

В. М. МАНЬКО, Д. А. ДЕВРИШОВ

ВЕТЕРИНАРНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Фундаментальные основы

Учебник

Рекомендовано
Учебно-методическим объединением (УМО)
высших учебных заведений Российской Федерации
по образованию в области зоотехнии и ветеринарии

Издательство «Агровет»
Москва
2011

УДК 612.083 (075.8)
ББК 28.074я73
К55

Рецензенты:

Федоров Юрий Николаевич,
доктор биол. наук, профессор, член-корр. РАСХН, зам. директора ВНИТИБП.
Макаров Владимир Владимирович,
доктор биол. наук, профессор, зав. кафедрой ветеринарной патологии РУДН.

Манько В. М., Девришов Д. А.

К55 Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы: Учебник. — М.: Издательство «Агровет», 2011. — 752 с.: ил.

ISBN 978-5-905543-01-2

В книге подробно охарактеризованы основные этапы становления и развития иммунологии, в т.ч. в России, представлены сведения о Нобелевских лауреатах по иммунологии. Даны современные представления о структурно-функциональном строении иммунитета животных, птиц и человека. Охарактеризованы процессы дифференцировки и функционирования центральных клеток системы иммунитета — Т- и В-лимфоцитов на организменном, клеточном и молекулярном уровнях, описаны функционально различные субпопуляции этих клеток с эффекторной, хелперной и супрессорной активностью. Даны современные представления об антигенах и изоантигенах (лейкоциты, эритроциты), продуктах покоящихся и активированных клеток системы иммунитета и иммунологически значимых мембранных молекулах этих клеток (цитокины, иммуноглобулины, рецепторный аппарат, молекулы адгезии, корецепции, костимуляции и др.). Представлены различные формы и механизмы формирования реакций гуморального и клеточного иммунитета, включая трансплантационный, механизмы формирования толерантности (центральной, периферической, оральной), элиминации «запрещенных» клонов и др. Показана важная роль генетического аппарата особей, контролирующего поддержание иммунологического гомеостаза. Большое внимание уделено главному комплексу гистосовместимости и его биологическим функциям. Подробно описаны особенности врожденного иммунитета и механизмы его функционирования — эффекторные клетки (макрофаги, естественные киллеры), механизмы распознавания образцов распознающими PRR-рецепторами PAMP-структур микробов (молекулярная мозаика патогена), значение в реакциях врожденного иммунитета физических, химических и гуморальных факторов. Показана роль реакций врожденного иммунитета в формировании адаптивного иммунитета. Охарактеризованы ILL-лимфоциты (Innate-like lymphocytes), играющие важную роль в реакциях врожденного иммунитета и выполняющие функции первичных барьеров иммунной системы — B1-, MzB-, MAIT-, $\gamma\delta$ T- и NK-T-лимфоциты.

Учебник предназначен для студентов, аспирантов, ординаторов, преподавателей ветеринарных и биологических факультетов вузов, курсов и кафедр повышения квалификации ветеринарных врачей и биологов, для научных работников, специалистов различного профиля, интересующихся проблемами иммунологии.

УДК 612.083 (075.8)
ББК 28.074я73

Художник (рисунки) А. Ю. Закурдаева
(ГНЦ РФ Институт иммунологии ФМБА России).

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-905543-01-2

© В. М. Манько, Д. А. Девришов, 2011
© Издательство «Агровет», 2011

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Предисловие</i>	11
<i>Условные обозначения</i>	13
<i>Введение</i>	14
<i>Годы озарений и открытий (История развития иммунологии)</i>	17
Гуморальный иммунитет и его факторы — антитела и цитокины	21
Клеточные основы гуморального иммунного ответа. Субпопуляции лимфоцитов и их кооперация. Т- и В-лимфоциты	26
Клеточный иммунитет	33
Иммунологическая толерантность	39
Имуногенетика	39
Стволовые клетки, их количественное определение и факторы, контролирующие функции клеток-предшественников	44
Теории иммунитета	47
Аллергология	52
Развитие иммунологии в России	57
Открытия в области иммунологии, удостоенные Нобелевской премии	62
Глава 1. ОРГАНЫ И ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦ	65
Центральные органы системы иммунитета	65
Периферические органы системы иммунитета	66
Органо-циркуляторная организация системы иммунитета	67
1.1. Костный мозг	68
Гемопоэтические клетки костного мозга	68
Стромальные клетки костного мозга	69
Пролиферативная активность клеток костного мозга	69
1.2. Тимус (вилочковая железа)	69
Тимус и его локализация	69
Строение тимуса	73
Лимфоциты, дендритные клетки и мононуклеарные фагоциты тимуса	74
Стромальные клетки тимуса	75
Особенности строения тимуса животных и его роль в иммунитете	76
1.3. Сумка Фабрициуса птиц	79
Функции сумки Фабрициуса	79
Строение сумки Фабрициуса	79
1.4. Лимфатические узлы животных и особенности их строения	80
Функции лимфатических узлов	81
Строение лимфатического узла	82
Локализация Т- и В-лимфоцитов в лимфатическом узле	84
1.5. Гемолимфатические узлы	85
1.6. Селезенка	86
Функции селезенки	86
Строение селезенки	86

