**Иммунитет**

Иммунитет, способность организма человека и животных специфически реагировать на присутствие в нем какого-то вещества, обычно чужеродного. Эта реакция на чужеродные вещества обеспечивает сопротивляемость организма, а потому чрезвычайно важна для его выживания. В основе реакции лежит синтез специальных белков, т.н. антител, способных вступать в соединение с чужеродными веществами – антигенами. Наука, изучающая механизмы иммунитета, называется иммунологией.

В прошлом термин «иммунитет» относился лишь к реакциям, направленным против микроорганизмов. В настоящее время он применяется для обозначения реакций организма на любые антигены. Антиген – это обычно крупная молекула или комбинация молекул, индуцирующая образование антител. Антигенными свойствами обладают белки (особенно, если они содержат определенные аминокислоты типа тирозина) и полисахариды (большой молекулярной массы) всех живых организмов. Молекулы, которые не вызывают образования антител, но тем не менее способны связываться с ними, называют гаптенами или неполными антигенами.

Не все животные, даже одного вида, вырабатывают антитела в ответ на введение определенных антигенов: некоторые антигены вызывают такой ответ лишь у группы особей. Только теплокровные позвоночные, включая человека, способны образовывать преципитирующие (т.е. осаждающие антиген) антитела; однако ряд холоднокровных позвоночных вырабатывают в чем-то схожие вещества, называемые агглютининами. Образование антител у беспозвоночных окончательно не установлено.

Взаимодействие антиген – антитело. Антитела реагируют только с теми антигенами, которые индуцировали их синтез. Изменения химической или физической структуры антигенов приводят к образованию иных, видоизмененных антител. Такое прямое соответствие между антигенами и антителами известно под названием специфичности.

Пауль Эрлих (1854–1915) одним из первых указал на значение специфичности. Он предположил, что боковые цепи молекулы антигена подходят к рецепторным участкам в молекуле антитела, как ключ к замку. Позже К.Ландштейнеру (1868–1943) удалось показать, что в антисыворотке иммунного животного (т.е. в сыворотке крови, содержащей антитела) обнаруживаются антитела, способные различать молекулы антигенов с одинаковой молекулярной массой и одинаковым набором атомов, но отличающиеся друг от друга пространственной структурой. В настоящее время представление о том, что комплементарность структуры определенного участка антигена и активного центра антитела определяет специфичность их взаимодействия, является общепризнанным.

Иммунная реакция. Основными элементами иммунной системы организма являются белые клетки крови – лимфоциты, существующие в двух формах. Обе формы происходят из клеток-предшественников в костном мозге, т.н. стволовых клеток. Незрелые лимфоциты покидают костный мозг и попадают в кровяное русло. Некоторые из них направляются к тимусу (вилочковой железе), расположенному у основания шеи, где происходит их созревание. Прошедшие через тимус лимфоциты известны как Т-лимфоциты, или Т-клетки (Т от «тимус»). В экспериментах на цыплятах было показано, что другая часть незрелых лимфоцитов закрепляется и созревает в сумке Фабрициуса – лимфоидном органе около клоаки. Такие лимфоциты известны как В-лимфоциты, или В-клетки (B от bursa – сумка). У человека и других млекопитающих В-клетки созревают в лимфатических узлах и лимфоидной ткани всего организма, эквивалентных сумке Фабрициуса у птиц.

Оба типа зрелых лимфоцитов имеют на своей поверхности рецепторы, которые могут «узнавать» специфический антиген и связываться с ним. Контакт В-клеточных рецепторов со специфическим антигеном и связывание определенного его количества стимулируют рост этих клеток и последующее многократное деление; в результате образуются многочисленные клетки двух разновидностей: плазматические и «клетки памяти». Плазматические клетки синтезируют антитела, выделяющиеся в кровоток. Клетки памяти являются копиями исходных В-клеток; они отличаются большой продолжительностью жизни, и их накопление обеспечивает возможность быстрого иммунного ответа в случае повторного попадания в организм данного антигена.

