

РОЗДІЛ 1. ІМУННА СИСТЕМА

Імунна система сформувалася в процесі еволюції для забезпечення захисту організму від зовнішньої і внутрішньої біологічної агресії – інфекцій та пухлин – і відіграє важливу роль у підтриманні генетичної сталості його внутрішнього середовища. Імунна система здійснює елімінацію біополімерів інших організмів і власних біополімерів зі зміненою структурою, які утворюються внаслідок ендогенних помилок у процесі відтворення генетичної інформації, у результаті мутації або дії ушкоджувальних чинників. Усі ці біополімери об'єднуються під загальною назвою *антигени*.

Реалізація основної функції імунною системою для підтримання гомеостазу внутрішнього середовища організму досягається завдяки її здатності розрізняти "своє" від "не свого" та еліминувати чужорідні структури, залишаючи недоторканими свої власні. Ця унікальна властивість імунної системи формується в процесі онтогенезу і пов'язана з підтриманням відбору клонів лімфоцитів, що здатні реагувати на чужорідні антигени, та елімінацією клонів, здатних розвивати реакції проти власних антигенів. Вражає точність розпізнавання "свого" і "не свого" – клітина розпізнається як чужа, якщо вона відрізняється від нормальних клітин організму лише одним-єдиним геном (однією амінокислотою).

Імунна система – це система численних, розсіяних по всьому організму і здатних переміщуватися в ньому клітин (переважно клітин білої крові різних типів), які виконують роль клітинних факторів імунітету, та продукованих ними біологічно активних речовин (передусім антитіл і цитокінів) – гуморальних факторів імунітету. Умовні позначення клітин імунної системи та антитіл, застосовані в підручнику, наведено на рис. 1. Клітини імунної системи здійснюють захисні функції у спеціальних тканинах і органах, які забезпечують оптимальні умови для їх реалізації.

Імунна система має складну будову та організацію і містить дві складові: систему природного імунітету, найважливішими факторами якої є фагоцити та система комплементу, і систему набутого (адаптивного) імунітету, основою якої є функціонування лімфоцитів. Фактори природного імунітету утворюються в процесі онтогенетичного розвитку організму, присутні з моменту народження, реагують негайно на потрапляння чужорідних агентів і є неспецифічними щодо них. Ефекторні механізми набутого імунітету формуються вже в процесі реагування на появу чужорідних агентів упродовж усього життя організму і є чітко специфічними щодо певного агента (його антигенів).

Імунна система здійснює захист унаслідок розвитку імунної відповіді з послідовним залученням різних ефекторних механізмів. На першому етапі для знешкодження чужорідних агентів

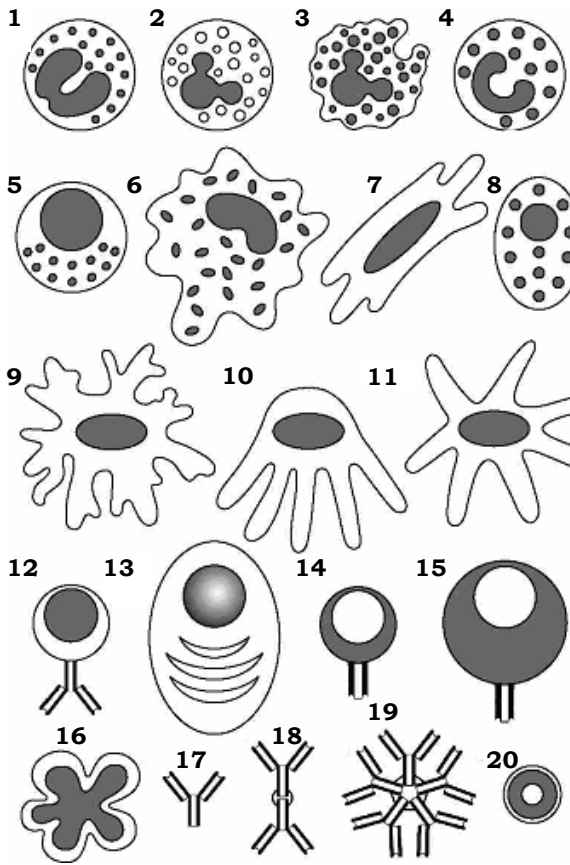


Рис. 1. Умовні позначення клітин імунної системи та антитіл: 1 – еозинофіл; 2 – нейтрофіл; 3 – активований нейтрофіл; 4 – базофіл; 5 – природний кілер; 6 – макрофаг; 7 – антигенпрезентувальна клітина; 8 – мастоцит; 9 – клітина Лангерганса; 10 – фолікулярна дендритна клітина; 11 – інтердигітальна дендритна клітина; 12 – В-лімфоцит; 13 – плазматична клітина; 14 – Т-лімфоцит; 15 – активований Т-лімфоцит; 16 – апоптична клітина; 17 – імуноглобулін класу G; 18 – імуноглобулін класу A; 19 – імуноглобулін класу M; 20 – еритроцит

залучаються клітинні та гуморальні фактори природного імунітету з наступним розвитком запальної реакції, яка зумовлює подальшу активацію природних захисних факторів та індукування специфічних реакцій адаптивного імунітету. Ефекторні механізми природного й адаптивного імунітету діють у тісному взаємозв'язку, посилюючи активність одні одних, що сприяє підвищенню ефективності захисних реакцій.

Унікальною особливістю імунної системи, що пов'язана з функціонуванням її лімфоцитарної складової, є здатність "запам'ятовувати" антиген, з яким вона вже стикалася, і швидше та інтенсивніше реа-

гувати на нього після наступних потраплянь його в організм. Формування і збереження імунної пам'яті є основою створення протективного імунітету після перенесення інфекційного захворювання або штучної вакцинації з метою його профілактики.

Вади тих чи інших ланок системи імунітету можуть призвести до ускладнення перебігу інфекційних захворювань і виникнення злоякісних пухлин.

1.1. КЛІТИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

В імунних реакціях організму беруть участь білі кров'яні тільця – *лейкоцити*, які поділяють на дві групи: мієлоїдну та лімфоїдну. *Мієлоїдна* група представлена гранулоцитами й моноцитами, а *лімфоїдна* – лімфоцитами (Т- і В-клітинами) та природними, або натуральними кілерами (НК-клітинами). Власне до *імунокомпетентних* клітин відносять тільки Т- і В-лімфоцити, оскільки саме вони забезпечують реакції адаптивного імунітету і синтезують рецептори з чіткою специфічністю до антигену. Усі інші лейкоцити (моноцити, гранулоцити, натуральні кілери) належать до системи природного захисту. Крім лейкоцитів, інші клітини крові – еритроцити й тромбоцити – також відіграють певну роль у звільненні організму від антигенів. Вони несуть на своїй поверхні рецептори до опсонінів – антитіл і компонентів комплексу, за допомогою яких зв'язують імунні комплекси і переносять їх із течією крові в печінку, де ці комплекси захоплюються клітинами Купфера і руйнуються, а продукти їхньої деградації виводяться з жовчю в кишки. Тромбоцити також беруть участь у процесах гемостазу (утворення тромбу), що є важливим механізмом захисту організму від поширення інфекційних агентів. Крім того, в гранулах тромбоцитів містяться різні цитокіни та медіатори запалення, які впливають на клітини імунної системи і регулюють імунні реакції. Таким чином, можна сказати, що імунологія вивчає одну з найважливіших функцій крові, а саме – захисну.

Лейкоцити лише умовно можна назвати клітинами крові. Кров не є місцем постійного перебування лейкоцитів. Тільки на певному етапі свого існування білі клітини крові циркулюють у кров'яному руслі. Якщо еритроцити перебувають у крові в середньому 120 діб, тромбоцити – 10 діб, то лейкоцити – від 10 годин до 2 діб. Потім лейкоцити залишають судинну систему і переміщуються в периферичні тканини або спеціалізовані лімфоїдні органи, для того щоб виконувати там свою функцію. Отже, кров і лімфа є транспортною системою, яка доставляє лейкоцити від місця їх утворення – червоного кісткового мозку – до інших органів та тканин.

Важливою особливістю лімфоцитів і моноцитів є те, що вони надходять у кров не повністю зрілими. Останні етапи дозрівання вони проходять після контакту з антигеном, який відбувається в периферичних лімфоїдних органах (для лімфоцитів) та у тканинах (для моно-

цитів). До зустрічі з антигеном лімфоцити називають *наївними*. Перший контакт з антигеном називають "праймуванням" (від англ. *priming*) лімфоцитів. Після антигенної стимуляції вони проліферують і перетворюються на клітини, що здатні виконувати певні притаманні їм функції. Гранулоцити, на відміну від лімфоцитів і моноцитів, надходять у кров уже повністю диференційованими і функціонально повноцінними.

Першими клітинами, які "зустрічають" чужорідний антиген, що потрапив в організм, є *місцеві лейкоцити тканин*, які вже вийшли із судинної системи й "оселилися" в тканині. Це тканинні макрофаги (гістіоцити), дендритні клітини, гладкі клітини (мастоцити) та базофіли, а також деякі популяції лімфоцитів. Саме місцеві лейкоцити виконують функцію активації процесів запалення та ініціюють імунну відповідь. Важливо, що всі лейкоцити тканин походять від кістково-мозкових попередників і певні етапи свого розвитку проходять у кровотоці. Взагалі, більше половини лейкоцитів знаходиться за межами судинного русла – у міжклітинному просторі різних тканин, де вони виконують функцію місцевого захисту. У крові та лімфі, як правило, міститься не більш як 20 %, а в кістковому мозку та лімфоїдних органах – приблизно 30 % лейкоцитів.

Кров і лімфа транспортують лейкоцити до місця призначення – певної тканини, в якій ці клітини мають виконувати свої функції. Лейкоцити здатні розпізнавати ендотелій судин різних органів і тканин, взаємодіяти з ендотеліальними клітинами і проникати між клітинами судин у навколишні тканини.

У процесі розвитку та функціонування клітини імунної системи тісно взаємодіють із клітинами інших регуляторних систем організму – нервової та ендокринної, оскільки мають рецептори до багатьох нейромедіаторів і гормонів. Це зумовлює цілісність організму та системність реагування на зовнішні втручання, такі як проникнення антигену.

Системи природного й адаптивного захисту тісно пов'язані як у філогенетичному, так і в онтогенетичному плані, про що свідчить той факт, що всі клітини крові, які беруть участь у захисних реакціях організму, як специфічних, так і неспецифічних, походять від спільного попередника – стовбурової кровотворної клітини кісткового мозку, а різні шляхи та етапи диференціювання об'єднані в єдиній схемі гематопоезу.

1.1.1. Загальна схема гематопоезу

Клітини крові мають обмежену тривалість існування, тому вони утворюються в організмі постійно. Так, добова потреба організму дорослої людини в нових лімфоцитах становить 10^9 клітин, гранулоцитах – 10^{11} клітин, а в еритроцитах – $2,3 \cdot 10^{11}$ клітин. Різні клітини крові утворюються в різній кількості залежно від потреб організму. Тому кровотворення є дуже складним процесом із чіткими системами

регулювання та контролю.

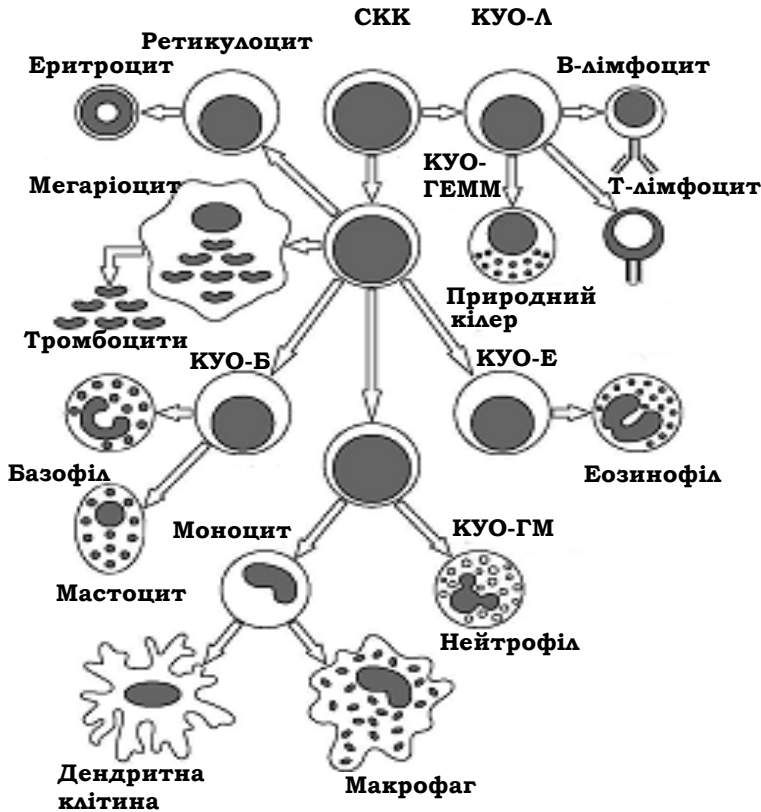


Рис. 2. Схема гематопоезу

Усі клітини крові в дорослому організмі утворюються в червоному кістковому мозку, гематопоетично активна частина якого в дорослої людини займає об'єм близько двох літрів. Імунологи відносять червоний кістковий мозок до *первинних лімфоїдних органів*, оскільки всі лімфоцити в організмі також походять із кісткового мозку. В ембріона функцію органа кровотворення спочатку бере на себе позазародкова мезодерма жовткового мішка, потім печінка та селезінка, а починаючи з 5-го місяця розвитку плоду людини – кістковий мозок.

Перехід в ембріогенезі кровотворної тканини в кістковий мозок пов'язаний із тим, що ця тканина активно проліферує, а отже, вона дуже чутлива до дії мутагенних факторів, наприклад природної радіації. У кістковому мозку гематопоетична тканина перебуває під захистом кісткової тканини.

Стовбурові кровотворні клітини крові. Клітини крові всіх типів беруть початок від стовбурових кровотворних клітин (СКК). Здатність СКК до диференціювання в різні типи клітин крові називають *плю-*

рипотентністю (від англ. *plurality* – множинність, *potency* – можливість). Процес утворення клітин крові називають *гематопоезом*, або *гемопоезом*. Тому стовбурову кровотворну клітину ще називають *плюрипотентною гематопоетичною*, або *гемопоетичною клітиною*. За різними підрахунками, кількість СКК становить 0,01–0,05 % усіх клітин кісткового мозку людини.

Стовбурова клітина має дві важливі ознаки – вона здатна до відновлення своєї популяції шляхом поділу й може давати початок будь-яким популяціям клітин крові. Тобто поділ СКК може відбуватися як із диференціюванням, так і без нього.

Стовбурові клітини містять овальне ядро, добре розвинену цитоплазму і на вигляд нагадують яєчню. Важливою характеристикою СКК є поверхневий маркер CD34, який майже відсутній на зрілих клітинах крові. СКК продукують важливий фактор росту, який отримав назву *фактора стовбурових клітин* (ФСК), та експресують рецептор *c-kit* до цього фактора. Таким чином, СКК здатні аутокринно стимулювати свій поділ. Основні властивості та методи аналізу стовбурових кровотворних клітин детальніше розглянуто в розд. 12.

У кістковому мозку можна знайти різні за морфологічними ознаками типи гемопоетичних клітин, які утворюються з плюрипотентної стовбурової кровотворної клітини. Різні типи гемопоетичних клітин репрезентують різні шляхи диференціювання стовбурової клітини.

