

УДК [612.017+577.27](075.8)
ББК 52.54я73-1+28.074я73-1
Я73

Ярилин Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор МГУ, академик РАЕН, заведующий отделом клеточной иммунологии ГНЦ — Институт иммунологии ФМБА России.

Ярилин, Александр Александрович

Я73 Иммунология : учебник/А. А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-1319-7

В учебнике изложены современные знания о структуре иммунной системы, детально описаны клеточные и молекулярные механизмы, обеспечивающие защиту организма от патогенов, опухолей и чужеродных тканей, изложены основы иммунопатологии и клинической иммунологии.

Книга содержит большое количество иллюстраций.

Учебник предназначен студентам медицинских вузов, аспирантам, научным сотрудникам-иммунологам и лицам, получающим постдипломное образование по специальностям «иммунология» и «клиническая иммунология и аллергология».

УДК [612.017+577.27](075.8)
ББК 52.54я73-1+28.074я73-1

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

ISBN 978-5-9704-1319-7

© Ярилин А.А., 2009
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	11
Список аббревиатур.....	14
Глава 1. Введение в иммунологию.....	15
1.1. Краткий обзор истории иммунологии.....	15
1.1.1. Зарождение иммунологии.....	15
1.1.2. Развитие иммунологии до середины XX века.....	17
1.1.3. «Новая иммунология» 50—80-х годов XX века.....	19
1.1.4. Современный этап развития иммунологии — молекулярная иммунология.....	22
1.2. Естественная история иммунитета.....	23
1.3. Краткое изложение иммунологии.....	28
1.3.1. Молекулы-мишени иммунитета (образы патогенности, антигены) и распознающие их рецепторы.....	29
1.3.2. Иммунная система.....	31
1.3.3. Первая линия иммунной защиты.....	35
1.3.4. Адаптивный иммунный ответ.....	36
1.3.5. Эффекторные механизмы иммунного ответа. Взаимосвязь факторов врожденного и адаптивного иммунитета.....	41
1.3.6. Иммунологическая память.....	44
Глава 2. Врожденный иммунитет.....	47
2.1. Миелоидные клетки как основа врожденного иммунитета.....	47
2.1.1. Кроветворные стволовые клетки и миелопоэз.....	47
2.1.2. Нейтрофилы.....	52
2.1.3. Эозинофилы.....	57
2.1.4. Тучные клетки и базофилы.....	58
2.1.5. Моноциты и макрофаги.....	63
2.1.6. Дендритные клетки.....	71
2.1.7. Клетки, вовлекаемые в иммунные процессы при воспалении . . .	78
2.2. Распознавание чужого в системе врожденного иммунитета.....	79
2.2.1. Toll-подобные рецепторы.....	80
2.2.2. Лектиновые и другие мембранные паттернраспознающие рецепторы.....	85
2.2.3. Цитоплазматические паттернраспознающие рецепторы.....	88
2.2.4. Активация клеток врожденного иммунитета.....	88
2.2.5. Биологическая опасность, ее маркеры и реакция на них организма.....	94
2.3. Клеточные механизмы врожденного иммунитета.....	95
2.3.1. Молекулы адгезии.....	96
2.3.1.1. Селектины и их рецепторы.....	96
2.3.1.2. Интегрины и их рецепторы.....	98
2.3.2. Хемотаксические факторы. Хемокины.....	105
2.3.2.1. Основные группы хемоаттрактантов.....	105
2.3.2.2. Хемокины и их рецепторы.....	106
2.3.2.3. Хемокины в очаге воспаления. Интерлейкин-8 и другие провоспалительные хемокины.....	115
2.3.3. Эмиграция и хемотаксис лейкоцитов.....	118

