть связано с развитием хорошего антимикробного иммунитета, когда организм не заболевает в агрессивном микробном окружении.

5. Дизергия – нетипичная реакция, например, потоотделение при действии холода.

Основными качественными показателями реактивности являются:

- резистентность (от лат. resistere – сопротивляться) – устойчивость организма к действию патологических факторов, способность сопротивляться без существенных изменений гомеостаза, это важнейший качественный показатель совершенства реактивности;

- раздражимость – общее свойство всего живого, определяющее элементарные реакции;

- лабильность (функциональная подвижность) – «скорость элементарных реакций, которой сопровождается физиологическая деятельность данного аппарата» (Н.Е.Введенский);

- возбудимость – свойство нервной и мышечной ткани отвечать на раздражение процессом возбуждения и передавать его другим тканям и органам;

- хронаксия – наименьшее время действия раздражителя удвоенной пороговой силы, достаточное для вызова физиологического эффекта;

- чувствительность – способность целостного организма определять локализацию, силу и качество взаимодействующего раздражителя и информировать о нем соответствующие аппараты организма.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое реактивность организма?
2. Когда реактивность называют физиологической, а когда патологической?
3. Понятие специфической и неспецифической реактивности.

2. Взаимоотношения между реактивностью и резистентностью

С понятием «реактивность» тесно связано понятие «резистентность».

Резистентность - способность организма сопротивляться действию патогенных раздражителей с сохранением гомеостаза. **Резистентность** выражает отношение лишь к чрезвычайно патогенному раздражителю. **Реактивность** – понятие более широкое, показывает отношение к любому раздражителю.

Существует естественная видовая резистентность к определенным инфекционным факторам. Человек не болеет чумой плотоядных и чумой крупного рогатого скота, лошади не болеют болезнью Ньюкасла, ящуром и т.п. Эта наследственная резистентность обусловлена молекулярными особенностями клеточных мембран организма и отсутствием на них рецепторов для фиксации микробов, отсутствием в цитоплазме необходимых для развития микроорганизмов веществ.

Реактивность и резистентность при защите от инфекционных факторов действуют в одном направлении. Например, фагоцитоз и выработка антител способствуют быстрой защите от инфекционного начала. Но реактивность и резистентность не всегда однонаправленны. Высокая реактивность не всегда предполагает высокую резистентность ко всем факторам внешней среды. При высокой степени возбуждения нервной системы достаточно получить удар электричеством небольшой силы с возможностью развития электрического шока. При аллергии высокая реактивность иммунной системы обуславливает значительные нарушения в организме, отвлечение иммунитета от его непосредственной защитной функции, в результате чего организм становится более восприимчивым к инфекционным заболеваниям.

В некоторых случаях, наоборот, низкая реактивность сочетается с высокой резистентностью. Так, у животных в состоянии зимней спячки при заражении чумой, туберкулезом, сибирской язвой заболевание не развивается, оно вызывается только после пробуждения. Повышается

устойчивость к лучевому воздействию, гипоксии, отравлениям. Зимнепастбищные животные переносят низкие температуры, которые для бодрствующих особей смертельны.

При наркозе, гипотермии развивается глубокое торможение нервной системы и всех жизненных функций, замедляется обмен веществ, крово- и лимфообращение, уменьшается повреждение клеток. Например, у наркотизированных крыс ожог кипятком не вызывает гиперемии и некроза, то есть резистентность к повреждению клеток высокая.

В выражении реактивности и резистентности имеют значение **вид, порода, возраст, состояние животного, его пол, условия среды.**

Так, лошади более чувствительны к электрическому току, чем крупный рогатый скот. Непарнокопытные болеют сапом, парнокопытные – нет, но они восприимчивы к ящуру, а лошади – нет. У лошадей механическая травма приводит, как правило, к гнойному воспалению, у рогатого скота и свиней – к фибринозному.

Породы животных выводятся в связи с особенностями их эксплуатации в определенных регионах. Поэтому, закономерно, что лошади, вывезенные из северных областей в южные, нередко погибают от тепловых и солнечных ударов. Крупный рогатый скот, выведенный в Европе, в Африке подвергается нападению паразитических простейших, бактерий, а также гельминтов, к которым не выработана резистентность.

Возрастная реактивность в разные периоды жизни животного существенно меняется. Она относительно понижена у молодняка, отличается оптимальной стабильностью у половозрелых животных, к старости вновь снижается. 1-2 дневные мыши нечувствительны к введению чужеродного белка (нет выраженной иммунологической реактивности). Они менее чувствительны к гипоксии по сравнению с взрослыми мышами, что служит свидетельством недостаточного включения высших отделов центральной нервной системы как самой чувствительной к кислородному голоданию структуры. С другой стороны, молодые животные более чувствительны к гипертермии и гипотермии из-за несовершенства терморегуляторных механизмов. Поэтому новорожденных или недавно вылупившихся цыплят надо согревать. Из-за несовершенства барьерных функций, эндокринной и иммунной систем молодняк часто болеет кишечными и респираторными заболеваниями.

В период половой зрелости совершенствуются нервно-эндокринные механизмы и барьерные структуры организма, усиливается иммунитет. Выраженная реактивность и резистентность способствуют включению защитно-приспособительных и компенсаторных реакций, обеспечивающих защиту от болезней, либо благоприятный исход заболеваний.

С возрастом происходит атрофия тимуса и других лимфоидных органов, снижение обмена веществ и резервных возможностей организма, реактивность и резистентность понижаются. Снижается противоопухолевая резистентность и инфекционный иммунитет. Многие заболевания при этом имеют хроническое течение. Увеличивается частота сердечно-сосудистой патологии и нарушений опорно-двигательного аппарата.

Примером влияния **состояния животных** на реактивность и резистентность является упитанность. Например, на действие холода более чувствительны худые животные, а упитанные – более выносливы. После перенесения болезни животные более чувствительны к другим инфекционным факторам, а также к действию физических, химических и механических раздражителей.

Состояние нервной системы является важнейшим фактором реактивности и резистентности. Мы проводили следующий опыт. Было взято три группы мышей. Мышей 1 группы наркотизировали, мышам 2 группы вводили адреналин, мыши 3 группы были контрольными. На мышей подействовали электрическим током одинаковой силы в течение 3 секунд. В результате мыши 2 группы с повышенной реактивностью погибли, у контрольных мышей зарегистрировали судороги, а наркотизированные мыши 1 группы только проснулись.

Возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается увеличением титра антител, усилением антитоксической и барьерной функций печени, лимфоузлов.

Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается выделением в кровь адреналина, ускоряющего обмен веществ, стимулирующего фагоцитоз.

Угнетение высшей нервной деятельности приводит к снижению защитной функции соединительной ткани, торможению процессов заживления ран. Возбуждение высшей нервной деятельности стимулирует эти процессы.

Важное значение в формировании реактивности и резистентности имеет **эндокринная система**. Кеннон и Селье, создатели учения о стрессе, показали, что в условиях, требующих от организма напряжения и включения приспособительных механизмов, ведущая роль принадлежит адреналину, гормонам передней доли гипофиза (АКТГ) и коркового вещества надпочечников. Так, удаление надпочечников приводит к резкому снижению сопротивляемости к механической травме, действию электрического тока, бактериальных токсинов.

Введение глюкокортикоидов в оптимальных дозах повышают сопротивляемость к действию чрезвычайных раздражителей, ослабляет воспалительный процесс.

Минералокортикоиды (альдостерон), наоборот, обладают провоспалительным действием (усиливают воспаление).

При гипертиреозе воспаление протекает бурно, при гипотиреозе – вяло. При сахарном диабете (снижение инсулина) часты гнойничковые поражения кожи, плохо заживают раны.

Особим женского **пола** более устойчивы к гипоксии, кровопотере, голоданию в связи с тем, что имеют пониженный обмен веществ по сравнению с особями мужского пола.

Условия внешней среды изменяют реактивность. Перегрев, переохлаждение, рентгеновские лучи ослабляют животных. Влияющими факторами являются инсоляция, концентрация кислорода и диоксида углерода.

Важную роль в реактивности играет система соединительной ткани, элементы которой принимают участие в фагоцитозе, выработке антител, выделении БАВ, заживлении ран.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какое понятие шире – реактивность или резистентность и почему?
2. Всегда ли между реактивностью и резистентностью существует прямая зависимость?
3. Назовите факторы, определяющие резистентность организма.
4. Приведите примеры влияния нервной и эндокринной системы на резистентность организма.

3. Неспецифические факторы резистентности

Резистентность к патогенным факторам может быть пассивной и активной. Пассивная резистентность связана с анатомо-физиологическими особенностями организма, активная – предполагает включение защитно-приспособительных механизмов. **Пассивная** резистентность определяется состоянием барьерных приспособлений организма. К ним относятся кожа с ее производными, слизистые оболочки и кости.

Неповрежденная кожа является хорошим барьером для механических, химических, физических (электрический ток) и биологических факторов. Она не только механический барьер из многослойного эпителия. Эпидермис постоянно слущивается, что вместе с секретами потовых и сальных желез обеспечивает самоочищение кожи. Кроме того, кожа снабжена системой иммунной защиты в виде фагоцитов и лимфоцитов. рН кожи кислая (4,6-5,5), за счет чего подавляется активность ферментов микрофлоры. Бактерицидными свойствами обладают молочная кислота, лизоцим кожи.

Слизистые оболочки глаз, ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей представляют механическую и химическую защиту. Реснички мерцательного эпителия дыхательных путей выводят наружу инородные тела. Вспомогательные железы обеспечивают слюноотделение, слезотечение. Слизистые оболочки выделяют лизоцим – фермент, способный к лизису стафилококков и стрептококков, сальмонелл. Много лизоцима в слезной жидкости, в слюне, не зря животные зализывают и очищают раны, кошки таким образом ежедневно чистят шерсть. Секрет слизистой оболочки желудка содержит ферменты и соляную кислоту, разрушающие некоторые микроорганизмы. Желчь обладает бактерицидным действием. Защитная роль принадлежит микрофлоре кишечника.

Двигательными защитными реакциями являются кашель, рвота, диарея.

Костная ткань оказывает значительное сопротивление механическим воздействиям. Не случайно за ней укрываются головной, спинной и красный костный мозг.

Центральное место в **активной неспецифической** защите организма занимают клеточные системы:

- 1) Мононуклеарная фагоцитирующая система (МФС).
- 2) Система полиморфноядерных лейкоцитов (СПМЯЛ).

Клетки МФС происходят из костного мозга, после выхода из него в кровь они неполностью дифференцированы и называются моноцитами. Моноциты составляют около 5% от всей популяции лейкоцитов в крови. Моноциты выходят из сосудов в ткани, где созревают. Их зрелые формы называются макрофагами. Макрофаги находятся во всех органах и тканях, многие имеют специальные названия в зависимости от их места локализации. В органах центральной нервной системы они называются микроглией, в печени – купферовскими клетками, в почечных клубочках – мезангиальными клетками, в коже – клетками Лангерганса; есть альвеолярные, плевральные и перитонеальные макрофаги.

Макрофаги тканей отличаются от моноцитов большим размером и тем, что в них имеется много цитоплазматических гранул и остатков перевариваемого материала (первичные и вторичные лизосомы).

Макрофаги печени (клетки Купфера) составляют около 30% клеток печени. Они одними из первых мононуклеарных фагоцитов взаимодействуют с иммуногенами, поглощенными из кишечника, и очищают кровь воротной вены от множества потенциально вредных биологических материалов, включая эндотоксины, микроорганизмы. В связи с этим купферовские клетки имеют много лизосом, содержащих кислые гидролазы, и способны к активному внутриклеточному перевариванию.