Клони клітин, що утворюються з цих клітин-попередників, вдалося виявити у вигляді колоній у селезінці смертельно опромінених мишей після трансплантації їм кісткового мозку від здорових тварин цього самого виду (див. розд. 12). Тому вихідні клітини-попередники назвали *колонієутворювальними одиницями* (КУО). Нині процес утворення КУО вивчають *in vitro* при культивуванні клітин кісткового мозку на спеціальних напівтвердих середовищах. Розрізняють кілька типів КУО залежно від напрямку та стадії диференціювання СКК: КУО-Е – попередники еритроцитів, КУО-Т – попередники тромбоцитів (мегакаріоцити), КУО-МГ – попередники моноцитів і гранулоцитів та КУО-Л – попередники лімфоцитів.

Попередником усього мієлоїдного ряду вважають КУО-ГЕММ (гранулоцитарно-еритроцитарно-моноцитарно-мегакаріоцитарну КУО). Далі КУО-ГЕММ дає початок трьом КУО: КУО-МГ, КУО-Т, КУО-Е. У свою чергу, з КУО-МГ утворюються більш спеціалізовані КУО: попередники моноцитів і попередники гранулоцитів. Таким чином, вивчаючи властивості різних КУО, можна встановити родинні зв'язки між клітинами крові та відтворити схему гематопоезу.

На сьогодні загальноприйнятою є така схема гематопоезу (рис. 2). Стовбурова клітина спочатку обирає один із двох напрямів диференціювання: мієлоїдний або лімфоїдний. Мієлоїдний шлях диференціювання зумовлює утворення гранулоцитів (еозинофілів, базофілів, нейтрофілів), а також моноцитів, еритроцитів і мегакаріоцитів, а лімфої-

дний – утворення В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів та НК-клітин.

Мегакаріоцити – багатоядерні клітини, які утворюються в разі неповного поділу клітини, під час якого відбувається поділ ядра без поділу цитоплазми. У процесі "відшнуровування" від мембрани маленьких без'ядерних везикул із мегакаріоцитів утворюються тромбоцити.

Цікаво, що з ембріональної стовбурової клітини може утворитися колонія клітин ендотелію, тобто клітини крові й клітини судин мають спільне походження. Слід зазначити, що клітини ендотелію відіграють винятково важливу роль у функціонуванні імунної системи.

СКК із кожним поділом дедалі більше диференціюються і через кілька десятків поділів перетворюються на спеціалізовані клітини крові. Вважають, що перші етапи диференціювання можуть бути зворотними, тобто клітина за певних умов може дедиференціюватися і почати інший шлях розвитку. Останні етапи диференціювання завжди чітко детерміновані і є незворотними.

Фактори гематопоезу. Шлях диференціювання кровотворних клітин перебуває під контролем різних факторів, серед яких передусім можна виділити клітинне мікрооточення СКК і вплив *гематопоетичних* ростових факторів. Серед гематопоетичних факторів першим був описаний еритропоетин (ЕПО, або англ. ЕРО), який спрямовує диференціювання плюрипотентної СКК в напрямі еритропоезу. Еритропоетин синтезується переважно клітинами нирок, і його синтез залежить від кількості еритроцитів у крові. Нестача еритроцитів після втрати крові значно стимулює синтез еритропоетину і через це підсилює еритропоез. При цьому інтенсивність диференціювання кровотворних клітин в інших напрямках зменшується. У процесі еритропоезу нащадки СКК із кожним поділом стають дедалі чутливішими до дії еритропоетину. Це свідчить про те, що еритропоетин у фізіологічних концентраціях діє переважно на останні стадії диференціювання еритроцитів, тоді як істотне зростання кількості еритропоетину залучає до еритропоезу слабо диференційовані клітини-попередники. Очевидно, такий механізм регуляції кровотворення характерний і для інших гематопоетичних факторів. Крім еритропоетину, нині відомо кілька факторів, які спрямовують диференціювання плюрипотентної СКК у певні клітини крові, наприклад тромбопоетин, що стимулює утворення мегакаріоцитів.

Важливу роль у процесі кровотворення відіграють так звані *колонієстимулювальні фактори* (КСФ). Серед них найбільш вивченими є гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (ГМ-КСФ), що стимулює диференціювання СКК у гранулоцити та моноцити, а також макрофагальний КСФ (М-КСФ) і гранулоцитарний КСФ (Г-КСФ), що є факторами росту відповідно для макрофагів і гранулоцитів. Крім того, в регуляції гематопоезу беруть участь інтерлейкіни 3 і 7 (ІЛ-3, ІЛ-7) та інші цитокіни, наприклад фактор некрозу пу-

хлин α (ФНП- α). Важливим стимулятором гематопоезу є фактор стовбурових клітин (ФСК), який синтезується власне СКК і діє на їхніх нащадків синергійно з іншими ростовими факторами. Функції деяких гемопоетичних факторів наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Основні гемопоетичні фактори

Гемопоетичний фактор	Клітини-продуценти	Клітини, утворення яких стимулює гемопоетичний фактор
ІЛ-3	Т-клітини	Нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли, мегакаріюцити
ГМ-КСФ	Т-клітини, моноцити, фібробласти	Нейтрофіли
Г-КСФ	Моноцити, фібробласти, ендотеліальні клітини	Нейтрофіли
М-КСФ	Моноцити, фібробласти	Моноцити
ІЛ-5	Т-клітини	Еозинофіли
Еритропоетин	Клітини нирок	Еритроцити, мегакаріюцити
Тромбопоетин	Клітини печінки, нирок	Мегакаріюцити, (тромбоцити)
ІЛ-7	Фібробласти, кератиноцити, ендотеліюцити	Лімфоцити

1.1.2. Властивості та функції клітин імунної системи

1.1.2.1. Мієлоїдні клітини

Після виходу з кісткового мозку клітини імунної системи – лейкоцити – циркулюють упродовж певного проміжку часу в кров'яному руслі, звідки з кров'ю переміщуються в периферичні тканини або лімфоїдні органи, де й виконують свої функції. У крові здорової дорослої людини концентрація лейкоцитів коливається від 4000 до 10 000 в 1 мкл. При різних патологічних станах та інфекціях можуть спостерігатися зміни в концентрації лейкоцитів, як правило, збільшення їх кількості – *лейкоцитоз*.

Головною функцією лейкоцитів є захист організму. Лейкоцити можна поділити на три великі групи: гранулоцити, моноцити та лімфоцити. Гранулоцити, або поліморфноядерні лейкоцити (ПМЯЛ), представлені нейтрофілами, еозинофілами та базофілами; клітини моноцитарного ряду – моноцитами, макрофагами й дендритними клітинами (ДК), а лімфоцити – Т- і В-клітинами та природними кілерами. Клітини кожної з цих груп мають свої характерні особливості морфо-

логії та функціональної спеціалізації. Зміни у співвідношенні різних типів лейкоцитів у крові, а також загальної їх кількості є важливим діагностичним критерієм. Тому з метою дослідження функціонального стану організму часто роблять аналіз розгорнутої лейкоцитарної формули крові – підрахунок відносної кількості всіх основних типів лейкоцитів крові. Формулу крові здорової людини наведено в табл. 2.

Усі лейкоцити мають ряд спільних властивостей: здатність до міграції, адгезії та діapedезу, причому ці клітини можуть виконувати свої функції і за межами кровоносних та лімфатичних судин.

Більшість лейкоцитів можна розрізнити у світловому мікроскопі за особливостями їх морфології, а саме: за будовою ядра, співвідношенням площ ядра й цитоплазми, наявністю амебоподібних виростів цитоплазми, за кількістю та розміром цитоплазматичних включень і гранул. У гематологічній практиці традиційно використовують різні методи забарвлення клітин крові, які дають можливість контрастувати ядро й цитоплазму, а також специфічно забарвлювати цитоплазматичні гранули. Найпоширенішими барвниками є гематоксилін, азур, еозин, суміш Май-Грюнвальда та Романовського-Гімзе.

Таблиця 2. Лейкоцитарна формула крові дорослої людини в нормі,
%

Еозинофіли	Базофіли	Нейтрофіли 55–75 %, у тому числі			Лімфоцити	Моноцити
		юні	паличко-ядерні	сегментоядерні		
1–4	0–0,5	0–1	2–5	55–68	25–30	6–8

Точнішим методом дослідження морфології клітин крові є електронна мікроскопія. Проте навіть за допомогою електронного мікроскопа не завжди можна розрізнити різні функціональні субпопуляції лімфоцитів, наприклад наївні Т-клітини і В-клітини, активовані цитотоксичні Т-лімфоцити й природні кілери. Тому для чіткої ідентифікації клітин крові використовують методи *імунофенотипування*, тобто ідентифікують їх фенотип за допомогою антитіл до поверхневих маркерів.

Нині за допомогою виявлення маркерів клітин, які позначають як CD-маркери (від англ. *Cluster of Differentiation* – кластер диференціювання), можна ідентифікувати будь-який лейкоцит крові і навіть установити, на якій стадії розвитку він перебуває. CD-маркери – це мембранні глікопротеїни, що з'являються на певному етапі розвитку лейкоцита. Оскільки ці маркери можуть виявляти антигенні властивості в разі імунізації ними інших видів тварин, їх ще називають антигенами диференціювання. Відомо понад 350 CD-маркерів. До кожного CD-маркера отримано чітко специфічні МкАТ, за допомогою

яких можна визначати наявність маркерів на поверхні клітин, а також кількість клітин, що несуть той чи інший маркер.

Різні субпопуляції лейкоцитів мають різну функціональну спеціалізацію, причому під час імунної відповіді лейкоцити з різними функціями взаємодіють між собою. Нейтрофіли та активовані моноцити є основою неспецифічного захисту організму. З гранулоцитами й моноцитами тісно взаємодіє система специфічного захисту, представлена лімфоцитами. Загалом можна сказати, що гранулоцити й моноцити виконують ефекторні функції: виводять антиген з організму, зумовлюють запалення та інші реакції природного імунітету, а лімфоцити прямо чи опосередковано спрямовують їхні функції на знищення тих чи інших антигенів. В-Лімфоцити продукують антитіла, за допомогою яких фагоцити розпізнають антигени й ефективніше їх фагоцитують. Т-Лімфоцити здатні активувати макрофаги після того, як розпізнають представлений на їхній поверхні антиген.

Фактори системи неспецифічного захисту, що спричинюють процеси запалення, також дуже важливі для *індукування* специфічних імунних реакцій. Тому імунну відповідь завжди потрібно розглядати в контексті тісної взаємодії факторів неспецифічного захисту і специфічних імунних механізмів, що призводить у результаті до елімінації чужорідного антигену.

Перш ніж ознайомитися з клітинами специфічної ланки імунної системи – лімфоцитами, коротко розглянемо клітини мієлоїдного ряду, які також виконують важливі функції в процесі захисту організму від чужорідних субстанцій та збереженні антигенного гомеостазу. Детальніше їхні властивості та функції будуть висвітлені в наступному розділі.

Попередники клітин мієлоїдного ряду першими утворюються у формі КУО під час культивування СКК *in vitro*. Вони можуть дати початок утворенню клітин кількох типів, з яких найважливішими для функціонування імунної системи є гранулоцити та моноцити. Переважно з мієлоїдних клітин-попередників утворюються також антигенпрезентувальні клітини.

Гранулоцити – найбільша (50–70 %) субпопуляція лейкоцитів крові. Вони відрізняються від інших клітин наявністю характерних гранул у цитоплазмі, які виявляються при забарвленні клітин специфічними барвниками, наприклад азуром, гематоксиліном та еозином. Залежно від того, якими барвниками – нейтральними, кислими чи лужними – забарвлюються ці гранули, гранулоцити відповідно поділяють на нейтрофіли, еозинофіли та базофіли.

Основною функцією гранулоцитів є захист від мікроорганізмів і позаклітинних паразитів. Цей захист здійснюється не лише завдяки здатності до фагоцитозу, а й унікальній особливості гранулоцитів – здатності до екзоцитозу вмісту гранул, індукування процесів запалення та позаклітинного перетравлювання патогенних агентів.

Гранулоцити розвиваються в кістковому мозку понад 15 діб і виходять із нього на кінцевому етапі диференціювання. Тому зрілі гранулоцити не можуть ділитися. Тривалість їхнього життя на периферії найменша серед усіх лейкоцитів і становить усього кілька діб. Це пов'язано з тим, що гранулоцити мають дуже великий потенціал руйнівної дії, і в разі їх надмірної активації можуть бути ушкоджені власні тканини організму. Саме тому функціонально активні гранулоцити позбавлені можливості розмножуватися і мають таку коротку тривалість життя. Однак саме завдяки тому, що гранулоцити надходять у кров уже в зрілому стані, вони здатні негайно реагувати на проникнення чужорідного агента в організм.

Нейтрофіли є основною субпопуляцією гранулоцитів (93–96 %). І.І. Мечников дав нейтрофілами назву *мікрофаги*, на відміну від *макрофагів* (див. далі) через порівняно невеликий їх розмір (10–17 мкм). Ще одну назву – *поліморфноядерні лейкоцити (ПМЯЛ)* ці клітини отримали завдяки характерній сегментованій будові ядра. Причому сегментація ядра нейтрофілів зростає в процесі їх диференціювання і дозрівання. У формулі крові, як правило, окремо підраховують кількість незрілих (юних), паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів. У нормі незрілі нейтрофіли не повинні надходити в кров і їх кількість не повинна перевищувати 1 %. Під час гострих інфекцій кількість незрілих нейтрофілів у крові різко зростає у зв'язку з посиленням міграції їх із кісткового мозку.

Сегментоване ядро є "неповноцінним", оскільки "не дозволяє" нейтрофілам ділитися, однак завдяки цій особливості нейтрофіли можуть витягуватися і проникати між клітинами в зоні запалення. Нейтрофіли знаходяться у кровотоці лише кілька годин, після чого мігрують у слизові оболонки, де виконують функцію захисту від патогенних бактерій.

У цитоплазмі нейтрофілів є гранули трьох типів, що містять різні антимікробні білки, пептиди та ферменти, за допомогою яких вони знищують фагоцитовані бактерії. Первинні (азурофільні) гранули містять мієлопероксидазу, лізоцим та катіонні білки. Вторинні гранули містять лактоферин – білок, який зв'язує ціанкобаламін, лізоцим та інші антимікробні білки й пептиди, що мають здатність ушкоджувати мембрану бактерій (наприклад, дефензини). Третинні гранули є, по суті, лізосомами й містять кислі гідролази – протеїнази, пептидази, ліпази, дезоксирибонуклеази тощо.

Нейтрофіли здатні фагоцитувати й знешкоджувати більшість бактерій, що проникають в організм. Для розпізнавання бактерій нейтрофіли мають на своїй поверхні спеціальні лектинові рецептори, які взаємодіють із клітинними стінками мікроорганізмів, а також рецептори до найважливіших опсонінів: білків гострої фази, С3b-компонента комплементу та Fc-фрагментів імуноглобулінів. Попередня опсонізація бактерій комплементом і антитілами значно підвищує ефективність фагоцитозу їх нейтрофілами.

Під час перехресного зв'язування Fc-рецепторів нейтрофілів полівалентними антигенами вміст гранул може вивільнятися назовні. Ферменти, що виділяються з гранул нейтрофілів, можуть ушкоджувати тканини, внаслідок чого формується осередок запалення з гнійним вмістом – абсцес. Гній складається переважно з нейтрофілів та їхніх залишків. Цікаво, що нейтрофіли, які становлять більшість білих кров'яних тілець, насправді не білі. Завдяки наявності в гранулах мієлопероксидази – білка, що містить гем, нейтрофіли мають зелений колір. Тому гній, як правило, зелений, а при змішуванні з еритроцитами набуває жовтого кольору.