2.3.4. Фагоцитоз.....	122
2.3.4.1. Адгезия фагоцитов к объектам фагоцитоза. Феномен опсонизации.....	123
2.3.4.2. Рецепторы для распознавания опсоинов (Fc- и C3-рецепторы).....	126
2.3.4.3. Активация, обусловленная связыванием рецепторов фагоцитов. Формирование фагоцитарной чаши.....	130
2.3.4.4. Формирование и созревание фагосомы.....	132
2.3.5. Бактерицидная функция фагоцитов.....	133
2.3.5.1. Кислородзависимые факторы бактерицидности.....	134
2.3.5.2. Оксид азота и его производные.....	137
2.3.5.3. Факторы бактерицидности, не зависящие от кислорода и оксида азота.....	138
2.3.6. Секреторная и киллерная активность фагоцитов.....	143
2.3.6.1. Выброс фагоцитами продуктов деградации (дегрануляция).....	143
2.3.6.2. Дегрануляция эозинофилов как основа внеклеточного цитоллиза.....	145
2.3.6.3. Контактная киллерная активность миелоидных клеток.....	147
2.4. Вклад лимфоидных клеток во врожденный иммунитет. Естественные киллеры.....	149
2.4.1. Характеристика естественных киллеров.....	149
2.4.2. Развитие и гомеостаз популяции естественных киллеров....	151
2.4.3. Рецепторы естественных киллеров.....	153
2.4.3.1. Активирующие рецепторы естественных киллеров.....	155
2.4.3.2. Ингибирующие рецепторы естественных киллеров.....	158
2.4.4. Эффекторные функции естественных киллеров.....	160
2.4.4.1. Контактный цитоллиз и его стадии.....	160
2.4.4.2. Цитолитический иммунный синапс и передача сигнала от рецепторов естественных киллеров.....	161
2.4.4.3. Механизмы контактного цитоллиза.....	164
2.4.5. Естественные киллеры и иммунная защита.....	165
2.5. Гуморальные факторы врожденного иммунитета.....	166
2.5.1. Система комплемента.....	167
2.5.1.1. Факторы системы комплемента.....	168
2.5.1.2. Активация комплемента по альтернативному пути.....	171
2.5.1.3. Активация комплемента по классическому пути.....	174
2.5.1.4. Активация комплемента по лектиновому пути.....	176
2.5.1.5. Атака клеточной мембраны.....	177
2.5.1.6. Факторы контроля системы комплемента.....	179
2.5.1.7. Роль комплементзависимых процессов в иммунной защите и повреждении.....	180
2.5.2. Белки острой фазы воспаления. Пентраксины.....	181
2.5.3. Биогенные амины.....	185
2.5.4. Липидные медиаторы. Эйкозаноиды.....	186
2.5.5. Цитокины.....	190

2.5.5.1. Общая характеристика цитокинов.....	190
2.5.5.2. Рецепторы для цитокинов.....	198
2.5.5.3. Внутриклеточная передача сигнала при действии цитокинов.....	201
2.5.5.4. Особенности функционирования системы цитокинов. Цитокиновая сеть.....	203
2.5.5.5. Провоспалительные цитокины.....	206
2.5.6. Интерфероны.....	218
2.5.6.1. Интерфероны типов I и III.....	220
2.5.6.2. Интерферону.....	226
Глава 3. Адаптивный иммунитет.....	231
3.1. Молекулы, распознающие антигены.....	231
3.1.1. Иммуноглобулины/антитела.....	231
3.1.1.1. Строение иммуноглобулинов. Полипептидные цепи . . .	232
3.1.1.2. V-домены и антигенсвязывающие участки иммуноглобулинов.....	238
3.1.1.3. С-домены, изотипы и антигенные варианты иммуноглобулинов.....	239
3.1.2. В-клеточный рецептор.....	242
3.1.2.1. Мембранный иммуноглобулин.....	242
3.1.2.2. Дополнительные полипептидные цепи В-клеточного рецептора.....	243
3.1.3. Т-клеточный рецептор и связанные с ним молекулы.....	244
3.1.3.1. Димеры α и γ	245
3.1.3.2. Комплекс CD3.....	247
3.1.3.3. Коррецепторы Т-клеток.....	249
3.1.4. Генетические основы формирования и перестройки генов антигенраспознающих рецепторов.....	251
3.1.4.1. Формирование генов рецепторов лимфоцитов.....	252
3.1.4.2. Соматический мутагенез V-генов иммуноглобулинов.....	260
3.1.4.3. Переключение константных генов иммуноглобулинов...	260
3.1.4.4. Переключение синтеза с мембранных на секретируемые иммуноглобулины.....	262
3.2. Антигены.....	263
3.2.1. Антигены, распознаваемые В-клетками, и их взаимодействие с антителами.....	263
3.2.1.1. Чужеродность антигенов.....	264
3.2.1.2. Иммуногенность антигенов.....	265
3.2.1.3. Специфичность антигенов.....	271
3.2.1.4. Взаимодействие антигенов и антител.....	276
3.2.2. Главный комплекс гистосовместимости и антигены, распознаваемые Т-клетками.....	281
3.2.2.1. Главный комплекс гистосовместимости.....	282
3.2.2.2. Процессинг антигена для Т-клеток.....	288
3.2.2.3. Особенности распознавания антигенных лигандов рецепторными комплексами Т-клеток.....	295