Что касается Т-клеток, то при связывании их рецепторами значительного количества определенного антигена они начинают секретировать группу веществ, называемых лимфокинами. Некоторые лимфокины вызывают обычные признаки воспаления: покраснение участков кожи, местное повышение температуры и отек за счет увеличения кровотока и просачивания плазмы крови в ткани. Другие лимфокины привлекают фагоцитирующие макрофаги – клетки, которые могут захватывать и поглощать антиген (вместе со структурой, например бактериальной клеткой, на поверхности которой он находится). В отличие от Т- и В-клеток эти макрофаги не обладают специфичностью и атакуют широкий спектр разных антигенов. Еще одна группа лимфокинов способствует разрушению инфицированных клеток. Наконец, ряд лимфокинов стимулирует добавочное количество Т-клеток к делению, что обеспечивает быстрое возрастание числа клеток, которые отвечают на тот же антиген и выделяют еще больше лимфокинов.

Антитела, вырабатываемые В-клетками и поступающие в кровь и другие жидкости организма, относят к факторам гуморального иммунитета (от лат. humor – жидкость). Защита организма, осуществляемая с помощью Т-клеток, называется клеточным иммунитетом, так как в ее основе лежит взаимодействие отдельных клеток с антигенами. Т-клетки не только активируют другие клетки путем выделения лимфокинов, но и атакуют антигены с помощью содержащих антитела структур на поверхности клетки.

Антиген может индуцировать оба типа иммунного ответа. Более того, в организме происходит определенное взаимодействие между Т- и В-клетками, причем Т-клетки осуществляют контроль над В-клетками. Т-клетки могут подавлять B-клеточный ответ на безвредные для организма чужеродные вещества или, наоборот, побуждать В-клетки вырабатывать антитела в ответ на вредные вещества с антигенными свойствами. Повреждение или недостаточность данной контролирующей системы может проявляться в виде аллергических реакций на вещества, обычно безопасные для организма.

Селекция антител. Этот процесс определяет, какие именно антитела должны образоваться, чтобы бороться со специфическим антигеном, выделяя его из миллиардов других антигенов, потенциально угрожающих организму. Механизм такой селекции остается еще не до конца ясным. Рассуждая логически, трудно предположить, что в каждом лимфоците содержится информация для синтеза миллиардов разных антител, большинство из которых никогда не пригодится. Одна из ранних теорий, получившая название «инструктивной», постулировала, что антитела синтезируются в незавершенном виде. Когда же антиген попадает в организм, он действует как матрица, на которой происходит окончательное формирование узнающего участка антител; иными словами, сам антиген служит «инструкцией» для создания специфичных именно к нему антител.

В настоящее время известно, что структура белковой молекулы антитела зависит от последовательности и взаимного расположения составляющих ее «кирпичиков» – аминокислот и что внешние причины, в том числе антигены, не могут вызвать существенных структурных перестроек. Поэтому была выдвинута новая теория – «клональной селекции». Согласно этой теории, в организме человека содержится около 10 млрд. слегка отличающихся друг от друга разновидностей лимфоцитов, причем каждая из них весьма немногочисленна. Когда антиген попадает в организм, он связывается только теми лимфоцитами, которые способны узнавать его. Связывание с антигеном создает стимул для их деления; в результате образуется большое число одинаковых клеток – клон, и численность отобранного варианта клеток быстро достигает необходимого уровня.

Теория клональной селекции не давала объяснения, каким образом исходно возникает колоссальное разнообразие лимфоцитов или их предшественников. Однако недавно механизм такой диверсификации как будто прояснился. Показано, что гены клеток, участвующих в иммунной реакции и продукции специфических антител, претерпевают частые случайные изменения за счет перегруппировок их отдельных участков; соответственно меняется закодированная в них информация, т.е. появляются новые, разнообразно измененные по этому признаку клетки, а в целом вся популяция лимфоцитов приобретает способность реагировать с разными антигенами. Кроме того, на протяжении многих клеточных поколений, требующихся для превращения стволовых клеток в зрелые лимфоциты, происходят случайные мутации в генах, кодирующих антитела. Эти мутации дополнительно увеличивают разнообразие лимфоцитов. Примечательно, что те молекулы на поверхности Т-лимфоцитов, которым они обязаны своей специфичностью, имеют во многом ту же структуру, что и циркулирующие в крови антитела, вырабатываемые В-лимфоцитами.