Нейтрофіли першими проникають у зону запалення, тому їх називають *клітинами гострої фази запалення*. Хемотоксичну активність щодо нейтрофілів мають продукти активації комплементу C3a та C5a, інтерлейкін-8, білки бактерій із залишком формілметіоніну на N-кінці, різні фактори запалення, що виділяються при дегрануляції базофілів і мастоцитів (див. далі). Важливо, що медіатори запалення індукують експресію на судинному ендотелії адгезивних молекул Р-селектину, що є маркером, за допомогою якого нейтрофіли визначають місце виходу із судини в прилеглі тканини. Характерною властивістю нейтрофілів є здатність до функціонування в анаеробних умовах завдяки гліколізу, що дає їм змогу виконувати захисні функції в осередках запалення з обмеженим доступом кисню.

Еозинофіли становлять 2–4 % усіх лейкоцитів крові або 4–7 % усіх гранулоцитів, що знаходяться у кровотоці. Кількість еозинофілів у крові може різко змінюватися під дією стресових факторів, наприклад фізичних навантажень, а також під час різних патологічних процесів в організмі. Стійке збільшення кількості еозинофілів у крові свідчить, швидше за все, про наявність в організмі паразитарної інфекції чи розвиток алергії. Остаточну функцію еозинофілів не встановлено, проте вважають, що вони відіграють важливу роль у захисті організму від паразитів, головним чином гельмінтів. Адгезія еозинофілів на поверхні паразита та вивільнення вмісту гранул у зону контакту приводить до перетравлювання клітин паразита. Можлива роль еозинофілів і в протипухлинному захисті.

Гранули еозинофілів містять *головний лужний білок* (МВР – від англ. *major basic protein*; не плутати з МВР – білком, що зв'язує манозу), а також *катіонний білок еозинофілів*, які є токсичними щодо клітин паразитів і бактерій. Завдяки наявності МВР у гранулах цитоплазма еозинофілів забарвлюється кислими барвниками, наприклад еозином, від якого і походить назва цих клітин.

Базофіли становлять 0,5–1 % усіх лейкоцитів крові. Їхні гранули містять анафілатоксичні речовини: білок анафілатоксин, гістамін, гепарин, хондроїтинсульфат, а також інші медіатори запалення і забарвлюються лужними барвниками. На поверхні базофілів знаходяться рецептори до Fc-фрагментів IgE (FcεRI) та C3a- і C5a-компонентів

комплементу. Зв'язані з FcεRI молекули IgE можуть взаємодіяти з антигеном, унаслідок чого базофіл активується і вивільняє вміст гранул.

Локальна активація значної кількості базофілів призводить до розширення стінок капілярів, набряку тканин, залучення до осередку інших лейкоцитів та активації процесів запалення. Аналогічні процеси відбуваються при зв'язуванні з поверхнею базофілів C3a та C5a – продуктів, що супроводжують активацію комплементу. Крім базофілів, подібну функцію в організмі виконують мастоцити. У разі надмірної активації базофілів і мастоцитів спостерігається алергічний стан, що отримав назву гіперчутливості негайного типу, який буде детально розглянуто в розд. 18.

Інтерлейкін 3 є найважливішим фактором диференціювання базофілів людини. У високих концентраціях він здатний також активувати зрілі базофіли. Такі гематопоетичні фактори, як ГМ-КСФ, ІЛ-5, фактор росту нервів (ФРН) та інші, діють синергічно з ІЛ-3. Головними хемокінами, які залучають базофіли в зону запалення, є CXCL8 (ІЛ-8) та CCL2 (MCP-1).

Мастоцити, або гладкі клітини (рос. "тучные клетки"), отримали свою назву через великі розміри і добре розвинену цитоплазму. За своєю функцією мастоцити дуже подібні до базофілів. Під дією тих самих факторів, до яких чутливі базофіли, гладкі клітини вивільняють вміст гранул, що містять гепарин, хондроїтинсульфат і гістамін.

За морфологією мастоцити відносять до гранулоцитів, оскільки їхня цитоплазма містить великі гранули, що добре забарвлюються гематологічними барвниками. Мастоцити, як і всі лейкоцити, утворюються в кістковому мозку, проте, на відміну від інших гранулоцитів, вони надходять у кров у незрілому вигляді, а дозрівання їх відбувається в тканинах. Крім того, на відміну від базофілів, мастоцити мають порівняно велику тривалість життя й розвиваються зі СКК під дією лише одного гематопоетину – ФСК. Отже, розвиток СКК "за дефолтом", тобто за відсутності інших сигналів, призводить до появи переважно мастоцитів.

Розрізняють мастоцити *слизових оболонок і сполучних тканин*, що відрізняються здебільшого вмістом гранул, які екскретуються назовні (табл. 3). Вважають, що мастоцити слизових оболонок є Т-залежними, тобто перебувають під контролем Т-клітин, оскільки експресують МНС II на своїй поверхні. Гранули мастоцитів слизових оболонок містять нейтральну протеїназу – триптазу. Тому ці клітини називають *мастоцитами Т*. Гранули мастоцитів сполучної тканини містять, крім триптази, деякі інші нейтральні протеїнази, такі як хімаза, катепсин С, карбоксипептидаза тощо. Тому такі клітини називають *мастоцитами ТС* (від англ. *Tryptase* та *Chymase*). Мастоцити слизових оболонок містять також значно менше гістаміну (0,5–2 мкг на клітину), на відміну від мастоцитів сполучної тканини (3–15 мкг на клітину). Отже, активація мастоцитів слизових оболонок регулюється ретельніше,

і в разі помилкової їх активації шкідливий вплив є мінімальним. Це пов'язано з необхідністю збереження цілісності слизових оболонок, які є неспецифічним бар'єром на шляху інфекційних агентів.

Крім медіаторів запалення, мастоцити виділяють ряд цитокінів, які впливають на диференціювання та активацію інших лейкоцитів. Основними з них є інтерлейкіни 1, 4, 5, 6, які зумовлюють появу Т-хелперів-2 (див. далі), а також гемопоетин ГМ-КСФ. Важливою властивістю мастоцитів і базофілів є синтез метаболітів арахідонової кислоти (ейкозаноїдів) – тромбоксанів, простагландинів і лейкотрієнів, які зумовлюють відчуття болю та жару під час запалення. Власне мастоцити синтезують простагландин D2 і лейкотрієн C4.

Таблиця 3. Вміст гранул мастоцитів і базофілів

Складові гранул	Базофіли	Мастоцити ТС	Мастоцити Т
Гістамін	+	+++	+
Гепарин	+/-	+	+
Хондроїтин-сульфат	+	+	+
Триптаза	-	+	+
Інші нейтрапротеїнази	+	+	-
Калікреїн	+	-	-

На відміну від базофілів зрілі мастоцити втрачають рецептори до більшості гемопоетичних факторів, хемокінів і цитокінів. Тому вони позбавлені можливості переміщуватися в зону запалення. Мастоцити є осілими клітинами й можуть активуватися тільки тоді, коли інфекційний агент з'являється поблизу їх місцезнаходження. Однак зрілі мастоцити, як і їхні попередники, експресують значну кількість рецепторів c-Kit; Ці рецептори взаємодіють із ФСК, що здатний стимулювати ефекторні функції зрілих мастоцитів.

Моноцити становлять 4–8 % усіх лейкоцитів периферичної крові та близько 5 % клітин аферентної лімфи. Розмір моноцитів сягає 12–20 мкм. На відміну від гранулоцитів моноцити не містять цитоплазматичних гранул і мають добре сформоване округле ядро характерної підково- чи ниркоподібної форми. Від лімфоцитів моноцити відрізняються тим, що вони не синтезують власних специфічних до антигену рецепторів.

Іноді імунологи називають моноцити *A-клітинами* завдяки їх здатності до адгезії на різних субстратах, наприклад колагені, фібрині, вітронектині, склі, пластику тощо. До речі, цю властивість використовують для виділення моноцитів із крові. Літера "A" в їхній назві може походити також від англ. *Accessory* – допоміжний, що свідчить про допоміжну роль цих клітин у формуванні специфічної імунної відповіді.

Розрізняють незрілі моноцити, що циркулюють у крові, та зрілі їхні

похідні, до яких належать тканинні макрофаги і ДК. Незрілі моноцити мають округлу форму й невеликі розміри, а тканинні моноцити, як правило, – амебоїдну форму з псевдоподіями та дендритами, утвореними за рахунок вигинів плазматичної мембрани. "Родинні" зв'язки між макрофагами й ДК є предметом дискусій, однак, безперечно, ці клітини є результатом диференціювання спільних попередників моноцитарного ряду.

Моноцити походять від промієлоцитів, які можуть диференціюватися як у нейтрофіли, так і в моноцити залежно від того, який КСФ на них діє. Утворення моноцитів стимулює М-КСФ і пригнічує Г-КСФ.

Моноцити є "професійними" фагоцитами. Здатність до фагоцитозу в них виражена більше, ніж у інших лейкоцитів. Для розпізнавання чужорідних агентів моноцити використовують ряд лектинових рецепторів, а також рецептори до С3b-компонента комплементу та Fc-фрагментів антитіл.

Специфічним маркером клітин моноцитарного ряду є поверхневий антиген CD14, який є рецептором для фактора, що зв'язує ліпополісахарид (ЛПС) бактерій (LPS-BP – від англ. *LPS binding protein*). ЛПС – один з активаторів макрофагів. Зрілі ДК, на відміну від макрофагів, втрачають маркер CD14. У той час як для активації гранулоцитів потрібен лише один сигнал від антигену, моноцити потребують два активаційних сигнали – від антигену та від клітинного мікрооточення.

Характерною ознакою моноцитів є здатність до процесингу та презентації фагоцитованих антигенів у комплексі з МНС II.

Такі презентовані антигени можуть розпізнаватися Т-лімфоцитами, причому функції моноцитів і Т-клітин взаємопов'язані: моноцити можуть активувати Т-клітини й отримувати від них активаційні сигнали. Отже, моноцити функціонально ближчі до лімфоцитів, ніж гранулоцити, оскільки їхні функції можуть регулюватися не тільки антитілами, а й Р-лімфоцитами. Хоча деякі гранулоцити, наприклад мастоцити слизових, можливо, також здатні до процесингу поглинутих антигенів.

Макрофаги називають клітинами-прибиральницями, або клітинами-санітарами, оскільки вони звільняють організм від решток загиблих клітин, апоптичних тілець, імунних комплексів, що циркулюють або відкладаються в тканинах, тощо. Крім того, макрофаги здатні фагоцитувати й знешкоджувати різні патогенні мікроорганізми.

Тканинні макрофаги, або гістіоцити, утворюються з моноцитів крові, які мігрують у різні органи, де вони диференціюються й виконують функцію захисту та очищення відповідних тканин. Макрофаги різних органів різняться за морфологією й мають спеціальні назви. Макрофаги печінки називають *клітинами Купфера*, макрофаги легень – *альвеолярними фагоцитами*, макрофаги центральної нервової системи – *клітинами астроглії*, макрофаги ниркових клубочків – *клітинами мезанглії* тощо. Відомий німецький патолог Л.Ашоф у 1924 р. відніс макрофаги разом з ендотеліальними клітинами до *ре-*

тикуло-ендотеліальної системи (РЕС), хоча ці клітини, до речі, не належать ні до ретикулярних, ні до ендотеліальних клітин. Пізніше макрофаги й моноцити було віднесено до окремої системи – системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ), хоча термін РЕС також часто зустрічається в літературі.

Макрофаги разом із лімфоцитами належать до клітин хронічного запалення, оскільки вони з'являються в зоні запалення після нейтрофілів на пізніх етапах розвитку запального процесу. Під час хронічного запалення можуть з'являтися багатоядерні клітини, що утворюються внаслідок злиття значної кількості макрофагів. Збільшення відсотка моноцитів у формулі крові може свідчити про наявність в організмі хронічної інфекції.

Макрофаги експресують на своїй поверхні $\alpha_4\beta_1$ -інтегрин, який називають дуже пізнім антигеном (VLA-4 – від англ. *very late antigen*). Ліганд до цього антигену – VCAM-1 (молекула адгезії судин – від англ. *vascular adhesion molecule-1*) з'являється на клітинах ендотелію судин тільки через 6–10 год після дії медіаторів запалення (INF γ , ІЛ-1 β , ФНО α та ІЛ-4) і є важливим для виходу моноцитів і лімфоцитів із судин у зону запалення.

Макрофаги несуть також рецептори до опсонинів: компонентів комплекменту C3b (CR1 або CD35), C3dg (CR2 або CD21) та Fc-фрагментів антитіл: Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD16). Крім того, макрофаги мають власні рецептори лектинового типу, наприклад манозні рецептори макрофагів, за допомогою яких вони розпізнають клітинні стінки бактерій і капсиди вірусів. Важливою групою рецепторів макрофагів є так звані рецептори-"прибиральники": Scavenger-рецептори і Toll-like-рецептори, які спеціалізуються з видалення з організму різноманітних чужорідних субстанцій, переважно мікробного походження, а також решток власних загиблих клітин.

Важливо, що поглинання певних субстанцій за допомогою Scavenger-рецепторів відбувається без обмежень (відсутність порогу насичення), що за певних умов може призводити до розвитку патологічних процесів. Так, макрофаги можуть у дуже великій кількості поглинати з крові змінені форми ліпопротеїну низької щільності, які утворюються внаслідок пероксидного окиснення. Такі макрофаги збільшуються в розмірах, накопичують у цитоплазмі ліпідні вакуолі й затримуються між ендотелієм та м'язовою оболонкою судин. У такому стані їх називають "пінними клітинами" (*Foam cells*). Загибель пінних клітин призводить до вивільнення вмісту цитоплазми, що приваблює інші макрофаги в зону запалення і сприяє перетворенню їх на такі самі пінні клітини. Це призводить до формування "ліпідних бляшок", відомих також під назвою "холестеринові бляшки", що може стати причиною тромбозу судин і розвитку атеросклерозу.

Після того як макрофаги фагоцитували й презентували на своїй поверхні антиген, вони можуть активуватися Т-хелперами, що спри-

яє значному посиленню їхньої фагоцитарної й бактерицидної активності. Активовані макрофаги, у свою чергу, здатні активувати наївні Т-хелпери.

Дендритні клітини є професійними активаторами Т-клітин. Після виходу з кісткового мозку в кров їхні попередники мають вигляд маленьких моноцитарних CD14⁺-клітин. У процесі розвитку ці клітини мігрують до шкіри, де стають *клітинами Лангерганса* (КЛ). Ці клітини локалізовані над базальною мембраною, мають дендритні вирости, часточкове ядро, прозору цитоплазму, а також триламінарні цитоплазматичні органели (гранули Бірбека), що являють собою запас упактованих мембран. Можливо, за рахунок мембран цих органел дендритні вирости після активації клітин дуже швидко збільшуються. Ще однією характерною ознакою КЛ є наявність у цитоплазмі специфічного білка лангерину, функції якого остаточно не з'ясовано.

У тканинах КЛ здійснюють постійний моніторинг навколишнього середовища на наявність у ньому чужорідних структур, поглинають антигени з позаклітинної рідини. У відповідь на проникнення чужорідних агентів ці клітини активуються і набувають здатності презентувати фрагменти поглинутих антигенів на своїй поверхні та активувати Т-клітини.