Альвеолярные макрофаги выстилают альвеолы легких, первыми поглощают вдыхаемые патогены.

Макрофаги селезенки являются активно фагоцитирующими клетками. У них имеется хорошо развитый комплекс Гольджи и много лизосом и фаголизосом, содержащих остатки эритроцитов, т.к. эритродиерез (распад старых эритроцитов) в основном осуществляется в селезенке.

Макрофаги выполняют много функций:

- 1) фагоцитоз;

2) распознавание антигена и преподнесение его (презентация) лимфоцитам для выработки антител;

3) способствуют формированию очага воспаления и его ограничению;

4) осуществляют заживление и регенерацию повреждений;

5) осуществляют противоопухолевый иммунитет.

Для взаимодействия с другими клетками, участвующими в защите организма, макрофаги выделяют цитокины – сигнальные молекулы.

К системе полиморфноядерных лейкоцитов (СПМЯЛ) относятся нейтрофилы, базофилы, эозинофилы. В отличие от макрофагов они действуют недолго, и, как правило, погибают в процессе фагоцитоза, образуя гной.

В СПМЯЛ больше всего нейтрофилов. В их лизосомах обнаруживается большое количество разнообразных гидролитических ферментов. **Нейтрофилы** отличаются высокой подвижностью и реакцией на хемотаксические факторы. Именно это обеспечило им роль наиболее мобильных клеток, ранее всего вовлекаемых в воспалительные и иммунные процессы и обуславливающих пусковые механизмы развития воспаления и ранние защитные реакции. Быстрота мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью в течение секунд развивать метаболические процессы, приводящие к «кислородному взрыву» при фагоцитозе. Они также осуществляют выброс содержимого гранул с бактерицидным эффектом.

Эозинофилы обладают слабой фагоцитарной активностью, но они обуславливают внеклеточный цитолиз, играя важную роль в защите от паразитов. Из содержимого гранул эозинофилов образуется гистаминаза, разрушающая гистамин. Для привлечения эозинофилов в очаг поражения важен IgE, образующийся при анафилактикоидных аллергических реакциях. Поэтому увеличение эозинофилов наблюдается при аллергических и инвазионных болезнях.

Базофилы создают гистамин, гепарин, гиалуроновую кислоту, медленно реагирующую субстанцию, калликреин, то есть эффекторы развития аллергии немедленного типа. Базофилы подвижны, обладают способностью к фагоцитозу.

Фагоцитоз – процесс захватывания и переваривания фагоцитами микроорганизмов, чужеродных частиц и фрагментов собственных разрушенных клеток. Механизмы активации фагоцитов обеих систем (МФС и СПМЯЛ) одинаковы. Активирующими стимулами могут быть метаболиты бактерий, компоненты комплемента, цитокины и антитела, рецепторы к которым присутствуют на мембранах фагоцитов. Фагоцитоз был открыт в 1892 году нашим зоологом И.И.Мечниковым. В 1904 г. И.И.Мечников за открытие неспецифического иммунитета и немецкий профессор Эрлих за представление о специфическом иммунитете были удостоены Нобелевской премии в области медицины.

По Мечникову, фагоцитоз проходит в четыре стадии: 1)приближение за счет хемотаксиса к чужеродному объекту, 2)прилипание (адгезия), 3)погружение и 4)переваривание.

1) Хемотаксис – направленное перемещение фагоцитов в сторону чужеродного объекта из-за изменения поверхностного натяжения, создаваемого активирующими стимулами. Такими стимулами, например, для нейтрофилов являются метаболиты, выделяемые гноеродной микрофлорой (чаще стрептококковой и стафилококковой инфекцией). В результате сокращения белков цитоскелета у фагоцитов возникают ложноножки, с помощью которых они и передвигаются.

2)Прилипание (адгезия) – одно из условий успешного поглощения возбудителя. Помогают осуществить адгезию **опсонины** – вещества, обволакивающие микроорганизмы и ограничивающие их подвижность. Опсонинами являются компонент комплемента С3b, фибронектин, сурфактант, антитела.

3) Погружение. Ложноножки фагоцита обхватывают чужеродный объект, мембраны ложноножек сливаются, объект оказывается заключенным в цитоплазматическую мембрану клетки – образуется фагосома. К фагосоме подходят лизосомы, мембраны фагосомы и лизосом сливаются, создавая в клетке фаголизосому.

4) Переваривание и уничтожение чужеродных объектов в фаголизосоме осуществляется с помощью пищеварительных ферментов лизосом, разрушающих клеточные стенки бактерий. Кроме того, в процессе фагоцитоза образуются активные кислородные радикалы, повреждающие окружающие структуры. В результате фагоцитоза большинство

микроорганизмов погибает. Непереваренные частицы выбрасываются из клетки путем экзоцитоза. Их называют гнойными тельцами. Если их много, то образуется гной. Гнойное воспаление создают, как правило, нейтрофилы, которых много, и которые первыми отзываются на патоген. Но некоторые бактерии с капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками остаются устойчивыми к действию лизосомальных ферментов, а другие способны блокировать слияние лизосом и фагосом. Так происходит незавершенный фагоцитоз, лежащий в основе некоторых хронических воспалений.

В процессе фагоцитоза не только осуществляются срочные и среднесрочные защитные механизмы. Макрофаги являются антиген-презентирующими клетками, стимулируя специфический иммуногенез. Таким образом, история не случайно соединила имена Мечникова и Эрлиха как основоположников теории иммунитета.

Помимо фагоцитирующих клеток необходимо назвать другие клетки, участвующие в неспецифической резистентности организма. Важную роль в быстром реагировании на чужеродные объекты играют клетки лимфоидного ряда - NK-клетки (от англ. Naturalkiller), или естественные киллеры.

NK-клетки – это большие гранулярные лимфоциты. Они не являются Т- и В-лимфоцитами, часто они называются нулевыми лимфоцитами. Их содержание в крови составляет 5-20% от общего числа лимфоцитов. Гранулы NK-клеток содержат перфорин - белок, обуславливающий образование пор в мембране клеток-мишеней. Через образовавшиеся поры в клетки проникает вода, и происходит цитолиз. Так естественные киллеры независимо лизируют опухолевые и инфицированные вирусами или простейшими клетки, защищая организм от соответствующих болезней.

Другие **неспецифические** системы плазмы крови представлены белковыми системами – комплементом, интерфероном, лизоцимом, белками острой фазы воспаления.

Система комплемента состоит из 9 компонентов (белков-ферментов) С1-С9, обеспечивающих стимуляцию фагоцитоза, иммунного ответа, нейтрализацию вирусов, цитолиз.

Цитолиз вызывается внедрением комплемента в бислой липидов клеточных мембран, проникновением воды в клетку, что приводит к ее разрыву (цитоллиз, гемолиз, бактериолизис).

Белки системы комплемента являются главным образом β - глобулинами. Они вырабатываются преимущественно макрофагами и гепатоцитами. клетками печени. Большинство белков системы комплемента находится в неактивном состоянии. Факторами, активирующими эту систему, являются комплексы антиген-антитело и микроорганизмы (бактерии, вирусы). Антитела, связанные с антигеном на клеточной мембране, активируют комплемент на поверхности клетки. Активация системы комплемента идет по каскадному принципу.

Система интерферонов вырабатывается в ответ на стимуляцию вирусами. Группа из 20 интерферонов, обозначаемых как интерфероны α (вырабатывается макрофагами), интерферон β (вырабатывается фибробластами и макрофагами), интерферон γ (вырабатывается активированными Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами и НК-клетками). Интерферон синтезируется клетками очень быстро: уже через час после попадания вируса в организм интерферон обнаруживали в крови. Наибольшая концентрация интерферона достигается через 4-8 часов после инфицирования и удерживается в крови примерно 24-36 часов.

Интерфероны α , β и γ , обеспечивают защиту организма от вирусов двумя путями: изменениями в рибосомах, и те не воспроизводят вирусный белок, и воздействием на инфицированные клетки, делая их доступными для проявления клеточной иммунной защиты. Интерфероны имеют универсально широкий спектр противовирусной активности и не обладают вирусоспецифичностью.

Кроме того, интерфероны тормозят размножение опухолевых клеток.

Лизоцим содержится в слезах, слюне, носовой слизи, околоплодной жидкости, молоке, сперме, моче, курином белке, крови, лимфе. Он синтезируется макрофагами и локализуется в лизосомах. Лизоцим является ферментом, расщепляющим муреин клеточных стенок преимущественно грамположительных бактерий, что приводит к лизису бактериальных клеток.

Белки острой фазы воспаления вырабатываются в течение 24-48 часов после повреждения. Их секретируют преимущественно гепатоциты. Наиболее известны С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок, α -антитрипсин. Концентрация С-реактивного белка возрастает более чем в 1000 раз в ответ на бактериальный фактор. Связываясь с

нейтрофилами, С-реактивный белок стимулирует фагоцитоз, удаление погибших клеток и микроорганизмов.

При фагоцитозе клетки выбрасывают много цитокинов – белковоподобных веществ, интегрирующих защитные свойства организма.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите компоненты мононуклеарной фагоцитирующей системы.
2. Назовите компоненты системы полиморфноядерных лейкоцитов.
3. Что общего в механизме защиты организма между этими системами?
4. Как происходит фагоцитоз? Что образуется в результате него?
5. Какие белковые защитные системы организма вы можете назвать?
6. Как работает система комплемента?

4. Специфическая иммунологическая реактивность

Имунологическая реактивность – «это способ защиты от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации» (Р.П. Петров). Она характеризуется выработкой специфических белков – антител против чужеродных веществ или частиц.

Частота мутаций составляет в среднем одну изменившуюся клетку на 1 миллион нормальных. Ученые подсчитали, что в таком случае в организме постоянно находятся десятки миллионов изменившихся клеток. Если дать им размножаться, организм потеряет свою идентичность. Поэтому в ходе эволюции возникла особая система распознавания и уничтожения измененных и чужеродных клеток - иммунная система, главной задачей которой является поддержание антигенного гомеостаза организма.

К центральным органам иммунной системы относят красный костный мозг, тимус и у птиц – фабрициеву сумку. К периферическим органам иммунной системы относят селезенку, лимфоузлы и лимфоидные образования респираторных органов и пищеварительного тракта (миндалины, пейеровы бляшки тонкого кишечника, солитарные фолликулы толстого кишечника, лимфоидную ткань мочеполовой системы), а также кровь и лимфу. В центральных органах происходит образование лимфоцитов. В процессе своего развития лимфоциты мигрируют из центральных органов в периферические. В периферических органах осуществляется контакт лимфоцитов с антигенами и развитие иммунного ответа. В тимусе из

кроветворных стволовых клеток созревают и дифференцируются Т-лимфоциты, ответственные за реакции клеточного и гуморального иммунитета. Т-лимфоциты представлены тремя популяциями:

- 1) Т-хелперы (Th) распознают с помощью активированных макрофагов антигены, несущие чужеродную генетическую информацию, и стимулируют В-лимфоциты к превращению в плазматические клетки, синтезирующие антитела;
- 2) Т-супрессоры (Ts) тормозят активность других лимфоцитов;
- 3) Т-эффекторы – группа клеток, включающая в себя Т-эффекторы гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и эффекторы цитотоксических реакций (Т-киллеры).