Локализация в селезенке клеток системы иммунитета и ее особенности у разных видов животных и птиц.....	86
1.7. Печень.....	89
1.8. Лимфоидная ткань слизистых оболочек и кожи.....	90
1.8.1. Лимфоидная ткань кожи.....	90
1.8.2. Лимфоидная ткань дыхательных путей.....	91
1.8.3. Лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта.....	92
1.8.3.1. Миндалины.....	93
1.8.3.2. Большой сальник.....	95
1.8.3.3. Групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки) и особенности их строения у разных видов животных.....	95
Структурированная лимфоидная ткань пейеровых бляшек.....	97
Диффузная лимфоидная ткань пейеровых бляшек.....	98
1.8.3.4. Аппендикс.....	99
1.9. Брюшная полость.....	100
1.10. Кровь и лимфа.....	101
Глава 2. КЛЕТКИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА: СТВОЛОВЫЕ КРОВЕТВОРНЫЕ КЛЕТКИ.....	105
2.1. Популяции клеток системы иммунитета.....	105
2.2. Стволовые кроветворные клетки.....	107
Плюрипотентные стволовые клетки.....	107
Мультипотентные стволовые клетки.....	108
Линейно-специфические стволовые клетки на ранних этапах эмбриогенеза.....	108
Стромальные стволовые клетки.....	108
2.2.1. Стволовые кроветворные клетки и их локализация в костном мозгу.....	108
2.2.2. Дифференцировка стволовых кроветворных клеток.....	110
2.2.3. Пластичность стволовых кроветворных клеток.....	111
2.2.4. Культивирование стволовых клеток.....	112
2.2.5. Гормональный и тимический контроль миграции стволовых кроветворных клеток.....	114
2.2.6. Лимфоцитарный контроль пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток.....	116
Глава 3. Т-ЛИМФОЦИТЫ.....	118
3.1. Костномозговые предшественники Т-лимфоцитов.....	120
3.2. Внутритимусные предшественники Т-лимфоцитов.....	121
3.3. Антигенраспознающий комплекс Т-лимфоцитов TCR-CD3.....	124
3.3.1. Мембранный комплекс $\alpha\beta$ TCR.....	126
3.3.1.1. Гипервариабельные и каркасные участки $\alpha\beta$ TCR.....	127
3.3.1.2. ζ -Гомодимер комплекса $\alpha\beta$ TCR.....	128
3.3.2. Комплекс CD3.....	129
3.3.3. Корцепторы CD4 и CD8.....	129
3.4. Субпопуляции Т-лимфоцитов животных и человека.....	131
3.4.1. $\alpha\beta$ Т-лимфоциты.....	131
3.4.2. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты.....	132
3.4.3. Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры).....	135
3.4.4. Регуляторные Т-лимфоциты.....	138
3.4.4.1. Т-хелперы (Th).....	138
3.4.4.2. Т-регуляторные клетки (T _{Reg}).....	140

Т-лимфоциты фенотипа CD4.....	141
Т-лимфоциты фенотипа CD4 ⁺ CD25 ⁺	142
Т-лимфоциты фенотипа CD8 ⁺ CD28 ⁻	143
Вето-клетки.....	144
МАИТ-лимфоциты.....	144
3.4.4.3. Т-дифференцирующие лимфоциты (Td).....	145
3.4.5. Т-клетки памяти (Tm).....	147
Глава 4. В-ЛИМФОЦИТЫ	148
4.1. Этапы дифференцировки В-лимфоцитов в костном мозгу.....	149
4.2. Антигенраспознающий рецептор В-лимфоцитов.....	151
4.3. Субпопуляционная организация В-системы лимфоцитов животных и человека.....	155
4.3.1. В-эффекторы.....	155
4.3.1.1. В1-лимфоциты (B1).....	155
4.3.1.2. В-лимфоциты маргинальной зоны (MzB — Marginal zone B cells).....	156
4.3.1.3. В2-лимфоциты (B2).....	158
4.3.2. В-хелперы (Helper B cells).....	161
4.3.3. В-супрессоры (Suppressor B cells).....	164
4.3.4. В-клетки памяти (Memory B cells).....	166
Глава 5. ЕСТЕСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ-КИЛЛЕРЫ (НК-ЛИМФОЦИТЫ) И Т-ЛИМФОЦИТЫ С АКТИВНОСТЬЮ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ (НКТ-ЛИМФОЦИТЫ)	168
5.1. Естественные клетки-киллеры (НК-лимфоциты).....	168
5.2. Т-лимфоциты с активностью естественных киллеров (НКТ-клетки).....	175
5.3. Клетки различных гистологических типов с цитолитической активностью.....	177
Глава 6. ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ. КЛЕТКИ СИСТЕМЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ. ГРАНУЛОЦИТЫ	179
6.1. Дендритные клетки.....	179
6.1.1. Клетки Лангерганса.....	180
6.1.2. Интерстициальные дендритные клетки.....	180
6.1.3. Лимфоидные или тимические (интердигитальные) дендритные клетки.....	181
6.1.4. Фолликулярные дендритные клетки.....	181
6.2. Клетки системы мононуклеарных фагоцитов.....	183
6.2.1. Моноциты.....	184
6.2.2. Макрофаги.....	186
6.3. Гранулоциты.....	198
6.3.1. Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы).....	198
6.3.2. Эозинофильные гранулоциты (эозинофилы).....	201
6.3.3. Базофильные гранулоциты (базофилы).....	202
6.4. Тучные клетки.....	203
6.5. Тромбоциты.....	203
6.6. Клетки эндотелия.....	204
Глава 7. АНТИГЕНЫ	206
7.1. Антигены и условия, определяющие их иммуногенность.....	206