1.1.2.2. Лімфоїдні клітини

В організмі дорослої людини 25–40 % усіх лейкоцитів крові становлять лімфоцити. З 1969 р. лімфоцити прийнято поділяти на Т- і В-клітини за місцем, де відбувається їх розвиток. Т-лімфоцити в процесі розвитку проходять стадії дозрівання в тимусі. Літера "В" у назві В-лімфоцитів походить від назви бурси Фабриціуса (*Bursa Fabricia*) або кісткового мозку (*Bone marrow*), де відбувається розвиток В-лімфоцитів відповідно у птахів і ссавців. Т-Клітини опосередковують клітинну ланку імунної відповіді, а В-клітини відповідають за гуморальну ланку.

Наївні Т- і В-лімфоцити майже не відрізняються за морфологією. Вони мають вигляд маленьких (8 мкм) округлих клітин із великим чітким ядром із конденсованим хроматином. Цитоплазма лімфоцитів займає дуже малий об'єм і щільно прилягає до ядра. На електронних фотографіях видно, що ендоплазматичний ретикулум у цитоплазмі В-лімфоцитів розвинений дещо більше, ніж Т-лімфоцитів.

Традиційно для диференціації Т- і В-лімфоцитів використовували функціональний підхід. Так, ці клітини можна активувати за допомогою різних мітогенів, наприклад, фітогемаглютинін (ФГА) та конконавалін А (Кон А) активують Т-лімфоцити, а бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС) та антитіла проти IgM – В-лімфоцити.

Більш чітким способом розділення лімфоцитів є виявлення на їхній поверхні характерних маркерів. Класичними маркерами Т-клітин людини є рецептори до еритроцитів барана (CD2), а маркерами В-клітин

– мембранні імуноглобуліни класу М. Нині Т-клітини частіше ідентифікують за антигеном CD3, а В-клітини – за антигенами CD19, CD20 та CD21.

Частина лімфоцитів не належить ні до В-, ні до Т-клітин, оскільки вони не мають на своїй поверхні відповідних маркерів. Ці клітини називають 0-клітинами. Серед них є клітини, які називають природними, або натуральними, кілерами (НК). Особливістю НК-клітин є здатність неспецифічно вбивати вражені вірусом або трансформовані клітини. У периферичній крові приблизно 70 % циркулюючих лімфоцитів становлять Т-клітини, 15 % – В-клітини і 15 % – НК-клітини.

Лімфоцити походять від СКК, які дають початок лімфоцитарному гематопоетичному ряду. Диференціювання СКК у попередник лімфоцитів відбувається під дією ІЛ-7. Під час розвитку клітина-попередник проходить стадію лімфобласта – великого лімфоцита (15–20 мкм) з овальним ядром і базофільною цитоплазмою, з якого згодом утворюються малі лімфоцити.

Лімфоцити відрізняються від інших клітин не тільки місцем свого розвитку, а й способом розпізнавання антигену та особливостями функціонування. Головною ознакою Т- і В-лімфоцитів є наявність специфічних рецепторів до антигенів, причому кожний лімфоцит має рецептор лише однієї певної специфічності. Тому до контакту з антигеном в організмі знаходиться лише невелика кількість лімфоцитів, специфічних до цього антигену. Завдяки наявності антиген-специфічних рецепторів, які відсутні в усіх інших клітин, що беруть участь в імунних реакціях, Т- і В-лімфоцити називають *імунокомпетентними*. Нині цей термін використовується рідко. Іншими властивостями Т- і В-лімфоцитів є здатність до рециркуляції в крові й лімфі, проліферації та диференціювання під дією специфічного антигену, утворення клітин пам'яті.

За морфологією лімфоцити поділяють на малі, середні та великі. Малі лімфоцити мають діаметр менш як 8 мкм, ядро з острівцями хроматину та гомогенну цитоплазму, розміщену у вигляді вузького прошарку навколо ядра. Середні лімфоцити подібні до малих лімфоцитів, однак мають більші розміри – 8–12 мкм. Великі лімфоцити мають діаметр 12–14 мкм, велике світле ядро з ядерцем і зернами хроматину. Малі лімфоцити – це, як правило, зрілі наївні лімфоцити, а великі та середні представляють різні стадії активації малих лімфоцитів.

Лімфоцити рециркулюють між лімфоїдними органами разом із течією крові та лімфи. Вони становлять основну частину клітин лімфоїдної тканини, 95 % клітин лімфи і 30 % лейкоцитів крові. Пул циркулюючих лімфоцитів складається в основному з Т-клітин, які мають особливо велику тривалість життя.

Близько 80 % лімфоцитів мають значну тривалість життя – 100–200 діб. Лімфоцити-довгожителі в грудній лімфатичній протоці ста-

новлять 90 %, у лімфатичних вузлах – 75 %, у селезінці – 25 %. Це переважно наївні лімфоцити, які вже сформували свої антиген-специфічні рецептори і перебувають в очікуванні антигену. Під час рециркуляції наївні лімфоцити здійснюють моніторинг усього організму. Після стимуляції антигеном вони перетворюються на ефекторні клітини, тривалість життя яких становить 1–3 доби. За цей час 95 % активованих лімфоцитів встигає виконати належні їм функції й загинути шляхом апоптозу. Близько 5 % стимульованих антигеном лімфоцитів формують клітини пам'яті, які в людини живуть десятки років, а можливо, впродовж усього життя організму.

Натуральні, або природні, кілери (НК-клітини) мають дещо більший розмір, ніж наївні Т- і В-лімфоцити, а їхня цитоплазма заповнена великими азурофільними гранулами. Тому ці клітини називають *великими гранулярними (зернистими) лімфоцитами* (ВГЛ). Гранули НК-клітин містять перфорин і гран-зими, за допомогою яких вони можуть спричинити лізис клітин-мішеней або індукувати в них апоптоз. Наявність таких гранул у цитоплазмі характерна не тільки для НК-клітин, а й для активованих цитотоксичних Т-лімфоцитів, тобто ця ознака є спільною для всіх клітин-убивць.

На відміну від Т- і В-лімфоцитів, НК-клітини не мають специфічних до антигену рецепторів. Тому вони належать до системи неспецифічного імунітету. Ці клітини здійснюють функцію імунного нагляду за допомогою рецепторів двох типів: активаційного і гальмівного.

Прикладом гальмівного KIR (*killer inhibitory receptor*) є рецептор Lu49, що взаємодіє з власними МНС I. Якщо клітина-мішень несе достатню кількість молекул МНС I, то НК-клітини залишаться "байдужими" до неї. Тільки клітини зі зменшеною кількістю МНС I можуть бути знешкоджені природними кілерами. В цьому є великий біологічний сенс, оскільки багато внутрішньоклітинних інфекційних агентів зменшують експресію МНС I, щоб уникнути контролю з боку Т-кілерів.

Активаційний рецептор кілерів остаточно ще не встановлено. Вважають, що ним може бути NKG2 у людини та NK1.1 у мишей. Крім того, ці клітини мають Fc-рецептор до IgG – FcRIII (CD16), за допомогою якого вони можуть здійснювати *антитілозалежну клітинну цитотоксичність* (АЗКЦ). Докладніше рецептори НК-клітин розглянуто в розд. 2.

Маркерами НК-клітин людини є антигени CD56, CD57. Цікаво, що 75 % НК-клітин несуть рецептор CD2, завдяки якому вони можуть утворювати розетки з еритроцитами барана. Отже, при підрахунку кількості Т-клітин за методом розеткоутворення певну частку становитимуть природні кілери.

В-Лімфоцити мають антигенспецифічні рецептори імуноглобулінової природи. Як правило, наївні В-лімфоцити експресують зв'язані з мембраною форми імуноглобулінів класів М або D. За допомогою IgM-рецепторів В-лімфоцити взаємодіють з антигеном, фагоцитують

його, процесують і представляють вилучені антигенні пептиди з антигенами гістосумісності класу II на своїй поверхні.

Наявність на поверхні В-клітин молекул МНС II із процесованим екзогенним антигеном дає змогу В-клітинам вступати в контакт із Т-хелперами, які мають рецептор, специфічний до цього антигену, й активувати їх.

В-Лімфоцити є попередниками плазматичних клітин, або плазматичних, основною функцією яких є синтез антитіл. Причому антитіла, що секретуються плазматичною клітиною, мають таку саму специфічність, яку мали імуноглобулінові рецептори В-лімфоцита-попередника під час його активації.

Плазматичні клітини – нащадки В-клітин, які були стимульовані антигеном, зазнали проліферації та диференціювання. Вони є кінцевою стадією розвитку В-лімфоцита. У плазматичній клітині ядро відносно невелике, зазвичай овальної форми, розташоване ексцентрично. Шорсткий ендоплазматичний ретикулум та апарат Гольджі дуже розвинені. Цитоплазма плазматичних клітин інтенсивно базофільна, що зумовлено високим вмістом у ній мРНК, і містить скупчення синтезованих імуноглобулінів, які називають *тільцями Русселя*.

В-Лімфоцити поділяють на В1- і В2-клітини. Більшість В1-лімфоцитів (але не В2) мають маркер CD5, характерний для Т-клітин, і експресують інтегрин Mac-1. На відміну від В2-клітин, ці клітини не потребують взаємодії з Т-хелперами, не процесують антиген і не мають маркера CD23.

В1-Лімфоцити беруть участь в імунній відповіді на так звані *Т-незалежні антигени*, а також синтезують *нормальні, або природні антитіла*. Вони синтезують в основному імуноглобуліни класу IgM і не здатні утворювати клітини пам'яті. Тому вважають, що В1-лімфоцити, швидше за все, належать до системи неспецифічного захисту і є еволюційними попередниками В2-клітин.

Т-Лімфоцити мають антигенспецифічний рецептор, подібний за принципом дії до імуноглобулінового рецептора В-лімфоцитів. Характерною його особливістю є здатність розпізнавати антиген тільки у формі антигенного пептиду, що перебуває в комплексі з антигенами гістосумісності МНС.

Головним маркером Т-клітин є антиген CD3 – мембранний комплекс, призначений для передавання сигналу від антигенспецифічного рецептора. За структурою рецептора Т-лімфоцити розподіляють на дві великі популяції – ті, що несуть $\alpha\beta$ -рецептори ($\alpha\beta$ T), і ті, що несуть $\gamma\delta$ -рецептори ($\gamma\delta$ T).

Т-Клітини з $\gamma\delta$ -рецепторами ($\gamma\delta$ T) становлять значну кількість Т-клітин шкіри й слизових оболонок. Цікаво, що більшість $\gamma\delta$ T не проходять стадію розвитку в тимусі й належать до Т-клітин лише завдяки наявності CD3-антигену. Вважають, що $\gamma\delta$ T можуть розпізнавати на-

тивні антигени, білки теплового шоку та ліпідні антигени, представлені в комплексі з МНС I-подібною молекулою CD1.

Т-Клітини з $\alpha\beta$ -рецепторами ($\alpha\beta$ T). Розвиток $\alpha\beta$ T відбувається в тимусі, де здійснюється відбір репертуару цих рецепторів. Розрізняють дві основні субпопуляції $\alpha\beta$ T: *Т-хелпери*, або клітини-помічники, та *Т-кілери*, або *цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ)*. Нещодавно відкрито третю субпопуляцію $\gamma\delta$ T, які мають також рецептори, характерні для НК-клітин. Такі лімфоцити було названо *натуральними кілерними Т-клітинами (НКТ)*. Вони відрізняються від класичних Т-кілерів, і їх розглядають як окрему субпопуляцію. Характерним маркером ЦТЛ є антиген CD8, а характерним маркером Т-хелперів – антиген CD4. НКТ можуть експресувати як CD4, так і CD8, або не експресувати жодного з цих маркерів.

CD4-Клітини представлені, як правило, Т-хелперами. Вони є переважно регуляторними клітинами, які не здатні безпосередньо знищувати антигени. Однак Т-хелпери можуть активувати всі типи ефекторних клітин, що призводить до звільнення організму від антигену.

Маркер CD4 – це корецептор, що може специфічно взаємодіяти з константними доменами МНС II. Тому Т-хелпери можуть розпізнавати антигенні пептиди, які представлені в комплексі з МНС II на клітинах, здатних до фагоцитозу та презентації екзогенних антигенів (наприклад, В-лімфоцитах, макрофагах, ДК), і здійснювати регуляцію їхніх функцій.

Залежно від того, клітинні чи гуморальні імунні реакції вони стимулюють, розрізняють відповідно Т-хелпери-1 і Т-хелпери-2. Т-Хелпери-2 активують В-клітини при безпосередньому контакті, тоді як Т-хелпери-1 активують попередників ЦТЛ за допомогою певних АПК, головним чином ДК. Крім того, ці субпопуляції відрізняються за спектром цитокінів, які вони продукують.

CD8-Клітини представлені в основному ЦТЛ. Т-Кілери здатні знищувати інфіковані або трансформовані клітини, виконуючи тим самим функцію імунного нагляду за станом внутрішньоклітинних метаболічних процесів в організмі. Тому ЦТЛ відносять до ефекторних клітин, хоча не можна заперечувати, що ЦТЛ беруть участь у деяких процесах регуляції імунної відповіді.

Характерною ознакою Т-кілерів є наявність на їхній поверхні корецепторів CD8, що можуть взаємодіяти з константними доменами МНС I, які є на поверхні майже всіх клітин організму. Здатність Т-кілерів контактно взаємодіяти з клітинами, які несуть МНС I, забезпечує можливість знищення в разі потреби будь-якої клітини організму, що була інфікована або переродилася.

Супресорні Т-клітини. В організмі мають існувати клітини, що можуть не лише здійснювати стимулювальний вплив на імунну відповідь, а й пригнічувати її. Тривалий час імунологи вважали, що супре-

сорні клітини належать до CD8-клітин. Однак нині з'являється все більше даних, що клітини з імуносупресорною активністю можуть бути виявлені як серед CD4-, так і серед CD8-клітин. Швидше за все, вони не складають окремої популяції, а їхній імуносупресорний вплив є одним із проявів, можливо, не єдиним, функціональної активності цих клітин або результатом їх неповноцінної активації. Найбільш імовірними кандидатами на роль супресорів є лімфоцити, які в активованому стані позбавлені костимуляторних молекул CD28 та CD40L або мають інгібіторні молекули CTLA-4. Також супресорний вплив на розвиток імунної відповіді можуть спричинювати лімфоцити, які перебувають у стані анергії, тобто "байдужості", до специфічної антигенної стимуляції.

Натуральні кілерні Т-лімфоцити. Крім $\alpha\beta$ -рецептора та CD3, НКТ-клітини мають рецептори, притаманні натуральним кілерам. Цікавою ознакою цих клітин є дуже високий рівень синтезу цитокінів, характерних для Т-хелперів-2. Ці лімфоцити відкрито відносно недавно, і їхню функцію остаточно ще не з'ясовано. Не виключено, що вони можуть розпізнавати клітини-мішені як специфічно, за допомогою $\alpha\beta$ -рецептора, так і неспецифічно – за відсутності МНС.

Отже, усі лейкоцити відіграють певну роль у звільненні організму від чужорідних антигенів та захисті від інфекцій. За своїми ефекторними функціями лейкоцити поділяють на фагоцитарні, антигенпрезентувальні, прозапальні, антитілопродукувальні, цитотоксичні та регуляторні.

Класичними *фагоцитарними* клітинами є нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги та дендритні клітини, хоча здатність до фагоцитозу притаманна також В-лімфоцитам, базофілам і мастоцитам. Ефективність фагоцитозу значно підвищується за рахунок опсонінів, у ролі яких можуть виступати антитіла, комплемент, білки гострої фази.