Другая группа лимфоцитов у птиц развивается и дифференцируется в бурсе (сумке Фабрициуса) – мешковидном органе, образующемся в раннем эмбриогенезе как дорсальное выпячивание заднего отдела кишечника. Эти лимфоциты называли бурсозависимыми или В-лимфоцитами. У млекопитающих В-лимфоциты дифференцируются в красном костном мозге.

Антигенная специфичность иммунных процессов определяется участием в них лимфоцитов. Наиболее характерной особенностью лимфоцитов является присутствие на их поверхности рецепторов для распознавания антигена. Антигенраспознающие рецепторы формируются таким образом, что на каждой клетке образуется специфический рецептор, передающийся дочерним клеткам. В результате возникает потомство одной клетки - клон с этим специфическим рецептором. Каждый клон «знает» единственный антиген, а все клоны лимфоцитов в совокупности «знают» все возможные виды антигенов. При попадании в организм конкретного антигена в ответ на это вовлекается в иммунный ответ лишь тот клон, который имеет на поверхности соответствующий рецептор. В-лимфоциты распознают свободный растворимый антиген, а Т-лимфоциты (Т-хелперы) распознают фрагменты антигена, связанные с молекулой главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на поверхности инфицированных или мутантных собственных клеток организма. Молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I и II классов занимают особое место среди мембранных структур В-лимфоцитов и позволяют им выполнять функцию антигенпредставляющих клеток.

Лимфоциты постоянно рециркулируют из крови в ткани и обратно. Рециркуляцией называют процесс перехода лимфоцитов из кровяного русла

в органы, оттуда в лимфу и вновь в кровоток. При этом клетки, покинувшие конкретный лимфатический узел, возвращаются в любой узел или селезенку, что и обеспечивает перемешивание рециркулирующих лимфоцитов. Кровь является местом временного пребывания клеток иммунной системы, по руслу которого они перемещаются из центральных органов в периферические. К путям рециркуляции лимфоцитов относится также лимфа, в которую лимфоциты проникают из лимфатических узлов и лимфоидной ткани слизистых оболочек и из которой они поступают в кровоток.

В крови Т-лимфоцитов содержится больше, чем В-лимфоцитов. Т-лимфоциты относятся к долгоживущим клеткам, время их полуобновления составляет годы. Количество В-лимфоцитов составляет около 15% лимфоцитов крови. Необходимо отметить, что в крови содержится около 0,1% от общего пула лимфоцитов, поэтому свойства циркулирующих лимфоцитов не могут объективно отражать состояние этих клеток в органах иммунной системы. В лимфе содержится около 95% лимфоцитов, из них 85% приходится на Т-лимфоциты.

В-лимфоциты локализуются во всех периферических лимфоидных органах. Они слабо рециркулируют. При связывании антигена и действии дополнительных гуморальных факторов они дифференцируются в плазматические клетки-продуценты антител. Кроме того, В-лимфоциты выполняют в определенных условиях функцию антигенпредставляющих клеток.

Т-лимфоциты распознают не «чужое», как В-лимфоциты, а «измененное своё». В результате акта распознавания Т-лимфоциты активируются и происходит их дифференцировка в эффекторные (киллеры) и регуляторные (два типа хелперов — Th1, Th2) клетки. Принято считать, что Т-хелперы живут дольше, чем Т-киллеры.

Т-хелперы - субпопуляция Т-лимфоцитов, на мембране клеток которых имеется корцептор CD4, участвующий в распознавании молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса. Функция Т-хелперов состоит в выработке цитокинов и стимуляции эффекторных В-лимфоцитов. Кроме этого, они стимулируют выработку цитотоксических Т-лимфоцитов. Таким образом, имеется два типа Т-хелперов. Th1-клетки ответственны за стимуляцию Т-клеточного ответа. В результате него образуются цитотоксические Т-лимфоциты и Т-клетки

памяти. Th2-клетки стимулируют В-клеточный (гуморальный) ответ. Он приводит к образованию плазматических клеток, продуцирующих антитела. Различия между ответами обусловлены разными наборами продуцируемых цитокинов. Т-хелперы Th1- и Th2-типов ответственны за иммунную защиту от разных патогенов и обуславливают иммунное повреждение при различных заболеваниях.

Для реализации иммунного ответа требуется цепь подготовительных процессов, в основе которых лежат межклеточные взаимодействия. В специфическом иммунном ответе участвуют (рис. 1):

1. Антигенпрезентирующие клетки: дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты.
2. Регуляторные клетки: Т-лимфоциты.
3. Эффекторные (исполнительные клетки): плазматические клетки, образующиеся из В-лимфоцитов.
4. Клетки памяти: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, долгоживущие плазматические клетки.

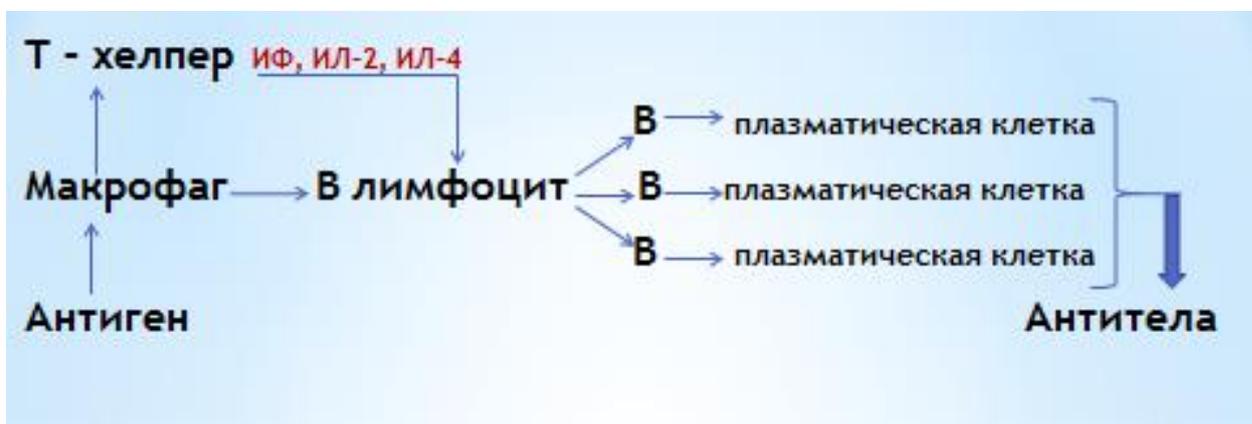


Рис. 1. Схема формирования и реализации иммунного ответа (ИФ-интерфероны, ИЛ – интерлейкины)

Антигенпредставляющие (антигенпрезентирующие) клетки (АПК), поглощают антиген эндоцитозом и выставляют его детерминанту на поверхность клеточной мембраны. Дендритные клетки пиноцитируют вирусы; макрофаги фагоцитируют преимущественно вирусы, бактерии, простейших и грибы; В-клетки распознают токсины.

Группа отростчатых клеток, названных дендритными, обладают более высокой способностью связывать, обрабатывать и представлять антиген, чем макрофаги. В эту группу входят клетки Лангерганса - белые отростчатые клетки, которые локализуются, в основном, в эпидермисе. Они происходят из костного мозга, являясь ветвью миелоидно-моноцитарного ряда кроветворения. Срок их пребывания в эпидермисе около трех недель. Под влиянием цитокинов они могут перемещаться в дерму или мигрировать в лимфатические узлы. На клетки Лангерганса по своим свойствам похожи дендритные клетки слизистых оболочек бронхолегочного и пищеварительного трактов.

В качестве антигенпредставляющих клеток выступают также и В-лимфоциты. Свои функции АПК они выполняют при поступлении антигенов непосредственно в лимфоидные органы.

Распознавание антигена является лишь указанием, какому клону Т-лимфоцитов предстоит вступить в реакцию. Но клетки данного клона малочисленны и они должны размножиться и превратиться в активно работающие Т-хелперы. В результате стимуляции сначала происходит активация Т-лимфоцитов, а затем их пролиферация (деление) и дифференцировка (созревание) в клетки-исполнители иммунного ответа. Т-лимфоциты (хелперы) дифференцируются в цитотоксические Т-киллеры. Организм не делает попыток излечить инфицированные или мутантные клетки, он с помощью Т-киллеров уничтожает их.

АПК и цитокины Т-хелперов инициируют превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки и выработку антител. Антитела связывают растворимые антигены, способствуя их поглощению фагоцитами и расщеплению. Фиксируясь на чужеродных клетках, они делают их доступными для цитолитической атаки комплемента, НК-клеток или для фагоцитоза макрофагами.

Иммунный ответ всегда специфичен, но обеспечивается, как мы видим, неспецифическими реакциями (фагоцитоз, активация комплемента и цитокинов).

Антиген – это молекула, способная вызвать специфический иммунный ответ, который проявляется в продукции антител или реакцией клеточного иммунитета. Антигены должны иметь большую молекулярную массу, чтобы вызвать иммунный ответ. Основное, но не единственное

условие антигенности - это наличие поверхностных структур, генетически отличающихся от тканей организма-хозяина. Это могут быть чужеродные белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты животного и растительного происхождения, микроорганизмы, другие чужеродные клетки. При денатурации собственных белков, например, при ожогах, они становятся приобретенными антигенами. Молекула любого антигена состоит из двух частей: несущей и детерминантной. На несущей части молекулы, как на каркасе, располагается антигенная детерминанта, она взаимодействует с рецептором лимфоцита или антиген - связывающим участком антитела.

Антигены могут поступать в организм через слизистые оболочки, дыхательную систему и пищеварительный тракт. Первый контакт антигенов с лимфоцитами происходит в периферических образованиях лимфоидной ткани (лимфатических узлах, миндалинах, пейеровых бляшках, селезенке), где начинается размножение активированных антигеном клеток.

Антитела – это белки, вырабатываемые плазматическими клетками, относятся к классу глобулинов. А так как они обеспечивают защитную функцию, их называют иммуноглобулинами (Ig). У высших позвоночных существуют пять классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

IgM - это первые антитела, образующиеся на ранних стадиях первичного иммунного ответа и основной класс антител, выделяемых в кровь. Они самые крупные, медленно проникают в интерстициальную жидкость, но не проходят через плаценту к плоду. IgM способны нейтрализовать инородные частицы и, благодаря наличию множественных участков связывания, вызывать агглютинацию клеток. IgM низкоспецифичны по отношению к патогену, поэтому при первичном попадании инфекции в организм возможны все симптомы инфекционного заболевания.

IgG преобладают в плазме крови, они активизируют систему комплемента и связываются с некоторыми структурами поверхности клеток, делая тем самым эти клетки более доступными для фагоцитоза (опсонизация). IgG высокоспецифичны, их концентрация велика при вторичном ответе, поэтому при дальнейших встречах организма с соответствующим патогеном клинических проявлений болезни, как правило, нет. IgG - сравнительно мелкие мономерные молекулы и могут проникать через плацентарный барьер из крови матери в кровь плода. Поскольку до рождения существенной продукции антител не происходит (для этого

требуется контакт с чужеродными веществами), IgG матери служат важным механизмом защиты новорожденного от инфекций (рис. 2).