7.2. Антигены микробов.....	222
7.3. Суперантигены.....	226
7.4. Антигены эритроцитов.....	227
7.4.1. Изоантигены эритроцитов групп крови А, В, 0.....	228
7.4.1.1. Генетический контроль экспрессии изоантигенов групп крови А, В, 0.....	229
7.4.1.2. Подгруппы изоантигенов системы А, В, 0.....	230
7.4.1.3. Природа и строение изоантигенов системы А, В, 0.....	231
7.4.1.4. Экспрессия изоантигенов эритроцитов на клетках, тканях и в секретах.....	231
7.4.1.5. Индукция иммунного ответа к изоантигенам А, В, 0. Законы переливания крови.....	232
7.4.1.6. Изоантигены эритроцитов групп крови А, В, 0 и заболевания.....	234
7.4.2. Изоантигены эритроцитов системы Резус.....	235
7.4.2.1. Природа антигенов системы Резус.....	236
7.4.2.2. Антитела к антигенам системы Резус и эритробластоз новорожденных.....	236
7.4.2.3. Диагностика и профилактика гемолитической болезни.....	238
7.4.3. Изоантигены эритроцитов домашних животных.....	238
7.4.3.1. Особенности эритроцитарных изоантигенов животных.....	239
7.4.3.2. Реакции несовместимости, развивающиеся у животных при взаимодействии антител с эритроцитарными изоантигенами.....	244
7.5. Антигены лейкоцитов.....	245
7.5.1. Антигены (МНС) лейкоцитов человека.....	246
7.5.2. Антигены (МНС) лейкоцитов домашних животных.....	251
Глава 8. ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ.....	253
8.1. Особенности врожденного иммунитета.....	253
Эмиграция лейкоцитов из кровеносного сосуда в ткани (диапедез).....	258
8.2. Факторы врожденного иммунитета животных и человека.....	261
8.2.1. Физические факторы.....	261
8.2.2. Химические факторы.....	261
8.2.3. Клеточные факторы.....	262
8.2.3.1. Фагоциты и реакции эндоцитоза.....	263
8.2.3.2. Внеклеточная дегрануляция — экзоцитоз.....	269
8.2.3.3. Цитолитическое действие НК-клеток.....	270
8.2.4. Гуморальные факторы.....	272
8.2.4.1. Система комплемента.....	272
8.2.4.2. Перфорин-гранзимовые цитотоксины.....	277
8.2.4.3. Пептиды-антибиотики.....	278
8.2.4.4. Белки острой фазы.....	280
8.2.4.5. Другие гуморальные факторы доиммунного воспаления.....	283
Глава 9. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ. РЕАКЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПА.....	289
9.1. Адаптивный иммунитет и его формы.....	289
9.2. Гуморальный иммунитет и особенности его формирования у животных и человека.....	290
9.2.1. Латентная фаза иммунного ответа.....	292
9.2.1.1. Взаимодействие клеток. Трехклеточная система иммуногенеза.....	293
9.2.1.2. Механизмы взаимодействия клеток в реакциях гуморального иммунитета.....	297
Молекулы адгезии.....	297

Образование комплекса антигенный пептид–продукт генов главного комплекса гистосовместимости класса II.....	303
Эффект двойного распознавания	304
Взаимодействие АПК – Т-хелпер и механизмы распознавания антигена.....	305
Взаимодействие Т-хелпер – В-лимфоцит и формирование антителосинтезирующего механизма	311
9.3. Образование антител к Т-независимым антигенам	315
9.4. Формирование иммунного ответа на конъюгат гаптен-носитель	316
9.5. Роль компонентов системы иммунитета кожи в формировании иммунного ответа.....	320
9.6. Роль компонентов системы иммунитета в формировании иммунного ответа в слизистых оболочках.....	321
9.6.1. Компоненты системы иммунитета, формирующие иммунный ответ в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта	322
9.6.2. Компоненты системы иммунитета, формирующие иммунный ответ в слизистых оболочках дыхательных путей и мочеполового тракта	324
Глава 10. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И АКТИВАЦИЯ КЛЕТОК ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА	326
10.1. Формирование сигнальных путей, активирующих функциональную активность клеток системы иммунитета.....	326
10.1.1. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие В-лимфоциты	329
10.1.2. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие α T-лимфоциты	334
10.1.3. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие естественные киллеры (NK-лимфоциты)	337
10.1.4. Формирование сигнальных путей фагоцитов, опосредованное через активацию PRR-рецепторов	338
10.1.5. Формирование сигнальных путей, опосредованное через активацию рецепторов для цитокинов	343
10.2. Формирование сигнальных путей, подавляющих функциональную активность клеток системы иммунитета.....	347
10.3. Апоптоз (программированная гибель клеток)	353
10.3.1. Рецепторный механизм индукции апоптоза	355
10.3.2. Митохондриальный механизм индукции апоптоза	359
10.3.3. Гибель клеток, индуцированная их активацией	363
Глава 11. АНТИТЕЛА И ИХ ОБРАЗОВАНИЕ У ЖИВОТНЫХ И ПТИЦ.....	365
11.1. Логарифмическая (экспоненциальная) фаза продукции антител	366
11.2. Кооперация клеток на уровне зрелых антителопродуцентов	370
11.3. Строение иммуноглобулинов (антител)	371
11.4. Свойства иммуноглобулинов (антител)	385
Нормальные антитела	390
Суперсемейство иммуноглобулинов.....	392
Моноклональные антитела	392
11.5. Регуляторная роль иммуноглобулинов в продукции антител	393
11.6. Генетический контроль выработки антител	397
11.7. Взаимодействие антиген–антитело.....	407