Антигенпрезентувальними є ДК, макрофаги, В2-лімфоцити і, можливо, деякі популяції мастоцитів. Здатність цих клітин до презентації антигенів свідчить про їхню функціональну залежність від когнатної взаємодії з Т-хелперами, які можуть активувати ці клітини, підвищувати фагоцитоз макрофагів або стимулювати диференціювання В-клітин у плазмочити. Крім того, ДК самі можуть активувати наївні Т-хелпери і Т-кілери.

Прозапальними клітинами є базофіли й мастоцити, а в деяких випадках – активовані макрофаги та еозинофіли. У разі активації ці клітини вивільняють деякі речовини, що мають вазодилаторні, антикоагулянтні, хемотаксичні та пірогенні властивості. Прозапальні клітини відіграють головну роль у формуванні осередку запалення, що запобігає поширенню інфекційних агентів.

Антитілопродукувальними клітинами є плазмочити, які походять з активованих В1- та В2-клітин. Антитіла – важливий фактор гумора-

льного імунного захисту, а також один із засобів спрямування дії фагоцитів і кілерів.

Цитотоксичну активність мають натуральні кілери, натуральні Т-кілери й цитотоксичні Т-лімфоцити. Натуральні кілери та НКТ-клітини можуть виявляти антитілозалежну клітинну цитотоксичність, крім того, НКТ і ЦТЛ мають власні специфічні рецептори до антигенів. Існують два механізми цитотоксичної дії лімфоцитів – лізис клітин-мішеней за допомогою мембраноатакуючих структур та індуквання в них апоптозу.

У регуляції імунних реакцій певну роль можуть виконувати всі клітини імунної системи, однак професійними *регуляторними клітинами* є Т-хелпери і ДК. Свій вплив на інші клітини регуляторні клітини можуть здійснювати як дистантно, за допомогою цитокінів, так і під час безпосереднього міжклітинного контакту за допомогою коstimуляторних та інгібіторних мембранних молекул.

Імунна відповідь на будь-який антиген є наслідком взаємодії клітин специфічного та природного захисту, між якими встановлюються складні регуляторні зв'язки.

1.2. ОРГАНИ І ТКАНИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Як уже зазначалося, імунна система складається з клітин мієлоїдного та лімфоїдного рядів. Більшість клітин мієлоїдного ряду вільно циркулює у кров'яному руслі, а також дифузно інфільтрує різні органи й тканини. Клітини лімфоїдного ряду можуть також вільно циркулювати й інфільтрувати різні органи, але крім цього вони входять до складу спеціалізованої анатомічної системи органів і тканин, необхідної для їх функціонування. Ця система отримала назву *лімфоїдної*.

Лімфоїдна система представлена інкапсульованими органами, безкапсульними структурованими утворами та дифузною інфільтрацією. Лімфоїдні органи й утвори розміщені в різних ділянках організму й анатомічно відокремлені один від одного (рис. 3). Одні з них є вісцеральними (глибоко розміщеними) органами, інші – складовими бар'єрних систем, пов'язаних зі слизовими та шкірними покривами. Всі лімфоїдні органи та утвори сполучені між собою лімфатичними й кровоносними судинами, що забезпечує їх функціонування як єдиної системи. Завдяки досить розвиненій сітці кровоносних і лімфатичних судин, які пронизують усе тіло, створюються умови для швидкого реагування на антиген у будь-якій ділянці організму, для доставки його (або інформації про нього) в регіонарні лімфоїдні органи і концентрування в них антигенспецифічних лімфоїдних клітин.

Лімфоїдні органи й утвори поділяють на первинні (центральні) і вторинні (периферичні). До центральних лімфоїдних органів належать *кістковий мозок і тимус*, до периферичних – *селезінка, лімфатичні вузли, лімфоїдні утвори (скупчення лімфоїдної тканини) слизових оболонок*. Крім того, лімфоцити у вигляді інфільтрації представлені в нелім-

фойдних органах і тканинах (нирки, печінка, шкіра).

Функції центральних і периферичних лімфоїдних органів неоднакові. Центральні лімфоїдні органи відіграють провідну роль у розвитку та функціонуванні імунної системи. Вони забезпечують утворення різних типів клітин – головних (лімфоїдних) і так званих допоміжних, що беруть участь в імунній відповіді. Периферичні лімфоїдні органи забезпечують умови для розвитку імунної відповіді. У центральних лімфоїдних органах відбувається лімфопоез, який не залежить від антигенних стимулів, а в периферичних – проліферація лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію.

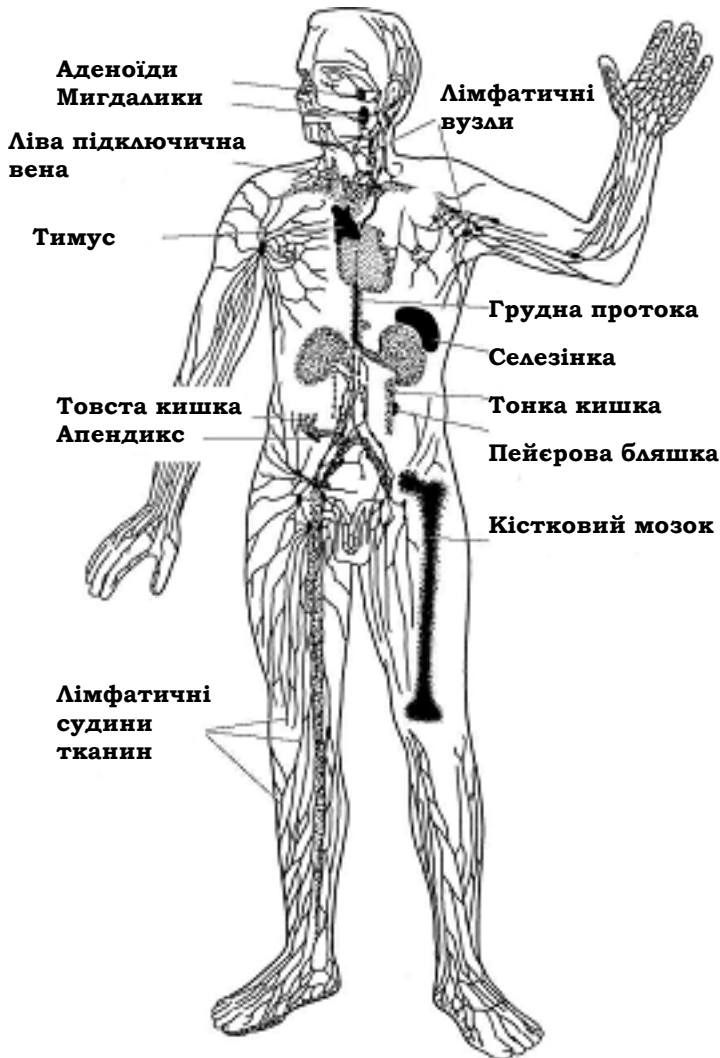


Рис. 3. Лімфоїдна система людини

У центральних лімфоїдних органах лімфоцити набувають імуноко-

компетентності – здатності розпізнавати найрізноманітніші чужорідні антигени завдяки формуванню репертуару антигенспецифічних рецепторів. У них формується також толерантність до власних антигенів унаслідок елімінації аутореактивних клонів лімфоїдних клітин. Лімфоцити, що пройшли в центральних лімфоїдних органах відбір на імунокомпетентність, функціональну повноцінність (зрілість) і безпечність, заселяють периферичні органи, де здійснюють імунні реакції на чужорідні антигени, забезпечуючи їх елімінацію.

Центральні лімфоїдні органи регулюють реактивність усєї імунної системи. Видалення тимуса відразу після народження або природжені вади його розвитку призводять до значних порушень функцій імунітету. На відміну від цього природжена недорозвиненість або видалення того чи іншого вторинного лімфоїдного органа істотно не впливає на імунну реактивність завдяки компенсаторному ефекту інших органів периферичної лімфоїдної системи.

1.2.1. Первинні лімфоїдні органи

Центральні лімфоїдні органи є джерелом лімфоцитів – головних учасників імунних реакцій. У них відбувається проліферація й диференціювання Т- і В-лімфоцитів незалежно від антигенних стимулів. Т-Лімфоцити дозрівають у тимусі, В-лімфоцити – у ссавців переважно в кістковому мозку, у птахів – у фабрицієвій сумці. Слід зазначити, що кістковий мозок ссавців (і, можливо, фабрицієва сумка птахів) поєднує функції первинного й вторинного органів імунної системи: він є джерелом В-лімфоцитів і місцем розвитку вторинної гуморальної імунної відповіді.

Після дозрівання в первинних органах лімфоцити мігрують у периферичні лімфоїдні органи, де здійснюють імунні реакції проти антигенів, що потрапляють в організм ззовні або виникають у ньому. А оскільки лімфоцити, у тому числі й "довгожителі", постійно замінюються, то для ефективного функціонування периферичної лімфоїдної системи необхідне постійне заселення її новими клітинами. Тому дозрівання лімфоцитів у центральних органах відбувається впродовж усього життя, хоча інтенсивність цього процесу з віком знижується.

Тимус, або загруднинна залоза. Назву "тимус" загруднинна залоза отримала через подібність її форми до листка рослини тиміану (чебрецю). Тимус – це перший лімфоїдний орган, що з'являється в період ембріогенезу у ссавців і птахів. В ембріона людини зачаток тимуса як епітеліальний утвір виникає на шостому тижні розвитку. Перші лімфоцити в тимусі з'являються на 8–9-му тижні, і таким чином залоза перетворюється на лімфоепітеліальний орган. На третьому місяці формування залози завершується утворенням часток із кірковим і медулярним шарами. Подальший розвиток залози супроводжується збільшенням її об'єму й маси, і максимальної абсолютної маси вона досягає в період статевого дозрівання. На час народження маса тимуса

становить 10–15 г, а на початок статевого дозрівання – 30–40 г. Маса органа (відносно маси тіла) збільшується до останньої третини ембріонального періоду, а з моменту народження починає зменшуватись.

Головна функція тимуса – створення функціонально гетерогенної популяції Т-(тимусзалежних) лімфоцитів. Він є джерелом Т-лімфоцитів упродовж усього життя і регулює реактивність усієї імунної системи. Видалення тимуса в новонароджених тварин і природжена відсутність його в людей призводять до значних імунних порушень — різкого зменшення Т-лімфоцитів і зниження імунних реакцій, передусім клітинного типу.

Морфологія. У ссавців тимус розміщений у грудній порожнині на рівні верхньої частини груднини, над серцем і великими кровоносними судинами, що відходять від нього. Він складається з двох часток, які в людини сполучені пухкою сполучною тканиною, а у гризунів – ізольовані. Зовні тимус вкритий сполучнотканинною капсулою (оболонкою). Від капсули всередину органа відходять перетинки, які поділяють кожну частку на рівні її зовнішньої частини – кіркової зони (кортексу) – на малі часточки. Внутрішня частина – мозкова зона (медула) – не поділена на часточки і є єдиною для кожної частки (рис. 4).

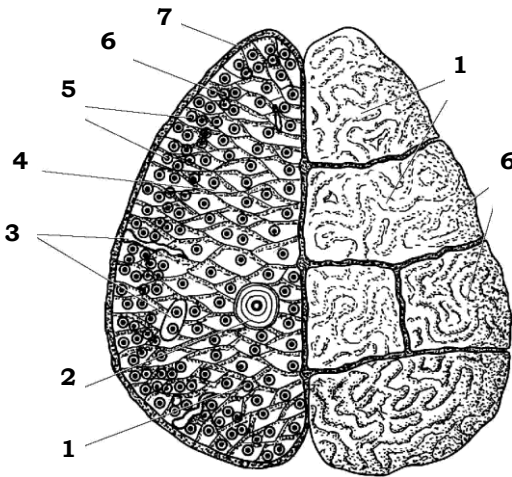


Рис. 4. Загальна структура тимуса: 1 – мозкова зона; 2 – тільце Гас-сая; 3 – кровоносні судини; 4 – ретикулярний епітелій; 5 – лімфоцити; 6 – кора; 7 – капсула

Морфологічно в тимусі розрізняють строму та лімфоїдну тканину. Строма складається з ретикулярних і епітеліальних клітин, що утворюють сітку, в петлях якої містяться лімфоїдні клітини – тимоцити (рис. 5). Кіркова зона містить відносно незрілі тимоцити, які активно проліферують. Елементарною структурно-гістологічною одиницею цієї зони є пакети Кларка – оточені епітеліальними клітинами агрегати

щільно укладених тимоцитів і розміщених серед них макрофагів. У мозковій зоні містяться більш зрілі тимоцити. Кількість їх тут менша, і вони не утворюють щільних скупчень.

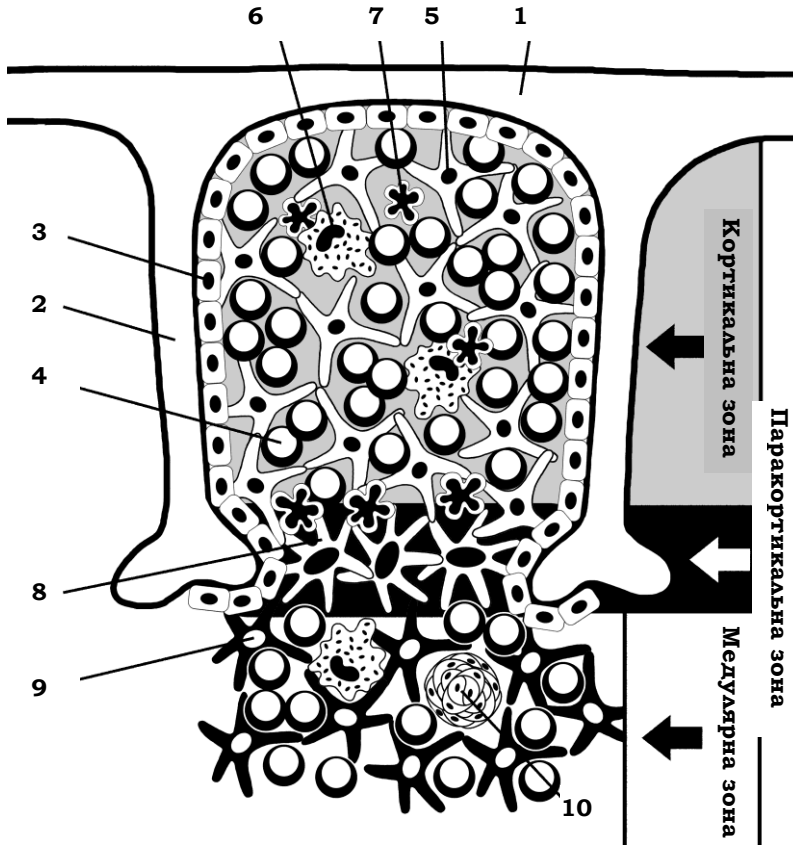


Рис. 5. Клітинна будова тимуса людини: 1 – капсула; 2 – кортикальна епітеліальна клітина; 3 – апоптичний тимоцит; 4 – макрофаг; 5 – субкапсулярний епітелій; 6 – трабекула; 7 – тимоцит; 8 – дендритна клітина; 9 – медулярна епітеліальна клітина; 10 – тільце Гассаля

Епітеліальні клітини, що становлять основу структури тимусних часточок, неоднорідні. Розрізняють три типи епітеліальних клітин, які локалізуються в певних зонах. У кірковій зоні, в її зовнішньому (субкапсулярному) шарі знаходяться гігантські епітеліальні клітини-няні, які в заглибинах цитоплазми – "кишенях" – містять великі агрегати тимоцитів, а основу цієї зони становлять видовжені кіркові епітеліальні клітини. Сполучаючись відростками, вони формують сітку, крізь яку проходять тимоцити під час переміщення з кіркової зони в мозкову. У мозковій зоні розміщені лопатоподібні епітеліальні клітини, а також тільця загруднинної залози (тільця Гассаля), які є щільними скупченнями – кластерами епітеліальних клітин із високим вмістом

кератинів, що деградують. На межі між кірковою та мозковою зонами в сполучному шарі розміщені інтердигітальні дендритні клітини (ІДК) й макрофаги.

