

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
"СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)



КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №2

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
для семинарских занятий по дисциплине
КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Часть III

Владикавказ, 2020 г.

*Печатается по решению ЦКУМС СОГМА
(протокол №2 от 04.12.2020 г.)*

Составители:

*К.м.н. И.Г. Гуссоева, к.м.н. З.Ю. Созаева, д.м.н., проф. З.Д. Калоева, к.м.н.
К.М. Дзилихова, к.м.н. С.К. Каряева, к.м.н. Б.З. Албегова*

Рецензенты:

*Зав.кафедрой № 1 ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Шашель В.А.*

*Зав.кафедрой детских болезней №1 ФГБОУ ВО Министерства
здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. Бораева Т.Т.*

Занятие №13 по теме:

ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА. ОПУХОЛЕВЫЕ АНТИГЕНЫ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА. ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ. РОЛЬ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ; ХИМИЧЕСКИХ, ФИЗИЧЕСКИХ БЛАСТОМОГЕННЫХ ФАКТОРОВ, ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ, КОНСТИТУЦИИ, ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА. МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ: МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ПРОТООНКОГЕНА, ПРОМОЦИЯ И ПРОГРЕССИЯ ОПУХОЛЕЙ

I. Научно-методическое обоснование темы.

Противоопухолевый иммунитет является одной из важнейших функций иммунной системы. С учетом распространенности онкопатологии знание механизмов противоопухолевого иммунитета, методов иммунодиагностики и современных подходов к иммунотерапии опухолей необходимо для практической работы врача любой специальности.

II. Цель деятельности студентов.

Общая цель: изучение темы направлено на формирование компетенций по ФГОС-03 по специальности педиатрия (ОК1, ПК16, ПП19, ПК31, ПК32): формировать способность и готовность использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических и клинических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности, формировать умение работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, выделять основные положения, делать выводы, развивать личностные качества. Активно использовать современные достижения науки, особенно подчеркивая роль отечественных ученых в разработке данной темы.

Студент должен знать:

- основные механизмы противоопухолевого иммунитета,
- причины нарушения механизмов противоопухолевого иммунитета и роста злокачественных опухолей,
- значение иммунологических методов в диагностике опухолей
- современные подходы к иммунотерапии опухолей

Студент должен уметь:

- проводить иммуномониторинг больных с онкопатологией

III. Содержание обучения:

1. Характеристика опухолевых антигенов
2. Типы изменения клеток при малигнизации.
3. Механизмы противоопухолевого иммунитета.
4. Особенности изменений в иммунной системе у онкологических больных.
5. Принципы иммунодиагностики онкологических процессов.
6. Подходы к иммунотерапии опухолей.

IV. Учебно-материальное обеспечение.

1. Наглядные пособия: таблицы, схемы, мультимедийные презентации, видеофильмы, аудиограммы.
2. Учебная медицинская документация (истории болезни, лабораторные исследования, иммунограммы).
3. Технические средства обучения.
4. Литература.

V. Список рекомендуемой литературы.

Основная литература:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов. Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006, 2009, 2011.-311 с.: ил. Гриф УМО. CD-ROM прилагается. Глава 3. Доиммунные механизмы резистентности. С.35-52.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология : учеб. Для студентов мед. ВУЗов и ун-тов/ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г.Сидорович.-3-е изд., перераб. И доп.- М. : Медицина, 2010. – 750 с. : ил. – (Учеб. Лит. Для студентов мед. Вузов и ун-тов).Глава 4. Врожденный иммунитет С.293-400.

Дополнительная литература:

Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента»
www.studmedlib.ru:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с. : ил.

2. Иммунология : практикум : учеб. пособие / [Ковальчук Л. В. и др.]; под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с. : ил.
3. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
4. Лекции по иммунологии.
5. Методические указания для внеаудиторной работы студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине "Клиническая иммунология".

VI. БАЗИСНЫЕ РАЗДЕЛЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ: к практическому занятию студент должен повторить:

- Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В.Н. Ярыгина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 1. – 710 с.: ил. Раздел III, глава 5.2.2.3. Цитогенетический метод генетического анализа человека. с. 379-390; 5.2.2.5. Биохимический подход в генетическом анализе человека. с. 392; 5.2.2.6. Иммунохимический подход в генетическом анализе человека. с. 392.
- Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб.и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 800 с.: ил. Глава 2. Методы исследования в гистологии, цитологии и эмбриологии. с. 20-36.

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Назовите доказательства существования противоопухолевого иммунитета в здоровом организме.
2. Что Вы понимаете под "онкоантигенами"?
3. Перечислите группы опухолевых антигенов.
4. Охарактеризуйте раковоэмбриональные антигены.
5. Изложите кратко вирусную теорию рака.
6. Назовите вещества, относящиеся к химическим канцерогенам.
7. Что понимают под гетерогенными антигенами и какова их роль в развитии опухолей?
8. Назовите типы изменения антигенных свойств тканей при малигнизации.
9. Перечислите особенности изменения поверхности опухолевых клеток.
10. Назовите причины ускользания опухолей от иммунологического надзора.
11. Назовите основные механизмы противоопухолевого иммунитета.

12. Каковы особенности изменений в иммунной системе у онкологических больных?
13. Назовите современные методы иммунодиагностики опухолей.
14. Каковы подходы к иммунотерапии злокачественных опухолей?
15. Охарактеризуйте моноклональные антитела в терапии опухолей.

БЛОК ИНФОРМАЦИИ

Ежегодно на земном шаре новообразования выявляются примерно у 6 000 000 человек. Средние показатели заболеваемости в различных странах колеблются в диапазоне 190-300 случаев на 100 000 населения. Злокачественные опухоли зачастую становятся причинами смерти людей.

Опухолевый рост - типовая форма нарушения тканевого роста, возникающая под действием канцерогена. Характеризуется атипизмом роста, обмена веществ, структуры и функции.

Опухолевый рост проявляется патологическим разрастанием ткани с атипичными свойствами.

Согласно цитологической и гистологической структуре опухолевых клеток и тканей выделяют доброкачественные и злокачественные опухоли. **Доброкачественные опухоли.** Клетки их морфологически похожи на нормальные и формируют характерные для данной ткани, **высокодифференцированные** структуры. Такие опухоли растут медленно и, как правило, не метастазируют.

Злокачественные опухоли. Клетки их морфологически отличаются от нормальных и образуют **низкодифференцированные** тканевые структуры. Эти опухоли растут быстро, инвазируют в соседние ткани, формируют метастазы. Выделяют следующие разновидности злокачественных опухолей:

- ♦ Карциномы - злокачественные опухоли, происходящие из эпителия.
- ♦ Саркомы - злокачественные опухоли, возникающие из тканей мезенхимального происхождения (соединительных, костной, хрящевой).

Этиология

Инициальным звеном опухолевого роста является образование опухолевых клеток под воздействием канцерогенов.

Опухолевая трансформация - процесс превращения нормальных клеток в опухолевые вследствие трансформации нормальной генетической программы в программу формирования опухолевого атипизма.

ПРИЧИНЫ

Факторы химической, физической и биологической природы, способные вызвать опухолевую трансформацию, называют **канцерогенами**.

- **Химические канцерогены.** Более 75% случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием химических факторов внешней среды. К возникновению опухолей приводят преимущественно продукты сгорания табака, некоторые компоненты пищи и промышленные соединения. Известно более 1500 химических соединений, обладающих канцерогенным эффектом. Из них не менее 20 определённо являются причиной опухолей у человека. Например, к ним отнесены 2-нафтиламин, бензидин, 2-аминотиофенил, вызывающие рак мочевого пузыря у работников анилиноокрасочной и резиновой промышленности; бис-(хлорметил)-эфир, приводящий к возникновению рака бронхов и лёгких.
- **Физические канцерогены:** ионизирующее излучение (α -, β - и γ -излучение), рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, поток нейтронов. Так, врачи-рентгенологи заболевают лейкозами в 8-9 раз чаще, чем врачи других специальностей.

- Онкогенные вирусы.

♦ **ДНК-вирусы**, вызывающие опухолевую трансформацию, называют **онковирусами**. Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК-вируса (собственно **онкоген**), интегрированный с клеточным геномом, может осуществить опухолевую трансформацию клетки. Не исключают также, что один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена. К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые аденовирусы, паповавирусы и герпесвирусы (так, вирус Эпштейна-Барр вызывает развитие лимфом, а вирус гепатита В способен инициировать рак печени).

♦ **РНК-содержащие вирусы**, относящиеся к ретровирусам. Интеграция РНК-генов ретровирусов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образования их ДНК-копий.

УСЛОВИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ (ФАКТОРЫ РИСКА)

Наследственные факторы. Существует не менее 300 так называемых семейных форм злокачественных опухолевых заболеваний. В ряде случаев генетическая природа предрасположенности к возникновению опухолей определена. К числу наиболее значимых относятся следующие:

- Аномалии генов, контролирующих процесс репарации ДНК. Это определяет повышенную чувствительность к канцерогенным воздействиям.
 - Аномалии генов-супрессоров опухолевого роста. Выявлены при новообразованиях толстой кишки и поджелудочной железы (делеция 18q21.1), множественном канцероматозе (потеря гетерозиготности в 10q23).
 - Аномалии генов синтеза молекул межклеточного взаимодействия, например, Е-кадгерина (расположенного в 16q22.1). Уменьшение экспрессии Е-кадгерина - один из молекулярных механизмов, способствующих инвазии и метастазированию опухоли.
 - Другие генные и хромосомные дефекты: мутации гена рецептора андрогенов (расположенного в хромосоме X) вызывают рак молочной железы у мужчин; различные хромосомные дефекты зарегистрированы при лейкозах; аномалии хромосом 8 и 9 выявляются при наследственных формах меланом кожи.
- Низкая активность механизмов противоопухолевой защиты организма (см. ниже).

Патогенез

Клетка под воздействием канцерогена претерпевает ряд последовательных изменений, которые приводят к опухолевому росту. Механизм развития опухолевого роста называют **канцерогенезом**.

ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Вне зависимости от конкретной причины опухолевой трансформации клетки, гистологической структуры и локализации новообразования, в процессе канцерогенеза можно выделить несколько общих этапов (рис.11).

- На первом этапе происходит взаимодействие канцерогенов химической, физической или биологической природы с протоонкогенами и антионкогенами (онкосупрессорами) генома нормальной клетки.
- На втором этапе канцерогенеза (в результате воздействия канцерогена на геном) подавляется активность антионкогенов и происходит трансформация протоонкогенов в онкогены. Последующая экспрессия онкогена - необходимое и достаточное условие для опухолевой трансформации.
- На третьем этапе канцерогенеза, в связи с экспрессией онкогенов, синтезируются и реализуют свои эффекты (непосредственно или с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним) онкобелки. С этого момента генотипически изменённая клетка приобретает опухолевый фенотип.

- Четвёртый этап канцерогенеза характеризуется пролиферацией и увеличением числа опухолевых клеток, что ведёт к формированию новообразования (опухолевого узла).