Глава 12. ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩЕГО РЕПЕРТУАРА Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ	411
12.1. Главный комплекс гистосовместимости и его биологическая значимость	411
12.1.1. Главный комплекс гистосовместимости — история открытия, строение	412
12.1.2. Главный комплекс гистосовместимости домашних животных и птиц	417
12.1.3. Понятия “генотип”, “гаплотип”, “фенотип”	420
12.1.4. Эффект двойного распознавания	422
12.1.5. Генетический контроль иммунного ответа	422
12.1.6. Роль главного комплекса гистосовместимости в контроле качества иммунного ответа. Связь главного комплекса гистосовместимости человека с устойчивостью и предрасположенностью к заболеваниям	422
12.1.7. Связь главного комплекса гистосовместимости домашних животных с устойчивостью и предрасположенностью к заболеваниям	426
12.1.8. Главный комплекс гистосовместимости и репродукция	427
12.2. Генетическое разнообразие антигенраспознающих структур иммуноглобулинов, рецепторов Т- и В-лимфоцитов и особенности его формирования	431
12.2.1. Структурная организация зародышевых генов антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов (TCR)	433
12.2.2. Структурная организация зародышевых генов легких (Igκ и Igλ) и тяжелых (IgH) цепей иммуноглобулинов	435
12.2.3. Структурная организация рекомбинантной сигнальной последовательности	436
12.2.4. Механизм V(D)J-рекомбинации	438
 Глава 13. ЦИТОКИНЫ	 446
13.1. Основные этапы учения о цитокинах	446
13.2. Цитокины и гормоны	449
13.3. Области действия цитокинов	450
13.4. Особенности действия цитокинов	451
13.5. Классификация цитокинов	457
Классификация цитокинов по функциям	457
Классификация цитокинов по строению	461
Рецепторы для цитокинов	462
13.6. Наиболее значимые цитокины и их функции	467
Интерлейкины (ИЛ)	467
Интерфероны (ИНФ)	479
Семейство интерферонов I типа (ИНФ-I)	479
Фактор некроза опухоли (ФНО) и его суперсемейство	482
Трансформирующий фактор роста (ТФР) и его семейство	486
Колонистимулирующие факторы и регуляция функций гемопоэтических предшественников	487
Хемокины	489
 Глава 14. КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ	 493
14.1. Реакции клеточного иммунитета против микробов и внутриклеточных паразитов	494
14.2. Реакции клеточного (трансплантационного) иммунитета против пересаженных генетически чужеродных клеток, тканей, органов	499

14.3. Генетические законы совместимости тканей.....	500
14.4. Иммунологическая природа отторжения генетически чужеродного трансплантата.....	501
14.5. Значение Т- и В-лимфоцитов в реакциях клеточной несовместимости	502
14.6. Прямое и непрямое представление антигена антигенпредставляющими клетками Т-лимфоцитам	507
14.7. Адоптивный перенос иммунитета	507
Глава 15. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ.....	516
15.1. Открытие толерантности	516
15.2. Индукция толерантности к экзогенно введенным антигенам.....	519
15.2.1. Адаптивный период. Индукция толерантности во взрослом состоянии	519
15.2.2. Антиген и его форма. Низкодозовая и высокодозовая толерантность	522
15.2.3. Особенности индукции иммунологической толерантности	524
15.3. Оральная толерантность (Oral tolerance)	525
15.4. Индукция толерантности к аутоантигенам. Центральная и периферическая толерантность.....	527
15.5. Иммунологически привилегированные территории и толерантность	529
Глава 16. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	531
16.1. Врожденные (первичные) иммунодефициты.....	532
Комбинированная недостаточность Т- и В-звеньев иммунитета	547
Преимущественная недостаточность В-клеточного звена иммунитета.....	552
Преимущественная недостаточность Т-клеточного звена иммунитета.....	554
Врожденные дефекты фагоцитарной системы	555
Врожденные дефекты системы комплемента	557
16.2. Приобретенные (вторичные) иммунодефициты.....	558
16.3. Диагностика иммунодефицитных состояний.....	564
Глава 17. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ — ЛЕКАРСТВА ДЛЯ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА.....	567
17.1. Классификация иммуномодуляторов	572
17.2. Адьюванты	572
17.3. Иммунодепрессанты.....	579
17.4. Иммуностимуляторы	597
17.5. Индивидуальная чувствительность к действию иммуномодуляторов	614
Глава 18. МОДЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ В ИММУНОЛОГИИ.....	618
18.1. Модельные системы организменного уровня	618
18.1.1. Линейные животные.....	618
Модельная система по определению процессов пролиферации и дифференцировки эндогенных стволовых кроветворных клеток в селезенке мышей	628
Модельная система по определению числа антителообразующих клеток и их предшественников в селезенке мышей.....	629
Модификация Каннингема (A.J. Cunningham, 1965) определения численности продуцентов антител.....	630

Модельная система по индукции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и ее выраженности у мышей	631
18.1.2. Безмикробные животные	632
18.2. Модельные системы на основе метода культуры клеток <i>in vivo</i>	633
18.2.1. Модельные системы по изучению в культуре <i>in vivo</i> механизмов гуморального и клеточного иммунитета, клеточных взаимодействий и закономерностей функционирования стволовых кроветворных клеток, Т- и В-лимфоцитов	635
18.2.2. Модельные системы по изучению в культуре <i>in vivo</i> активности факторов биологической, физической или химической природы	643
18.3. Модельные системы на основе метода культуры клеток <i>in vitro</i>	649
Глава 19. ИММУНОБИОТЕХНОЛОГИЯ	655
Профилактические антиинфекционные препараты (вакцины) нового поколения, создаваемые методами иммунобиотехнологии	655
Получение моноклональных, биспецифических и химерных антител методами иммунобиотехнологии (<i>G. Köhler, C. Milstein, 1975</i>).....	657
Создание иммунотоксинов иммунобиотехнологическими методами	665
Иммунобиотехнология и создание иммуномодулирующих лекарственных средств	666
 ПРИЛОЖЕНИЯ	
<i>Приложение I. Система маркерных антигенов CD (Cluster of Differentiation — дифференциальных кластеров) человека</i>	<i>670</i>
<i>Приложение II. Антигены CD крупного рогатого скота.....</i>	<i>702</i>
<i>Приложение III. Антигены CD лошади.....</i>	<i>704</i>
<i>Приложение IV. Терминологический словарь.....</i>	<i>705</i>
Рекомендуемая литература.....	751