3.2.2.4. Суперантигены.....	297
3.3. Лимфоидные клетки.....	298
3.3.1. В-лимфоциты.....	301
3.3.1.1. Характеристика В-лимфоцитов.....	301
3.3.1.2. Развитие В-лимфоцитов.....	302
3.3.1.3. Субпопуляции В-лимфоцитов.....	310
3.3.2. Т-лимфоциты.....	314
3.3.2.1. Субпопуляции Т-клеток.....	314
3.3.2.2. «Классические» оФТ-клетки.....	317
3.3.2.3. Развитие оФТ-лимфоцитов.....	318
3.3.2.4. Селекция тимоцитов и формирование субпопуляций CD4 ⁺ и CD8 ⁺ клеток.....	326
3.3.2.5. Естественные регуляторные Т-клетки.....	333
3.3.2.6. НКТ-клетки.....	336
3.3.2.7. у8Т-клетки.....	338
3.4. Органы иммунной системы.....	342
3.4.1. Первичные лимфоидные органы.....	344
3.4.1.1. Костный мозг.....	344
3.4.1.2. Тимус.....	345
3.4.1.3. Бурса Фабриция. Аналоги бursы и тимуса.....	358
3.4.1.4. Гуморальные факторы, контролирующие развитие лимфоцитов.....	359
3.4.1.5. Апоптоз, его роль в развитии и функционировании клеток иммунной системы.....	364
3.4.2. Вторичные (периферические) лимфоидные органы.....	371
3.4.2.1. Лимфатические узлы.....	372
3.4.2.2. Селезенка.....	374
3.4.2.3. Лимфоидная ткань слизистых оболочек.....	376
3.4.2.4. Лимфоидная ткань, связанная с кожей.....	380
3.4.2.5. Рециркуляция лимфоцитов.....	381
3.4.2.6. Обновление и гомеостаз лимфоидной популяции.....	385
3.5. Активация лимфоцитов и запуск иммунного ответа.....	389
3.5.1. Презентация антигена.....	389
3.5.1.1. Миграция клеток, участвующих в презентации антигена.....	392
3.5.1.2. Иммунный синапс.....	394
3.5.1.3. Костимуляция.....	399
3.5.2. Активация Т-лимфоцитов.....	403
3.5.2.1. Молекулярные основы активации Т-клеток.....	403
3.5.2.2. Проявления активации Т-клеток.....	413
3.5.2.3. Пролиферативная экспансия клонов Т-хелперов.....	414
3.5.3. Дифференцировка Т-хелперов.....	416
3.5.3.1. Th1- и Th2-клетки.....	416
3.5.3.2. Th17 и другие адаптивные субпопуляции Т-клеток.....	423
3.5.3.3. Цитокины, контролирующие и опосредующие адаптивные реакции лимфоцитов.....	426
3.6. Иммунный ответ.....	430