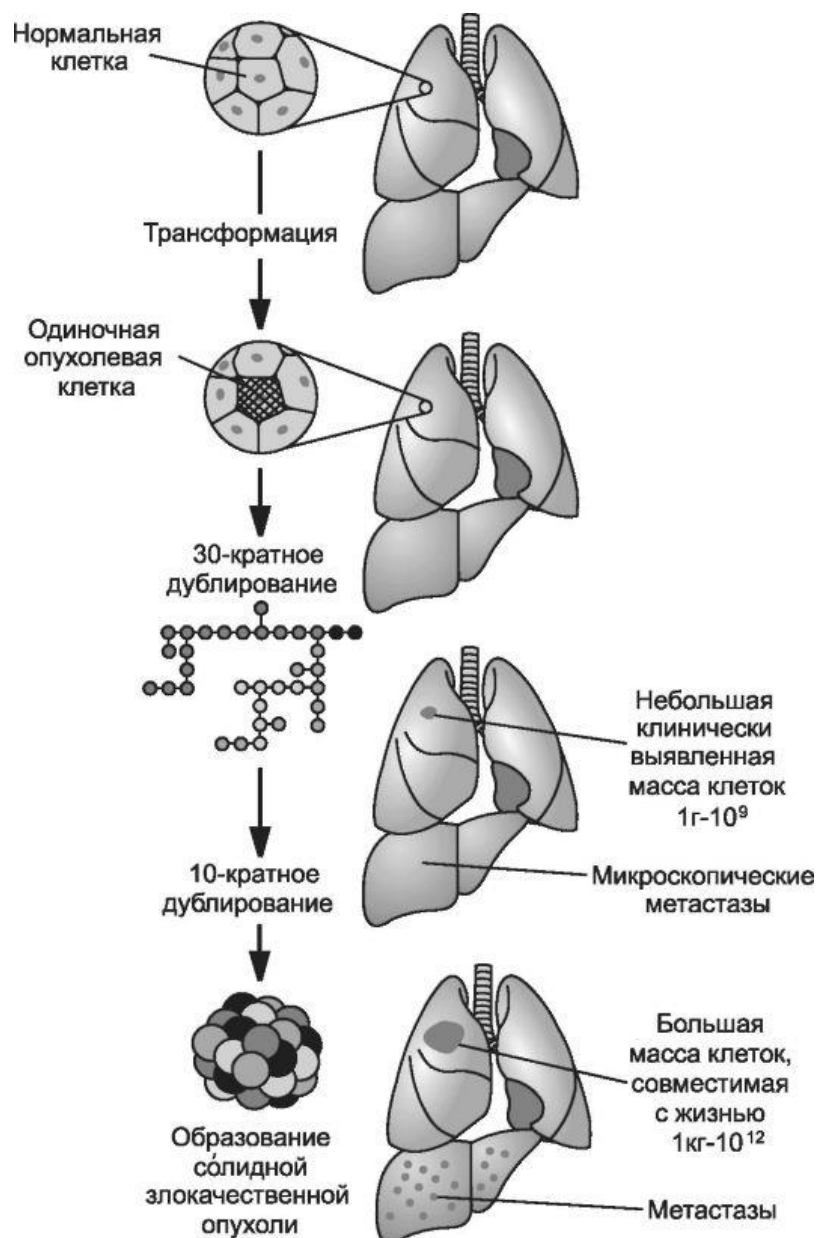


Рис. 11. Этапы опухолевого роста.

ОСОБЕННОСТИ ЭТАПОВ ХИМИЧЕСКОГО, ФИЗИЧЕСКОГО И ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Этапы химического канцерогенеза

Сами по себе потенциально канцерогенные вещества не вызывают опухолевого роста. В связи с этим их называют проканцерогенами, или

преканцерогенами. В организме они подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами. Считают, что конечными канцерогенами являются алкилирующие соединения, эпоксиды, диолэпоксиды, свободнорадикальные формы ряда веществ. Выделяют два взаимосвязанных этапа химического канцерогенеза: инициации и промоции.

- На этапе инициации конечный канцероген взаимодействует с генами, контролирующими деление и созревание клетки (протоонкогенами). При этом происходит либо мутация протоонкогена (геномный механизм изменения генетической программы), либо его регуляторная дерепрессия (эпигеномный механизм). Протоонкоген превращается в онкоген. Это и обеспечивает опухолевую трансформацию клетки. И хотя такая клетка ещё не имеет опухолевого фенотипа (её называют «латентной» опухолевой клеткой), процесс инициации уже необратим. Инициированная клетка становится иммортализованной (бессмертной, от англ. *immortality* - вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита Хайфлика: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50).
- На этапе промоции осуществляется экспрессия онкогена, происходит неограниченная пролиферация клетки, ставшей генотипически и фенотипически опухолевой, формируется новообразование.

Этапы физического канцерогенеза

Мишенью канцерогенных агентов физической природы также является ДНК. Допускается либо их прямое действие на геном, либо через посредники - медиаторы канцерогенеза. К последним относят свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ.

- Этап инициации заключается в прямом или опосредованном воздействии агентов физической природы на ДНК. Это вызывает либо повреждение её структуры (генные мутации, хромосомные aberrации), либо эпигеномные изменения. Как первое, так и второе может привести к активации протоонкогенов и последующей опухолевой трансформации клетки.
- На этапе промоции канцерогенеза осуществляется экспрессия онкогена и формирование фенотипа опухолевой клетки. В результате последовательных циклов пролиферации формируется опухоль.

Этапы вирусного канцерогенеза включают пять последовательных событий: проникновение онкогенного вируса в клетку, включение вирусного онкогена в

геном клетки, экспрессию онкогена, превращение клетки в опухолевую, образование опухолевого узла.

АТИПИЗМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Опухолевый атипизм - качественное и количественное отличие свойств опухоли от нормальной (аутологичной) ткани (из которой произошло новообразование), а также от других патологически измененных тканей (например, гипертрофированных, атрофированных, рубцовой).

Опухолевый атипизм проявляется большим числом аномальных признаков, характеризующих рост, метаболизм, структуру и функции новообразованных клеток и опухолевой ткани в целом.

Атипизм роста

Атипизм клеточного роста характеризуется несколькими признаками.

- Атипизм деления. В опухоли значительно увеличено количество делящихся клеток. Если в большинстве обновляющихся нормальных тканей число пролиферирующих клеток не превышает 5%, то во многих новообразованиях оно составляет 40-60%, а в некоторых - до 100%. Увеличение числа делящихся клеток ведёт к быстрому нарастанию массы опухоли.
- Атипизм созревания. Заключается в частичном или полном подавлении процесса созревания (дифференцировки) опухолевых клеток.
- Инвазивный рост. Характеризуется проникновением клеток опухоли в окружающие нормальные ткани, что сопровождается деструкцией этой ткани.

Причины инвазивного роста:

- ♦ уменьшение (в 3-6 раз по сравнению с нормальной тканью) сил сцепления (адгезии) между клетками опухоли, и отделение в связи с этим клеток от опухолевого узла;
- ♦ увеличение отрицательного заряда внешней поверхности опухолевых клеток в связи с фиксацией на ней отрицательно заряженных радикалов и уменьшением содержания катионов (Ca^{2+} , Na^{+} и др.); это способствует электростатическому отталкиванию их друг от друга и отдалению от опухолевого узла;
- ♦ появление у опухолевых клеток способности к амёбоидному движению;
- ♦ синтез клетками опухоли большого количества рецепторов к лигандам молекул адгезии, в том числе - к межклеточному фибронектину, ламинину базальных мембран и внеклеточного матрикса, коллагену, витронектину. Это способствует прикреплению клеток новообразования к неклеточным структурам и перемещению по их поверхности.

Указанные выше процессы обеспечивают как инвазивный рост опухоли, так и метастазирование её клеток.

Метаболический атипизм

Атипизм обмена веществ (метаболический, или биохимический атипизм) заключается в существенном изменении всех видов обмена: нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов, жидкости, витаминов. В связи с этим закономерно изменяются и физико-химические параметры опухолевых клеток и новообразования в целом.

- Атипизм обмена нуклеиновых кислот проявляется увеличением синтеза ДНК и РНК в клетках опухоли. Причина: экспрессия онкогенов, а также некоторых других генов опухолевой клетки.
- Атипизм белкового обмена проявляется усилением включения аминокислот в реакции протеосинтеза (феномен «опухоль - ловушка азота»), интенсификацией синтеза различных классов белков (структурных, ферментов, онкобелков и других) при одновременном уменьшении или прекращении синтеза ряда иных белков (например, гистонов), изменением антигенного профиля опухолей. Изменения метаболизма нуклеиновых кислот и белка в новообразованиях обеспечивают, с одной стороны, реализацию большинства других проявлений их атипизма, а с другой - способствуют активации механизмов антибластомной защиты организма, обусловленной появлением у клеток опухоли Ag, не свойственных нормальным аутологичным клеткам.
- Атипизм обмена углеводов проявляется активацией реакций транспорта и утилизации опухолевыми клетками глюкозы - феномен «опухоль - ловушка углеводов», уменьшением относительной доли тканевого дыхания при ресинтезе АТФ, интенсификацией процесса прямого окисления углеводов в пентозофосфатном цикле.
- ♦ Причины: увеличение содержания или активности ферментов гликолиза в цитозоле, повышение эффективности механизмов транспорта глюкозы в клетки.
- ♦ Последствия: обеспечение энергией значительно интенсифицированных пластических процессов, существенное повышение устойчивости клеток новообразования к гипоксии и гипогликемии, а, следовательно, - увеличение их выживаемости.
- Атипизм обмена липидов проявляется значительным усилением утилизации ВЖК и холестерина (опухоль как «ловушка липидов»), активацией синтеза липидных структур клеток, интенсификацией процессов липопероксидации.

♦ Причины: повышение в опухолевых клетках активности или содержания ферментов метаболизма липидов, подавление или истощение в опухолях факторов антиоксидантной защиты.

♦ Значение: энергетическое и пластическое обеспечение усиленных анаболических процессов, реакций синтеза структур интенсивно делящихся опухолевых клеток.

• Атипизм обмена ионов и жидкости проявляется накоплением воды и ряда ионов, а также изменением соотношения отдельных ионов как в цитозоле опухолевых клеток, так и в межклеточной жидкости. В большинстве опухолей увеличивается $[K^+]$ и $[Ca^{2+}]$. Наряду с этим отмечается уменьшение уровня кальция, а в некоторых бластомах - натрия, магния, цинка и других.

♦ Причины: дефекты клеточных мембран, изменение активности или содержания ферментов транспорта ионов (например, снижение активности Na^+, K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы и др.), повышение осмотического давления в опухолевых клетках, разрушение клеток.

♦ Значение: изменения обмена ионов и воды в новообразованиях способствуют реализации других видов атипизма: роста, функции и структуры.

• Атипизм обмена витаминов проявляется интенсивным захватом опухолевыми клетками различных витаминов. Показано, что различные опухоли являются «ловушкой» витамина Е, обладающего антиоксидантной активностью. По-видимому, это является одним из механизмов повышения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическим воздействиям свободных радикалов.

Для новообразований характерны общие проявления атипизма обмена веществ.

♦ Активное включение в метаболизм опухолей аминокислот, липидов, углеводов, ионов и других веществ (опухоль как «метаболическая ловушка»).

♦ Преобладание в новообразовании анаболических реакций над катаболическими.

♦ Утрата специализации клеток новообразования по сравнению с нормальными - дифференцированными. Это связано с прекращением (или нарушением) синтеза в опухолевых клетках ряда важных для нормального метаболизма ферментов (например, глицерофосфатдегидрогеназы, что ведёт к доминированию гликолитического ресинтеза АТФ).

♦ Снижение эффективности местной регуляции обмена веществ на основе механизма обратной связи.

♦ «Ускользание» метаболизма новообразований от системных (нейрогенных и гормональных) регуляторных влияний. Это вызвано существенными изменениями рецепторного и пострецепторного аппарата регуляции обмена в опухолевых клетках.

♦ Переход опухолевых клеток на более простые варианты регуляции: аутокринный (внутриклеточное управление метаболическими реакциями с помощью веществ, образуемых самой клеткой) и паракринный (управление с помощью веществ - цитокинов, образуемых соседними клетками) механизмов.

В целом указанные и другие проявления атипизма обмена веществ в опухоли создают условия для существенного повышения её «конкурентоспособности» и выживаемости в организме.

Атипизм функций

Обычно функции клеток новообразования снижены или качественно изменены, реже - повышены.

- **Гипофункция.** Как правило, отдельные опухолевые клетки и новообразование в целом характеризуются пониженным функционированием.

- **Гиперфункция.** Нередко наблюдают признаки гиперфункции как отдельных раковых клеток, так и опухоли в целом. Обычно речь идет о неадекватной потребностям организма продукции каких-либо веществ. Так, некоторые гормональноактивные новообразования желёз внутренней секреции в избытке синтезируют гормоны (например, феохромоцитомы, инсулома и др.).

- **Дисфункция.** В некоторых опухолях выявляются признаки, не свойственные для нормальных аутологичных тканей. Например, низкодифференцированные клетки карциномы желудка иногда начинают продуцировать коллаген, рака лёгкого - гормоны аденогипофиза или биогенные амины. Причина этого феномена: экспрессия в опухолевых клетках соответствующих генов, которые неактивны в исходных клетках аутологичных тканей.

В целом, атипизм функции опухолей обуславливает нарушение деятельности тканей и органов, которые они поражают, а также - расстройство жизнедеятельности организма-опухоленосителя.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Метастазирование - перенос клеток бластомы на расстояние от основного (материнского) узла, и развитие опухоли того же гистологического строения в другой ткани или органе.

Это одно из фатальных проявлений атипизма опухолевого роста.