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебник «Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы» написан известным иммунологом и иммуногенетиком академиком Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности профессором В.М. Манько и заслуженным ветеринарным врачом России член-корреспондентом РАСХН профессором Д.А. Девришовым. Выпуск учебника носит событийный характер. Эта событийность определяется рядом фактов.

В последние годы отмечается все большая востребованность иммунологии в ветеринарных вузах. Одним из примеров этому является организация в 2003 году первой в стране кафедры ветеринарной иммунологии в Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина, выпускающей большой отряд специалистов, в т.ч. и в области иммунологии. На этом фоне весьма заметно отсутствие учебника по ветеринарной иммунологии, в связи с чем студенческая аудитория вынуждена использовать учебники и/или учебные пособия не по ветеринарной медицине, а по медицинской иммунологии. Именно поэтому публикация учебника для ветеринарных врачей разного профиля является значимым событием, хотя бы в малой степени восполняющим образовавшийся вакуум.

Следует отметить, что ветеринарная иммунология еще не достигла тех глубин в познании механизмов иммунитета, какими характеризуется в настоящее время медицинская иммунология, что также связано с многообразием видов животных. Однако авторы проделали большую работу по описанию особенностей иммунологической реактивности с.-х. и домашних животных. При характеристике закономерностей функционирования системы иммунитета авторы зачастую обращаются к закономерностям, установленным для человеческой популяции. В целом это оправдано, поскольку механизмы иммунитета у млекопитающих сходны, и это дало возможность описать все основные феномены иммунитета и закономерности функционирования иммунной системы, ее эффекторных функций и регуляторной активности на молекулярно-генетическом, клеточном и организменном уровнях. Такой подход делает учебник полезным не только для ветеринарных врачей, но и для биологов широкого профиля, а также для медицинских работников, интересующихся ветеринарными и общебиологическими проблемами иммунологической дисциплины. Более того, становятся очевидными проблемы, уже решенные ветеринарными иммунологами, и проблемы, которые еще предстоит изучить. И это другая важная причина, определяющая значимость публикации учебника.

Наконец является существенной оригинальность построения материала. Каждая из глав не только отражает в сжатом виде практически все основные сведения по данной тематике, но и снабжена предысторией решения данной

проблемы. Интересной и важной для понимания истории разработки иммунологических идей является глава, посвященная описанию становления и развития иммунологии с древних времен до наших дней. В целом авторам удалось в довольно сконцентрированном виде ясным и хорошим языком представить все основные разделы современной фундаментальной иммунологии.

Учебник оригинальнен по стилю изложения, весьма полезен для студентов, ординаторов, аспирантов, преподавателей ветеринарной медицины, для широкого круга ветеринарных врачей, а также для биологов и специалистов других дисциплин, интересующихся проблемами иммунологической науки.

Академик РАН, РАМН и РАСХН

Р.В. Петров,

*Академик РАСХН **Е.С. Воронин***

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

- АГ — антиген;
АМФ — аденозинмонофосфат;
АПК — антигенпредставляющая клетка;
АТ — антитело;
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека;
ВКР — В-клеточный рецептор;
ГКГС — главный комплекс гистосовместимости;
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор;
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт;
ИЛ — интерлейкин;
ИНФ — интерферон;
кД — килодальтон;
КСФ — колониестимулирующий фактор;
ЛПС — липополисахарид;
мкАТ — моноклональное антитело;
М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор;
РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»;
ТКР — Т-клеточный рецептор;
ФНО — фактор некроза опухоли;
HLA (Human leucocyte antigen) — антиген лейкоцитов человека;
Ig — иммуноглобулин;
ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) — тирозинсодержащие активационные последовательности аминокислот в иммунорецепторах;
ITIM (Immunoreceptor tyrosine-based inhibit motif) — тирозинсодержащие ингибирующие последовательности аминокислот в иммунорецепторах;
МНС (Major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости; МНС-I, МНС-II — главный комплекс гистосовместимости классов I и II соответственно;
NK (Natural killers) — естественные клетки-киллеры;
NK-Т-клетки — Т-лимфоциты с активностью естественных киллеров;
Th — Т-хелперы;
Th₀ — предшественники Т-хелперов;
Th₁ — Т-хелперы типа I (регулируют реакции клеточного иммунитета);
Th₂ — Т-хелперы типа II (регулируют реакции гуморального иммунитета).