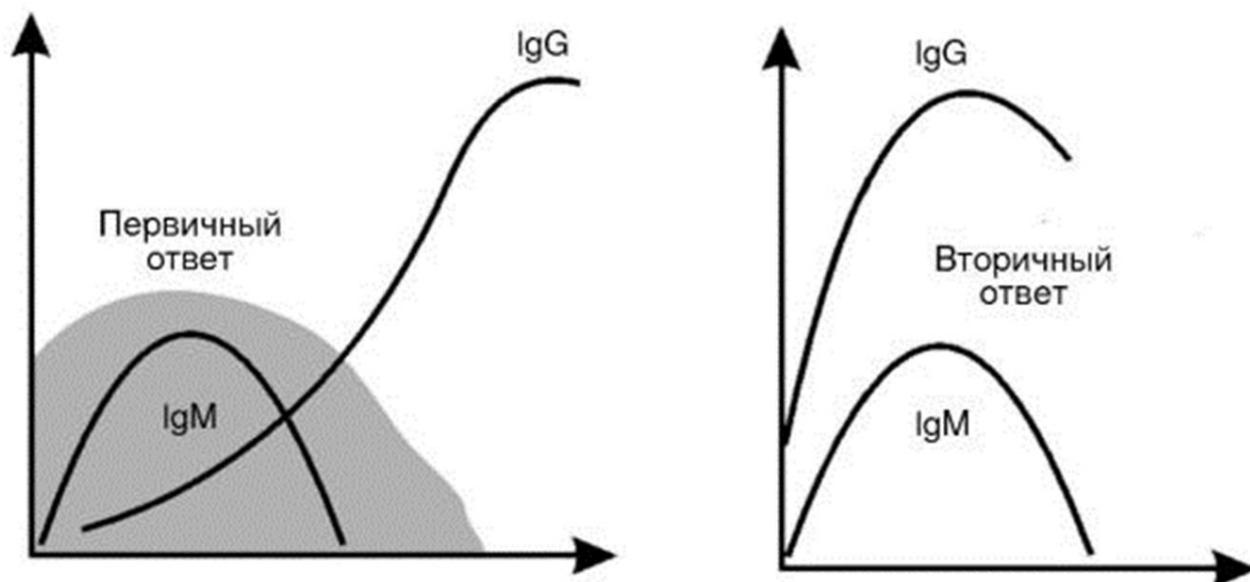


Рис. 2. Участие IgG и IgM в первичном и вторичном иммунном ответе

IgA - основной класс антител в молозиве и молоке, слюне, секретах слизистых оболочек, слезах. IgA создают барьер против антигенов в местах их наиболее вероятного проникновения в желудочно-кишечном тракте, легких, молочной железе. Они отвечают за местную защитную реакцию против антигенов, контактирующих со слизистыми оболочками.

IgD образуются в В-лимфоцитах и остаются прикрепленными на их поверхности в качестве рецепторов. О физиологической роли IgD известно сравнительно мало.

IgE связываются с рецепторами тучных клеток в тканях и на поверхности базофилов. Связанные IgE, в свою очередь, служат рецепторами для антигена. Присоединение антигена приводит к выделению клетками гистамина, что вызывает расширение сосудов и увеличение проницаемости их стенок. Такая реакция происходит при аллергии, поэтому IgE придается роль участников анафилактических реакций.

В процессе реализации иммунного ответа остается иммунологическая память. Ее материальной основой служат лимфоциты - клетки памяти, которые образуются параллельно эффекторным клеткам, но не участвуют в устранении антигенов и их носителей. Эти клетки отличаются большой продолжительностью жизни.

При повторном поступлении в организм тех же антигенов клетки памяти быстрее вовлекаются в иммунный ответ, который развивается, минуя ряд промежуточных фаз, и более интенсивно. Взаимодействие антигенов, антител и лимфоцитов основано на взаимном специфическом распознавании макромолекул. Подобные молекулярные взаимодействия осуществляются двумя путями: с помощью прямых контактов клеточных поверхностей и через гуморальные медиаторы (цитокины), выделяемые одними клетками и воспринимаемые другими с помощью специфических рецепторов.

Цитокины - это небольшие белковые или полипептидные молекулы, продуцируемые активированными клетками иммунной системы, обуславливающие межклеточные взаимодействия не только при иммунном ответе, но и при кроветворении, развитии воспаления и т.д.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Чем специфическая иммунологическая реактивность отличается от неспецифической?
2. Назовите клетки-участники иммунного процесса.
3. Что такое антиген? Что может выступать в качестве антигена?
4. Что такое антитела? Какие виды иммуноглобулинов выделены?
5. Чем обусловлена дифференциация лимфоцитов на Т- и В-клетки? Какова их функция в иммунном ответе?
6. Что такое цитокины?

5. Формы иммунопатологических процессов

Стратегической задачей иммунной системы является поддержание антигенного гомеостаза в организме при наличии чужеродного окружения. Тактически это проявляется:

- 1) Защитой от «не своего» (инфекции, отторжение трансплантата);
- 2) Защитой от измененного «своего» (опухолей, повреждённых и стареющих клеток).

В первом случае проявляется как инфекционный, так и неинфекционный иммунитет. Инфекционный иммунитет обеспечивает либо излечение от инфекционных болезней, либо невосприимчивость к инфекциям, чего добиваются при вакцинопрофилактике. Неинфекционный иммунитет проявляется, например, в реакциях биологической несовместимости тканей, или отторжении трансплантата. С помощью

неинфекционного иммунитета уничтожаются также клетки, подвергшиеся мутации. Этот иммунологический надзор во многих случаях спасает организм от опухолевого роста. Свои клетки, ставшие носителями чужеродного агента, провоцируют развитие аллергии.

На патогены сначала развивается неспецифическое воспаление с вовлечением белков острой фазы, комплемента, фагоцитов. Если патогену удаётся миновать их, на него развивается специфичный иммунный ответ. Если он очень велик (гиперергическое воспаление), то повреждаются собственные ткани (как при аллергии), что является безусловно патологическим явлением. Если иммунный ответ недостаточный, то это обеспечит распространение инфекции (иммунодефицитные состояния).

Таким образом, могут быть разные формы иммунопатологических процессов:

- 1) Аллергия;
- 2) Иммунодефицитные состояния;
- 3) Реакция «трансплантат против хозяина»;
- 4) Иммунологическая толерантность;
- 5) Аутоиммунные болезни.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Понятие инфекционного и неинфекционного иммунитета.
2. Назовите основные формы иммунопатологических процессов.

6. Аллергия

Аллергия – это патологическая форма иммунного ответа организма на вещества антигенной или гаптенной природы, сопровождающаяся повреждением структуры и функции собственных клеток, тканей и органов. Неадекватный по силе иммунный ответ может быть даже на безвредные для большинства вещества (пыльца трав, деревьев и т.д.). Гаптенами называются неполные антигены, низкомолекулярные антигенные детерминанты, которые сами по себе, без макромолекулярного белка не являются иммуногенными. Если, например, в организме такие вещества образуют комплекс с белками, они становятся полными антигенами. Такие ситуации могут привести к аутоиммунной патологии.

Общими особенностями, объединяющими все аллергические болезни, являются:

- 1) Этиологическая роль различных аллергенов.
- 2) Иммунный механизм развития.
- 3) Повреждающее действие комплекса антиген-антитело или антиген-сенсibilизированных лимфоцитов на клетки и ткани организма.

Антиген, вызывающий аллергию, называется **аллергеном**.

Аллергенами могут быть:

- 1) Инфекционные агенты: грибковые, бактериальные, вирусные, паразитарные (активны именно в такой последовательности).
- 2) Пыльца растений, шерсть животных.
- 3) Домашняя пыль.
- 4) Яды кровососущих насекомых (гнус, блохи, клопы).
- 5) Химические аллергены: скипидар, красители, лаки и т.д.
- 6) Лекарственные аллергены.
- 7) Аутоаллергены.

Таким образом, аллергенами могут быть не только чрезвычайные патогенные раздражители, но и обычные факторы окружающей среды.

6.1.Классификация аллергических реакций

Первоначальная классификация аллергических реакций основывалась на скорости их проявления после контакта с аллергеном. В настоящее время она тоже может быть использована.

- 1) Аллергические реакции (гиперчувствительность) немедленного типа (ГНТ) развивается через 15-20 минут после контакта с аллергеном.
- 2) Аллергические реакции (гиперчувствительность) замедленного типа (ГЗТ) развивается через 24-48 часов после контакта с аллергеном.

Гиперчувствительность немедленного типа является следствием синтеза значительного количества антител, относящихся прежде всего к IgE, IgM и IgG. Она хорошо поддается десенсибилизации.

Гиперчувствительность замедленного типа вызывается длительным воздействием слабых инфекционных и химических раздражителей. Она обусловлена наличием сенсibilизированных Т-лимфоцитов, на которых находятся рецепторы к антигенам. Такими рецепторами являются, вероятно, IgM, встроенные в мембрану Т-лимфоцитов.

Кумбс и Джелл выделили 4 типа гиперчувствительности (типы I, II, III, IV). Отнесение к определенному типу гиперчувствительности зависит от качества антител и антигенов и их локализации.

I тип – реагиновый, анафилактический. Антиген свободный, антитела-реагины фиксированы на клетках.

II тип – цитотоксический. Антиген является компонентом клетки и сорбирован на ней. Антитела циркулируют в крови.

III тип – иммунных комплексов. Ни антиген, ни антитело не являются компонентами клеток. Образование иммунных комплексов происходит в крови и межклеточной жидкости.

IV тип – клеточно-опосредованный.

Реакции первых трех типов являются антигензависимыми, реакции IV типа опосредуются Т-клетками и макрофагами.

Независимо от типа гиперчувствительности при аллергии организм становится сенсibilизированным к определенному аллергену.

Сенсibilизация (от лат. *sensibilis* – чувствительный) - процесс приобретения организмом повышенной чувствительности к тому или иному аллергену за счет выработки антител. Сенсibilизация может быть активной и пассивной.

При активной сенсibilизации организм сам вырабатывает антитела в ответ на антиген. При пассивной сенсibilизации в организм вводят готовые антитела к антигену. Это может быть при введении крови от активно сенсibilизированного организма. В последнем случае организм сенсibilизируется в течение суток, при активной сенсibilизации – через 10-15 дней, что связано с особенностью первичного ответа на антиген (на презентацию, активацию клеток и их функций требуется время). Однажды активно сенсibilизированный организм остается чувствительным к данному антигену надолго, иногда навсегда. После пассивной сенсibilизации чужие

антитела через некоторое время разрушаются, и организм в дальнейшем не реагирует на антиген, их вызвавший. Клинически сенсibilизация не проявляется.

На характер аллергических реакций влияют следующие особенности иммуноглобулинов:

1) Способность связывать комплемент (максимально выражена у IgM, умеренно – у IgG).

2) Способность проникать в ткани: сильно выражена у IgE и IgD, умеренно – у IgG, ограниченно – у IgM.

3) Способность сорбироваться на клетках тканей (сильно выражена у IgE).

4) Способность преципитировать (хорошо выражена у IgG и IgM).

5) Проникать в секреты и слизь (хорошо выражена у IgA, могут IgG и IgM).

6) Способность проникать через плаценту (IgG).

В патогенезе аллергии любого типа выделяют 3 стадии.

1 стадия–иммунологическая (стадия иммунных реакций) - связана с выработкой антител. При первичной встрече с антигеном наибольший титр антител наблюдается через 10-15 суток, при вторичной и последующими встречами – очень быстро.

2 стадия – патохимическая (патобиохимическая) – связана с выбросом медиаторов аллергии.

3 стадия – патофизиологическая (стадия клинических проявлений) связана с реализацией медиаторов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое аллерген? Что может выступать в качестве аллергена?
2. Назовите 3 стадии патогенеза аллергии, чем они обусловлены?
3. Что такое сенсibilизация?

6.2.Аллергические реакции I типа(реагиновые, анафилактические).