Пути метастазирования

- ♦ **Лимфогенный** (с током лимфы по лимфатическим сосудам) - наиболее частый путь метастазирования опухолей, особенно карцином.

♦ **Гематогенный** (с током крови по кровеносным сосудам) путь наиболее характерен для сарком.

♦ **Тканевой или имплантационный.** Метастазирование осуществляется при соприкосновении опухолевой клетки с поверхностью нормальной ткани или органа (например, при контакте опухоли желудка с поверхностью брюшины или рака лёгкого с плеврой); при имплантации бластомных клеток, находящихся в жидкостях организма, например, брюшной, плевральной полости, в ликворе, на поверхность органов, соответственно брюшной и грудной полости, спинного и головного мозга. Нередко опухоли метастазируют по нескольким путям одновременно или последовательно.

Этапы метастазирования

Основными этапами метастазирования являются:

- Отделение злокачественной клетки от опухоли и её инвазия в стенку лимфатического или кровеносного сосуда (интравазация/
- Эмболия - циркуляция в лимфатических и кровеносных сосудах опухолевой клетки с последующей её имплантацией на внутренней поверхности эндотелия стенки сосуда.
- Инвазия клетки бластомы в стенку сосуда и далее - в окружающую их ткань (экстравазация). В последующем клетки пролиферируют и формируют ещё один опухолевый узел - метастаз.

Метастазы нередко характеризуются органной избирательностью (тропностью). Так, клетки рака лёгкого чаще метастазируют в кости, печень, головной мозг; рака желудка - в яичники, ткани дна таза; рака молочной железы - в кости, лёгкие, печень. В основном, тропность метастазирования определяют: специфика обмена веществ в органе, особенности лимфо- и кровообращения, низкая эффективность механизмов антибластомной резистентности, положительный хемотаксис.

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ

Рецидивирование - повторное развитие новообразования того же гистологического строения на прежнем месте после его удаления или деструкции.

Причины: опухолевые клетки, оставшиеся в ткани при неполном удалении новообразования (как правило, в связи с предшествующей удалению опухоли инвазией отдельных клеток бластомы в окружающую ткань). Допускается также возможность внедрения в геном нормальной клетки участка ДНК из разрушившихся при хирургическом удалении или хемо- и лучевой терапии опухолевых клеток.

Повторное развитие опухоли нередко характеризуется ускоренным её ростом. Это является результатом, с одной стороны, повреждения местных тканей в ходе хирургического или иного вмешательства, а с другой - снижения эффективности факторов системы ИБН.

ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

Изменения в геноме, приводящие к трансформации нормальной клетки в опухолевую - лишь первый этап на пути дальнейшей модификации генома. В генетической программе клетки, ставшей опухолевой, постоянно происходят изменения, в основе которых лежат мутации.

- Фенотипически это проявляется изменением биохимических, морфологических, электрофизиологических и функциональных признаков опухоли.
- Изменения различных свойств опухолевых клеток происходят независимо друг от друга, поскольку мутации каждого отдельного гена автономны.
- Сроки изменений свойств разных опухолевых клеток сильно варьируют. В связи с этим признаки их появляются и изменяются без какой-либо закономерной хронологии.
- При опухолевой прогрессии формируются клоны клеток с самой различной комбинацией признаков (феномен клональной селекции бластомы). В связи с этим разные субклоны клеток одного новообразования могут весьма существенно отличаться друг от друга.
- Модификации в геноме опухолевой клетки наследуются, т.е. передаются дочерним клеткам.

Указанные выше отклонения генотипа и фенотипа клеток больше характерны для бластом. Они были описаны американским патологом Л. Фулдсом (1969 г.) и названы им феноменом опухолевой прогрессии.

Опухолевая прогрессия - генетически закреплённое, наследуемое опухолевой клеткой и необратимое изменение одного или нескольких её свойств.

Высокая и постоянная изменчивость разных свойств опухолей, с одной стороны, делает их гетерогенными, а с другой - способствует их адаптации к меняющимся условиям: недостатку кислорода, субстратов обмена веществ, а в ряде случаев - к ЛС.

Стадии опухолевого роста

Определение стадии новообразования базируется на оценке его размера и наличии либо отсутствии метастазов. **Значение определения стадии опухолевого роста**

- **Оценка прогноза.** Стадия опухоли имеет важное значение при оценке прогноза. Все классификации опухолей указывают на благоприятный прогноз в 1-й стадии заболевания. В последующих стадиях прогноз прогрессирующе ухудшается.
- **Выбор оптимального лечения.** Определение стадии болезни играет решающую роль в последовательности местного, регионарного и системного подходов к лечению, а также при составлении плана комбинированной терапии.
- **Классификация.** Существует несколько классификаций опухолей.

Классификация TNM

Классификация TNM используется наиболее широко и включает такие классифицирующие критерии:

- ♦ **T** (*Tumor* - опухоль) отражает размер и величину новообразования;
- ♦ **N** (*Node* - узел лимфатический) описывает степень вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов;
- ♦ **M** (*Metastasis* - метастазы) указывает на наличие и размер отдалённых метастазов.

Взаимодействие опухоли и организма

Результат взаимодействия опухоли и организма может быть различным.

- **Гибель бластомных клеток.** В организме среди большого числа постоянно образующихся различных клеток-мутантов имеются и опухолевые. Однако они, как правило, сразу же обнаруживаются и уничтожаются при участии факторов системы ИБН.

- **Латентное, «дремлющее» состояние опухолевых клеток.** Как правило, при этом не наблюдается признаков инвазии клеток бластомы в окружающую нормальную ткань. Такую форму опухолевого роста обозначают как неинвазивную, или «рак на месте» - *cancer in situ*. Подобное состояние может наблюдаться в течение ряда лет. Оно

может завершиться либо гибелью клеток бластомы (при активации факторов системы ИБН), либо интенсификацией её роста - приобретением способности к инвазии в окружающие ткани, метастазированию и других (при снижении эффективности факторов системы ИБН).

- **Прогрессирующее формирование новообразования** с нарастанием степени его атипизма. При этом можно выделить местное и общее воздействие опухоли на организм.

- ❖ **Местные эффекты** новообразования характеризуются:
- ❖ нарушением функции поражённых опухолью тканей и органов;

- ❖ сдавлением окружающих тканей и органов, инвазивным ростом в них и их деструкцией;
- ❖ расстройством микрогемо- и лимфоциркуляции;
- ❖ образованием и выделением в межклеточную жидкость метаболитов, в том числе обладающих свойствами БАВ (гормонов, факторов роста, ферментов, иммунодепрессантов и др.), способных вызвать дисфункцию органов;
- ❖ подавлением активности местных факторов системы ИБН - фагоцитирующих клеток, лимфоцитов, лизоцима, ИФН и других, что способствует прогрессии опухолевого роста.
- ❖ **Системное влияние новообразований** проявляется развитием ряда общих неспецифических синдромов. Их называют паранеопластическими.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

К наиболее клинически значимым паранеопластическим синдромам относятся иммунопатологические состояния и кахексия. Также у больных могут выявляться психоневрологические, эндокринопатические и тромбогеморрагические синдромы, анемии и другие. Подробное описание этих паранеопластических синдромов приводится в соответствующих разделах учебника.

Кахексия у онкологических больных обусловлена совокупностью следующих факторов:

- ❖ поглощением клетками новообразований субстратов метаболизма;
- ❖ интоксикацией организма продуктами распада опухоли и окружающих её тканей;
- ❖ избыточным образованием макрофагами и моноцитами организма ФНОα (кахектина);
- ❖ снижением аппетита, что связывают с опухолевой интоксикацией и развитием у пациентов депрессии;
- ❖ болевым синдромом (при распаде опухоли, сдавлении ею окружающих тканей или прорастании в них);
- ♦ кровотечением из распадающейся ткани новообразования или аррозированных стенок сосудов при инфильтрации их опухолью.

Иммунопатологические состояния. У онкологических больных часто наблюдаются различные инфекции вследствие развития у них при- обретённого иммунодефицита. Описаны и другие иммунопатологические состояния, сопровождающие опухолевый рост: аллергические реакции, болезни иммунной аутоагрессии, патологическая толерантность. Причины:

- ♦ Антигенная перегрузка иммунной системы различными белками, образующимися при распаде опухолей.
- ♦ Иммуносупрессивное действие избытка глюкокортикоидов, обнаруженного при росте опухолей (что связывают с развитием стрессового состояния).
- ♦ Повышение активности Т-супрессоров при росте некоторых опухолей (например, гепатом).
- ♦ Дефицит субстратов, необходимых для пролиферации и дифференцировки иммуноцитов.

Противоопухолевая защита организма

Антибластомная резистентность - свойство организма препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро, а также их действию на геном; обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию; обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост.

Выделяют антиканцерогенные, антимутационные и антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты.

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Антиканцерогенные механизмы обеспечивают торможение или блокаду проникновения канцерогенов в клетку, её ядро, действие их на геном, а также инактивацию или элиминацию бластомогенных агентов из клетки и организма.

- Механизмы, препятствующие действию химических канцерогенных факторов:
 - ♦ Физико-химическая фиксация (например, глюкуронизация, сульфатирование и удаление из организма с мочой, экскрементами, слюной, жёлчью, потом).
 - ♦ Фагоцитоз канцерогенов, сочетающийся с их инактивацией и разрушением.
 - ♦ Инактивация бластомогенных агентов при помощи АТ и Т-лимфоцитов.
 - ♦ Конкурентная блокада неканцерогенными метаболитами клеточных рецепторов, с которыми способны взаимодействовать истинные бластомогенные вещества.
 - ♦ Разрушение или инактивация канцерогенов в клетках и биологических жидкостях в процессе их метаболизма.
 - ♦ Ингибирование свободных радикалов и гидроперекисей органических и неорганических соединений факторами антиоксидантной защиты.
- Механизмы, препятствующие действию онкогенных вирусов:
 - ♦ Инактивация вирусов или разрушение вирусосодержащих клеток иммуноглобулинами.
 - ♦ Ингибирование ИФН - белками, тормозящими или блокирующими процесс внутриклеточной репликации вирусов.

♦ Обнаружение и разрушение вирусосодержащих клеток организма естественными киллерами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, мононуклеарными фагоцитами.

• Механизмы, препятствующие действию канцерогенов физической природы:

♦ Улавливание и инаktivация свободных радикалов кислорода, липидов, других органических и неорганических веществ.

АНТИМУТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Антимутационные механизмы обеспечивают обнаружение, устранение или подавление активности онкогенов. Реализуются антимутационные механизмы при участии онкосупрессоров и систем репарации ДНК.

АНТИЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Антицеллюлярные механизмы обеспечивают обнаружение и разрушение генотипически и фенотипически чужеродных для организма опухолевых клеток или блокаду их роста.

Различают неиммунные (неспецифические) и иммунные (специфические) антицеллюлярные механизмы.

Неиммунные механизмы

Эти механизмы осуществляют надзор за сохранением индивидуального однородного клеточного состава организма. Реализуют эти механизмы киллерные клетки и гуморальные факторы.

• **Киллерные клетки:** фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты.

• Гуморальные факторы:

♦ ФНО α увеличивает образование активных форм кислорода и цитокинов с канцеролитическим эффектом (например, ИЛ и ИФН)

фагоцитами в ткани новообразования, активирует программы апоптоза, стимулирует тромбообразование в микрососудах опухоли и развитие ишемии в ней.

♦ Вещества со свойствами аллогенного торможения и деструкции генетически чужеродных клеток: специфические для каждого типа клеток метаболиты, а также некоторые цитокины.

♦ Факторы контактного торможения, подавляющие перемещение и пролиферацию опухолевых клеток (например, α -ЛП плазмы крови и других биологических жидкостей).

Иммунные механизмы

Иммунные механизмы реализуются через клеточные и гуморальные реакции иммунитета.

- Цитотоксические Т-лимфоциты, стимулированные опухолевыми Аг, оказывают цитолитический эффект двояко:

- ♦ при непосредственном контакте с опухолевой клеткой;

- ♦ опосредованно (дистантно), путём выделения в биологические жидкости организма различных цитотоксических агентов.

- Специфические АТ, вырабатываемые плазмócитами, действуют, в основном, на отдельные бластомные клетки (например, лейкозные). Клетки, находящиеся в составе опухолевого узла, мало доступны для Ig.

