САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Кафедра патологической физиологии

Реферат на тему:

**"Аутоиммунные болезни животных"**

**Содержание:**

[Механизмы возникновения 3](#_Toc531102038)

[Аутоиммунность быков и воспроизводительные функции 6](#_Toc531102039)

[Экспериментальные аутоиммунные заболевания 6](#_Toc531102040)

[Антирецепторные аутоантитела и их значение в патологии 7](#_Toc531102041)

[Аутоаллергия 8](#_Toc531102042)

[Литература 9](#_Toc531102043)

# Механизмы возникновения

Аутоиммунную патологию можно характеризовать как атаку иммунной системы против органов и тканей собственного организма, в результате которой происходят их структурно-функциональные повреждения. Вовлеченные в реакцию антигены, обычно присутствующие у человека или животного и характерные для них, называются аутоантигенами, а антитела, способные реагировать с ними — аутоантителами.

Аутоиммунизация организма тесно связана с нарушением иммунной толерантности, т.е. состояния ареактивности иммунной системы по отношению к антигенам своих органов и тканей.

Механизм аутоиммунных процессов и болезней сходен с механизмом аллергии немедленного и замедленного типов и сводится к образованию аутоантител, иммунных комплексов и сенсибилизированных Т–лимфоцитов–киллеров. Оба механизма могут сочетаться или один из них преобладает.

Сущность аутоиммунных процессов заключается в том, что под влиянием возбудителей инфекционных и инвазионных болезней, химических веществ, лекарств, ожога, ионизирующего облучения, кормовых токсинов изменяется антигенная структура органов и тканей организма. Возникшие аутоантигены стимулируют синтез в иммунной системе аутоантител и формирование сенсибилизированных Т–лимфоцитов–киллеров, способных осуществлять агрессию против измененных и нормальных органов, вызывая повреждения печени, почек, сердца, головного мозга, суставов и других органов.

Морфологические изменения при аутоиммунных болезнях характеризуются воспалительными и дистрофическими изменениями в поврежденных органах. В клетках паренхимы выявляются зернистая дистрофия и некроз. В кровеносных сосудах отмечается мукоидное и фибриноидное набухание и некроз их стенок, тромбоз, вокруг сосудов формируются лимфоцитарно-макрофагальные и плазмоцитарные инфильтраты. В соединительной ткани стромы органов выявляются дистрофия в форме мукоидного и фибриноидного набухания, некроз и склероз. В селезенке и лимфатических узлах выражена гиперплазия, интенсивная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками.

Аутоиммунные реакции играют важную роль в патогенезе многих болезней животных и человека. Изучение аутоиммунных процессов представляет большой практический интерес. Исследование аутоиммунитета привело к значительным достижениям в области диагностики и терапии ряда заболеваний человека и животных.

Существует определенный спектр проявления аутоиммунной патологии.

Для одних характерны поражения органов — органоспецифичность. Примером может служить болезнь Хасимото (аутоиммунный тиреоидит), при которой наблюдаются специфические поражения щитовидной железы, включающие мононуклеарную инфильтрацию, разрушение фолликулярных клеток и образование зародышевых центров, сопровождающихся появлением циркулирующих антител к определенным компонентам щитовидной железы.

Генерализованные или неорганспецифические характеризуются аутоиммунной реакцией с антигенами, общими для различных органов и тканей, в частности, с антигенами клеточного ядра. Примером такой патологии является системная красная волчанка, при которой аутоантитела не обладают органной специфичностью. Патологические изменения в этих случаях затрагивают многие органы и представляют собой в основном поражения соединительной ткани с фибриноидным некрозом. Часто поражаются и форменные элементы крови.

Вместе с тем, аутоиммунный ответ на собственные антигены с участием клеточного и гуморального звеньев иммунитета направлены прежде всего на связывание, нейтрализацию и элиминацию из организма старых, разрушенных клеток, продуктов тканевого метаболизма. В условиях нормального физиологического состояния степень возможности аутоиммунных процессов строго контролируется.