Останні містяться також у кірковій зоні. І макрофаги, й ІДК походять із кісткового мозку. Усі типи епітеліальних клітин, ІДК та макрофаги несуть на поверхневих мембранах значну кількість молекул МНС, які розпізнаються тимоцитами й мають велике значення для їх розвитку та відбору.

У тимусі немає аферентних лімфатичних судин. У самому органі лімфа збирається в розміщені між часточками лімфатичні судини, які не проникають у лімфоїдну тканину, і через невеликі петлі еферентних лімфатичних судин відтікає в лімфатичні вузли шиї та середостіння. Вихід із тимуса основної маси зрілих Т-лімфоцитів, як і проникнення в нього клітин-попередників, відбувається через кровоносні судини, розміщені в ділянці сполучення кіркової та мозкової зон.

Інволюція тимуса. Тимус зазнає вікової, незворотної інволюції, яка виявляється в зменшенні абсолютної маси органа та морфологічних і функціональних змінах. Інволюційні процеси в тимусі розпочинаються з кінця першого року життя і супроводжуються заміщенням епітеліального компартменту сполучною та жировою тканинами, а в період статевого дозрівання – зниженням секреторної активності (основного функціонального показника інволюції), яке особливо виражене у віці понад 35–40 років. Інволюція призводить, насамперед, до виснаження кіркової зони, зменшення її розмірів, зниження тимоцитопоезу та кількості кортикальних тимоцитів ($CD4^+CD8^+$ -клітин; рис. 6). Однак, незважаючи на прогресуючий характер атрофічних процесів, за груднинна залоза й тимоцити в ній повністю не зникають навіть у глибокій старості. Якщо виходити з того, що щороку втрачається близько 3 % активної тканини тимуса, то, за підрахунками, повна інволюція залози має відбуватися не раніше, ніж у віці 120 років.

Інволюція тимуса – центрального органа імунітету, який регулює імунну реактивність загалом, супроводжується згасанням функцій імунної системи, її старінням, що значною мірою визначає старіння організму. Отже, тимус є свого роду біологічним годинником, який визначає тривалість життя конкретного індивіда. Крім вікової інволюції у людини може розвинути атрофія тимуса внаслідок різних стресових впливів. Така інволюція є зворотною і називається акцидентальною, або випадковою. Для корекції вторинної імунної недостатності, яка може виникнути при інволюції обох типів, використовують препарати гормонів тимуса (див. розд. 21).

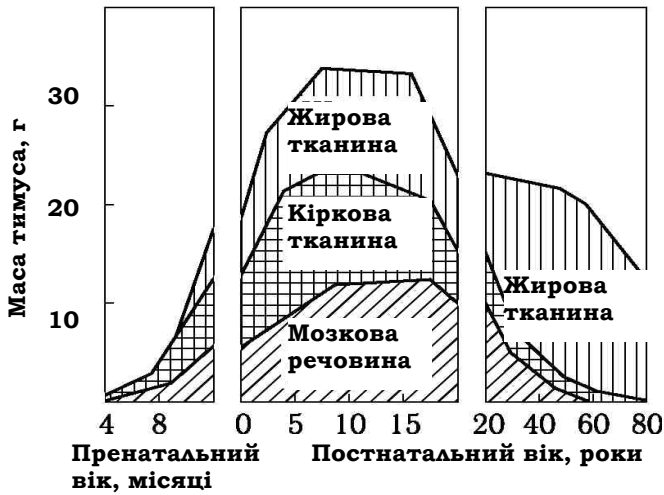


Рис. 6. Динаміка розвитку та інволюції тимуса людини з віком

Кістковий мозок – основний кровотворний орган і центральний орган імунної системи ссавців. У ньому міститься популяція поліпотентних СКК, які дають початок усім клітинам крові, в тому числі лімфоцитам. Кістковий мозок у ссавців є місцем утворення В-лімфоцитів і місцем розвитку гуморальної імунної відповіді (вторинної), отже, поєднує функції центрального та вторинного органів імунної системи.

Кістковий мозок розміщений у внутрішній порожнині трубчастих кісток (у губчастій речовині) і містить кровотворну й жирову тканини (у співвідношенні 1:1). Важливим структурним компонентом кісткового мозку є судинна система, яка бере участь безпосередньо в його головній функції – поповненні крові гемопоетичними клітинами потрібного ступеня зрілості.

У центрі кістково-мозкової порожнини паралельно поздовжній осі кістки проходять дві гілки розгалуженої артерії, від яких у бік кісткового чохла радіально відгалужуються дрібніші судини (артеріоли). Останні

галузяться і переходять у капіляри, які пронизують стінку кістки.

Венозна система представлена синусоїдами – розширеними тонкостінними альвеолоподібними судинами (починаються поблизу ендостальної поверхні кістки), в які впадають капіляри, що виходять із кістки. Синусоїди розміщені радіально, і кров із них надходить у центральний синусоїд, який проходить паралельно артерії. Між кровоносними судинами у вигляді тяжів розміщена кровотворна тканина (рис. 7). Строму шнурів утворюють ретикулярні клітини, в петлях між ними розміщені гемопоетичні клітини різних типів. Отже, кістковий мозок поділений венозними синусоїдами на окремі частки, кожна з яких складається з компактно укладених навколо артеріол циліндричних за формою скупчень клітин.

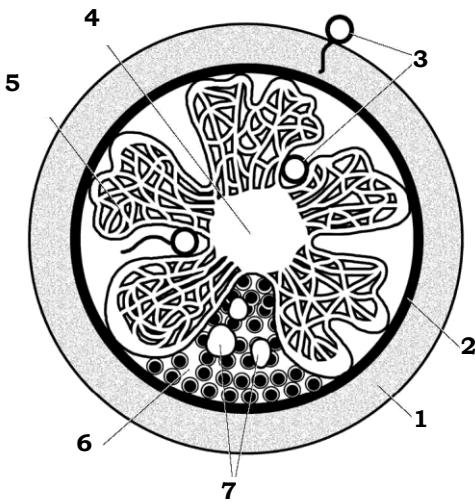


Рис. 7. Структурна організація кісткового мозку: 1 – кістка; 2 – ендост; 3 – артерія; 4 – центральна вена; 5 – синусоїди; 6 – гемопоетична тканина; 7 – жирові тільця

Клітини різних типів локалізуються в кровотворній тканині острівцями, займаючи різне положення відносно судин і поверхні ендоста: гранулоцити – на відстані від синусоїдів, у центрі гемопоетичного шнура, мегакаріоцити – біля стінок синусоїдів, а лімфоцити й моноцити – довкола гілок артеріальних судин. Найінтенсивніша проліферація клітин відмічається в зоні, що прилягає безпосередньо до поверхні ендоста й поступово знижується від периферії до центра просвіту. Зрілі клітини проникають у синусоїди, звідки потрапляють у кров. Частина лімфоїдних клітин у кістковому мозку становить близько 10–15 % загальної кількості клітин з ядром, а частка мієлоїдних – 60–65 %. Більша частина лімфоцитів не є повністю зрілими, а зрілі представлені як клітинами, що утворилися *in situ*, так і мігрантами з крові.

Кількість клітин В-ряду в кістковому мозку значно переважає над кількістю Т-лімфоцитів та їх попередників. Вони активно проліферують, і значна частина їх гине на стадії пре-В-клітин (див. розд. 12). Поряд із пре-В-клітинами (що містять у цитоплазмі μ -ланцюг) тут наявні також зрілі В-клітини з поверхневими рецепторами IgM, IgG, IgA, переважна кількість яких мігрувала з крові, і лише частина IgM⁺-клітин утворилася *in situ*. Крім В-лімфоцитів, що перебувають на різних стадіях розвитку, в кістковому мозку містяться також плазматичні клітини – продуценти антитіл. Це свідчить про те, що в кістковому мозку здійснюються гуморальні імунні реакції і він функціонує також як вторинний орган імунної системи.

Лімфоїдні клітини Т-ряду представлені попередниками Т-лімфоцитів та неоднорідними за фенотипом CD3⁺-клітинами. Серед останніх є зрілі CD4⁺- та CD8⁺-клітини – мігранти з крові, однак переважають CD3⁺CD4⁻CD8⁻-клітини, які експресують рецептор $\alpha\beta$ -типу (рідше $\gamma\delta$ -типу), і принаймні частина з них, як вважають, утворилася локально, не мігруючи в тимус.

Фабрицієва сумка – лімфоепітеліальний орган, який є лише у птахів. Вона з'являється на 10-й день розвитку як дивертикул клоаки. Розвивається з епітелію кишок, розміщена в каудальній частині їх і сполучається з клоакою (рис. 8).

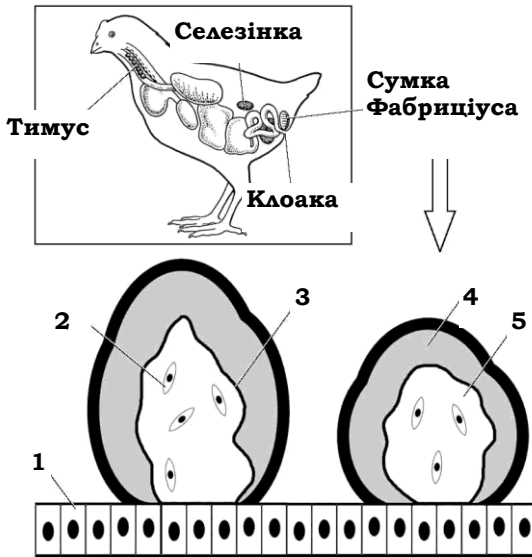


Рис. 8. Локалізація і будова сумки Фабриціуса у птахів:

1 – циліндричний епітелій; 2 – епітеліальна клітина; 3 – основна мембрана; 4 – кірковий шар; 5 – мозкова речовина

Просвіт сумки вистелений циліндричним епітелієм. За структурною організацією сумка подібна до тимуса. У сумці, як і в тимусі, є кіркова (поділена на частки) і медулярна зони, однак у сумці ці зони відо-

кремлені основною мембраною. У корі містяться щільні скупчення малих лімфоцитів, а в мозковій частині – лімфобласти, плазматичні клітини, макрофаги, гранулоцити, ретикулярні клітини.

У сумці відбувається В-лімфопоез і накопичуються В-лімфоцити та плазматичні клітини. Видалення органа відразу після народження зумовлює дефіцит В-клітин, що циркулюють, і пригнічує гуморальний імунітет. Однак уявлення про те, що сумка є повним В-клітинним аналогом тимуса, які сформувалися у 60-х роках ХХ ст., на сьогодні не підтвердилися. На відміну від тимуса сумка містить фолікули, а утворені в них В-лімфоцити, як було показано, спочатку мігрують до тимуса, а потім заселяють периферичні лімфоїдні органи. Можливо, сумка суміщає функції центрального і периферичного органів.

Сумка, як і тимус, продукує пептидні речовини, очевидно, гормональної природи і зазнає фізіологічної інволюції (починаючи з 4-місячного віку курчат) під впливом стероїдів.

1.2.2. Вторинні лімфоїдні органи і тканини

Вторинні лімфоїдні органи забезпечують розвиток імунних реакцій проти антигенів, з якими стикається організм упродовж життя. Лімфоцити, що мігрують із центральних лімфоїдних органів у периферичні, предетерміновані до виконання певних функцій, однак здатності виконувати ці функції вони набувають на периферії після контакту з відповідним антигеном. У периферичних органах лімфоцити розпізнають антигени, взаємодіють із допоміжними клітинами, активуються, проліферують, перетворюються на ефекторні клітини і здійснюють клітинні та гуморальні імунні реакції, забезпечуючи елімінацію антигенів. Кожний периферичний орган здійснює контроль на певній територіальній ділянці тіла залежно від шляху надходження антигену в організм: лімфатичні вузли є бар'єром на лімфатичних шляхах, селезінка – на кровоносних шляхах, а лімфоїдна тканина слизових оболонок та шкіри – безпосередньо під поверхневими покривами. Периферичні лімфоїдні органи об'єднані лімфатичними й кровоносними судинами в єдину систему, що зумовлює циркуляцію через них лімфоцитів і забезпечує в разі потреби можливість координування дії різних органів для ефективнішої роботи з елімінації антигенів.

1.2.2.1. Інкапсульовані вторинні лімфоїдні органи

Лімфатичні вузли – це різних розмірів скупчення лімфоїдної тканини губчастої структури по ходу лімфатичних судин у місцях їх злиття. Вони поширені по всьому організму і сполучаються між собою та іншими лімфоїдними органами за допомогою лімфатичних судин, утворюючи лімфатичну систему. У певних пунктах системи, стратегічно важливих для організації захисту (у шийній, паховій і паховій ділянках, середостінній черевній порожнині), лімфовузли зібрані у вигляді конгломератів. У лімфатичних вузлах здійснюються затри-

мання й елімінація антигенів із тканинної рідини та лімфи на шляхах протікання її від периферії до грудної протоки. При цьому розміщені поверхнево підшкірні лімфовузли реагують на антигени, що проникають через шкіру, а локалізовані глибоко в тканинах (вісцеральні) – на антигени, що проникають крізь слизові оболонки.

У людини й приматів лімфовузлів значно більше, ніж у інших видів тварин. У людини налічується 500–1000 лімфовузлів діаметром від 2 до 8 мм. За наявності інфекції та злоякісних пухлин розміри лімфовузлів збільшуються, вони пальпуються.

Лімфатичні вузли мають округлу або бобоподібну форму із заглибленням для входу та виходу кровоносних судин, яке називають воротами. Зовні вузол вкритий сполучнотканинною капсулою, від якої в глиб органа відходять перетинки – трабекули. У лімфовузлі розрізняють три ділянки: зовнішню, кіркову, або кортикальну (кортекс), внутрішню, або центральну, мозкову (медулу) і розміщену між ними паракортикальну (рис. 9).

Кіркова ділянка – це так звана тимуснезалежна зона, або В-зона. У ній містяться переважно В-лімфоцити, що мігрували з кісткового мозку. Вони групуються у вигляді скупчень округлої форми, які називають *фолікулами*. Розрізняють первинні фолікули, які не мають *зародкових центрів* (центрів розмноження), та вторинні, в яких вони є. Первинні фолікули формуються природно в процесі гістогенезу і містять близько 10^3 В-лімфоцитів (наївних) у стані спокою, які щільно укладені навколо фолікулярних дендритних клітин (ФДК).

Вторинні фолікули утворюються в процесі розвитку імунної відповіді після потрапляння в лімфовузол антигену. Активовані антигеном і Т-хелпером (у тимусзалежній зоні) В-лімфоцити проникають у первинні фолікули, де проліферують і утворюють центри розмноження. Внаслідок цього первинний фолікул стає вторинним. Вторинні фолікули є місцем утворення В-клітин пам'яті та клітин-антитілопродуцентів. У них містяться В-клітини на різних стадіях розвитку – центробласти, центроцити, плазмоцити; ФДК, що несуть антиген і рецептор CD23 і перевіряють центроцити на наявність високоафінних антигенрозпізнавальних рецепторів, спрямовуючи їх диференціювання в плазмоцити; незначна кількість хелперних CD4Т-клітин, які, очевидно, взаємодіють із центроцитами через CD40L і сприяють перетворенню їх на клітини пам'яті; макрофаги, що поглинають апоптичні центроцити.