Принципы профилактики и терапии опухолей

ПРОФИЛАКТИКА

Цель профилактики новообразований: предупредить или снизить действие на клеточный геном канцерогенов, и предотвратить тем самым возникновение опухолевой клетки.

Для достижения этой цели проводят различные **мероприятия:**

- ♦ Снижают содержание или устраняют в окружающей человека среде канцерогенные агенты.

- ♦ Обеспечивают индивидуальную защиту организма (например, с помощью специальной одежды).

- ♦ Повышают общую и противоопухолевую устойчивость организма путём реализации здорового образа жизни.

- ♦ Своевременно обнаруживают и ликвидируют так называемые предопухолевые состояния (например, очаги избыточной клеточной пролиферации).

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

- **Дифференцированность.** Лечение опухолей может быть радикальным и паллиативным.

- ♦ **Радикальное лечение** направлено на ликвидацию опухоли и предполагает возможность полного выздоровления либо длительной ремиссии.

- ♦ **Паллиативное лечение** применяют при невозможности проведения радикальной терапии (например, на поздних стадиях развития опухоли).

- **Комплексность.** Врачебные мероприятия должны включать хирургический, лучевой, химиотерапевтический методы терапии и, в некоторых случаях - использование модификаторов биологического ответа (например, иммуномодуляторов).

- **Индивидуальность.** Лечение планируют с учётом специфики этиологии и патогенеза опухолевого процесса у конкретного больного. Выбор метода лечения зависит от характера заболевания, стадии, гистологического типа опухоли, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний и цели лечения (радикальное или паллиативное вмешательство).

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Нарисуйте схему получения специфических противоопухолевых моноклональных антител.
2. Заполните таблицу «Классификация видов иммунотерапии опухолей».

вид иммунотерапии	методы иммунотерапии
1.	
2.	
3.	
4.	

Занятие №14 по теме:

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ. МЕХАНИЗМЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА. РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА: ФЕНОМЕН, УСЛОВИЯ И ФОРМЫ. ТОЛЕРАНТНОСТЬ И РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

I. Научно-методическое обоснование темы.

Трансплантационный иммунитет является одной из основных физиологических функций иммунной системы, знание механизмов трансплантационного иммунитета необходимо для понимания иммунных реакций при трансплантации органов и гемотрансфузиях. Переливание крови и ее компонентов является распространенным методом лечения многих патологических состояний, поэтому знание антигенного состава форменных элементов крови и ее белков, механизмов развития посттрансфузионных реакций и их профилактики составляют основу подготовки врача любой специальности.

II. Цель деятельности студентов.

Общая цель: изучение темы направлено на формирование компетенций по ФГОС-03 по специальности 060103 – Педиатрия (ОК1, ПК16, ПП19, ПК31, ПК32): формировать способность и готовность использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических и клинических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности, формировать умение работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, выделять основные положения, делать выводы, развивать личностные качества. Активно использовать современные достижения науки, особенно подчеркивая роль отечественных ученых в разработке данной темы.

Студент должен знать:

- механизмы трансплантационного иммунитета,
- виды отторжения трансплантата,
- методы предотвращения отторжения трансплантата,
- антигенный состав форменных элементов крови и белков плазмы,
- механизмы развития посттрансфузионных реакций, их профилактику

Студент должен уметь:

- проводить мониторинг больных, готовящихся к трансплантации органов и тканей, определять группу крови и резус-фактор

III. Содержание обучения:

1. Трансплантационный иммунитет: определение, функция.
2. Иммунологические механизмы отторжения трансплантата, трансплантационные реакции: реакция трансплантат против хозяина (РТПХ); реакция хозяин против трансплантата (РХПТ).
3. Принципы подбора донора и реципиента.
4. Методы предотвращения отторжения трансплантата.
5. История открытия антигенов крови.
6. Классификация антигенов форменных элементов крови.
7. Классификация антигенов эритроцитов по системе ABO и Rh.
8. Антигены лейкоцитов, тромбоцитов, белков плазмы.
9. Посттрансфузионные реакции: характеристика, классификация, показания к переливанию крови и её компонентов.

IV. Учебно-материальное обеспечение.

1. Наглядные пособия: таблицы, схемы, мультимедийные презентации, видеофильмы, аудиогаммы.
2. Учебная медицинская документация (истории болезни, лабораторные исследования, иммунограммы).
3. Технические средства обучения.
4. Литература.

V. Список рекомендуемой литературы.

Основная литература:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов. Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006, 2009, 2011.-311 с.: ил. Гриф УМО. CD-ROM прилагается. Глава 3.Доиммунные механизмы резистентности. С.35-52.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология : учеб. Для студентов мед. ВУЗов и ун-тов/ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г.Сидорович.-3-е изд., перераб. И доп.- М. : Медицина, 2010. – 750 с. : ил. – (Учеб. Лит. Для студентов мед. Вузов и ун-тов).Глава 4. Врожденный иммунитет С.293-400.

Дополнительная литература:

Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента»
www.studmedlib.ru:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с. : ил.
2. Иммунология : практикум : учеб. пособие / [Ковальчук Л. В. и др.]; под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатьевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с. : ил.
3. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
4. Лекции по иммунологии.
5. Методические указания для внеаудиторной работы студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине "Клиническая иммунология".

VI. БАЗИСНЫЕ РАЗДЕЛЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ: к практическому занятию студент должен повторить:

- Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В.Н. Ярыгина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 1. – 710 с.: ил. Раздел III, глава 5.2.2.3. Цитогенетический метод генетического анализа человека. с. 379-390; 5.2.2.5. Биохимический подход в генетическом анализе человека. с. 392; 5.2.2.6. Иммунохимический подход в генетическом анализе человека. с. 392.
- Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб.и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 800 с.: ил. Глава 2. Методы исследования в гистологии, цитологии и эмбриологии. с. 20-36. Глава 7. Кровь и лимфа. Кроветворения. с. 159-179. Глава 14. Система кроветворения и иммунной защиты. с. 450-451. Глава 16. Пищеварительная система. с. 527-529 (Лимфоэпителиальное глоточное кольцо Пирогова. Миндалины.). Глава 18. Кожа и ее производные. с. 637-645.
- Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник: в 3 т. – изд. 3-е испр., доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 496 с.: ил. Органы кроветворения и иммунной системы, с. 267-276.

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Назовите определение понятия "трансплантационный иммунитет".
2. Охарактеризуйте трансплантационные антигены, укажите их локализацию.
3. Объясните роль HLA антигенов в реакциях отторжения трансплантата.
4. Назовите виды трансплантатов.
5. Расскажите об иммунологических механизмах отторжения трансплантата.
6. Объясните причины сверхострого отторжения.
7. Охарактеризуйте хроническое отторжение трансплантата.
8. Изложите суть РТПХ и назовите условия, при которых возможно ее развитие у человека.
9. Назовите методы типирования HLA антигенов.
10. Перечислите мероприятия, проводимые для предотвращения отторжения трансплантата.
11. Дайте определение иммуногематологии.
12. Охарактеризуйте антигены эритроцитов.
13. Что понимают под видовыми и групповыми антигенами эритроцитов?
14. Какие антигены эритроцитов имеют наибольшее практическое значение?
15. В чем особенности системы ABO?
16. Охарактеризуйте группы крови.
17. Назовите номенклатуры для обозначения антигенов системы резус.

18. Какой антиген в системе резус является основным?
19. Каков механизм гемолитической анемии плода?
20. Почему "резус-отрицательным" пациентам нельзя вводить резус-положительную кровь?
21. Почему у "резус-отрицательных" женщин, беременных Rh + плодом, резус-конфликт наступает, как правило, при повторной беременности?
22. Назовите антигены лейкоцитов и тромбоцитов.
23. Назовите показания к применению гемокомпонентной терапии.
24. Перечислите виды посттрансфузионных реакций.
25. Охарактеризуйте причины развития специфических посттрансфузионных реакций.

БЛОК ИНФОРМАЦИИ

Для нормальной жизнедеятельности организма процессы торможения в иммунной системе так же необходимы, как и процессы её активации. Поясним на нескольких примерах: после уничтожения и выведения патогена из организма иммунный ответ естественным образом останавливается - развивается **супрессия иммунного ответа**, а иммунный ответ на собственные ткани организма предотвращает **иммунная толерантность**. Наконец, чрезвычайно важно торможение иммунной системы и при таких антропогенных вмешательствах, как **трансплантация** органов и тканей. Ключевые роли в торможении иммунной системы принадлежат двум механизмам: ингибирующим межклеточным взаимодействиям и апоптозу.

АПОПТОЗ

Апоптоз (от греч. *apoptosis* - листопад) - запрограммированная (регулируемая) гибель клеток путём деградации её компонентов, включая конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК, с последующим фагоцитозом макрофагами. Необходимые для апоптоза гены («программа смерти») есть в каждой клетке, но их транскрипция начинается только при получении клеткой сигнала к апоптозу.

• Апоптоз в иммунной системе

- В иммунной системе апоптоз развивается при удалении аутореактивных клонов иммунокомпетентных клеток, регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток.
- Аномально повышенная устойчивость (резистентность) клеток к апоптозу играет важную роль в патогенезе аутоиммунных нарушений и злокачественных

новообразований за счёт подавления процесса гибели дефектных и мутантных клеток: например, при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме угнетён апоптоз лимфоцитов, что вызвано мутацией гена, кодирующего «рецептор смерти» - гликопротеин Fas.

- Аномально повышенная гибель клеток путём апоптоза сопровождается острые (инфекционные заболевания, ишемические повреждения), а также ряд хронических патологий (нейродегенеративные заболевания, синдром приобретённого иммунодефицита).

- В иммунной системе известны рецепторы, связывание которых с лигандами индуцирует апоптоз в клетке-носителе рецептора.

♦ **Рецепторы DR** (от *Death Receptor*), относящиеся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR). Известно 5 разновидностей молекул группы DR. Их лигандами являются мембранные или растворимые молекулы семейства фактора некроза опухоли:

- **Fas** (CD95, DR1), лиганд которого - FasL - экспрессирован на ДК тимуса и индуцирует апоптоз тимоцитов при негативной селекции. Тот же лиганд присутствует на мембране ЦТЛ и естественных киллеров и вызывает гибель клеток-мишеней;

- **TNFR1** (*TNF Receptor-1*, CD120a, DR2) - рецептор типа 1 для фактора некроза опухоли;

- **DR3-DR6**. Их лигандами являются: TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) - для DR4 и DR5, TL1A и Tweak (*TNF-related weak inducer of apoptosis*) - для DR3 и N-APP - для DR6.

♦ **CD30** на тимоцитах или Т-лимфоцитах. Эта молекула тоже участвует в негативной селекции, связываясь с лигандом CD30L на эпителии и ДК мозговой зоны тимуса.

♦ **Ядерный рецептор для глюкокортикоидов**, индуцирующих апоптоз тимоцитов при позитивной селекции в тимусе и, вероятно, апоптоз активированных лимфоцитов в периферических тканях.

• **Факторы транскрипции**, образующиеся при активации лимфоцитов, - AP-1, NFAT - способствуют экспрессии рецепторов, индуцирующих апоптоз, что приводит к гибели лимфоцитов после выполнения ими своих функций. Этот феномен получил название «индуцированной активацией смерти клеток» (AICD - *ActivationInduced Cell Death*).

• **Гены, продукты которых предотвращают апоптоз:** Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, ALG-3 и др. Транскрипция этих генов происходит при получении клеткой «сигнала

на выживание». Для В-лимфоцитов таким сигналом служит связывание BCR с антигеном, для тимоцитов - удовлетворительное связывание TCR с МНС при позитивной селекции, для периферических Т-лимфоцитов - постоянное узнавание эндогенных пептидов в комплексе с МНС.

• **Макрофаги и ДК** сорбируют и поглощают апоптозные тельца с помощью интегринов, молекул CD36 и рецепторов-«мусорщиков», а затем разрушают их содержимое до мелких метаболитов. При этом ДК способны экспрессировать на мембране комплексы этих метаболитов с молекулами МНС-I и МНС-II - это лежит в основе развития иммунного ответа на собственные повреждённые ткани и тканевые антигены чужеродных трансплантатов.