Признаками аутоиммунной патологии, когда нарушается аутоиммунный гомеостаз, может быть появление забарьерных антигенов из таких тканей как хрусталик глаза, нервная ткань, тестикулы, щитовидная железа, антигенов, появившихся под влиянием неадекватных воздействий на организм факторов внешней среды инфекционного или неинфекционного происхождения, генетически обусловленных дефектов иммуноцитов. Развивается сенсибилизация к аутоантигенам. Взаимодействующие с ними аутоантитела могут быть условно разделены на несколько групп: аутоантитела, вызывающие повреждение клеток, что лежит в основе аутоиммунных заболеваний; аутоантитела сами по себе не вызывающие, но утяжеляющие течение уже возникшего заболевания (инфаркт миокарда, панкреатит и другие); аутоантитела–свидетели, не играющие существенной роли в патогенезе заболевания, но возрастание титра которых может иметь диагностическое значение.

Заболевания связанные с поражением тканей аутоантителами, могут быть обусловлены:

1. антигенами;
2. антителами;
3. патологией органов иммуногенеза.

### Аутоиммунная патология, обусловленная антигенами

Особенностью этой патологии является то, что ткани собственного организма, либо без изменений своего антигенного состава, либо после его изменения под влияние факторов внешней среды воспринимаются иммунологическим аппаратом как чужеродные.

При характеристике тканей первой группы (нервной, хрусталика глаза, тестикулов, щитовидной железы) следует отметить две кардинальные особенности: 1) они закладываются позднее иммунного аппарата, а следовательно к ним сохраняются иммунокомпетентные клетки (в отличие от тканей, закладывающихся раньше иммунного аппарата и выделяющих факторы, уничтожающие иммунокомпетентные клетки к ним); 2) особенности кровоснабжения этих органов таковы, что продукты их деградации не попадают в кровь и не достигают иммунокомпетентных клеток. При повреждении гематопаренхиматозных барьеров (травма, операция) эти первичные антигены попадают в кровь, стимулируют выработку антител, которые проникая через поврежденные барьеры действуют на орган.

Для второй группы аутоантигенов решающим является то, что под действием внешнего фактора (инфекционной или неинфекционной природы) ткань изменяет свой антигенный состав и фактически становится для организма чужеродной.

### Аутоиммунная патология, обусловленная антителами

Имеет несколько вариантов:

1. Попадающий в организм чужеродный антиген имеет детерминанты, сходные с антигенами собственных тканей организма, в связи с чем антитела, образовавшиеся на чухой антиген "ошибаются" и начинают повреждать собственные ткани. Чужеродный же антиген в дальнейшем может отсутствовать.
2. В организм попадает чужеродный гаптен, который соединяется с белком организма и на этот комплекс вырабатываются антитела, способные реагировать с каждым его отдельным компонентом, в том числе и со своим белком, даже в отсутствие гаптена.
3. Реакция похожа на 2-тип, только в организм попадает чужеродный белок, реагирующий с гаптеном организма и, вырабатывающиеся на комплекс антитела, продолжают реагировать с гаптеном даже после выведения из организма чужого белка.

### Аутоиммунная патология, обусловленная органами иммуногенеза

Иммунный аппарат не содержит иммунокомпетентных клеток к тканям собственного организма, закладывающимся в эмбриогенезе раньше иммунной системы. Однако такие клетки могут появиться в процессе жизни организма в результате мутаций. В норме они либо уничтожаются, либо подавляются супрессорными механизмами.

По этиопатогенезу аутоиммунную патологию разделяют на первичную и вторичную. Аутоиммунные болезни являются первичными.

К аутоиммунным заболеваниям относят диабет, хронический тиреоидит, атрофический гастрит, язвенный колит, первичный цирроз печени, орхиты, полиневриты, ревмокардит, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, дерматомиозит, гемолитическую анемию.

Патогенез первичной аутоиммунной патологии у человека и животных имеет прямую связь с генетическими факторами, определяющими природу, место локализации, степень выраженности сопровождающих их проявлений. Главную роль в продетерминированности аутоиммунных заболеваний играют гены, кодирующие интенсивность и природу иммунных ответов на антигены — гены главного комплекса гистосовместимости и гены иммуноглобулинов.