ВВЕДЕНИЕ

Иммунология характеризуется высоким уровнем развития с первых лет ее становления и вплоть до наших дней. Успехи в разработке ее проблем отмечены большим числом Нобелевских премий (см. главу «Годы озарений и открытий»). Иммунология вошла в клиническую практику. Наблюдения ведущих отечественных и зарубежных клинических центров показали, что отсутствующее заболевание, не индуцированные нарушениями в системе иммунитета или заболевания, не приводящие к ее нарушениям, результатом чего является их существенно более тяжелое, продолжительное и осложненное течение. Для диагностики иммунопатологий, выявления нарушений в системе иммунитета, контроля применяемой терапии и массовой оценки иммунного статуса с целью выявления иммунодефицитов и прогнозирования возможного их развития были созданы панели моноклональных антител, играющие выдающуюся роль в разработке фундаментальных проблем иммунологии. Разработаны и создаются новые иммунодиагностикумы, иммуностропные, иммуномодулирующие лекарственные средства, адъюванты и вакцинные препараты, разрабатываются новые приемы иммунотерапии заболеваний. Запросы клинической практики явились мощным стимулом для дальнейшего развития фундаментальной иммунологии. Востребованность иммунологии в клинической медицинской практике, в фундаментальных и прикладных исследованиях нашла широкое отражение в создании кафедр иммунологии, курсов и кафедр повышения квалификации врачей аллергологов-иммунологов во многих вузах страны. Опубликовано как за рубежом, так и в России огромное количество учебников, различных учебных пособий и монографий по медицинской иммунологии, многие из которых стали настольными. Так, например, помимо известных учебников по иммунологии В.И. Иоффе (1968), А.Е. Вершигоры (1975, 1980), Р.В. Петрова (1982, 1987), А.Я. Кульберга (1985), В.Г. Галактионова (1998, 2000, 2004), А.А. Ярилина (1999, 2010), А.В. Караулова и соавт. (1999, 2005), Г.Н. Дранника (1999, 2003, 2006), Р.М. Хаитова и соавт. (2000, 2002, 2010), Н.Н. Попова и соавт. (2004), Р.М. Хаитова (2006, 2008, 2010) и др. известны трехтомники по иммунологии (под редакцией У. Пола, 1987–1989) и по клинической иммунологии и аллергологии (под ред. Л. Йегера, 1990), руководство по клинической иммунологии и аллергологии (под ред. Г. Лолора-младшего и др., 2000). В течение ряда лет в России издается переводной учебник по иммунологии И. Ройта и соавт. В 2007–2008 гг. выпущены руководства по наглядной иммунологии (Г.-Р. Бурместер и соавт.) и по наглядной аллергологии (М. Рёкен и соавт.), в 2003 и 2008 гг. — атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии (под ред. А.С. Быкова, А.А. Воробьева и В.В. Зверева), в 2010 г. Р.М. Хатовым, А.А. Ярилиным и Б.Б. Пинегиним издан атлас по иммунологии и др.

Несмотря на большой прогресс в области ветеринарной медицины, достижения иммунологии в этой области менее ощутимы. Первая в стране кафедра ветеринарной иммунологии была создана в Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина лишь в 2003 году. Учебные пособия по современной ветеринарной иммунологии практически отсутствуют. Ранее созданные учебники по ветеринарной иммунологии (Р.М. Outteridge, 1985; Я.Е. Коляков, 1986; Воронин Е.С. и соавт., 2002) фактически устарели или не полностью отражают достижения современной иммунологической науки. Современные учебники по ветеринарной иммунологии исчисляются единицами (I.R. Tizard, 2009) и мало доступны. Между тем, в последние годы появились новые данные, существенным образом углубляющие наши представления о строении и функциях иммунной системы животных, высокозначимые для клинической практики. Учитывая большой интерес студенческой аудитории, аспирантов и ветеринарных врачей к проблемам иммунологии, мы решились на нелегкий труд — хотя бы в малой степени заполнить образовавшийся вакуум. Представляемая читателю первая часть учебника «Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы» рассматривает центральные проблемы иммунологической науки — строение и функции системы иммунитета. Эта часть учебника содержит 20 глав, в которых охарактеризованы основные вехи становления и развития иммунологии и аллергологии, описано структурно-функциональное строение системы иммунитета. Даны представления о функционально различных клеточных системах, популяциях и субпопуляциях Т- и В-систем иммунитета, обеспечивающих поддержание генетического гомеостаза животных в ответ на поступление в организм разных форм антигена, о механизмах формирования иммунологических реакций врожденного и адаптивного иммунитета, центральной, периферической и оральной толерантности. Особое внимание уделено описанию центральных эффекторов врожденного иммунитета (макрофаги, естественные киллеры), неклассических форм лимфоцитарных субпопуляций (B1-, MzB-, MAIT-, $\gamma\delta$ T- и НК-T-лимфоциты) и образраспознающих рецепторов (PRR), распознающих молекулярную мозаику патогенов (РАМР-лиганды), обеспечивающих основы для формирования реакций адаптивного иммунитета и являющихся первой линией противомикробной защиты организма. Даны представления о клетках миелоидного ряда, участвующих в реакциях иммунитета. Описаны молекулярные механизмы формирования антигенраспознающего рецепторного аппарата лимфоцитов, клеточных взаимодействий и сигнальных путей, приводящих к активации клеток системы иммунитета. Описаны и охарактеризованы растворимые продукты иммуноцитов (цитокины, антитела, пептиды-антибиотики, система комплемента и др.), через которые опосредуются функции эффекторных клеток. Даны современные представления о генетических механизмах контроля индукции и развития реакций иммунитета, о главном комплексе гистосовместимости человека и животных и его биологических функциях. Описаны первичные и вторичные иммунодефициты животных и иммуномодуляторы, применяемые для нормализации приобретенных нарушений иммунитета.

Даны также сведения о достижениях иммуно- и нанобиотехнологии. Описаны модельные системы, применяемые для исследовательских целей в области иммунологии. В приложениях даны описания систем CD человека и животных, терминологический словарь и рекомендуемая литература.