В зависимости от механизмов запуска выделяют митохондриальный (эндогенный) и рецепторный (экзогенный) апоптоз. Развитие или защита от апоптоза определяется балансом про- и противоапоптотических факторов семейства Bcl-2 в мембранах митохондрий (рис. 12). Bcl-2 и Bcl-xL являются противоапоптотическими факторами, постоянно связанными с мембранами митохондрий, а Bax, Bim, Bik, Bak и т.д. - проапоптотическими факторами, способными циркулировать в цитоплазме. Включение программы митохондриального апоптоза индуцируется определёнными сигналами из цитоскелета, в результате чего противоапоптотические факторы релокализуются, димеризуясь с молекулой Bcl-2 в митохондриальной мембране и нейтрализуют её антиапоптотический потенциал. Проапоптотические факторы формируют димеры, образующие пору в митохондриальной мембране, через которую из митохондрии в цитозоль поступает цитохром С. Araf-1 (Apoptotic peptidase activating factor 1) связывает цитохром С, и к этому комплексу подсоединяется димер прокаспазы 9. Формирующаяся надмолекулярная структура называется апоптосомой. В составе апоптосомы прокаспаса 9 превращается в активную каспазу 9 путём аутокаталитического отщепления N-концевого участка.

Каспазы - это сериновые протеазы, разрывающие полипептидную связь после остатка Asp (отсюда их название). Выделяют инициаторные и эффекторные каспазы. Каспаза 9 относится к инициаторным каспазам. Она, как и другие инициаторные каспазы, отщепляет фрагменты эффекторных каспаз (чаще всего каспазы 3), переводя их в активную форму. Митохондриальная форма апоптоза играет основную роль в процессах морфогенеза, в том числе при положительной селекции Т-лимфоцитов.

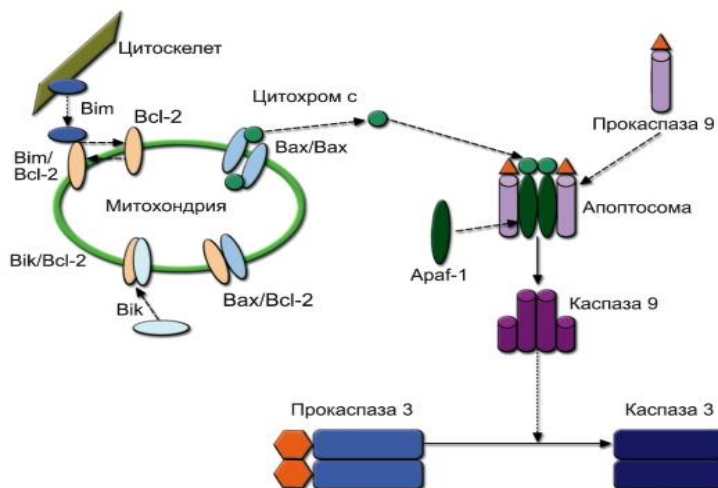


Рис. 12. Митохондриальный механизм запуска апоптоза.

Запуск апоптоза под влиянием внешних факторов (рецепторный апоптоз) обеспечивают рецепторы DR (от Death Receptor) - рис. 13. Следует отметить, что все рецепторы DR за исключением Fas могут также вызывать активацию NF-kB

(индукция пролиферации и выживания). Рецепторы DR в цитоплазматической части содержат домен смерти DD (Death Domain), активация которого и запуск апоптотического сигнала происходят при тримеризации рецептора, вызываемой связыванием лигандов. Тримеризация рецепторов и их внутриклеточных DD придаёт последним способность образовывать так называемый «сигнальный комплекс». В случае рецепторов Fas и TRAIL это DISC (Death Initiating Signaling Complex), образуемый при взаимодействии с гомологичным DD доменом цитоплазматического адаптерного белка FADD (Fas-Associated *Death Domain protein*).

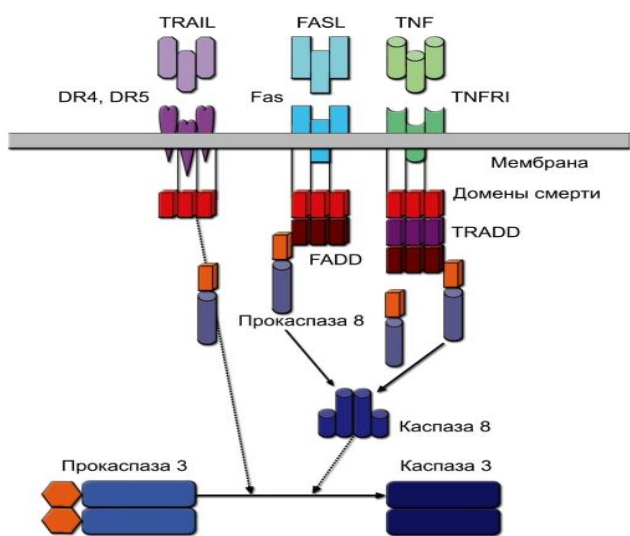


Рис. 13. Рецепторный механизм запуска апоптоза.

В случае рецептора TNFRI, чтобы сформировать сигнальный комплекс 1 и обеспечить связывание с белком FADD, необходимо вначале рекрутировать белок TRADD (*TNF-Related Death Domain protein*). FADD кроме DD домена также содержит эффекторный DED-домен (*Death Effector Domain*), который

приобретает сродство к гомологичному участку некоторых инициаторных прокаспаз, в типичном случае - прокаспазы 8 (а также каспазы 10). Связывание этих молекул приводит к аутокаталитическому отщеплению от каспазы 8 гомолога DED и формированию активной каспазы 8, способной активировать каспазу 3 и другие

эффекторные каспазы. В некоторых клетках каспаза 8 может также запускать митохондриальный путь апоптоза через активацию фактора Bid.

Каспаза 3 и другие эффекторные каспазы имеют многочисленные молекулы-мишени, локализующиеся в ядре и цитоплазме. Расщепление этих мишеней определяет многообразные изменения морфологии и функции клетки, которые проявляются в процессе апоптоза. Основной мишенью эффекторных каспаз является $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -зависимая эндонуклеаза - CAD (от *Caspase-Activated DNase*). Этот фермент обуславливает разрывы ДНК между нуклеосомами. Конечным результатом многообразных изменений в клетке является её гибель, как полагают, наступающая в результате истощения энергетических ресурсов, которые тратятся на неэффективную репарацию разрывов ДНК. Гибель по механизму апоптоза проявляется в сморщивании клетки, конденсации хроматина, образовании отростков клеточной мембраны и, наконец, фрагментации ядра и всей клетки с образованием апоптотических телец.

Рецепторная форма апоптоза свойственна зрелым лимфоцитам при их взаимодействии с лигандами апоптоза, локализующимися на активированных клетках, а также с антигеном, цитокинами и т.д. Рецепторный апоптоз реализуется при отрицательной селекции тимоцитов и незрелых В-клеток.

СУПРЕССИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Супрессия иммунного ответа в норме развивается по мере элиминации антигенов из организма. Элиминация антигенов означает устранение исходного причинного фактора активации лимфоцитов через TCR и BCR, в результате новые (наивные) лимфоциты становятся «нечем» активировать.

Супрессия лимфоцитов

- **Терминально дифференцированные лимфоциты** имеют ограниченное время жизни и погибают по механизму апоптоза, «отработав» свою программу. В таких лимфоцитах снижается экспрессия генов, защищающих лимфоцит от апоптоза на время иммуногенеза, но экспрессируются индуцирующие апоптоз рецепторы, а именно: молекула Fas (CD95), рецепторы для глюкокортикоидов и ФНО α . Следовательно, глюкокортикоидные гормоны, ФНО α и FasL в определённое время от начала развития иммунного ответа становятся факторами физиологической иммуносупрессии.

- **Механизмы торможения.** Известно несколько конкретных механизмов торможения активности лимфоцитов.

- **Т-лимфоциты-регуляторы.** В первую очередь это активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), продуцирующих значительные количества иммуносупрессорных цитокинов - ИЛ-10 и ТФРβ.

- **Th1-лимфоциты** подавляют активированные В-лимфоциты той же специфичности через взаимодействие FasL-Fas.

- **ИЛ-4** и **ИЛ-13**, продуцируемые тучными клетками, CD4⁺/ CD8⁻ Т-лимфоцитами, а также дифференцированными Th2клетками, подавляют дифференцировку Th1 из Th0.

- **ИФНγ** - продукт дифференцированных Th1-лимфоцитов - угнетает дифференцировку Th2 из Th0.

- **IgG-антитела**, при достижении определённых концентраций в жидких средах организма через специальный ингибирующий рецептор FcγRIIB, экспрессированный на дифференцированных В-лимфоцитах, подавляют биосинтез иммуноглобулинов в данном лимфоците и его дифференцировку в плазматическую клетку. В клинической практике это явление используют для профилактики резус-конфликта: если резус-отрицательной женщине ввести антирезус-антитела до того, как эритроциты плода успеют попасть в кровь матери, иммунный ответ матери на резус-антиген будет подавлен.

• **«Аутокиллеры».** В организме образуются особые Т-лимфоциты-киллеры с признаками NK-клеток, на которых экспрессировано много Fas-лиганда. Связывая Fas на активированных Т-лимфоцитах, эти «аутокиллеры» индуцируют апоптоз активированных Т-лимфоцитов.

- Таких «аутокиллеров» много в печени. Вероятно, их природная роль - ликвидировать приносимые с кровью воротной вены лимфоциты, активированные в тканях кишечника пищевыми антигенами.

- Печень как иммуносупрессорный орган. В печени локализовано большинство всех естественных киллеров организма, причём преобладает одна из двух больших субпопуляций NK-клеток, а именно CD56^{high} CD16⁻, тогда как в крови и красной пульпе селезёнки преобладают естественные киллеры с фенотипом CD56^{low} CD16⁺.

- На NK-клетках печени экспрессировано много Fas-лиганда, а на клетках эндотелия синусоидов печени - особого лектина, называемого галектин-1, который, возможно, тоже служит индуктором апоптоза активированных лимфоцитов. Не исключено, что это объясняет неотторжение чужеродных трансплантатов печени.

• **Ингибирующие рецепторы.** Известно не менее 22 мембранных молекул, функционирующих как негативные корецепторы, т.е. способных подавлять

активацию клетки, вызванную через другие рецепторы. Ингибирующие рецепторы объединили в семейство молекул SIRP (*Signal-Regulatory Proteins*) суперсемейства иммуноглобулинов. Рецепторы семейства SIRP в цитоплазматической части содержат от 1 до 4 тирозинсодержащих аминокислотных ингибирующих последовательностей ITIM (*Immunoreceptor Tyrosinebased Inhibitory Motif*). Эти негативные корецепторы связаны со всеми рецепторами факторов роста, а также обнаружены при рецепторах гормонов (например, инсулина), взаимодействующих внутри клетки с тирозинкиназами.

- **PIR-B** (*Paired Immunoglobulin-like Receptor* - парные иммуноглобулиноподобные рецепторы В-лимфоцитов) на В-лимфоцитах мыши, **PD-1** (*Programmed cell Death* - запрограммированная смерть клетки, CD279) и **CTLA-4** (*Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein* - белок, ассоциированный с ЦТЛ, CD152) на Т-лимфоцитах связаны с ингибиторными фосфатазами SHP-1 и SHP-2, блокирующими активацию киназ семейства Tec и фосфолипазы PLC γ

- **KIR** (*Killer cell Immunoglobulin-like Receptor* - иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров). Рецепторы семейства KIR на ЦТЛ и НК-клетках человека распознают молекулы MHC-I и подавляют тот или иной тип цитотоксичности.

- **Fc γ RIIB-1/2** на В-лимфоцитах и лейкоцитах миелоидного ряда распознают комплексы IgG с антигеном и подавляют образование антител и активацию лейкоцитов.

- На В-лимфоцитах есть ещё один ингибирующий рецептор - CD22. Это димерная молекула семейства лектинов, экспрессируемая только зрелыми В-лимфоцитами.

В табл. 9-1 приведена краткая характеристика некоторых ингибирующих рецепторов.

