

В. М. МАНЬКО, Д. А. ДЕВРИШОВ

ВЕТЕРИНАРНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Фундаментальные основы

Учебник

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

Издательство «Агровет»
Москва
2011

УДК 612.083 (075.8)
ББК 28.074я73
К55

Рецензенты:

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

Манько В. М., Девришов Д. А.

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

ISBN 978-5-905543-01-2

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

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

УДК 612.083 (075.8)
ББК 28.074я73

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

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

ISBN 978-5-905543-01-2

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

СОДЕРЖАНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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