Аутоиммунные заболевания могут формироваться с участием различных типов иммунологического повреждения, их сочетания и последовательности. Может превалировать цитотоксическое действие сенсибилизированных лимфоцитов (первичный цирроз, язвенный колит), мутантных иммуноцитов, воспринимающих нормальные тканевые структуры в качестве антигенов (гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), цитотоксических антител (тиреоидит, цитолитическая анемия), иммунных комплексов антиген–антитело (нефропатия, аутоиммунная кожная патология).

Вторичная аутоиммунная патология развивается как следствие различных первичных повреждений органов и тканей неадекватными факторами внешней среды и носит название аутоиммунных процессов. Они не являются первопричиной болезни, но могут активно участвовать в механизмах развития патологии инфекционного и неинфекционного происхождения. Эти аутоиммунные процессы возникают в связи с изменениями антигенных свойств тканей под воздействием эндогенных и экзогенных факторов, особое значение в развитии вторичной аутоиммунной патологии у животных имеет инфекционный фактор. При вакцинации, бактериальных и вирусных инфекциях, паразитарных болезнях обнаруживают значительное повышение титра аутоантител к антигенам клеток, меняющих свою структуру.

Приобретенную аутоиммунную патологию регистрируют и при заболеваниях неинфекционной природы. Известна повышенная иммунологическая реактивность лошадей при обширных ранениях. У крупного рогатого скота кетоз, хронические кормовые отравления, нарушения обмена веществ, авитаминозы индуцируют аутоиммунные процессы. У новорожденного молодняка они могут возникать колостральным путем, когда через молозиво от больных матерей передаются аутоантитела и сенсибилизированные лимфоциты.

В радиационной патологии большую, даже ведущую роль отводят аутоиммунным процессам. Вследствие резкого повышения проницаемости биологических барьеров в русло крови попадают клетки тканей, патологически измененные белки и связанные с ними вещества, которые становятся аутоантигенами.

Продукция аутоантител происходит при любых видах облучения: однократном и многократном, внешнем и внутреннем, тотальном и локальном. Скорость появления их в крови гораздо более высокая, чем антител к чужеродным антигенам, так как в организме всегда имеется продукция нормальных противотканевых аутоантител, играющих важную роль в связывании и удалении растворимых продуктов метаболизма и отмирания клеток. Еще выше продукция аутоантител при повторных воздействиях излучения, то есть она подчиняется обычным закономерностям первичного и вторичного иммунного ответа.

Аутоантитела не только циркулируют в крови, но в конце латентного периода, и особенно в период разгара лучевой болезни, они настолько прочно связываются с тканями внутренних органов (печени, почек, селезенки, кишечника), что даже многократным отмыванием тонко измельченной ткани их не удается удалить.

Аутоантигены, способные индуцировать аутоиммунные процессы, образуются также под влиянием высоких и низких температур, разнообразных химических веществ, а также некоторых лекарственных препаратов, используемых для лечения животных.

# Аутоиммунность быков и воспроизводительные функции

Сосредоточение лучших быков–производителей на госплемпредприятиях и использование их семени при искусственном осеменении позволили значительно повысить генетический потенциал молочных стад. В условиях широкого использования самцов–производителей большое значение имеет оценка качества их семени.

В случаях аутоиммунности к собственному семени у самцов, имеющим нормальные по остальным параметрам эякуляты, наблюдается снижение оплодотворяющей способности семени и эмбриональной выживаемости их потомства.

Иммунологические исследования воспроизводительной способности самцов–производителей выявили, что перегрев семенников вызывает нарушение сперматогенеза, сопровождаемое возникновение аутоантител в крови, и что действие их обусловлено повышением проницаемости гематотестикулярного барьера.

Есть также данные, что с возрастом у быков–производителей появляются в некоторых извитых канальцах семенника частичное гиалиновое перерождение базальной мембраны, некроз, сползание семенного эпителия.