Таблица 9-1. Функции ингибирующих рецепторов лимфоцитов

Рецептор	Экспрессия	Число мотивов ITIM	Ассоциированные фосфатазы	Лиганды
FcγRIIB (CD32)	В-лимфоциты, миелоидные клетки, тучные клетки	1	SHIP-1, SHIP-2	Иммунный комплекс с IgG
Семейство SIGLEC (CD22, CD33)	Все гемопоэтические клетки	1–4	SHIP-1, SHIP-2	Сиаловая кислота
PIR-B	В-лимфоциты, миелоидные клетки мыши	3	SHIP-1, SHIP-2	HLA-G
CTLA-4 (CD152)	Т-лимфоциты	0	SHIP-2	CD80, CD86
PD-1 (CD279)	Активированные Т- и В-лимфоциты, NK	1	SHIP-2	PD-L1, PD-L2
BTLA (CD272)	Т- и В-лимфоциты, ДК	2	SHIP-2	TNFRSF14
MAFA	Миелоидные клетки, тучные клетки, NK	1	SHIP-1	Неизвестен
Gp49B1	Тучные клетки, NK мыши	2	SHIP-1	Интегрин $\alpha_3\beta_3$
CD72	В-лимфоциты	2	SHIP-1	CD100
PECAM-1 (CD31)	Эндотелиальные клетки, миелоидные клетки, тромбоциты, Т-лимфоциты, NK	1	SHIP-1, SHIP-2	CD38, интегрин $\alpha_3\beta_3$
CAECAM (CD66)	Все гемопоэтические клетки, эпителиальные клетки	2	SHIP-1, SHIP-2	CD66
PILRα	Миелоидные клетки	2	SHIP-1	Неизвестен
SHPS-1 (CD172a)	Макрофаги, ДК	2	SHIP-1, SHIP-2	CD47
NKG2A (CD159a)	NK, CD8 ⁺ Т-лимфоциты	2	SHIP-1, SHIP-2	HLA-E
KIR (CD158)	NK, CD8 ⁺ Т-лимфоциты человека	2	SHIP-1	HLA-A,B,C

Рецептор	Экспрессия	Число мотивов ITIM	Ассоциированные фосфатазы	Лиганды
Ly49A-1	NK, CD8 ⁺ Т-лимфоциты мыши	1	SHIP-1, SHIP-2	MHC-I

Супрессия лейкоцитов

Супрессия лейкоцитов достигается теми же двумя путями, что и в случае лимфоцитов: апоптозом и подавлением их активности при помощи сигналов через определённые рецепторы.

- Самые короткоживущие лейкоциты - **нейтрофилы**. Они погибают физиологическим апоптозом через 4-12 ч после выхода из костного мозга в циркуляцию. В очагах воспаления в тканях нейтрофилы погибают ещё быстрее.
- **Эозинофилы** и **базофилы** погибают вскоре после дегрануляции.
- Другие клетки, особенно **тканевые макрофаги**, живут несколько дольше. Именно поэтому для них (по крайней мере, макрофагов и тучных клеток) существуют биологические механизмы подавления активности. Однако после активного проявления деструктивной функции такие клетки тоже погибают и заменяются новыми, мигрировавшими из кровотока: в случае макрофагов - это моноциты, в случае тучных клеток - предшественники тучных клеток.

Известно несколько **факторов и механизмов** подавления активности лейкоцитов.

- **ИЛ-10**, продуцируемый дифференцированными естественными регуляторными Т-лимфоцитами, подавляет активность макрофагов.
- **ИЛ-4/STAT6** индуцирует в макрофагах биосинтез антагониста рецептора для ИЛ-1.
- **Ингибирующие рецепторы**. На тучных клетках выявлено, по крайней мере, 3 ингибирующих рецептора. Один из них у мышей - gp49B1, лигандом которого служит интегрин Второй - уже известный по В-лимфоцитам FcγRIIB, связывающий иммунные комплексы антиген-IgG. Третий - MAFA (*Mast cell-Associated Function Antigen*) впервые идентифицирован на тучных клетках крысы. Лиганд для MAFA неизвестен, но этот рецептор конститутивно ассоциирован в мембране клетки с FcεRI - высокоаффинным активирующим рецептором для IgE.

ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунная толерантность - отсутствие активации лимфоцитов (и, следовательно, выработки ими эффекторных молекул) при наличии доступного специфичного антигена. В природе толерантность лимфоцитов как отсутствие ответа на доступный антиген нужна только по отношению к антигенам собственных неповреждённых тканей организма.

- Следует отличать иммунную толерантность от супрессии уже состоявшегося иммунного ответа:

- **супрессия** - продуктивная активация клона начинается, реализуется, затем подавляется;

- **толерантность** - продуктивной активации антигенспецифического клона лимфоцитов не происходит.

Механизмы супрессии и толерантности одинаковы - апоптоз и подавление внутриклеточного метаболизма сигналами с ингибирующих рецепторов, однако эти механизмы реализуются на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов.

- **Делеция клона.** Делеция аутореактивных клонов на стадии лимфогенеза приводит к установлению центральной толерантности. По механизму делеции клона, т.е. путём апоптоза лимфоцитов, связавших антиген, происходит элиминация аутореактивных В-лимфоцитов в костном мозге и негативная селекция тимоцитов в тимусе.

- **Анергия клона.** Анергией клона называют отсутствие полной активации лимфоцитов, распознавших антиген, но не получивших при этом полноценных костимуляторных сигналов. Это один из основных механизмов развития периферической толерантности лимфоцитов после их выхода из центральных органов иммунной системы в периферические для прохождения иммуногенеза. Анергия, вероятно, имеет несколько разных механизмов реализации.

Продуктивная активация аутореактивного лимфоцита может развиваться, если он распознаёт комплексы собственных пептидов со «своими» МНС и получает дополнительный сигнал от корецепторов при взаимодействии с активированной АПК. Сверхпороговый уровень экспрессии костимулирующих молекул достигается только при внешней стимуляции АПК, наиболее очевидный фактор которой - воспаление покровных тканей, повреждённых внедрившимся внешним патогеном (в естественных условиях - инфекционным). Таким образом, если организм не травмирован и инфекция не индуцировала развитие воспаления, **иммунная толерантность** лимфоцитов к собственным антигенам - единственно возможное их состояние.

Трансплантация

Трансплантацией называют пересадку тканей или органов, изъятых из одного организма (донора), во внутреннюю среду другого организма (реципиента). Если трансплантацию проводят между организмами одного вида, то это **аллотрансплантация**, а антигены трансплантата - **аллоантигены**, реакция иммунной системы - **ответ на аллоантигены**. Если же трансплантацию проводят между организмами разных видов, то это **ксенотрансплантация**.

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Трансплантация может быть успешной только при развитии иммунной толерантности организма-реципиента к антигенам трансплантата (на практике это достигается путём медикаментозной иммуносупрессии со всеми её побочными эффектами), в противном случае на тех или иных сроках после операции происходит отторжение пересаженных тканей.

- **Сверхострое отторжение** происходит во время или вскоре после операции. При этом развивается окклюзия кровеносных сосудов, связывающих трансплантат с организмом реципиента. Это происходит, если реципиент уже был иммунизирован антигенами донора (или антигенами, перекрёстно реагирующими с антигенами донора) и в крови реципиента есть достаточное количество антител к антигенам стенок сосудов или клеток крови донора. Эти антитела немедленно связываются со стенкой сосудов трансплантата, активируют комплемент и систему коагуляции крови, что приводит к быстрому тромбозу сосудов и выключению органа из кровотока.

- **Острое отторжение** - нормальный первичный иммунный ответ на трансплантат при отсутствии медикаментозной иммуносупрессии. В разрушение трансплантата могут быть вовлечены все известные эффекторный механизмы иммунного ответа - антителозависимые (антителозависимая клеточная цитотоксичность, активация комплемента иммунными комплексами и др.) и антителонезависимые ($CD8^+$ ЦТЛ; Th1-клетки, активируют макрофаги, индуцируя ГЗТ; Th2-клетки активируют эозинофилы посредством продуцируемого ими ИЛ-5).

- **Отсроченное отторжение** по эффекторным механизмам аналогично острому, однако в результате эффективной иммуносупрессии индукция иммунного ответа откладывается на несколько лет.

В отторжении аллогенного трансплантата участвуют практически все механизмы адаптивного иммунитета (рис. 14). Основными эффекторами отторжения являются клеточные факторы. $CD8^+$ Т-клетки, которые обычным путём дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), вызывают гибель клеток трансплантата преимущественно по механизму перфоринзависимого и Fas-индуцированного цитолиза.

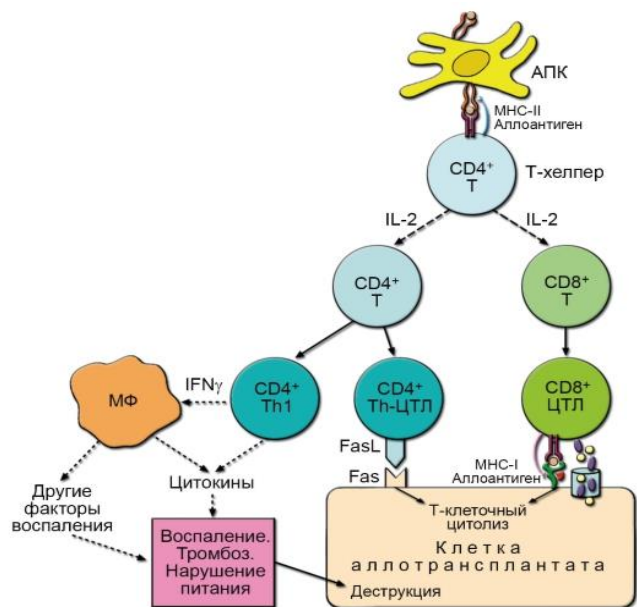


Рис. 14. Клеточные факторы и механизмы отторжения трансплантата. ThЦТЛ - это $CD4^+$ Т-клетки с цитотоксическим фенотипом. Сплошные стрелки обозначают последующую дифференциацию одной клетки в другую.

Стрелки с пунктиром - секретируемые цитокины, воздействующие на другие клетки. Мелкая красная структура - $\beta 2$ -микроглобулин. А цилиндрическая структура рядом схематично показывает проникновение перфорины (мелкие фиолетовые овалы) с гранзимами (мелкие жёлтые кружочки)

$CD4^+$ Т-клетки участвуют в отторжении с помощью двух групп механизмов. Одна из них включает индукцию гибели клеток трансплантата по механизму Fas- и ФНО-зависимого апоптоза. Вторая группа объединяет действие различных факторов воспаления, развивающегося в трансплантате вследствие развития Th1-клеток и активации с их участием макрофагов. Причиной гибели при этом в первую очередь является нарушение питания трансплантата, вызванное изменением микроциркуляции и развитием тромбозов, а также прямое действие цитокинов, ферментов и других факторов, выделяемых в очаге воспаления.

Роль антител в отторжении трансплантата заведомо второстепенна. Связываясь с антигенами трансплантата, антитела блокируют их, не давая возможности проявиться клеточным механизмам защиты. Привлечение в качестве эффекторных агентов факторов комплемента при этом невозможно в связи с активностью на аллогенных (как и на сингенных) клетках системы контроля комплемента, немедленно разрушающих связанные факторы комплемента. В то же время иммунные комплексы, образующиеся при соединении антител с мембранными антигенами трансплантата, могут привлечь клеточные эффекторные механизмы, основанные на распознавании Fc-частей молекул антител. В роли эффекторных клеток-киллеров могут выступать FcR^+ -клетки - НК-клетки и макрофаги. Такие реакции обозначают как антителозависимый клеточный цитолиз.

Трансплантация костного мозга. Особый случай - пересадка костного мозга или органов и тканей, содержащих много профессиональных АПК. На этих клетках присутствуют все костимуляторные молекулы, необходимые и достаточные для продуктивной активации Т-лимфоцитов. Именно поэтому при пересадке кроветворных тканей отторжение МНС-совместимого трансплантата может произойти быстрее, чем МНС-несовместимого, поскольку Т-лимфоциты реципиента будут эффективнее работать с АПК донорского происхождения (как с «родными» по МНС). Кроме того, лимфоциты донора могут начать атаковать клетки организма реципиента, вызывая реакцию «трансплантат против хозяина».

ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫЕ ТКАНИ

В организме есть анатомические зоны, в которых аккуратно вживлённый трансплантат при определённых условиях не отторгается. Эти зоны называют

иммунопривилегированными. У человека такими местами служат мозг, передняя камера глаза, беременная матка и семенники.

Первоначальное предположение о том, что антигены этих тканей не покидают своих мест и недоступны для распознавания Т-лимфоцитами, не подтвердилось: антигены тканей из привилегированных мест покидают их, однако действительно не совсем так, как во всех остальных органах. А именно - антигены минуют классический лимфатический дренаж; иммунопривилегированные органы отграничены особыми барьерами, клетки которых продуцируют иммуносупрессорные цитокины (ТФРР) или экспрессируют много Fas-лиганда, убивающего проникающие в них активные лимфоциты.