При этом антиген – свободный, антитела-реагины фиксированы на клетках (тучных клетках, макрофагах).

Типичным примером гиперчувствительности I типа является атопическая бронхиальная астма, поллиноз, аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

Патогенез аллергии I типа

1 стадия – иммунологическая. Первичное попадание аллергена в организм запускает через кооперацию дендритных клеток, Т-хелперов и В-лимфоцитов механизмы синтеза IgE. IgE значительно отличаются по своим свойствам от других антител. Они способны прикрепляться к клеткам при помощи рецептора, встроенного в мембрану клеток.

Самой высокой способностью связывать IgE-антитела обладают рецепторы для IgE, найденные на тучных клетках и базофилах крови. На одном базофиле может фиксироваться от 3000 до 300000 молекул IgE. Рецептор для IgE обнаружен также на макрофагах, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах и лимфоцитах, однако их связывающая способность ниже. Фиксированные антитела могут долго находиться на клетках.

На одну молекулу антигена вырабатывается около 100 тысяч молекул антител. Поэтому достаточно очень малых доз антигена для сенсibilизации.

Повторная встреча организма с антигеном приводит к быстрому образованию комплекса антиген-антитело, причем через фиксированные молекулы IgE и сам комплекс тоже становится фиксированным на клетках. Структура мембран клеток-мишеней нарушается. Начинается 2 стадия аллергии (патохимическая). Тучные клетки обнаруживаются преимущественно в коже, дыхательных путях, по ходу кровеносных сосудов и нервных волокон. Они крупные и содержат гранулы с гистамином, гепарином, факторами, обеспечивающими хемотаксис эозинофилов (ФХЭ) и нейтрофилов (ФХН). Эти биологически активные вещества (БАВ) называются медиаторами аллергии. Под действием комплекса антиген-антитело и изменения мембран происходит дегрануляция тучных клеток, медиаторы выбрасываются в межклеточное пространство, сама клетка остается жизнеспособной и синтезирует новые медиаторы (рис. 3).

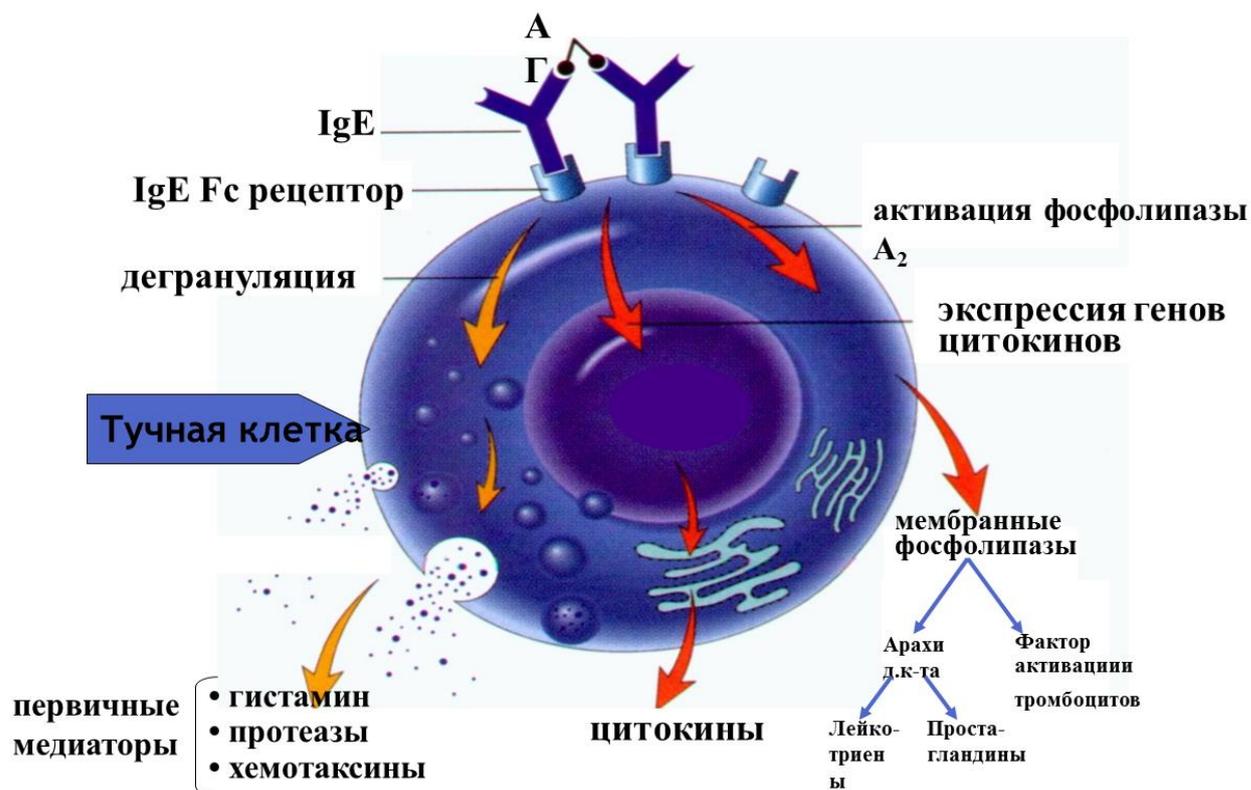


Рис. 3. Дегрануляция тучной клетки при наличии на ней комплекса антиген-антитело

Надо отметить, что дегрануляция тучных клеток и базофилов происходит не только через IgE. Способностью дегранулировать тучные клетки обладают пероксидаза, свободные радикалы, некоторые медикаменты: морфин, кодеин, рентгеноконтрастные вещества, некоторые продукты питания. Так как в этом случае выброс медиаторов аллергии происходит без иммунологической реактивности, такие реакции называют псевдоаллергическими.

Нейтрофилы и эозинофилы активируются вместе с тромбоцитами и тоже высвобождают БАВ и ферменты: серотонин, простагландины, лейкотриены, тромбоксаны. В крови образуется брадикинин.

Всё это – гистаминаподобные вещества, медиаторы аллергии. Их эффекты:

- спазм бронхиол, образование слизи в бронхах, что ещё больше усугубляет удушье;

- расширение сосудов, сопровождающееся покраснением, а в случае расширения большого количества сосудов организма – развитием коллапса;
- увеличение проницаемости сосудов и выход трансудата, что приводит к сыпи, крапивнице, отёку Квинке;
- спазм кишечника;
- зуд из-за перераздражения нервных рецепторов.

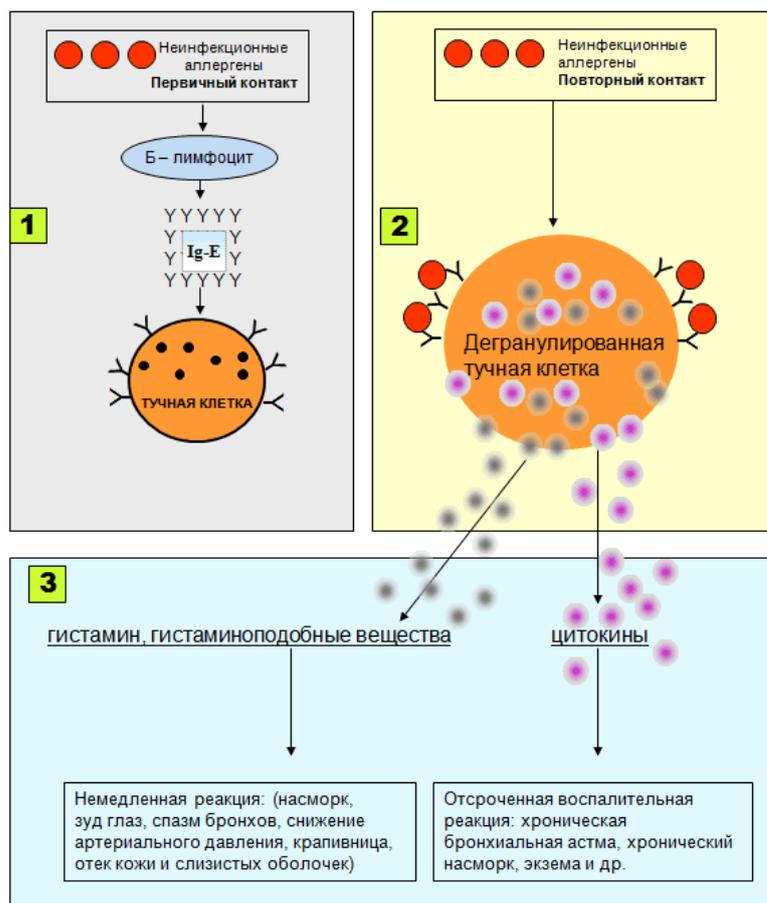


Рис. 4. Патогенез аллергических реакций I типа

В связи с тем, что одним из медиаторов является фактор хемотаксиса эозинофилов, часто I тип аллергии сопровождается увеличением эозинофилов в крови, мокроте, экссудате. Комплемент в реакциях этого типа участия не принимает.

Эффекты проявляются в 3 стадии аллергии (патофизиологической) в виде приступов бронхиальной астмы, поллиноза, крапивницы с волдырями и гиперемией, кожного зуда, местного отека, диареи и другого (рис. 4).

Бронхиальная астма (от греч. *asthma* – удушье) характеризуется наступающим приступом удушья с резким затруднением выдоха (экспираторная одышка) в результате бронхоспазма и закупорки бронхов слизью. Ситуация усугубляется отеком слизистой оболочки бронхов вследствие повышения проницаемости стенок кровеносных капилляров. Возникшее нарушение проходимости бронхов усиливается в фазе выдоха из-за нарастания альвеолярного давления, что приводит к механическому сдавливанию мелких бронхов.

Поллиноз (от лат. *pollen* - пыльца), или сенная лихорадка, обусловлена повышенной чувствительностью человека и животных (преимущественно декоративных собак) к пыльце растений. В основном это мелкая пыльца ветроопыляемых растений, которые выделяют ее в огромном количестве. Ветер переносит пыльцу на большие расстояния. Наиболее высокой антигенной активностью обладает пыльца амброзии, луговых и сорных трав. Поллиноз проявляется конъюнктивитом, ринитом, ларинготрахеитом, бронхитом, температура тела при этом остается нормальной.

Крапивница и отек Квинке характеризуются появлением волдырей и отеком кожи, слизистых оболочек. Волдыри образуются при локальном освобождении гистамина и других медиаторов, расширяющих капилляры и вены и усиливающих трансудацию. Одновременно гистаминоподобные вещества перерездражают чувствительные болевые окончания кожных нервов, что приводит к зуду. При отеке Квинке зуда, как правило, не бывает, так как процесс локализуется в подкожной клетчатке, не затрагивая чувствительных окончаний кожных нервов.

Одним из острейших видов аллергии I типа является **анафилаксия** – повышенная и качественно изменённая реакция организма на повторное парентеральное введение аллергена (анафилактогена). В качестве анафилактогена могут выступать лекарственные вещества, вводимые парентерально: антибиотики, новокаин, лечебные и диагностические сыворотки в малых дозах.

Впервые описали анафилаксию у собак французские учёные Портье и Рише в 1902 году. Они вводили парентерально собакам экстракт из щупалец

активных. При повторном введении его у собак развивалась бурная реакция, иногда заканчивающаяся гибелью животного. Г.П. Сахаров в 1905 году воспроизвёл анафилаксию на морских свинках, и с тех пор морская свинка стала символом аллергологии, т.к. эти животные очень чувствительны к анафилаксии и гибнут в 100% случаев.