Циркулирующие антитела к аутологичным сперматозоидам не всегда и не сразу угнетают сперматогенез вследствие наличия мощного гематотестикулярного барьера между кровью и клетками семенного эпителия. Однако травма, длительное перегревание семенников и всего организма, так же как и экспериментальная активная иммунизация, ослабляют этот барьер, что приводит к проникновению антител в клетки Сертоли и сперматогенного эпителия и, как следствие, к нарушению или полному прекращению сперматогенеза. Чаще всего процесс останавливается на стадии круглых сперматид, но после длительного действия антител прекращается и деление сперматогоний.

# Экспериментальные аутоиммунные заболевания

В течение длительного времени внимание врачей и биологов привлекает вопрос, может ли сенсибилизация против собственных тканевых компонентов быть причиной болезни. Опыты по получению аутосенсибилизации проводились на животных.

Было обнаружено, что внутривенное введение суспензии чужеродного мозга кролику вызывает образование антител, специфичных к мозгу, которые способны специфически реагировать со взвесью мозга, но не других органов. Эти антимозговые антитела перекрестно реагируют с мозговыми суспензиями других видов животных, включая и кролика. У животного, образующего антитела, не было обнаружено никаких патологических изменений собственного мозга. Однако применение адъюванта Фрейнда изменило наблюдаемую картину. Мозговые суспензии, смешанные с полным адъювантом Фрейнда, после внутрикожного или внутримышечного введения во многих случаях вызывают паралич и гибель животного. При гистологическом исследовании в мозгу были найдены участки инфильтрации, состоящие из лимфоцитов, плазматических и других клеток. Интересно, что внутривенная инъекция кроличьей мозговой суспензии кроликам (животные того же вида) не может вызвать образования аутоантител. Однако суспензия кроличьего мозга, смешанная с адъювантом Фрейнда, вызывает аутосенсибилизацию в такой же степени, как любая чужеродная мозговая суспензия. Другими словами, мозговые суспензии в определенных условиях могут быть аутоантигенами, и вызванная болезнь может быть названа аллергическим энцефалитом. Некоторые исследователи считают, что множественный склероз может быть вызван аутосенсибилизацией к определенным мозговым антигенам.

Еще один белок обладает органоспецифическими свойствами — тиреоглобулин. Внутривенная инъекция тиреоглобулина, полученного от других видов животных, приводила к продукции антител, преципитирующих тиреоглобулин. Имеется большое сходство в гистологической картине экспериментального кроличьего тиреоидита и хронического тиреоидита у человека.

Циркулирующие органоспецифические антитела найдены при многих заболеваниях: антипочечные антитела — при почечных заболеваниях, антисердечные антитела — при определенных заболеваниях сердца и т.д.

Были установлены следующие критерии, которые могут быть полезными при рассмотрении заболеваний, вызванных аутосенсибилизацией:

1. прямое обнаружение свободных циркулирующих или клеточных антител;
2. выявление специфического антигена, против которого направлено это антитело;
3. выработка антител против этого же антигена у экспериментальных животных;
4. появление патологических изменений в соответствующих тканях у активно сенсибилизированных животных;
5. получение заболевания у нормальных животных при пассивном переносе сыворотки, содержащей антитела, или иммунологически компетентных клеток.

Несколько лет назад при выведении чистых линий был получен штамм цыплят с наследственным гипотиреоидизмом. У цыплят спонтанно развивается тяжелый хронический тиреоидит, и их сыворотка содержит циркулирующие антитела к тиреоглобулину. Поиски вируса до сих пор были безуспешными, и очень возможно, что имеет место спонтанно наблюдающееся аутоиммунное заболевание у животных.

# Антирецепторные аутоантитела и их значение в патологии

Аутоантитела к рецепторам различных гормонов достаточно хорошо изучены при некоторых видах эндокринной патологии, в частности при диабете, тиреотоксикозе, что позволяет многим исследователям рассматривать их как одно из ведущих звеньев патогенеза заболеваний желез внутренней секреции. Наряду с этим в последние годы вырос интерес и к другим антирецепторным аутоантителам — антителам к нейротрансмиттерам, доказано их участие в регуляции функции холинэргических и адренэргических систем организма, установлена их связь с некоторыми видами патологии.