С клинической точки зрения существенно, что именно ткани из иммунопривилегированных мест чаще прочих становятся объектом аутоиммунного повреждения (например, демиелинизирующие заболевания мозга, включая рассеянный склероз, симпатическая офтальмия).

ИММУННАЯ СИСТЕМА И ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Не одно десятилетие глюкокортикоиды применяют в качестве противовоспалительных лекарственных средств, причём при патологиях с очевидным вовлечением в патогенез иммунной системы - ревматические, аутоиммунные, аллергические заболевания. Глюкокортикоиды облигатно вовлечены в лимфопоз и иммуногенез.

Мишени глюкокортикоидов

- **Тимус.** Источником глюкокортикоидов, воздействующих на лимфоциты, служат не только надпочечниковые железы - глюкокортикоиды синтезируются и эпителиальными клетками тимуса. Другими словами, в тимусе создаётся нужная локальная концентрация глюкокортикоидов, необходимая для индукции апоптоза, - $\approx 95-99\%$ тимоцитов при позитивной и негативной селекции.

- **Лимфоидная периферия.** Главный эффект физиологических концентраций системных глюкокортикоидов на лимфоциты в периферических тканях - индукция апоптоза активированных лимфоцитов:

глюкокортикоиды служат исполнителями индуцированной активацией клеточной смерти (AICD).

Эффекты глюкокортикоидов. В фармакологических концентрациях глюкокортикоиды вызывают следующие эффекты:

- стимулируют в активированных лимфоцитах и эозинофилах эндонуклеазы, разрушающие ДНК в межнуклеосомных участках, что заканчивается апоптозом клеток;
- ингибируют биосинтез ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО α , GM-CSF, что приводит к ослаблению воспалительных процессов, зависимых от этих цитокинов;
- подавляют NO-синтазу и, следовательно, снижают зависимую от оксида азота альтерацию тканей, в том числе стенки кровеносных сосудов;
- ингибируют фосфолипазу A2 и циклооксигеназу 2-го типа, необходимые для синтеза простагландинов и лейкотриенов. Как следствие, происходит угнетение воспалительных процессов и спазмов гладкой мускулатуры, зависящих от этих липидных медиаторов;
- угнетают экспрессию молекул межклеточной адгезии, что приводит к снижению экстравазации лейкоцитов и миграции их в очаги воспаления.

Побочные эффекты. Наиболее очевидные побочные эффекты применения терапевтических доз глюкокортикоидов состоят в задержке в организме натрия (а следовательно, и воды), увеличении массы тела, проявлении симптомов диабета, потере минеральных веществ из костей, истончении кожи (а следовательно, и ухудшении её барьерных свойств).

Самостоятельная работа студентов.

1. Схематически изобразите механизм РХПТ.
2. Задача. Мальчику 12 лет, страдающему лейкозом, требуется трансплантация костного мозга. Кто из членов семьи является наиболее предпочтительным донором? (У мальчика есть родители, бабушки и дедушки по линии обоих родителей, старшие родные брат и сестра. Члены семьи здоровы). Объясните Ваш выбор. Назовите необходимые лабораторные тесты.
3. Нарисуйте таблицу групп крови.
4. Нарисуйте схему пробы на совместимость между сывороткой реципиента и эритроцитами донора (реакция Кумбса).
5. Напишите классификации для обозначения антигенов системы резус.

Занятие №15 по теме: «ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ»

I. Научно-методическое обоснование темы.

Иммунологическая толерантность является одним из важных свойств иммунной системы. Знание механизмов иммунологической толерантности необходимо для понимания патогенеза аутоиммунной процессов, взаимоотношений матери и плода, особенностей постнатального развития ребенка.

II. Цель деятельности студентов.

Общая цель: изучение темы направлено на формирование компетенций по ФГОС-03 по специальности педиатрия (ОК1, ПК16, ПП19, ПК31, ПК32): формировать способность и готовность использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических и клинических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности, формировать умение работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, выделять основные положения, делать выводы, развивать личностные качества. Активно использовать современные достижения науки, особенно подчеркивая роль отечественных ученых в разработке данной темы.

Студент должен знать:

- особенности становления иммунной системы в эмбриогенезе
- особенности становления иммунной системы в различные возрастные периоды постнатального развития

Студент должен уметь:

- определять и интерпретировать показатели иммунитета в иммунограмме ребенка с учетом возраста

III. Содержание обучения:

1. Изучение особенностей развития иммунной системы плода и становления иммунной системы ребенка.
2. Изучение особенностей функционирования иммунной системы в различные возрастные периоды.

IV. Учебно-материальное обеспечение.

1. Наглядные пособия: таблицы, схемы, мультимедийные презентации, видеофильмы, аудиограммы.
2. Учебная медицинская документация (истории болезни, лабораторные

- исследования, иммунограммы).
3. Технические средства обучения.
 4. Литература.

V. Список рекомендуемой литературы.

Основная литература:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов. Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006, 2009, 2011.-311 с.: ил. Гриф УМО. CD-ROM прилагается. Глава 3. Доиммунные механизмы резистентности. С.35-52.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология : учеб. Для студентов мед. ВУЗов и ун-тов/ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г.Сидорович.-3-е изд., перераб. И доп.- М. : Медицина, 2010. – 750 с. : ил. – (Учеб. Лит. Для студентов мед. Вузов и ун-тов).Глава 4. Врожденный иммунитет С.293-400.

Дополнительная литература:

Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента»
www.studmedlib.ru:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с. : ил.
2. Иммунология : практикум : учеб. пособие / [Ковальчук Л. В. и др.]; под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатьевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с. : ил.
3. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
4. Лекции по иммунологии.
5. Методические указания для внеаудиторной работы студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине "Клиническая иммунология".

VI. БАЗИСНЫЕ РАЗДЕЛЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ: к практическому занятию студент должен повторить:

- Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В.Н. Ярыгина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 2. – 560 с.: ил. Раздел V, глава 13.2. Соотношение онто- и филогенеза с. 115-127, глава 14.7. Защита и поддержание целостности организма, постоянства его внутренней среды, оптимальных условий для процессов жизнедеятельности. Эволюция иммунной системы. с. 238-244.

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Назовите время закладки во внутриутробном периоде тимуса, селезенки, лимфатических узлов.
2. К какому сроку в крови плода появляются зрелые В-клетки?
3. Чем характеризуется система комплемента плода к моменту рождения?
4. Охарактеризуйте особенности фагоцитарных клеток плода.
5. Назовите критический период во внутриутробном развитии плода, чем он характеризуется?
6. Почему новорожденные дети склонны к генерализованным инфекционно-воспалительным процессам?
7. Перечислите критические периоды постнатального развития и время их наступления.
8. Назовите особенности иммунной системы соответствующих критических периодов.
9. Какой вид иммунного ответа преобладает у детей 3-6 мес?
10. В каком возрасте у ребенка завершается формирование систем иммунитета, барьерных тканей (кожи и слизистых)?
11. Перечислите общие закономерности развития иммунной системы у детей.
12. Чем объяснить преобладание супрессорной направленности иммунного ответа у детей первых 2-х критических периодов?
13. В чем смысл абсолютного и относительного лимфоцитоза в периферической крови детей до препубертатного периода?
14. Назовите главные особенности становления иммунной системы у детей 4 критического периода?
15. Назовите главные особенности становления иммунной системы у детей 5 критического периода?

БЛОК ИНФОРМАЦИИ

Бытовавшие ранее представления об ареактивности организма ребенка раннего возраста ныне отвергнуты, поскольку установлено, что на любом этапе развития организм обладает определенным набором иммунных факторов, имеющих ряд особенностей, зависящих от возраста. При этом различают процесс закладки иммунной системы, реализацию ее потенциальных возможностей в разворачивании специфических реакций и достижении зрелости.

Созревание иммунной реактивности плода

Тимус закладывается на 2 мес внутриутробной жизни в области третьего-четвертого жаберных карманов и вначале, на 6 нед, имеет выраженный эпителиальный характер. На 7-8 нед он «заселяется» лимфоцитоподобными клетками. К концу 3 мес формирование органа заканчивается. В дальнейшем в тимусе наблюдаются лишь количественные изменения.

Лимфатические узлы и другие вторичные органы иммунной системы закладываются на 4 мес, их окончательное формирование завершается в постнатальном периоде. Лимфоидные фолликулы, располагающиеся в подвздошной кишке и аппендиксе, в пейеровых бляшках, содержат «клетки предшественники» плазматических клеток. Они дозревают до плазматических клеток, синтезирующих IgA к 14-16 нед внутриутробного развития плода.

Стволовые клетки появляются на 3-8 нед эмбриогенеза и обнаруживаются в печени, кровяных островках желточного мешка. Позднее главным их продуцентом становится костный мозг.

Лимфоциты впервые обнаруживаются на 9 нед в тимусе, на 12-15 - в селезенке. В крови лимфоцитоподобные клетки определяются с 8-10 нед.

Лимфоидные клетки, наделенные функцией Т-лимфоцитов (CD3+), выявляются на 10-11 нед. В-клетки (CD19+) определяются в печени с 10-12, в селезенке - с 12 нед.

Синтез и секреция IgM регистрируется в клетках на 11-й, IgG - на 22-ой нед. Содержание IgM составляет 1/10 от материнского, а IgG - еще меньше.

Образование компонентов системы комплемента начинается у плода на 8-ой нед беременности. При этом компоненты C2 и C4 синтезируются макрофагами, C5 и C4 - в печени, легких, перитонеальных клетках, C3 и C1 - в тонкой и толстой кишке. На 18-ой нед развития все указанные компоненты определяются в сыворотке крови плода.

Клеточные и гуморальные факторы неспецифической резистентности появляются в раннем онтогенезе.

В период эмбрионального развития «работа» иммунной системы имеет свои особенности. В частности, среди Т-зависимых иммунологических реакций первой проявляется способность к отторжению трансплантата (13 нед), ГЗТ реализуется значительно позднее.

Несмотря на наличие в организме плода значительного количества В-клеток с иммуноглобулиновыми рецепторами, плазматических клеток, непосредственно синтезирующих АТ, очень мало. Ряд очень мощных факторов супрессирует функцию гуморального звена иммунной системы. Это

хорионический гонадотропин, α -фетопротеин, α -2-глобулин. Резко ограничено в этот период влияние на В-клетки Т-лимфоцитов и макрофагов.

Преждевременная активация иммунной системы наблюдается при внутриутробном инфицировании. Практически всегда это сопровождается какими-либо иммунопатологическими расстройствами.

Таким образом, для эмбрионального периода типичным этапом иммуногенеза является толерантность собственной иммунной системы и пассивный антительный иммунитет за счет материнских IgG, концентрация которых прогрессивно нарастает в процессе беременности. Способность плода образовывать компоненты системы комплемента неполноценна. В III триместре ее уровень хотя и возрастает, но составляет не более 30-50% показателей взрослых. Система местного иммунитета в раннем и позднем онтогенезе не развита.

Иммунный статус у детей после рождения

Здоровый доношенный ребенок, рожденный здоровой матерью с физиологическим течением беременности, имеет определенный иммунный статус и соответствующий уровень факторов неспецифической антиинфекционной резистентности.

Своеобразный характер пассивного иммунитета новорожденного имеет положительные и отрицательные стороны. Так, не получая от матери IgM, плод не насыщается связанными с этим классом групповыми изогемагглютинидами, что снижает риск развития конфликта при несовпадении групповых эритроцитарных Ag. С другой стороны, индуцируется низкая защита против грамотрицательных бактерий, поскольку в этой фракции преимущественно находятся АТ против указанных возбудителей.

В момент рождения у ребенка наблюдается физиологический лейкоцитоз, достигающий до 12-15 млрд кл/л. Из клеток более 35% составляют лимфоциты. Из общего числа лимфоцитов около половины составляют Т-клетки. В относительных величинах их содержание умеренно снижено, а в абсолютных, учитывая высокий лейкоцитоз, не изменено.

Около 60% от всех CD3⁺ (Т) - лимфоцитов составляют клетки с маркером CD4⁺, 15% - Т-клетки, носители CD8⁺.

Содержание антителозависимых киллеров также сильно снижено от уровня взрослых.