Кролики, овцы, козы, лошади в результате анафилаксии погибают примерно в 25% случаев, еще реже крупный рогатый скот, собаки, кошки.

У человека смертность составляет 25-30 % случаев. Ежегодно до 100 тыс. человек погибает от анафилаксии.

Анафилаксия развивается в 3 стадии.

1 стадия - сенсibilизация. Животные получают малые дозы белковых веществ или других анафилактогенов подкожно, внутримышечно или внутрибрюшинно. Г.П. Сахаров вводил морским свинкам подкожно до 0,1 мл лошадиной сыворотки. Клинически сенсibilизация не проявляется. Серологические исследования отмечают рост титра IgE. А так как первичный гуморальный ответ идёт в течение двух недель (соответствует иммунологической стадии аллергии), то активно сенсibilизированным животное становится именно на 10-14 сутки.

Может быть пассивная сенсibilизация: если от активно сенсibilизированного животного взять кровь, получить сыворотку, в которой содержатся антитела, и ввести её внутривенно другому животному, то последнее станет также сенсibilизированным в течение 24 часов, когда антитела от донорской крови разнесутся по организму.

2 стадия – анафилактический шок. Если сенсibilизированному животному ввести разрешающую дозу анафилактогена (в 10-100 раз больше сенсibilизирующей), то у него развивается шок. Течение анафилактического шока у разных животных различно. Это связано с тем, какой жизненно важный орган у данного вида поражается больше других, то есть является «шоковым».

Например, морская свинка бежит, чешется, чихает (первая стадия шока – возбуждение), затем она падает, у неё наблюдаются судороги, удушье, непроизвольное мочеотделение и дефекация, она погибает буквально за 5-6 минут. У морской свинки шоковыми органами являются лёгкие. На вскрытии находят переполнение сосудов малого круга

кровообращения и эмфизему (вздутие) лёгких. Морская свинка погибает от удушья в связи со спазмом бронхиол, вызванным гистаминоподобными веществами.

У собаки шоковыми органами являются сосуды воротной вены. Собака проявляет беспокойство, у неё расслабляются сфинктеры, возникают судороги. На вскрытии видны кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте и переполнение сосудов воротной вены.

У кроликов обнаруживают переполнение лёгочных сосудов и паралич задних конечностей.

У овец и коз повышается местная и общая температура, возникает отёк конечностей, сыпь на вымени.

У лошадей «шоковым органом» является кожа, на которой появляются волдыри, заполненные трансудатом.

У крупного рогатого скота на носовом зеркальце и вымени появляются краснота, сыпь, некрозы. В области вымени и конечностей наблюдается отёк, гибель бывает редко.

3 стадия – антианафилаксия (десенсибилизация). Животные, не погибшие от анафилактического шока, в течение до 2 недель становятся нечувствительными к любым повторным дозам анафилактогена. Это объясняется тем, что израсходованы и антитела, и медиаторы.

Окончанию стадии клинических проявлений способствует следующее:

а) в ходе 3 стадии удаляется повреждающее начало – антиген;

б) благодаря первой очереди ферментам эозинофилов устраняются повреждающие медиаторы аллергии: гистаминаза разрушает гистамин, арилсульфатаза разрушает лейкотриены.

С анафилактической гиперчувствительностью связано понятие **атопия**– врожденная склонность к развитию аллергии. Для атопии характерна наследственная предрасположенность, хотя способ наследования не ясен. Например, атопические дерматиты часто встречаются у далматинов и ирландских терьеров, редко у коккер-спаниелей. Все породы собак выведены с использованием инбридинга (близкородственного скрещивания), в результате чего многие рецессивные гены стали гомозиготными.

Известны явления поллиноза с астматическим компонентом у крупного рогатого скота. Описаны эмфизематозные бронхиты у лошадей, возникающие на растительные антигены сена. Аллергические реакции подобного типа развиваются у кошек и собак на компоненты сухих гранулированных кормов, рыбу.

Аналогичным образом, только без иммунологической стадии могут развиваться **псевдоаллергические реакции**. Они возникают на некоторые компоненты корма, гербициды, пестициды и др. Одна из таких форм повышенной чувствительности к кормам и лекарственным средствам получила название «идиосинкразия». Особенностью псевдоаллергических реакций является, как уже указывалось, их развитие без сенсибилизации. Они возникают в результате непосредственного влияния повреждающего фактора на клетки, секретирующие медиаторы (тучные клетки, базофилы, макрофаги). В результате возникает клиническая картина, как у сенсибилизированных животных.

Псевдоаллергические реакции вызываются физическими причинами – теплом, холодом, рентгеновскими лучами, иногда продуктами жизнедеятельности гельминтов и даже физической нагрузкой.

Часто псевдоаллергические реакции проявляются у животных с печеночной недостаточностью, перенесших вирусный гепатит или подвергавшихся хроническому воздействию гепатотропных ядов. У таких животных нарушена функция печени по инактивации гистаминаподобных веществ. Быстрое накопление их в крови после приема соответствующего корма или лекарственных средств приводит к анафилактическим реакциям: крапивнице, отеку Квинке, высыпаниям на коже и даже приступам удушья.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Где находятся аллергены и антитела, если развивается аллергия I типа?
2. Какие иммуноглобулины участвуют в организации аллергии I типа?
3. Назовите основные медиаторы аллергии и их эффекты.
4. От чего зависит разная симптоматика и выраженность таких проявлений как бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, отек Квинке?
5. Что такое анафилаксия? Как протекает анафилактический шок у разных животных и от чего это зависит?

6. Понятие «псевдоаллергические реакции».

6.3. Аллергические реакции II типа (цитотоксические)

Цитотоксическими их называют потому, что комплексы антиген-антитело образуются на поверхности клеток и активируют систему комплемента, в результате чего возникают повреждения и лизис клеток. При данном типе реакций аллергены фиксированы на поверхности клеток. Это могут быть эндогенные аллергены (аутоаллергены), например клетки иммунопротекторных органов: мозга, хрусталика, тестикул, коллоид щитовидной железы – при нарушении гистогематических барьеров. Также это могут быть клетки, изменившиеся под действием физических и химических факторов. Кроме клеточных, могут быть изменены и неклеточные структуры, например, миелина, базальной мембраны почечных клубочков, коллагена. Так, низкая температура воздуха способствует изменению антигенных белков кожи и образованию аутоаллергенов. Против них в организме образуются антитела, что может привести к отеку Квинке.

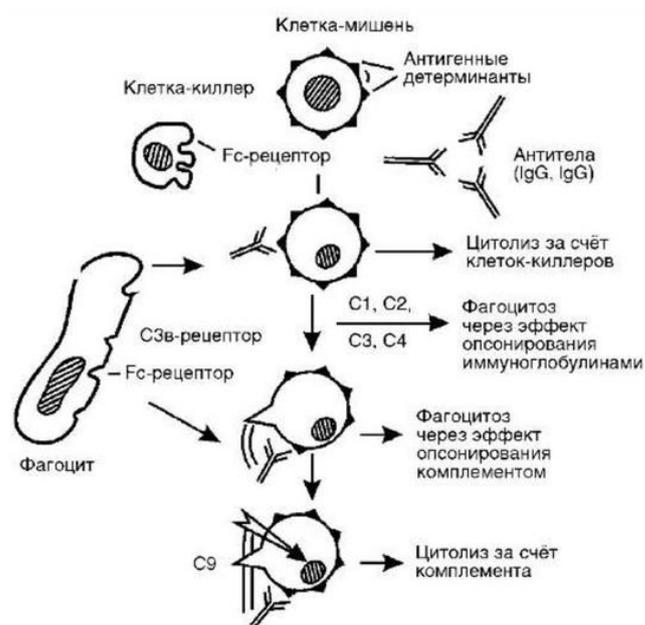


Рис.5. Патогенез аллергических реакций II типа (цитотоксических)

В ответ на появление аутоаллергенов в иммунологической стадии вырабатываются аутоантитела классов IgM и IgG, циркулирующие в крови. Они способны фиксировать комплемент. Образующийся комплекс антиген-антитело активирует комплемент. Компоненты комплемента

образуют в мембране клеток каналы, через которые проходит вода, и клетка гибнет осмотически (комплементзависимаяцитотоксичность).

Часть антител не фиксирует комплемент, а только усиливает фагоцитоз. Свойство антител усиливать фагоцитоз без комплемента называется опсонизацией. В этом случае цитолиз может быть обусловлен активацией клеток-киллеров комплексом антиген-антитело (антителозависимаяклеточнаяцитотоксичность). Клетки-киллеры уничтожают измененные клетки, которые покрыты антителами. КромеNK-киллеров, цитолиз могут совершать гранулоциты (в основном нейтрофилы) и макрофаги.

2 стадия (патохимическая) характеризуется появлением несколько иных медиаторов, чем в реакциях реагинового типа. Основными медиаторами комплементзависимойцитотоксичности являются компоненты комплемента.

Клетки-киллеры осуществляют цитолиз путем секреции гидролитических ферментов, генерации активных кислородных радикалов (АКР), которые играют роль медиаторов повреждения (рис. 5).

3 стадия (патофизиологическая). Цитотоксический тип реакции может реализоваться проявлением лекарственной аллергии в виде лейкопении, гемолитической анемии, тромбоцитопении. Такой тип реакции лежит в основе возникновения инфекционно-аллергических форм нефрита, миокардита, энцефалита, гепатита.

Действие цитотоксических антител не всегда заканчивается повреждением клеток. Немалую роль играет количество антител. При малом количестве антител может иметь место феномен стимуляции клеток. Например, некоторые формы гиперфункции щитовидной железы с тиреотоксикозом связывают с длительным действием аутоантител к щитовидной железе. Аутоантитела реагируют с рецепторами, предназначенными для активации гормонов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Где находятся антигены и антитела, если развивается аллергия II типа?

2. Понятие «комплементзависимаяцитотоксичность» и «антителозависимаяклеточнаяцитотоксичность» в патогенезеаллергии II типа.
3. Какими болезнями и патологиями может реализоватьсяаллергия II типа?

6.4. Аллергические реакции III типа (реакции иммунных комплексов)

В данном случае ни антиген, ни антитело не являются компонентами клеток. Иммунные комплексы образуются в крови. На антиген вырабатывается IgM и IgG, образующие преципитат (осадок) с антигенами – крупномолекулярные иммунные комплексы. Они активируют образование в плазме крови брадикинина, комплемента, высвобождение ферментов лизосом, что провоцирует развитие воспаления.

Аллергенами в реакциях III типа могут быть хорошо растворимые белки, повторно попадающие в организм в больших количествах: лечебные сыворотки, плазма крови, гамма-глобулины, антибиотики, сульфаниламиды, продукты метаболизма гельминтов.

В I стадии (иммунологической) образуются преципитирующие антитела классов IgM и IgG. При их соединении с антигенами образуются иммунные комплексы. Локализация иммунных комплексов зависит от пути поступления или места образования антигена. Если иммунные комплексы образуются в крови или лимфе, а затем фиксируются в различных органах и тканях, то развивается генерализованная форма аллергии. Примером ее может служить сывороточная болезнь. Если иммунные комплексы фиксируются в определенных тканях, развиваются местные формы аллергии, например, феномен Артюса-Сахарова. Ингаляционные антигены провоцируют альвеолит. Очень часто иммунные комплексы фиксируются в стенках сосудов, на базальной мембране почечных клубочков, приводя к развитию васкулитов и гломерулонефритов.