Исследования природы атопических заболеваний, проводимые в течение нескольких десятилетий, неоспоримо доказали иммунологическую природу их пускового механизма — роль IgE в механизме освобождения биологически активных веществ из тучных клеток. Но только в последние годы были получены более полные данные об иммунной природе нарушений при атопических заболеваниях, касающиеся не только пускового механизма аллергий, но и атопического синдромокомплекса, связанного с нарушением функционирования адренорецепторов при этих заболеваниях, и в частности при астме. Речь идет об установлении факта существования аутоантител к β-рецепторам при атопической астме, ставящее это заболевание в разряд аутоиммунной патологии.

Открытым остается вопрос о причине и механизме выработки аутоантител к β-рецептору, хотя, исходя из общих представлений о развитии аллергических заболеваний, появление аутоантител можно объяснить следствием нарушений функций клеток–супрессоров, или же, исходя из теории Ерне, тем, что аутоиммунитет — это нормальное физиологическое состояние иммунной системы и что физиологические аутоантитела под воздействием внешних или внутренних условий превращаются в патологические и вызывают классическую аутоиммунную патологию.

В отличие от аутоантител к β-адренорецепторам, которые в настоящее время изучены недостаточно, аутоантитела к ацетихолиновым рецепторам изучены достаточно хорошо как в эксперименте, так и в клинике. Существует специальная экспериментальная модель, показывающая важное патогенетическое аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам — экспериментальная миастения гравис. При иммунизации кроликов препаратами ацетилхолиновых рецепторов можно вызвать заболевание, напоминающее миастению человека. Параллельно с повышением уровня ацетихолиновых антител у животных развивается слабость, напоминающая миастению по многим клиническим и электрофизиологическим проявлениям. Заболевание протекает в две фазы: острую, во время которой происходят клеточная инфильтрация и повреждение антителами концевой пластинки, и хроническую. Острая фаза может быть вызвана пассивным переносом IgG от иммунизированных животных.

# Аутоаллергия

При различных патологических состояниях белки крови и тканей могут приобретать аллергенные, чужеродные для организма свойства. К аутоаллергическим заболеваниям относят аллергический энцефалит и аллергические коллагенезы.

Аллергический энцефалит возникает при повторном введении различного рода экстрактов, полученных из мозговой ткани всех взрослых млекопитающих животных (исключая крыс), а также из мозга кур.

Аллергические коллагенезы представляют своеобразную форму инфекционных аутоаллергических заболеваний. Образовавшиеся в этих случаях аутоантитела вызывают в тканях цитотоксический эффект; возникает поражение внеклеточной части соединительной ткани коллагенезного характера.

К аллергическим коллагенезам относят острый суставной ревматизм, некоторые формы гломерулонефрита и др. При остром суставном ревматизме были обнаружены соответствующие антитела. В результате экспериментальных исследований была доказана аллергическая природа острого суставного ревматизма.

Многие исследователи считают, что патогенез ревмокардита аналогичен патогенезу ревмокардита. Оба они развиваются на фоне очаговой стрептококковой инфекции. В эксперименте при введении животным хромовой кислоты у них появлялись почечные аутоантитела и возникал гломерулонефрит. Аутоантитела–нефротоксины, повреждающие почечную ткань, можно получить путем замораживания почек, при перевязке почечных сосудов, мочеточников и др.

# Литература:

1. Патологическая физиология иммунной системы домашних животных. СПб, 1998
2. Чеботкевич В.Н. Аутоиммунные заболевания и методы их моделирования. СПб, 1998
3. Иммуноморфология и иммунопатология. Витебск, 1996.
4. "Зоотехния" — 1989, № 5.
5. "Животноводство" —1982, № 7.
6. Доклады ВАСХНИЛ — 1988, № 12.
7. Аутоантитела облученного организма. М.: Атомиздат, 1972.
8. Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии. "Медицина", Ленинградское отделение, 1970.
9. Ильичевич Н.В. Антитела и регуляция функций организма. Киев: Наукова думка, 1986