Функции лимфоцитов новорожденных изменены. Так, интенсивность реакции бластной трансформации, индуцированной Т- митогеном ФГА, «нормальна» или несколько снижена, чем у более взрослых контингентов. Уменьшена их способность

продуцировать лимфоциты, индуцировать кожные реакции. В то же время в клетках отмечается более высокий уровень метаболизма, если судить по интенсивности синтеза нуклеиновых кислот.

Количество CD19-клеток у новорожденных обычно повышено как в относительных, так и в абсолютных значениях. Как правило, на этих клетках обнаруживаются IgM и IgE рецепторы.

В пуповинной крови новорожденных определяются IgM и IgG; и IgE обнаруживаются крайне редко. Синтез IgM резко возрастает, достигая максимума на 2-3 нед жизни ребенка, затем к месячному возрасту снижается, в дальнейшем медленно возрастает, достигая к 6-12 мес уровня взрослых.

Чрезмерное увеличение концентрации IgM у новорожденных является свидетельством перенесенного внутриутробного инфицирования. Чаще всего это сифилис, краснуха. Повышение уровня IgM в три раза является свидетельством наличия сепсиса у ребенка.

Концентрация IgG весьма незначительна при рождении, возрастает к 7-8 годам. У детей, вскармливаемых искусственно, эта динамика реализуется значительно быстрее.

В сыворотке крови новорожденных, как правило, отсутствуют в течение первого месяца жизни. В дальнейшем содержание иммуноглобулина медленно нарастает, составляя к концу первого года 28% от уровня этого белка взрослых. Нормализация параметра достигается к 8-15 годам.

IgD у новорожденных обычно не определяется. Появляется этот белок примерно на 6-й нед, достигая уровня взрослых к 5-10-15 годам.

IgE также не обнаруживается у новорожденных, постепенно нарастая, он приближается к значениям взрослых людей к 11-12 годам. Ускорение накопления реактина является риском развития у детей бронхиальной астмы и других аллергических и особенно атопических заболеваний.

Известно, что содержание иммуноглобулинов определяется суммой АТ различной специфичности. Раньше других у детей появляются АТ против Аг вирусов, бактериофагов, Н-Аг грам-отрицательных микроорганизмов кожи, позднее - на О-соматический антиген грамотрицательных бактерий. Следует подчеркнуть, что на синтез иммунных глобулинов оказывает влияние микрофлора организма ребенка. Основным представителем кишечной микрофлоры в этот период являются бифидумбактерии. Поэтому любые неблагоприятные факторы (искусственное вскармливание, применение антибиотиков) неизбежно влекут за собой нарушение видового состава микрофлоры и изменения спектра образующихся АТ.

Антителообразование у новорожденных, как правило, протекает только по первичному типу, требующему для реализации большого количества Аг. Значительно замедлено переключение синтеза с IgM на IgG, в течение 5-20 дней у взрослых и 20-40 - у детей.

В момент рождения фагоциты и сыворотка крови новорожденных обладают определенной бактерицидной активностью против ряда микробных штаммов. Хемотаксис и функциональная активность макрофагов уменьшена. Частично это компенсируется увеличением содержания гранулоцитов, так же наделенных фагоцитирующей функцией. Однако переваривающая способность этих клеток снижена за счет незрелости ферментов.

Ребенок рождается со сниженными, по сравнению со взрослыми, уровнями комплемента и пропердина, которые довольно быстро нарастают. Исходная активность лизоцима, напротив, значительна.

Содержание лизоцима в организме непостоянно, зависит от возраста, времени года, витаминного баланса и др.

Больше всего лизоцима в слюне детей (до 200 мкг/мл), что во много раз превышает его концентрацию в сыворотке крови. Наиболее высокое содержание лизоцима в слюне детей первого года жизни, в возрасте 1-6 лет оно снижается почти в 3 раза, к 7-15 годам возрастает, но не достигает исходного уровня.

Важным фактором местного иммунитета является IgA, который находится в двух формах - сывороточной и секреторной. Этот γ -глобулин играет основную роль в резистентности организма против респираторной, вирусной, бактериальной, паразитарной инфекций и т.д. Секреторный начинает обнаруживаться в секретах 1-й и начале 2-й нед, продолжает прогрессивно нарастать в последующие месяцы и годы, в копрофильтрах обнаруживается с 3-й нед жизни. Количество секретина постоянно пополняется за счет секреторного молока и, особенно, молозива, где его количество в 20 раз и более превосходит уровень в сыворотке взрослого. Обычно после 3-5 дней лактации концентрация IgA резко снижается, но, учитывая возрастающее потребление молока ребенком, его количество оказывается достаточным для защиты слизистых от инфицирования.

Плазматические клетки, расположенные в слизистых оболочках, образуют IgA, IgM, IgG, IgD, IgE. Стенка кишечника синтезирует до 3 г иммуноглобулинов в сутки. IgG обеспечивают защиту в основном против токсинов, остальные против бактерий и вирусов. Формирование полноценного местного иммунитета по разным данным завершается к 1-12 годам жизни.

Соотношение плазматических клеток желудочно-кишечного тракта, продуцирующих иммунные глобулины, при некоторых заболеваниях меняется. Так, у детей раннего возраста (от рождения и до 3 лет) с хроническим гастродуоденитом наблюдается дефицит по IgA и увеличение продукции IgM. У пациентов с холециститом отмечается уменьшение концентрации и увеличение IgM или IgG. При язвенной болезни 12-перстной кишки происходит падение уровня в дуоденальном содержимом. Дефицит местного облегчает связывание иммунных глобулинов других классов с Ag.

Местный иммунитет обуславливается не только гуморальными, но и клеточными факторами. Показано, что в первые 24 ч после рождения ребенка происходит резкое повышение количества альвеолярных макрофагов. Их число продолжает увеличиваться до месячного возраста, после чего стабилизируется. Микробоцидные свойства макрофагов и других фагоцитирующих клеток, как правило, отстают у детей первых недель и даже месяцев жизни.

Состояние иммунной системы ребенка в первые годы жизни характеризуется высокой динамичностью. Так, после рождения снижается число лейкоцитов в циркуляции, повышается процентное содержание лимфоцитов, уменьшается количество гранулоцитов. Перекрест между кривыми, отражающими динамику этих клеток, впервые происходит на 5 сут жизни, после чего аналогичный перекрест (снижение удельного веса лимфоцитов и повышение нейтрофилов) отмечается в возрасте 4-5 лет. Очень медленно повышается относительное содержание Т-клеток, уровень В-лимфоцитов неуклонно снижается до нормы.

Таким образом, для эмбрионального периода типичной является толерантность и пассивный иммунитет за счет материнских IgG, концентрация которых нарастает в процессе беременности. У новорожденного также доминирует материнский пассивный иммунитет, хотя уже отмечается начало синтеза собственных АТ, наделенных малой специфичностью. К 3-4 годам начинает созревать плазмочитарная реакция, напряженность пассивного материнского иммунитета снижается, постепенно сменяясь приобретенным собственным. В 6-12 мес иммунная реактивность созревает. В возрасте 1-3 лет отчетливо работает Т-клеточный иммунитет. В этот же период достаточно активно функционируют и В-лимфоциты.

Из изложенного следует, что организм новорожденного вплоть до годовичного возраста плохо защищен от инфекционных агентов. Действует главным образом гуморальное звено иммунитета. Т-зависимые реакции и фагоцитоз развиты

недостаточно и вступают в полную силу позднее, иногда лишь к периоду полового созревания.

Учитывая все эти сведения, назначение иммуностропных средств должно производиться крайне осторожно, чтобы не извратить естественные особенности реагирования, приняв за иммунные расстройства физиологические изменения иммунных реакций.

При многих заболеваниях у детей в патологический процесс рано вовлекаются печень и селезенка. Эти органы во внутриутробном периоде осуществляют гемо-и лимфопоэз. Поэтому в ответ на повреждение или инфицирование плод отвечает активизацией ретикулоэндотелиальной системы. После рождения ее значимость падает, заменяясь более совершенными механизмами. Однако у части так называемых «медленно стартовых детей» с задержкой созревания иммунной системы возможна реакция на патогенную ситуацию указанных органов.

В настоящее время в жизни ребенка выделяют несколько критических периодов, которые характеризуются наибольшей ранимостью организма (Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев, 1996).

Во внутриутробном периоде критическим следует считать возраст 8-12 нед, когда происходит дифференцировка органов и клеток иммунной системы.

Первым критическим периодом после рождения является период новорожденности, когда организм подвергается действию огромного числа Аг. Иммунная система в это время подвержена сильным супрессорным влияниям, пассивный гуморальный иммунитет обусловлен материнскими АТ. Отмечается функциональный дисбаланс CD3 (Т)-лимфоцитов, супрессорную функцию реализуют не только CD8⁺ -клетки, но и незрелые тимоциты и другие клетки.

Второй критический возраст (3-6 мес) характеризуется ослаблением пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских АТ. При этом супрессорная направленность иммунных реакций сохраняется при наличии выраженного лимфоцитоза. На большинство Аг развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом IgM без формирования иммунной памяти. Такой тип иммунного ответа наступает при вакцинации против столбняка, дифтерии, коклюша, полиомиелита, кори и только после 2-3-й ревакцинации развиваются вторичный иммунный ответ с образованием IgG АТ и стойкая иммунная память.

Третий критический период - 1-й год жизни. В это время сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие Аг, однако уже возможно переключение на образование IgG-АТ. Однако синтез субклассов IgG2 и IgG4

запаздывает. Супрессорная направленность иммунных механизмов начинает сменяться хелперной. Система местного иммунитета не развита, дети чувствительны к респираторным вирусным инфекциям.

Четвертый критический период - 4-6-й годы жизни. В этом возрасте средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует таковой у взрослых, концентрация в плазме еще не достигает окончательных значений, содержание IgE в крови доходит до максимальных величин. Данный период характеризуется высокой частотой атопических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний.

Пятый критический период - подростковый возраст (у девочек с 12-13, у мальчиков с 14-15 лет). Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Повышение секреции половых гормонов (прежде всего, андрогенов) ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморальных механизмов.

В целом у детей имеются следующие особенности звеньев иммунного статуса. **Т-звено иммунитета.** Количество лимфоцитов периферической крови при рождении в первые сутки жизни составляет 24-30%, а абсолютное число - 3-9 млрд/л. Затем их относительное количество нарастает и к 4-5-м сут достигает 40-50%, абсолютное - 2,5-10 млрд/л.

Лимфоциты новорожденных отличаются высокой метаболической активностью, в них увеличен синтез ДНК и РНК. БТЛ при культивировании с ФГА хорошо выражена как у доношенных, так и недоношенных новорожденных. Отмечается высокий уровень спонтанной трансформации, в среднем около 6-10%, тогда как у взрослых этот показатель составляет около 0,2%.

В-звено иммунитета. Система гуморального иммунитета в отличие от клеточного начинает активно функционировать лишь после рождения под влиянием антигенного раздражения. При рождении ребенка содержание IgG в крови обычно больше, чем у матери, так как трансплацентарный переход этого иммуноглобулина является активным процессом. IgM в сыворотке обычно отсутствуют или определяются в минимальных количествах. также отсутствуют или находятся в следовых концентрациях. К концу 1-й нед содержание и IgM несколько возрастает, IgG ко 2-3-й нед заметно снижается и достигает минимальных концентраций в возрасте 1-4 мес.

Фагоцитарное звено. Число нейтрофилов в крови при рождении относительно велико: 50-70 % и 4,5-20 млрд/л. С 4-х сут оно начинает снижаться до 30-40% - 2,5-6 млрд/л. Моноциты в течение всего периода новорожденности составляют 4-9 % - 0,6-2 млрд/л. Поглотительная способность нейтрофилов

новорожденных не снижена, однако переваривающая активность снижена, что приводит к незавершенному фагоцитозу. Число НСТ-положительных нейтрофилов в спонтанной реакции у детей первых 2 нед жизни составляет 14-20 %, тогда как в другом возрасте - 2-10%. Подъем числа этих клеток в индуцированном тесте невысок, т.е. фагоцитарный резерв в этом возрасте невелик. Моноциты новорожденных характеризуются низкой бактерицидной активностью и недостаточной миграционной способностью.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Охарактеризуйте иммунный статус новорожденного.
2. Заполните таблицу «Критические периоды постнатального развития ребенка»

Критический период	Возрастной интервал	Характеристика иммунных процессов