Пассивный иммунитет. Иммунитет, возникающий в результате инъекции готовых антител, а не работы клеток самого организма, называют пассивным. Такой иммунитет, однако, сохраняется недолго – пока в организме циркулируют введенные антитела (гамма-глобулины). У человека это составляет несколько недель. Наоборот, активный иммунитет, когда в организме продуцируются собственные антитела, часто бывает пожизненным.

Изоантитела. Антитела в крови выявляются не только после активной или пассивной иммунизации. У многих биологических видов, включая человека, постоянно идет (у всех представителей вида) синтез антител определенной специфичности, который не связан с иммунизацией. Такие антитела – их называют изоантителами – специфически направлены против антигенов других особей того же вида, т.е. против изоантигенов. Синтез изоантител обеспечивает естественный (врожденный) иммунитет (в отличие от приобретенного иммунитета, возникающего в результате иммунизации).

Группы крови. Лучшим примером изоантигенов служит система антигенов, обозначаемая АВ0. Антигены А и В обнаруживаются на поверхности эритроцитов и во многих тканях. Они были выделены в очищенном виде, и анализ показал, что это сложные по структуре молекулы, состоящие из цепочек аминокислот и углеводов. У каждого человека, эритроциты которого несут антиген А или В (но не оба антигена вместе) или же не содержат их вовсе (группа крови 0), в кровяном русле циркулируют изоантитела, агглютинирующие (склеивающие) эритроциты других групп крови, кроме группы 0.

После открытия Ландштейнером системы AB0-антигенов были обнаружены и другие антигены эритроцитов. Таковы, например, различающиеся между собой подгруппы A-антигена и MN-антигены; несоответствие по каждому из них у донора и реципиента может привести к реакциям несовместимости при переливании крови. С открытием новых, редких типов несовместимости обнаруживают и новые антигены групп крови, число которых постоянно увеличивается. Однако в отличие от ситуации с AB0-антигенами антитела к этим дополнительным антигенам в обычных условиях не вырабатываются, а появляются только после предварительного контакта, например предшествующего переливания крови.

Пересадка тканей. Еще один важный иммунологический феномен, связанный с изоантителами, наблюдается при трансплантации тканей. Гомотрансплантаты, т.е. ткани одного и того же организма или однояйцовых близнецов (например, при пересадке кожи или пластических операциях), обычно хорошо приживляются на новом месте. Иммунологическая реакция не развивается, так как гены и кодируемые ими белки в пересаженной ткани и клетках реципиента абсолютно одинаковы. Если же ткань взята от донора, не связанного с реципиентом близким родством, она может сохраняться на месте пересадки некоторое время, но затем отторгается. Следующий трансплантат от нового донора отторгается еще быстрее. Такое отторжение имеет иммунологическую природу – об этом свидетельствует успех трансплантации в случае сходной антигенной специфичности тканей донора и реципиента. Подбор донора по тканевой совместимости с реципиентом имеет жизненно важное значение при пересадках сердца, почек и других органов.

Гены, ответственные за приживляемость или отторжение пересаженной ткани, образуют т.н. «главный комплекс гистосовместимости». Они кодируют синтез не только тканевых антигенов, определяющих успех или неуспех трансплантации, но и некоторых рецепторов на поверхности T-клеток. Определение продуктов этих генов помогает заранее определить, будет ли организм реагировать на специфические антигены пересаженной ткани.

В некоторых условиях, в частности после контакта с каким-либо антигеном в период внутриутробного развития, развивается толерантность, т.е. неспособность реагировать на этот антиген в течение последующей жизни

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Об этом особо опасном для человека вирусном заболевании, связанном с повреждением иммунной системы, .

Аутоиммунные заболевания. Многие болезни, например аутоиммунная гемолитическая анемия, развиваются в результате иммунологических реакций, направленных против антигенов собственных тканей. При этих заболеваниях, называемых также аутоиммунными, в организме образуются антитела, разрушающие собственные клетки .

**Список литературы**

Ройт А. Основы иммунологии. М., 1991