Таким образом, огромный контингент студентов, ординаторов, аспирантов, преподавателей не только ветеринарных вузов, но и биологических, ветеринарных врачей и исследователей в области ветеринарной медицины получает самые последние сведения по современной иммунологии, описанные в учебнике на основе вскрытых фактов и сформулированных на их основе закономерностей. Все замечания и пожелания будут приняты авторами с благодарностью.

Пользуясь случаем, авторы приносят глубокую благодарность А.М. Федосеевой, доцентам кафедры иммунологии МГАВМиБ им. К.И. Скрябина канд. биол. наук Т.П. Жаровой, канд. биол. наук Г.Н. Печниковой, канд. вет. наук В.Е. Брылиной, а также доктору вет. наук, проф. П.А. Емельяненко за постоянно ощущаемую поддержку и помощь, особенно в период подготовки учебника к печати.

**В.М. Манько,
Д.А. Девришов**
25.02.2010

ГОДЫ ОЗАРЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ (ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИИ)

Современная иммунология, как и многие другие дисциплины, составляющие историю развития Науки о жизни, корнями уходит в далекое прошлое. Однако не многие из них имеют столь внушительный список озарений и открытий, удостоенных высшей награды научного сообщества — Нобелевской премии (см. таблицу). Этой дисциплине посвящены исследования многих блистательных умов, внесших значительный вклад в развитие иммунологии, благодаря озарениям и открытиям которых шлифуются уже созданные и открываются новые грани познаний в иммунологии и смежных дисциплинах — физиологии, цитологии, микробиологии, биохимии, биотехнологии и многих других. И, наконец, сама иммунология — одна из немногих, внесших огромный вклад в практическое здравоохранение и сельское хозяйство благодаря постоянно накапливающимся, обновляющимся и углубляющимся познаниям в области фундаментальных исследований и внедрению их результатов в практическую деятельность. Иммунология внесла неопределимый вклад в развитие профилактики, диагностики и терапии многих инфекционных и соматических болезней человека и животных, их реабилитации и прогнозирования заболеваний. Несмотря на более чем двухвековую историю развития, иммунология удивительно молодая дисциплина, интенсивно развивающаяся по огромному количеству «горячих точек» вплоть до настоящих дней.

Первые сведения из области иммунологии пришли к нам из глубины веков, в т.ч. из Древнего Востока, Древней Греции, Рима, Египта и были связаны с описанием историками бушевавших эпидемий таких страшных опустошительных болезней, как чума, оспа, холера. Важнейшим наблюдением тех ранних лет было заключение об устойчивости переболевших и выживших людей к повторному заражению. Это позволяло переболевшим ухаживать за больными и хоронить умерших. Впоследствии устойчивость к повторному заражению стали называть иммунитетом (от «иммунитас»), что в древнем Риме означало освобождение гражданина от службы или какой-либо иной государственной повинности.

Из известных врачей более поздних лет история сохранила нам ряд имен, внесших свой важный вклад в развитие иммунологических знаний. Так, персидский врач, философ и алхимик **Разес (865–932) — Rhazes (Abu Bakr Muhammad ibn Zakarija)** полагал, что оспа, преимущественно поражающая юношей, обусловлена избытком влаги в крови, которая в результате брожения изливается через образующиеся при оспе пустулы. Отсутствие избыточной влаги приводит к длительной невосприимчивости к заболеванию, поскольку

отсутствует субстрат, необходимый для заражения. Все дело в том, что человек в процессе жизни (от рождения до старости) все время приближается к сухости. В связи с этим кровь младенцев и детей значительно более влажная, чем кровь юношей и, тем более, стариков. Именно вследствие влажности крови преимущественно заболевают юноши, но не старики. Разес не только четко дифференцировал оспу от кори и других инфекционных болезней, но и пытался лечить людей, укушенных скорпионами, сывороткой ослов, переболевших после укусов этими членистоногими.

Наблюдения относительно устойчивости к повторному заражению натуральной оспой обосновали возможность вариоляции (оспопрививания) с использованием корки или содержимого пустул больных «с благоприятным» течением болезни, вводимых здоровым лицам для предупреждения возможного заражения. Приемы вариоляции были особенно развиты в Китае, где материалы пустул вдвали в ноздрю (мальчикам — в левую, девочкам — в правую) или наносили на кожные надрезы.

Представления о том или ином субстрате, присутствующем в организме и обеспечивающем возможность заражения патогеном, и об истощении этого субстрата, приводящего к выздоровлению, в течение длительного периода времени бытовали среди многих исследователей человеческого тела.

Так, итальянский врач Джироламо Фракасторо (**Girolamo Fracastoro**) полагал, что болезнь вызывают мелкие семена (контагии), которые обладают сродством к определенному растению, животному или человеку и могут передаваться от одного организма другому на большие расстояния через одежду или предметы домашнего быта. В организме контагии обладают сродством к определенному органу или жидкости тела, где создают подобные себе другие семена. Так, оспа имеет сродство к примеси менструальной крови, которая попадает к зародышам млекопитающих еще *in utero*. При заражении остатки менструальной крови начинают бродить, выступают на поверхность кожи в виде пустул и выводятся вон, когда лопаются пустулы, очищая организм от этих примесей. С примесью менструальной крови рождаются все организмы, без нее болезнь возобновиться не может. Иначе говоря, освобождение организма от остатков менструальной крови приводит к развитию приобретенного иммунитета. Таким же образом организм приобретает иммунитет и к другим инфекционным заболеваниям. Эти воззрения Фракасторо изложил в труде «О контагии, контагиозных болезнях и лечении», изданным им в Венеции в 1546 году. Представления Фракасторо подверглись существенной критике со стороны Геронимуса Меркуриалиса (**Heironymus Mercurialis**). Последний полагал, что в случае правоты Фракасторо избавление организма от остатков менструальной крови при оспе должно было бы приводить к невосприимчивости организма к заболеванию корью. Такой «перекрестный иммунитет», как полагает Меркуриалис, противоречит фактам.