3.6.1. Клеточный иммунный ответ.....	432
3.6.1.1. Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ.....	433
3.6.1.2. Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ.....	441
3.6.2. Гуморальный иммунный ответ.....	446
3.6.2.1. Активация В-лимфоцитов. Роль Т-клеток и цитокинов.....	447
3.6.2.2. Дифференцировка и селекция В-клеток в зародышевых центрах.....	453
3.6.2.3. Дифференцировка плазматических клеток и секреция антител.....	458
3.6.2.4. Эффекторные функции антител.....	462
3.6.2.5. Гибридомы и моноклональные антитела. Генно-инженерные антитела.....	465
3.6.3. Иммунологическая память и вторичный иммунный ответ ...	468
3.6.3.1. В-клетки памяти.....	469
3.6.3.2. Т-клетки памяти.....	470
3.6.3.3. Вторичный иммунный ответ.....	476
3.6.4. Неклассические проявления иммунных реакций.....	479
3.6.4.1. Функциональная активность В1-клеток.....	479
3.6.4.2. Тимуснезависимый иммунный ответ и антигеннезависимая дифференцировка антителообразующих клеток.....	481
3.6.4.3. Проявления активности $\gamma\delta$ Т- и CD8 $\alpha\alpha^+$ Т-клеток.....	483
3.6.4.4. Иммунологические функции NKT-клеток.....	485
3.6.5. Иммунные процессы в слизистых оболочках (мукозальный иммунный ответ).....	486
3.6.5.1. Локальные процессы в слизистых оболочках при внедрении патогенов.....	486
3.6.5.2. Афферентное и центральное звенья мукозального иммунного ответа.....	487
3.6.5.3. Роль миграции клеток в мукозальном иммунитете.....	488
3.6.5.4. Эффекторные механизмы мукозального иммунитета ..	492
3.6.5.5. Развитие мукозального иммунного ответа при повторном контакте с патогеном.....	495
3.6.6. Контроль и регуляция иммунного ответа.....	495
3.6.6.1. Генетический контроль иммунного ответа.....	496
3.6.6.2. Эндокринный и нервный контроль иммунного ответа.....	500
3.6.6.3. Регуляция иммунного ответа.....	505
3.6.6.4. Регуляторные Т-клетки.....	512

Глава 4. Иммуитет в защите и повреждении организма.

Патология иммунитета.....	518
4.1. Защитные функции иммунитета.....	518
4.1.1. Противоиnфекционный иммунитет.....	518
4.1.1.1. Инфекционные агенты как иммуногены. Запуск противоиnфекционного иммунитета.....	518

4.1.1.2. Проявления иммунной защиты против основных групп патогенов.....	532
4.1.1.3. Протективный иммунитет при инфекционных заболеваниях.....	540
4.1.2. Противоопухолевый иммунитет.....	541
4.1.2.1. Концептуальные аспекты.....	541
4.1.2.2. Антигены, ассоциированные с опухолями.....	543
4.1.2.3. Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета.....	546
4.1.2.4. Механизмы избегания опухолью иммунного надзора ...	550
4.1.2.5. Пути активизации противоопухолевой защиты.....	552
4.2. Иммунитет в аллогенных системах.....	553
4.2.1. Генетика гистосовместимости.....	554
4.2.2. Трансплантационный иммунитет.....	555
4.2.3. Трансплантация костного мозга. Реакция «трансплантат против хозяина».....	560
4.2.4. Пересадка органов в клинической практике. Подходы к преодолению трансплантационной реакции.....	563
4.2.5. Переливание крови.....	564
4.3. Иммунологическая толерантность и анергия.....	566
4.3.1. Искусственная иммунологическая толерантность к трансплантатам.....	566
4.3.2. Естественная иммунологическая толерантность.....	569
4.3.2.1. Ауто толерантность и ее механизмы.....	569
4.3.2.2. Выбор между активацией и анергией в лимфоидной ткани слизистых оболочек.....	577
4.3.2.3. Иммунологически привилегированные органы.....	580
4.3.2.4. Иммунологические взаимоотношения матери и плода.....	582
4.4. Аутоиммунная патология.....	588
4.4.1. Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний.....	589
4.4.1.1. Причины нарушения ауто толерантности.....	589
4.4.1.2. Генетические аспекты аутоиммунной патологии.....	597
4.4.1.3. Иммунологические механизмы повреждения при аутоиммунных процессах.....	598
4.4.2. Аутоиммунные заболевания.....	600
4.4.2.1. Органоспецифические аутоиммунные заболевания.....	601
4.4.2.2. Системные аутоиммунные заболевания.....	605
4.5. Гиперчувствительность.....	607
4.5.1. Аллергия немедленного типа (гиперчувствительность I типа) —	609
4.5.1.1. Общая схема развития и проявления аллергических процессов.....	609
4.5.1.2. Аллергены.....	611
4.5.1.3. Индукция аллергического иммунного ответа.....	612
4.5.1.4. Механизмы реализации аллергических реакций.....	615
4.5.1.5. Роль нарушения баланса субпопуляций Т-клеток.....	622
4.5.1.6. Роль наследственных и внешних факторов в развитии аллергии.....	623