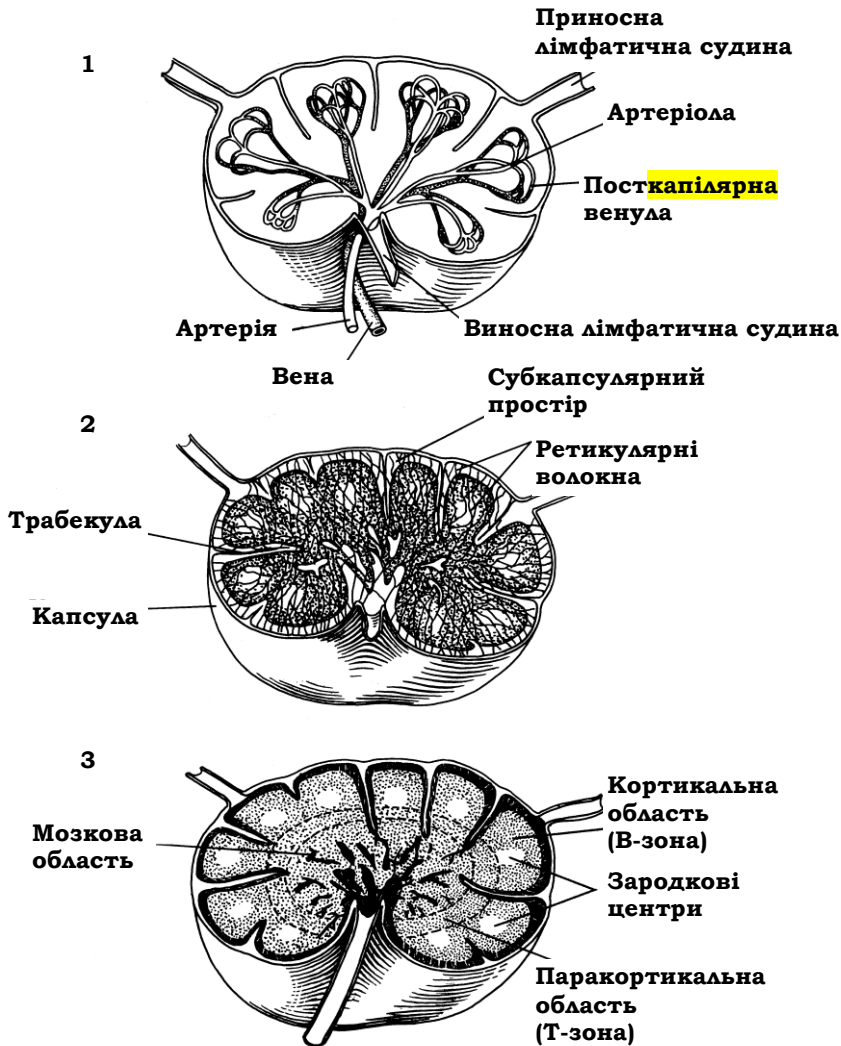


Рис. 9. Загальна схема будови лімфатичного вузла: 1 – схема кровопостачання; 2 – загальна морфологічна будова; 3 – основні структурно-функціональні ділянки

Зародковий центр оточений мантиєю з концентрично розміщених В-лімфоцитів, на яких експресуються поверхневі IgM та IgD. Мантия часто має потовщення, яке називають короною. Бластні клітини, що активно проліферують у центрах розмноження, забарвлюються слабкіше, тому в гістологічних препаратах центральна частина вторинного фолікула світліша. У міжфолікулярному просторі містяться як В-, так і Т-лімфоцити й макрофаги. *Паракортикальна ділянка* – це тимусзалежна зона, або Т-зона. У ній містяться тільки Т-лімфоцити. Після неонатальної тимектомії з неї зникають лімфоцити і в ній спостеріга-

ються атрофічні зміни. У людей із природженими вадами Т-системи, наприклад при синдромі Ді Джорджі, в паракортикальній зоні міститься значно менше лімфоцитів. У разі індукції імунної відповіді локальним введенням (у шкіру або слизову оболонку) тимусзалежного антигену в паракортикальній ділянці регіонарного лімфовузла (що дренує місце ін'єкції) відбувається активна проліферація Т-клітин і з'являються Т-лімфобласти.

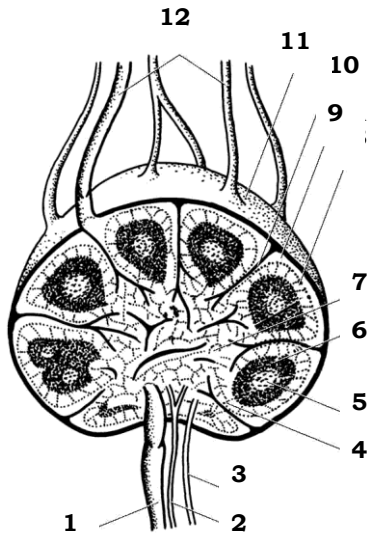


Рис. 10. Загальна схема будови лімфатичного вузла: 1 – еферентні лімфатичні судини; 2 – артерія; 3 – вена; 4 – пара кортикальна ділянка; 5 – зародковий центр; 6 – фолікула; 7 – мозковий шар; 8 – кірковий шар; 9 – крайовий синус; 10 – трабекула; 11 – капсула; 12 – лімфатичні судини

У паракортикальній зоні міститься багато ІДК, що є зрілими формами клітин Лангерганса або ДК, які мігрували зі шкірних покривів чи слизових оболонок у регіонарний лімфовузол разом із захопленим антигеном. ІДК експресують значну кількість молекул МНС класу II і здійснюють презентацію тимусзалежних антигенів Т-лімфоцитам.

Мозкова ділянка складається з утворених ретикуліновими волокнами м'якушевих тяжів, що відходять від кортексу і містять Т- і В-лімфоцити (з переважанням останніх), плазматичні клітини та макрофаги. М'якушеві тяжі розмежовують лімфатичні мозкові синуси, які забезпечують транспортування в орган лімфи та лімфоцитів і антигенів, що містяться в ній. Лімфа з лімфоцитами та антигенами надходить із міжклітинного простору тканини, що оточує орган, у лімфовузол через аферентні (приносні) лімфатичні судини і виливається в розміщений безпосередньо під капсулою крайовий синус. Із крайового синуса лімфа потрапляє в проміжні синуси, які пронизують кіркову (кортикальні синуси) та мозкову (медулярні синуси) речовини по

всій товщі органа, і збирається в еферентну (виносну) лімфатичну судину. У процесі протікання лімфи розміщені вздовж синусів макрофаги вилучають із неї корпускулярні (переважно мікробні) антигени і переносять їх у власне лімфоїдну тканину лімфовузла. Антигени (розчинні) адсорбуються також відростками ретикулярних клітин, ФДК, що створює умови для контакту антигену з антигенспецифічними лімфоцитами.

Еферентна лімфатична судина виходить із лімфовузла через ворота і впадає в грудну протоку. Кровоносні судини також проходять у лімфатичні вузли і виходять із них через ворота. Артерія по ходу трабекул розгалужується на артеріоли, які досягають кіркової речовини, де утворюють капілярну сітку. Остання переходить у венули, а потім у вену, яка виходить через ворота (рис. 10). Лімфоцити проникають із крові в тканину лімфовузла через клітини високого ендотелію посткапілярних венул. Значна кількість синусів і судин у лімфатичному вузлі та їхня губчаста будова створюють умови для сповільнення течії лімфи і забезпечують можливість контакту чужорідних часточок, що містяться в лімфі, з ретикулярними клітинами та макрофагами.

Основна функція лімфовузлів – елімінація з лімфи антигенів, передусім мікробів, на шляху її течії з периферії до грудної протоки. Вони забезпечують взаємодію антигенів, що потрапляють через аферентні лімфатичні судини, з антигенспецифічними лімфоцитами, які мігрують із крові. Завдяки змінам, що відбуваються в лімфовузлах у ході імунної відповіді, створюються умови для відбору із загальної маси лімфоїдних клітин антигенспецифічних лімфоцитів різних субпопуляцій і для їх взаємодії між собою та з локалізованими тут допоміжними клітинами (див. розд. 11).

Найбагатші на лімфатичні судини шкіра та слизові оболонки. У разі ушкодження цих бар'єрних покривів мікроби, що перебувають на їхній поверхні, проникають у лімфатичні судини і течією лімфи доставляються в лімфатичні вузли, які є своєрідними біологічними фільтрами для збудників, що переносяться з лімфою. Лімфатичні вузли — не лише пасивні фільтри, вони активно елімінують мікробні клітини. Проте слід зазначити, що бар'єрно-захисна функція лімфовузлів порушується в разі високого тиску в лімфатичних судинах і міграції з них у кров фагоцитів із поглиненими мікробами. Відносно деяких мікроорганізмів (вірус вісповакцини) лімфатичні вузли не мають бар'єрно-захисної функції. Більше того, вірус вісповакцини може навіть розмножуватися в них, а в деяких випадках (бруцельоз, туберкульоз) у лімфовузлах можуть виникати осередки латентної інфекції — лімфаденіти.

У лімфатичних вузлах відбувається розвиток як клітинної, так і гуморальної імунної відповіді. Однак у зв'язку з особливостями мікроочередення, що сприяє диференціюванню CD4T-клітин у напрямі Th1, лімфовузли більше зорієнтовані для розвитку клітинної імунної відпо-

віді. Про це свідчить переважання в них Т-лімфоцитів, частка яких становить 55–65 % (В-лімфоцитів – близько 30 %) загальної кількості лімфоцитів в органі.

Лімфатичні вузли відіграють важливу роль у реакціях трансплантаційного імунітету й гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). В них утворюються ефекторні Т-клітини, що опосередковують реакції ГСТ і відіграють важливу роль у відторгненні трансплантатів. Видалення або опромінення регіонарних лімфовузлів подовжує термін життя алотрансплантата. Введення клітин регіонарних лімфатичних вузлів від тварин, сенсibilізованих певним антигеном, створює в інтактних тварин-реципієнтів ГСТ до цього антигену.

Питома вага лімфатичних вузлів у загальній продукції антитіл значно коливається залежно від способу проникнення в організм антигену, його дози, кратності надходження. Після одноразового підшкірного введення незначних доз антигену основна маса антитіл утворюється в регіонарному лімфовузі.

Перебудова імунної реактивності у віддалених лімфатичних вузлах під час первинної імунної відповіді виражена значно слабкіше, ніж у регіонарних, але різко зростає після повторної імунізації. Така генералізація імунної відповіді після первинного контакту з антигеном має велике значення для забезпечення високої ефективності імунного захисту від мікробів у разі проникнення їх через інші ворота інфекції.

Селезінка – найбільший вторинний лімфоїдний орган. Вона розміщена в лівій верхній частині черевної порожнини. Маса селезінки дорослої людини становить 180–250 г.

В ембріогенезі селезінка функціонує як "змішаний" лімфоміелоїдний орган, у якому відбуваються процеси лімфо-, еритро- і мієлопоезу. Лімфопоез у селезінці плода людини реєструється, починаючи з 11-го тижня ембріонального розвитку, тобто пізніше, ніж у тимусі й кістковому мозку. У постнатальний період у людини та багатьох ссавців осередки еритро- й мієлопоезу в селезінці поступово загасають і вона починає функціонувати виключно як лімфоїдний орган. У деяких тварин, зокрема гризунів (мишей, щурів), вони зберігаються впродовж усього життя.

Зовні селезінка вкрита сполучнотканинною капсулою. Від капсули всередину органа відходять пучки колагенових волокон, утворюючи численні перетинки – трабекули, які несуть судини. Разом із ретикулярною стромою трабекули утворюють структурний каркас для клітин різних типів.

Паренхіма селезінки складається з білої та червоної пульпи (рис. 11). Біла пульпа представлена лімфоїдною тканиною, яка у вигляді скупчень лімфоцитів утворює навколо центральних (посттрабекулярних) артеріол та їхніх відгалужень періартеріолярні лімфоїдні муфти (ПАЛМ) із Т- та В-клітинними ділянками.

Ділянка, що безпосередньо оточує артеріолу, є тимусзалежною (Т-

зона) і містить Т-лімфоцити (а також ІДК). У деяких ділянках по периферії ПАЛМ містяться первинні й вторинні фолікули, які є основним місцем продукування В-лімфоцитів і утворюють тимуснезалежну зону. Центри розмноження у вторинних фолікулах оточені мантією і містять, крім В-лімфоцитів, ФДК та макрофаги. Над мантією розміщена крайова (маргінальна) зона, яка є межею між білою та червоною пульпами. Крайова зона заповнена клітинами різних типів: В-лімфоцитами, макрофагами, ДК, НК-клітинами. Тут містяться спеціалізовані клітини, що відповідають на тимуснезалежні (наприклад, поліцукричні) антигени: макрофаги, які утримують антигени на своїй поверхні і презентують їх В-клітинам, і В-лімфоцити субпопуляції В1, які синтезують антитіла проти цих антигенів.

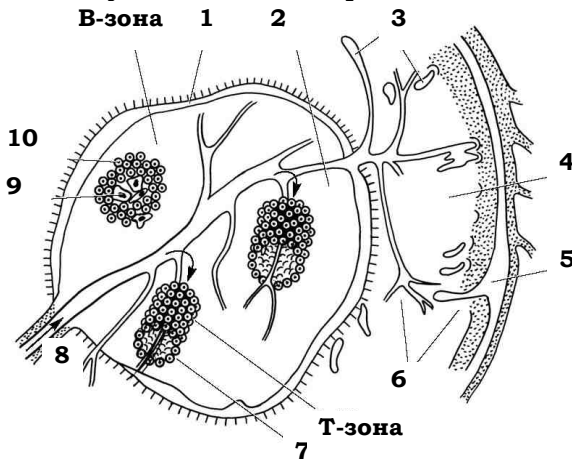


Рис. 11. Структурна організація селезінки: 1 – крайовий синус; 2 – лімфоцитарні поля; 3 – синусоїди; 4 – червона пульпа; 5 – трабекулярна вена; 6 – селезінкові тяжі; 7 – періартеріолярна лімфоїдна муфта; 8 – трабекулярна артерія; 9 – зародковий центр; 10 – мантійна зона

Червона пульпа пронизана розширеними венозними судинами-синусоїдами, між якими розміщені тяжі губчастої тканини. У селезінкових тяжах у петлях ретикулярної сітки містяться клітини різних типів: осілі макрофаги, циркулюючі клітини крові – еритроцити, тромбоцити, гранулоцити, лімфоцити, а також численні плазматичні клітини, які мігрували сюди із зародкових центрів. Серед лімфоїдних клітин наявні Т- і В-лімфоцити, а також О-клітини (не мають маркерів В- і Т-лімфоцитів), значну частину яких становлять натуральні кілери. Переважають у червоній пульпі еритроцити, що й визначає колір органа.

Лімфоцити з циркуляції потрапляють у селезінку і виходять із неї через кровоносні судини (аферентних та еферентних лімфатичних судин у селезінці немає). *Артерія проникає в селезінку через ворота, і її гілки розгалужуються трабекулами у вигляді дрібних артерій та центральних (посттрабекулярних) артеріол, які переходять у паре-*

нхиму. Оточені ПААМ центральні артеріоли відгалужуються, утворюючи сітку термінальних капілярів. Частина з них закінчується в білій пульпі, більшість – у крайовій зоні, деякі – в червоній пульпі.