По-видимому, представления Фракасторо и Меркуриалиса являются первыми попытками объяснить природу естественной невосприимчивости к заболеваниям, их специфичности и контагиозности.

В целом благодаря анализу наблюдений над болезнями и попыток их лечения к середине — концу XVI века стало очевидным, что:

- особи, выздоровевшие после инфекционного заболевания, становятся невосприимчивыми к повторному заражению этим же возбудителем, у них развивается к нему состояние иммунитета;
- инфекционное заболевание может передаваться на расстоянии от одной особи другой с помощью самовоспроизводящихся инфекционных факторов — «семян» или «зародышей» (*seminaria*);
- выздоровление от инфекционного заболевания не является препятствием для заболевания другой инфекцией, т.е. характеризуется специфичностью.

Один из важнейших постулатов заключался и в том, что чувствительность к заражению патогенами определялась, как считалось, наличием в организме определенного субстрата, чувствительного к действию микробов, тогда как его отсутствие характеризовало резистентность к заболеванию. Принципиально такой точки зрения придерживался и великий Пастер, основатель иммунологии, полагавший, что для размножения нативных микробов или их аттенуированных штаммов необходимы специфические вещества. При их истощении рост микробов прекращается. Состояние приобретенного иммунитета продолжается лишь до тех пор, пока эти уникальные вещества не образуются вновь. Исследования последующих лет (Теобальд Смит, Шибасабура Китазато, Эмиль Беринг и др.) продемонстрировали, что состояние иммунитета может быть достигнуто не только с помощью живых микробов, но и убитых, а также с помощью надосадочной жидкости бульонных культур. Тем самым была доказана несостоятельность бытовавшей точки зрения, в т.ч. и точки зрения Пастера. Однако, как оказалось, это возражение справедливо лишь в отношении к созданию приобретенного иммунитета. Врожденная невосприимчивость к отдельным инфекциям трактуется и в наши дни с позиций отсутствия тех или иных факторов, способствующих размножению патогена, или, наоборот, наличием факторов, блокирующих его выживание. В любом случае наличие или отсутствие таких факторов находится под генетическим контролем отдельной конкретной особи.

В начале XVIII века вариация широко распространилась в Европе. В значительной степени этому содействовала леди Мери Уортли Монтегю (**Lady Mary Wortley Montagu, 1689–1762**) — жена английского посла в Турции (1716–1718). В 1717 году в Константинополе был провакцинирован против оспы ее 6-летний сын, а затем в Англии в 1721 году — ее 4-летняя дочь. В 1722 году в Англии, благодаря усилиям леди Монтегю, вводится оспопрививание как средство предотвращения заболевания натуральной оспой. В существенной степени этому способствовало оспопрививание членам королевской семьи.

В 1746 году в Лондоне вводятся добровольные прививки против оспы населению, а в 1756 году начинается оспопрививание в России. В 1768 году были привиты против оспы императрица Екатерина II и ее сын Павел I. На это со-

бытие повлияли неблагоприятные известия о заболевании оспой императрицы Марии Терезии и членов ее двора во время эпидемии оспы в Австрии.

Несмотря на широкое развитие во многих странах мира оспопрививания, открытие *вакцинации* как метода защиты против натуральной оспы датируется 1796 годом.

В мае этого года английский врач Эдвард Дженнер (**Edward Jenner, 1749–1822**) (рис. 1) привил 8-летнего мальчика материалом, полученным из пустулы на руке доярки, заболевшей коровьей оспой, а затем материалом пустулы человеческой оспы. Такая процедура не вызвала клинических симптомов заболевания натуральной оспой.

Именно поэтому в разгар последующей эпидемии коровьей оспы (1798) прививки были значительно более многочисленными (рис. 2). Создание невосприимчивости к натуральной оспе назвали *вакцинацией* (от латинского «вакха», что означает корова).

Методология Э. Дженнера, превратившая народное наблюдение в общедоступный способ предохранения от заболевания оспой, получила широкое распространение. Оспопрививание проводилось в России. В 1801 году оспопрививание распространилось в Индии. В США президент Джефферсон вакциной Дженнера провакцинировал семью и соседей. В 1840 году оспопрививание официально вводится в Англии. Тем не менее, отсчет времени возникновения иммунологии, открывшей миру способ создания противомикробного иммунитета, начинается не с 1796, а с 1881 года — года осмысленного создания вакцин французским исследователем Луи Пастером (**Louis Pasteur, 1822–1910**) (рис. 3) против разного рода инфекций. Дело в том, что Э. Дженнер, открыв способ вакцинации против оспы, не осмыслил возможности использования этого приема для защиты организма от заражения другими инфекциями. Люди научились бороться с оспой, но не знали, как бороться с корью.

Отсутствовала теория вакцинаций, метод вакцинации против оспы не был распространен на другие инфекции. Л. Пастер показал,



Рис. 1. Эдвард Дженнер (Edward Jenner, 1749–1822)



Рис. 2. «Коттедж для вакцинаций» близ дома Эдварда Дженнера в Беркли (Англия), где он вакцинировал сельских жителей противооспенной вакциной