2 стадия (патохимическая). Повреждающее действие иммунных комплексов связано с тем, что они недостаточно фагоцитируются из-за их больших размеров, большой концентрации и избыточного содержания в них антигенов. Таким образом, они длительное время находятся в организме, активируя систему комплемента и кинины, в частности, брадикинин. Устранение иммунных комплексов при участии гранулоцитов и макрофагов

сопровождается выделением ими лизосомальных ферментов и других БАВ (лейкотриенов, гистамина, активных кислородных радикалов). Эти медиаторы увеличивают площадь альтерации, что в патофизиологической стадии реализуется повреждением клеток эндотелия сосудов, синовиальных оболочек, приводя к развитию васкулитов, сывороточной болезни, феномена Артюса-Сахарова, артритов (рис. 6).

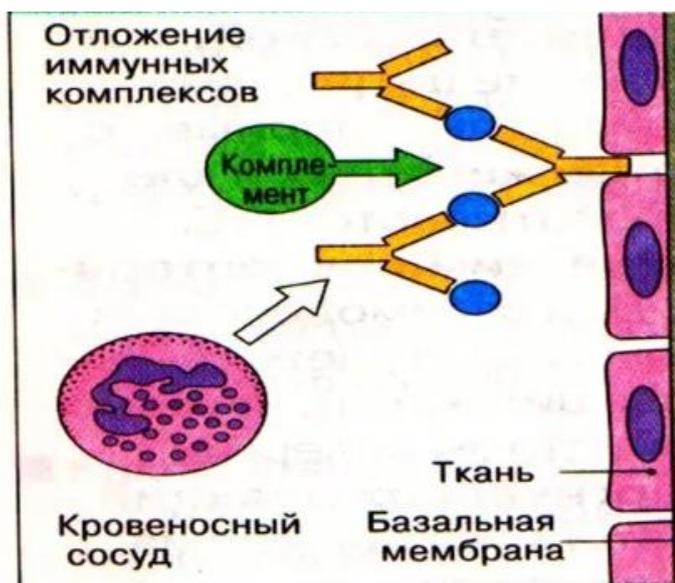


Рис.6. Патогенез аллергических реакций III типа (иммунных комплексов)

Сывороточная болезнь. Раньше считалось, что она развивалась после применения сывороток и вакцин. Сейчас эта реакция возможна и на другие лекарственные препараты (гормоны, некоторые антибиотики и сульфаниламиды). После введения чужеродной сыворотки антигены находятся в крови в свободной форме. Затем образуются антитела и иммунные комплексы антиген-антитело. Они оседают на эндотелии кожи, почек и др. органов, вызывают повреждение эндотелия капилляров, увеличение проницаемости капилляров. В этот период проявляются симптомы иммунокомплексной патологии: сыпь, краснота, зуд, отек, воспаление суставов и почек (гломерулонефриты). С увеличением количества иммуноглобулинов все антигены фиксируются, удаляются из тканей, и симптомы заболевания исчезают.

Видовым проявлением аллергических реакций подобного типа может служить петехиальная горячка лошадей, характеризующаяся

множественными кровоизлияниями в коже, слизистых оболочках внутренних органов с образованием инфильтратов. В городских условиях лошадей встречаются аллергические бронхоальвеолиты.

Феномен Артюса-Сахарова чаще развивается в коже и относится к местным аллергическим реакциям. Кролику под кожу вводится лошадиная сыворотка (5-6 раз). На месте введения постепенно развивается воспаление и некроз. Комплексы антиген-антитело активируют комплемент, тромбоциты, нейтрофилы, тучные клетки. Происходит выброс биологически активных веществ, ферментов лизосом, что приводит к цитолизу и некрозу в месте инъекции.

Гиперергическая воспалительная реакция с некрозом тканей возникает как осложнение на неоднократное внутримышечное введение лекарственных средств.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Почему аллергические реакции III типа называются реакциями иммунных комплексов?
2. Каков механизм действия иммунных комплексов?
3. Как развивается сывороточная болезнь?

6.5. Аллергические реакции IV типа (замедленного, клеточного, туберкулинового типа)

Аллергические реакции IV типа обусловлены клеточными, а не гуморальными механизмами. Это гиперчувствительность замедленного типа. Примерами являются аллергический контактный дерматит, туберкулиновая проба, реакция отторжения трансплантата.

В реакциях гиперчувствительности IV типа принимают участие не антитела, а Т-лимфоциты, взаимодействующие с соответствующим антигеном и ставшие сенсibilизированными к нему. Сенсibilизированные Т-клетки после связывания с антигеном привлекают в очаг аллергического воспаления макрофаги, оказывают цитотоксический эффект на клетки-мишени либо сами, либо с помощью лимфокинов. Для скопления различных клеток требуется больше времени по сравнению с гуморальной реакцией антиген-антитело при гиперчувствительности немедленного типа.

В качестве антигенов в реакциях гиперчувствительности IV типа могут выступать компоненты микроорганизмов (возбудители туберкулеза, бруцеллеза, сапа, вирусы коровьей оспы, герпеса), грибов, собственные измененные белки (коллаген), гаптены (пенициллин, новокаин), другие низкомолекулярные соединения.

Эти антигены обладают слабой иммуногенностью и не способны в достаточной степени стимулировать образование антител, поэтому основными этиологическими факторами становятся сенсibilизированные лимфоциты. Особенностью является то, что иммунный ответ направлен не только на гаптен, но и на его носитель, при этом повреждаются и нормальные клетки.

На 1 стадии гиперчувствительности IV типа антиген обрабатывается антигенпрезентирующей клеткой и передается T-лимфоцитам, имеющим на своей клеточной мембране рецепторы для антигена. T-лимфоциты с помощью интерлейкинов запускают пролиферацию T-киллеров, T-хелперов, T-супрессоров и клеток памяти. Клетки памяти позволяют сформировать быстрый иммунный ответ на повторное попадание антигена в организм.

Бласттрансформация клеток памяти при повторном контакте с аллергеном обуславливает пролиферацию различных пулов T-лимфоцитов, но преимущественно T-киллеров.

На 2 стадии сенсibilизированные T-киллеры разрушают антигены, их носители и даже нормальные клетки. Одновременно они секретируют медиаторы аллергии, которые приводят к нарушению микроциркуляции, развитию дистрофии и некроза. В очаге воспаления накапливаются преимущественно мононуклеары (лимфоциты, моноциты, макрофаги). Из последних образуются эпителиоидные и гигантские клетки, фибробласты и волокна, в совокупности формирующие гранулемы.

Составной частью гиперчувствительности замедленного типа является воспаление, которое присоединяется к иммунной реакции действием медиаторов. Таким образом, к защитным механизмам присоединяются факторы альтерации и нарушения функции органов, где развивается аллергия (рис. 7). В стадию клинических проявлений это выражается диффузным гломерулонефритом, контактными дерматитом или конъюнктивитом.

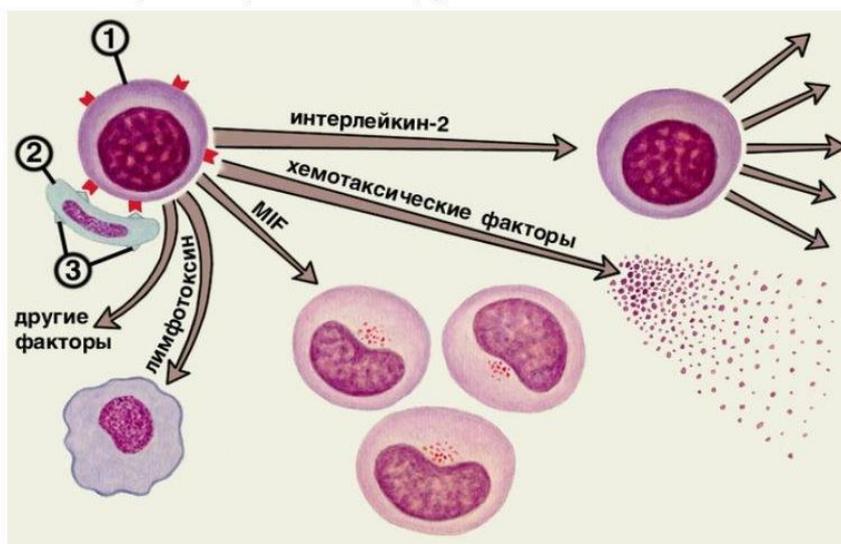


Рис. 7. Патогенез аллергической реакции IV(клеточного) типа

Реакции замедленного типа используются в ветеринарной практике в качестве диагностических аллергических реакций для выявления скрытых форм хронически протекающих инфекционных заболеваний (туберкулез, бруцеллез, сап, эхинококкоз).

Наиболее ярким примером диагностической аллергической реакции является реакция организма на туберкулин, применяющаяся для диагностики туберкулеза (у человека она называется реакцией Манту, в ветеринарии – туберкулинизацией). Туберкулин представляет собой экстракт из микобактерий туберкулеза (антиген), который вводится внутрикожно. У здоровых животных ответ на это введение отсутствует (нет антител). Если же организм болен (сенсibilизирован), то на месте инъекции появляется через 12-72 часа плотная гиперемизированная папула, в которой много лимфоцитов и макрофагов, иногда с некрозом в центре.

При туберкулинизации в субконъюнктивальный мешок из глаза через сутки выделяется гнойный шнур, глаз резко краснеет, веко отекает – это показатель положительной реакции, то есть животное больно (рис. 8).

На глазу ставится также диагностическая реакция на сап лошадей. Она называется маллеинизацией. Оценивается эта реакция (положительная или отрицательная) так же, как и при туберкулинизации.



Рис.8. Глазная положительная реакция на туберкулин

Одной из разновидностей гиперчувствительности замедленного типа является фотосенсибилизация, проявляющаяся фотодерматозами. При попадании в организм фотосенсибилизатора в процессе его метаболизма образуются вещества, которые при действии ультрафиолетовых лучей запускают каскад стадий аллергии. Например, ветеринарным врачам известна «клеверная» или «гречишная» болезнь. У крупного рогатого скота, овец, лошадей, свиней после поедания клевера, гречихи на непигментированных участках кожи может проявляться покраснение с отеком и зудом. В коже локализуется клеточный инфильтрат с мононуклеарами.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Почему в реакциях аллергии IV типа развивается не гуморальный, а клеточноопосредованный иммунный ответ?
2. Какие клетки принимают участие в этом ответе?
3. Назовите аллергические диагностические реакции, применяемые в ветеринарии.
4. Какое значение имеют ультрафиолетовые лучи при фотосенсибилизации?

6.6. Принципы профилактики и терапии аллергии

Как и при большинстве болезней, профилактика и лечение аллергических реакций основана на реализации этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического принципов.

Этиотропная профилактика и терапия направлена на предотвращение или устранение контакта организма с аллергеном. Проводятся мероприятия по удалению из организма микробов, паразитов, грибов, простейших и выведению из организма аномальных белков и других аллергенов. Наилучшим способом является избегание контакта с растениями, животными, органическими и неорганическими веществами (в том числе и лекарственными препаратами, которые вызывают аллергию).