4.5.1.7. Аллергические заболевания.....	624
4.5.1.8. Принципы лечения аллергических заболеваний.....	627
4.5.2. Другие типы гиперчувствительности.....	630
4.5.2.1. Цитотоксический тип гиперчувствительности (гиперчувствительность II типа).....	630
4.5.2.2. Гиперчувствительность, связанная с иммунокомплексной патологией (гиперчувствительность III типа).....	632
4.5.2.3. Гиперчувствительность замедленного типа (гиперчувствительность IV типа).....	635
4.6. Опухоли иммунной системы — лимфопролиферативные процессы.....	639
4.6.1. Лимфоидные клетки при лимфопролиферативных процессах и их соответствие нормальным прототипам.....	640
4.6.2. Генетические перестройки и вирусная инфекция при лимфопролиферативных процессах.....	642
4.7. Иммунодефициты.....	646
4.7.1. Первичные иммунодефициты.....	646
4.7.1.1. Общие проблемы генетики первичных иммунодефицитов.....	647
4.7.1.2. Локализация иммунологических дефектов при первичных иммунодефицитах.....	648
4.7.1.3. Нарушение иммунной защиты и проявления иммунопатологии при первичных иммунодефицитах. Проблемы диагностики и лечения.....	651
4.7.1.4. Первичные иммунодефициты, связанные с поражением врожденного иммунитета.....	655
4.7.1.5. Первичные иммунодефициты, связанные с поражением адаптивного иммунитета.....	660
4.7.1.6. Другие иммунодефициты с поражением лимфоцитов.....	669
4.7.2. ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита.....	676
4.7.3. Вторичные иммунодефициты.....	686
4.7.3.1. Иммунодефицитные состояния, обусловленные гибелью иммуноцитов.....	688
4.7.3.2. Вторичные иммунодефициты, обусловленные функциональными нарушениями лимфоцитов.....	692
4.7.3.3. Физиологические иммунодефициты.....	694
4.8. Применение методов и принципов иммунологии в практической медицине: иммунодиагностика, иммунопрофилактика, иммунотерапия.....	700
4.8.1. Основы современной иммунодиагностики.....	700
4.8.1.1. Области использования иммунологических методов в клинико-лабораторной практике.....	700
4.8.1.2. Методология лабораторной иммунодиагностики.....	701
4.8.1.3. Оценка состояния врожденного иммунитета.....	704

4.8.1.4. Оценка состояния адаптивного иммунитета.....	705
4.8.2. Иммунопрофилактика.....	709
4.8.2.1. Вакцинация против возбудителей инфекционных заболеваний.....	709
4.8.3. Иммунотерапия.....	720
4.8.3.1. Медикаментозная иммунотерапия.....	721
4.8.3.2. Иммунодепрессанты.....	725
4.8.3.3. Иммунобиотерапия.....	727
Послесловие.....	738
Предметный указатель.....	740