Патогенетическая терапия основывается на знании патогенеза аллергии и направлена на разрыв его основных звеньев для снятия повышенной чувствительности. Эти мероприятия называются десенсибилизацией. **Десенсибилизация** бывает специфическая и неспецифическая. Специфическая десенсибилизация (по Безредка) проводится путем парентерального введения по определенной схеме аллергена. Метод основан на образовании комплекса аллергена с антителом и снижении концентрации соответствующих иммуноглобулинов. Неспецифическая десенсибилизация использует:

- Антигистаминные препараты, которые либо связывают гистаминаподобные вещества, либо занимают их рецепторы для предотвращения эффектов медиаторов аллергии.
- Кальциевые препараты, которые уплотняют клеточную мембрану, уменьшая ее проницаемость и снижая возможность трансудации и эмиграции лейкоцитов, а также гипотензии.
- Глюкокортикоидные препараты, которые снижают активность лейкоцитов. Стимулируя глюконеогенез, глюкокортикоиды уменьшают образование антител. Кроме того, глюкокортикоиды тонизируют сосуды.
- Седативные препараты. Их использование основано на фактах невозможности воспроизвести анафилаксию у новорожденных, наркотизированных и животных, находящихся в анабиозе. Это свидетельствует о том, что торможение нервной системы приводит к угнетению и иммунной системы, что является выгодным при аллергиях.

Саногенетическая терапия направлена на активацию защитных, компенсаторных и других адаптивных процессов в организме. С этой целью применяют витамины, используют закаливание и физические нагрузки.

Симптоматическая терапия используется для снятия отеков, спазма бронхов, зуда и боли. С этой целью применяют диуретики, спазмолитические препараты, обезболивающие и транквилизаторы.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Принципы лечения и профилактики аллергии являются общими или специфичными?
2. Что такое десенсибилизация и каковы ее виды?

7. Другие формы иммунопатологических процессов

Во многих иммунологических феноменах есть общая черта: повышенная реакция организма на вторичную встречу с антигеном. Вакцинация приводит к усилению защитных сил в борьбе с инфекциями, иммунизация ведет к повышенной чувствительности, вызывающей анафилаксию; второй трансплантат отторгается быстрее первого. Но дальнейшие исследования в иммунологии показали, что это происходит не всегда.

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

В 1945 г. Р. Оуэн обнаружил, что у родившихся неидентичных, разнояйцевых телят-близнецов мирно сосуществуют различающиеся по антигенным свойствам эритроциты обоих партнеров. Имея общую плаценту, телята обменивались кровью в период их внутриутробного развития. После рождения такие телята не реагировали на антигены друг друга и между ними были возможны пересадки кожных трансплантатов, они не отторгались. Австралийский иммунолог Ф.Бернет объяснил, почему иммунитет не реагирует на чужие клетки. Он выдвинул положение о том, что в эмбриональном периоде формируется способность не отвечать на «свои» антигены. По отношению к антигенам собственных тканей существует естественная толерантность. В настоящее время установлено, что в норме клоны лимфоидных клеток, способных реагировать с аутоантигенами, разрушаются. Благодаря этому иммунная система может

дифференцировать «свое» и «чужое» и противостоять иммунному самоуничтожению.

Лимфоидная система формируется в последний период перед рождением и в первые сроки после рождения. Лимфоидной ткани в организме еще мало и в это время идет определение, где «свое», а где «чужое». Все, что в это время в организме есть - это «свое», а чего нет - то «чужое».

У близнецов-телят кровь смешивается еще до рождения, поэтому иммунитет молчит.

П.Медаварс сотр. в 1953 г. проверил правильность объяснения Ф.Бернета. Если Бернет прав, то введение чужих клеток любым эмбрионам должно заставить их посчитать чужое своим. Опыты были поставлены на мышцах двух линий – белых (А) и серых (СВА), различающихся по окраске и по антигенам гистосовместимости. Беременным самкам линии СВА под наркозом вскрывали брюшную полость и каждому эмбриону вводили по 10 мг взвеси клеток из ткани селезенки и почки доноров линии А. Затем брюшную полость зашивали, и в обычное время рождались мышата. Через 2 месяца им, уже взрослым животным, трансплантировали кусочек кожи мышей линии А, и он приживался. Введение чужеродных антигенов эмбрионам, как и предсказывал Бернет, заставило иммунную систему организма считать их своими. Это новое открытое явление П.Медавар назвал иммунологической толерантностью, т.е. иммунологической неприкосновенностью (толерантность по-английски - терпимость).

Оказалось, что иммунологическую толерантность можно создать не только у эмбрионов. Существует так называемый адаптивный период раннего развития у многих млекопитающих и птиц, во время которого имеет место ареактивность к антигенам. Для мышей, кур, индеек адаптивный период равен 1-2 дням, для крыс, собак, уток – 2-5 дням, у овец, кроликов, а также человека заканчивается до рождения. Переливание крови донора щенкам обеспечивает толерантность к приживляемому лоскуту кожи донора в течение года.

По представлениям Ф.Бернета основное значение в индукции толерантности имеют количественное соотношение антиген - клон лимфоидных клеток. Сравнительно небольшие дозы антигена стимулируют

иммунный ответ, а очень большие дозы, напротив, парализуют иммунную реакцию организма на длительный срок.

Кроме того, состояние индуцированной иммунологической толерантности имеет ряд других особенностей:

- приобретенная толерантность всегда строго специфична. Животные, толерантные к тканям доноров одной линии, отторгали трансплантаты других доноров;

- чем больше степень родства донора и реципиента, тем легче возникает толерантность (что актуально и имеет практическое использование при трансплантации органов и тканей).

Препараты, относящиеся к иммунодепрессантам, способствуют индукции толерантности во взрослом состоянии. Под их влиянием угнетается выработка антител.

Открытие явления иммунологической толерантности привело к пониманию клеточных механизмов толерантности и иммунологического конфликта. Искусственную патологическую толерантность воспроизводят для успеха трансплантации, лечения аллергии, когда необходимо бороться с иммунитетом. С целью подавления иммунной системы используют радиоактивное излучение, высокие дозы цитостатиков и иммунодепрессантов.

Существует изоляционная естественная толерантность: изоляция антигенов ряда органов от контакта с иммуноцитамегаматотканевыми барьерами. К ним относятся мозг, глаз, семенники, щитовидная железа (гемато-энцефалический, гемато-офтальмический, гемато-тиреоидный барьеры).

Исчезновение, т.е. «срыв» толерантности по отношению к тому или иному аутоантигену представляет собой конкретную форму аутоиммунного заболевания. В настоящее время выделяют Т-клеточную и В-клеточную толерантность.

Иммунодефицитные состояния – это состояния, при которых наблюдается выпадение одного или нескольких компонентов иммунной системы, что приводит к снижению резистентности. Это касается как неспецифических, так и специфических компонентов иммунного ответа: дефектов фагоцитоза, комплемента, дефицита Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов,

антител. Примером является синдром приобретённого иммунодефицита у человека (СПИД), вызываемый вирусом иммунодефицита человека, когда выключаются Т-клеточный иммунитет, что приводит к развитию инфекций и опухолей. Иммунодефицитные состояния могут иметь наследственный характер, а могут приобретаться в течение жизни, например при истощающих заболеваниях и при старении. В экспериментах изучались иммунодефициты при гельминтозах и протозойных инвазиях. Осложнениями иммунодефицитов являются тяжелые инфекции, аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, реакция «трансплантат против хозяина».

Реакция «трансплантат против хозяина» развивается при трансплантации реципиенту тканей донора, содержащих иммуноциты (например, костного мозга, селезенки). Реакция характеризуется поражением иммунной системы реципиента, созданием иммунодефицита и некрозами кожи, мышц, желудочно-кишечного тракта, печени, почек.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое иммунологическая толерантность и каковы ее виды?
2. В каких случаях выгодна иммунологическая толерантность?
3. Назовите другие варианты иммунопатологических процессов.

8. Аутоиммунные болезни

Аутоиммунные болезни обусловлены иммунным ответом на собственные антигены. Срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам возможен в следующих случаях.

1) Молекулярная мимикрия –на инфекционном агенте и молекулах собственного организма имеются одинаковые участки. Например, белки миокарда и почечных клубочков имеют участки, похожие на антигены гемолитического стрептококка (т.е.являются перекрестно реагирующими по отношению к микробным антигенам). После переболевания стрептококковой инфекцией В-лимфоциты распознают аутоантигены миокарда или нефронов, которые похожи на чужеродный антиген. В норме такой лимфоцит не получит помощи от Т-хелперов. При встрече с перекрестно реагирующими инфекционными агентами синтез антител стимулируется, как против «чужого». Так могут возникнуть инфекционно-аллергические болезни: миокардит и гломерулонефрит.

2) Демаскирование антигена возникает при нарушении гистогематических барьеров (в головном мозге, хрусталике, семенниках, щитовидной железе). В период формирования в зародыше иммунологической толерантности и в последующем эти органы были изолированы от иммунной системы гистогематическими барьерами. При нарушении последних некоторые вещества оцениваются как чужеродные и на них идет выработка антител. Так, при травме глаза развивается повреждение иммуноцитами не только травмированного, но и здорового глаза. Воспаление щитовидной железы любого генеза, чаще из-за механического повреждения, сопровождается повышением проницаемости гемато-тиреоидного барьера для иммуноцитов и антитиреоидных антител. Развивается гипотиреоз.

3) Модификация аутоантигенов. Под действием высоких и низких температур, радиоактивности, вирусов некоторые молекулы изменяются, денатурируют и воспринимаются как антигены. Так, при ожоговой болезни под действием высокой температуры появляются денатурированные белки, на которые вырабатываются антитела. Это приводит к реакциям иммунной аутоагрессии, проявляющихся гемолитической анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нефритами, миокардитами, полиневритами.

Появление новых антигенов может быть в результате связывания их, например, с гаптенами. В качестве гаптенных могут выступать компоненты разрушенных микроорганизмов, грибов, паразитов или их метаболиты и даже лекарственные средства. Подобный механизм обуславливает развитие иммуноагрессивных вариантов постинфекционного эндокардита, миокардита, нефрита, гепатита, альвеолита.

4) Нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам может быть обусловлено мутацией иммунокомпетентных клеток или недостаточным действием Т-супрессоров. В значительной степени аутоиммунная патология связана с недостаточностью апоптоза и нарушением запрограммированной гибели клеток. Предполагают, что процессы апоптоза могут нарушаться из-за влияния медленных вирусных и прионовых инфекций.

Эффекторный этап аутоиммунного процесса протекает по одному или нескольким механизмам гиперчувствительности II, III или IV типов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое аутоантиген?
2. Назовите основные варианты развития аутоиммунных процессов.

Таким образом, иммунная система имеет большое значение в реактивности организма. Иммунологическая реактивность может не только защищать организм, но и стать причиной его болезней.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология. Т. 1. Пятое издание / П.Ф. Литвицкий.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Лютинский, С.И. Патологическая физиология животных: учебник для студентов вузов. По спец. "Ветеринария"/ С.И.Лютинский.- 3-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Новицкий, В.В. Патофизиология. Т.1. /В.В. Новицкий, Е.Д. Гольдберг, О.И.Уразова.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Содержание

1. Виды реактивности	4
2. Взаимоотношения между реактивностью и резистентностью	7
3. Неспецифические факторы резистентности	11
4. Специфическая иммунологическая реактивность	17
5. Формы иммунопатологических процессов	24
6. Аллергия	25
6.1. Классификация аллергических реакций	26
6.2. Аллергические реакции I типа (реагиновые, анафилактические)	29
6.3. Аллергические реакции II типа (цитотоксические)	36
6.4. Аллергические реакции III типа (реакции иммунных комплексов)	38
6.5. Аллергические реакции IV типа (замедленного, клеточного, туберкулинового типа)	40
6.6. Принципы профилактики и терапии аллергии	44
7. Другие формы иммунопатологических процессов	45
8. Аутоиммунные болезни	48
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	50