Особливості будови кровоносної системи селезінки забезпечують надходження лімфоїдних клітин у різні зони органа, переміщення їх з однієї зони в іншу, депонування клітин крові та *гемокатерез* - деструкцію "віджилих" еритроцитів і тромбоцитів. У крайовій зоні відбувається активне переміщення клітин: В-клітини та інші лімфоцити проникають у періартеріолярні муфти, а плазматичні клітини з центрів розмноження – у червону пульпу.

Із капілярів, що вільно відкриваються в червоній пульпі, кров із форменими елементами виливається безпосередньо в тяжі, де мертві, старі та ушкоджені еритроцити й тромбоцити фагоцитуються макрофагами, а незруйновані клітини крізь щілини між ендотеліоцитами проникають у венозні синусоїди. Із синусоїдів кров через пульпарні й трабекулярні вени збирається в селезінкову вену, звідки повертається в циркуляцію. Селезінка розміщена на гематогенних шляхах поширення антигенів, і основна її імунна функція – елімінація антигенів із крові. У селезінці існують оптимальні умови для розвитку гуморальної імунної відповіді. Про орієнтацію селезінки на розвиток імунної відповіді переважно гуморального типу свідчить також клітинний склад лімфоцитів: у селезінці В-лімфоцитів значно більше (40–50 %), ніж Т-лімфоцитів (25–35 %), а серед останніх хелперні CD4Т-клітини переважають (20–25 %) над CD8Т-клітинами (10–12 %). Інтенсивність імунної відповіді селезінки залежить від характеру антигену й шляху потрапляння його в організм. Селезінка значною мірою залучається в імунну відповідь при внутрішньовенному введенні антигену.

У спадково безселезінкових інбредних мишей знижена кількість В-лімфоцитів і пригнічена первинна й меншою мірою вторинна гуморальна імунна відповідь. Спленектомія в людей і тварин супроводжується посиленням клітинного на фоні зниження гуморального імунітету. З функцією селезінки пов'язані також фактори природного видового імунітету. Після видалення селезінки людина стає сприйнятливою до піроплазмозу тварин, а шимпанзе – до малярії.

1.2.2.2. Лімфоїдна тканина слизових оболонок

Лімфоїдна тканина слизових оболонок складається з двох компонентів: окремих лімфоїдних клітин, що дифузно інфільтрують стінки травного каналу, бронхолегеневого та сечостатевого шляхів і локалізованих у них структурованих лімфоїдних утворів. Останні зазвичай і позначають як асоційовану зі слизовими оболонками лімфоїдну тканину – MALT (від англ. *mucosa associated lymphoid tissue*).

Структуровані лімфоїдні утвори бувають конституційними, тобто формуються в процесі онтогенезу, як, наприклад, у кишках (див. далі), або ж утворюються (у вигляді фолікулоподібних структур) у пост-

натальному періоді в осередках активації клітин під впливом цитокінів у разі мікробної агресії чи надмірної (алергічної) реакції, як це спостерігається в дихальних і сечостатевої шляхах. Цікаво, що частота постнатального формування фолікулоподібних лімфоїдних структур істотно різниться в різних видів. Так, у бронхах вони виявляються у 100 % випадків у кролів і щурів, а у здорових котів повністю відсутні. У здорових людей такі структури виявляються з різною частотою залежно від віку: у бронхах осіб віком до 20 років – у 40 % випадків, а після 20 років – лише в окремих випадках; у верхніх дихальних шляхах ці показники вищі і становлять 80 і 56 % відповідно.

Лімфоїдна тканина слизових оболонок, функціонально поєднана з локалізованими в них антигенпрезентувальними (переважно дендритними) та епітеліальними клітинами, є величезним за об'ємом відділом імунної системи, який займає площу 400 м² і становить більше половини лімфоїдної тканини організму. Ця тканина формує досить міцний бар'єр, який захищає організм від чужорідних, передусім інфекційних, агентів, що потрапляють крізь слизові оболонки.

У кожному відділі лімфоїдної тканини слизових оболонок умовно виділяють індуктивні та ефекторні ділянки залежно від участі їх у процесі реалізації імунної відповіді. До індуктивних ділянок відносять структуровані лімфоїдні утвори (конституційні та індуковані), до ефекторних – власну пластинку та епітеліальний шар із локалізованими в них лімфоцитами. В індуктивних ділянках відбуваються процеси перероблення, презентації та розпізнавання антигену і праймування антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів, в ефекторних ділянках – здійснення ефекторних функцій: синтез антитіл В-лімфоцитами, продукування цитокінів Т-лімфоцитами, природними кілерами та макрофагами.

Оскільки ініціювання імунної відповіді, розвиток ефекторних механізмів і реалізація створюваного імунітету відбуваються безпосередньо у слизових оболонках, лімфоїдна тканина слизових разом із локалізованими в них імунологічно значущими клітинами різних типів є відносно самостійним відділом імунної системи. Вона забезпечує захист власне слизових оболонок, тобто створення місцевого імунітету. Головним імунним механізмом для захисту слизових оболонок є продукування В-лімфоцитами антигенспецифічних секреторних IgA (sIgA). sIgA-Антитіла в нормі визначаються в досить високих концентраціях тільки в секретах слизових оболонок. Локалізуючись на поверхні слизових оболонок, sIgA реалізують захисну дію блокуванням першого етапу взаємодії патогенів із клітинами макроорганізму (епітеліальними клітинами) – адгезію (прилипання) їх до епітелію. При цьому протективний ефект sIgA не пов'язаний із розвитком запальних реакцій, що значною мірою зумовлено відсутністю в антитіл цього ізотипу здатності активувати систему комплементу. Здатність синтезувати sIgA є основною характерною ознакою всіх структурованих

утворів лімфоїдної тканини слизових оболонок, у зв'язку з чим її ще називають *секреторною імунною системою*.

З усіх відділів лімфоїдної тканини слизових оболонок найбільш вивченим є шлунково-кишковий, на прикладі якого ми в основному і розглянемо цей компартмент імунної системи. Асоційована зі шлунком і кишками лімфоїдна тканина (GALT – від англ. *gut associated lymphoid tissue*) зазнає постійного впливу величезної кількості мікробних і харчових антигенів (алергенів), що позначається на принципах її організації та функціонування.

Лімфоїдні структури слизових оболонок. У слизовій травного каналу до структурованих лімфоїдних утворів, що виконують функцію індуктивних ділянок у процесі розвитку імунної відповіді, належать такі організовані формування лімфоїдної тканини, як пейерові бляшки (групові лімфоїдні фолікули), мигдалики, конгломерати фолікулів у червоподібному відростку (апендиксі), а також окремі фолікули, локалізовані безпосередньо у слизовій оболонці. До GALT відносять також мезентеріальні лімфатичні вузли.

Групові лімфоїдні фолікули. Під епітелієм слизової оболонки кишок, а також гортані, бронхів, сечостатевого органу містяться утвори лімфоїдної тканини у вигляді поодиноких фолікулів або їх скупчень. Найбільша кількість скупчень фолікулів виявляється в тонкій кишці. Їх називають *груповими лімфоїдними фолікулами*, або *пейеровими бляшками*.

У ділянці локалізації "бляшки" слизова оболонка утворює куполоподібний виступ. Групові лімфоїдні фолікули, як і будь-які інші лімфоїдні утвори, мають В- і Т-клітинну зони (рис. 12). В-Зона представлена скупченням фолікулів (зазвичай вторинних, з великими центрами розмноження), які заселені В-лімфоцитами і розміщені в глибині слизової оболонки. Т-Зона займає міжфолікулярний простір, де містяться венули з високим ендотелієм, і поширюється глибше під фолікули, де проходить артерія. Крім Т-лімфоцитів, які домінують у цій зоні, тут містяться ІДК. У зоні купола між епітелієм і фолікулами в безпосередньому контакті з епітеліальними клітинами містяться Т- і В-лімфоцити зі значним переважанням останніх. Більшість В-лімфоцитів становлять клітини пам'яті. Зрідка тут трапляються плазматичні клітини.

Серед В-лімфоцитів, що заселяють групові лімфоїдні фолікули, більшість несе на своїй поверхні IgA. Серед Т-лімфоцитів кількісно преобладають функціонально зрілі $\alpha\beta$ Т-клітини (95 %), більша частина яких експресує маркер CD4 і вдвічі менша – маркер CD8.

У пейерових бляшках відбувається праймування наївних Т- і В-лімфоцитів – активація та проліферація, а також програмування шляхів їх подальшого диференціювання (CD4-клітини у Th2, а В-клітин – у IgA-продуценти) для забезпечення розвитку в слизовій обо-

лонці відповіді з переважанням утворення IgA. Праймування лімфоцитів забезпечується епітелієм, що вистилає слизову оболонку в ділянці купола, безпосередньо над самим фолікулом (асоційований із фолікулами епітелій), і містить унікальні мікроскладчасті клітини – М-клітини, які ще називають фолікулоасоційованими клітинами. Від поверхні М-клітин у просвіт кишки відходять невеликі відростки, які формують численні мікроскладки. У протилежній до просвіту (базолатеральній) ділянці М-клітин є кишень, утворені глибокими інвагінаціями плазматичної мембрани. В них містяться Т- і В-лімфоцити, дендритні клітини та макрофаги.

М-Клітини виконують спеціалізовану функцію – транспортування розчинних і корпускулярних (мікробних клітин) антигенів із просвіту кишки всередину лімфоїдного фолікула. Захоплений М-клітиною внаслідок ендцитозу або фагоцитозу антиген транспортується за допомогою везикули в кишень, де він

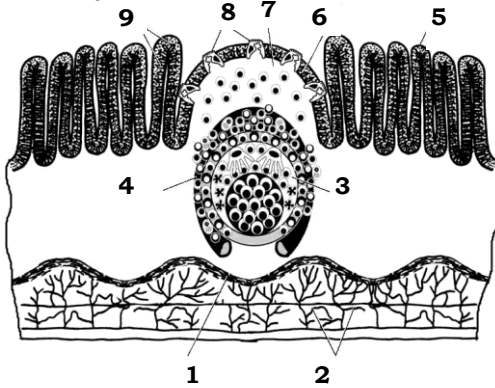


Рис. 12. Будова пейєрової бляшки: 1 – м'язовий шар слизової оболонки; 2 – лімфатичні судини; 3 – центр розмноження; 4 – фолікул; 5 – кишкова ворсинка; 6 – епітелій, асоційований із фолікулом; 7 – купол; 8 – М-клітина; 9 – крипти Ліберкюна

представляється (ДК, макрофагами, В-лімфоцитами) Т-клітинам, а звідти – в субепітеліальну лімфоїдну тканину, де індукує місцеву імунну відповідь з утворенням антитіл ізотипу А.

Відомо, що М-клітини можуть самі представляти антигени. Крім того, вони секретують цитокіни (секреція їх посилюється після активації клітин), за допомогою яких залучають Т- і В-лімфоцити, ДК, а в умовах патології ще й запальні клітини (нейтрофіли, еозинофіли). Здатність виконувати ці імунні функції властива також М-клітинам, що локалізовані в слизових оболонках дихальної, сечостатевої систем, очей. М-Клітини різної локалізації несуть рецептор типу I для лектину молюска європейського (*Ulex europeus*) – UEAI, що є їх спільною фенотиповою ознакою. Слід зазначити, що деякі інфекційні агенти можуть тривало приживатися і розмножуватися в М-

клітинах, спричинюючи їх загибель, що призводить до утворення некротичних виразок в епітелії.

Червоподібний відросток. У людини червоподібний відросток (5–7 см завдовжки і близько 1 см завтовшки) є придатком сліпої кишки. У слизовій оболонці відростка міститься значна кількість лімфоцитів. В осіб молодого віку лімфоцити утворюють великі фолікули, які у вигляді майже щільного конгломерату оточують просвіт відростка. Із слизової оболонки вони часто занурюються в підслизову основу. В епітеліальному шарі слизової оболонки відростка в ділянці локалізації фолікулів містяться М-клітини, які поглинають антигени. З віком у відростку, як і в інших лімфоїдних органах, відбувається атрофія лімфоїдної тканини з практично повним зникненням фолікулів.

Показано, що в нормальних кролів між лімфоїдними клітинами і в ретикулярних клітинах червоподібного відростка постійно виявляються бактерії. При цьому запальна реакція не розвивається. Після радіоактивного опромінення відростка в його тканині не виявляються лімфоцити і зникають бактерії. Останні з'являються знову після відновлення лімфопоезу. Імовірно, мікроби, що містяться в тканині червоподібного відростка, сприяють створенню толерантності до мікрофлори кишок і формуванню клонів антигенспецифічних лімфоцитів відносно умовно-патогенних видів, що входять до її складу.

Піднебінні мигдалики. У людини піднебінні мигдалики розміщені між піднебінними дужками біля входу в порожнину глотки і разом із глотковими (аденоїдами) та язиковими мигдаликами утворюють кільце Пирогова – Вальдейєра. Зовні вони вкриті капсулою, а оральна поверхня їх – слизовою оболонкою. Кровоносні судини проникають у товщу мигдаликів сполучнотканинними перетинками, які починаються від капсули і є "остовом" мигдаликів. Слизова оболонка формує в паренхімі мигдаликів крипти (від 1 до 20) – складні деревоподібні розгалуження площею близько 300 см² (з третинними й четвертинними криптами) (рис. 13).

Лімфоїдна тканина в піднебінних мигдаликах розміщена між слизовою оболонкою і сполучнотканинним шаром і містить первинні та вторинні фолікули.

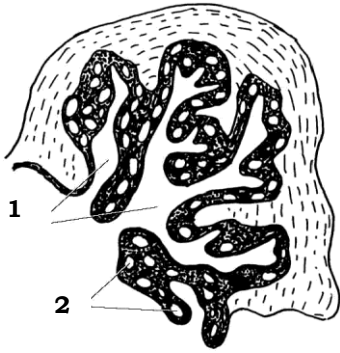


Рис. 13. Будова піднебінних мигдаликів: 1 – крипти; 2 – лімфоїдні фолікули

Фолікули розміщені здебільшого вздовж крипт по ходу сполучної ретикулярної тканини. Вони побудовані за таким самим принципом, що й в інших лімфоїдних органах, і містять переважно В-лімфоцити. Між фолікулами розміщені Т-клітинні зони, через які проходять венули з високим ендотелієм. У мигдаликах В-лімфоцити кількісно переважають над Т-лімфоцитами, а частка В-клітин із мембранним IgA-рецептором у них вища, ніж у селезінці.

Анатомічною одиницею мигдаликів є криптолімфон, який складається з: просвіту крипти, ділянки епітелію над вторинним фолікулом, де лімфоцити асоційовані з епітеліальними клітинами лімфоретикулярної тканини, розміщеної між криптою і вторинним фолікулом, власне вторинного фолікула, кровоносних і лімфатичних судин та нервових елементів у цій ділянці. Криптолімфон містить значно більше кровоносних капілярів, ніж інші ділянки піднебінних мигдаликів, що, очевидно, пов'язано зі специфікою його фізіологічної ролі (рис. 14). Піднебінні мигдалики не мають аферентних лімфатичних судин.

Міграція лімфоцитів піднебінних мигдаликів під епітелій крипт у дистальних ділянках спостерігається вже в 4–5-місячного плоду людини. Це явище, яке називають *ретикюляцією епітелію*, більш виражене в глибині крипт і на ділянках, розміщених над поверхнею вторинних фолікулів. Причину й біологічну доцільність цього процесу не з'ясовано. Очевидно, це явище не пов'язане з інфекцією. У підепітеліальних ділянках є значна кількість посткапілярних венул, з яких лімфоцити мігрують у тканини, де після контактування з мікробними антигенами вони активуються.

Ділянки ретикуляції епітелію піднебінних мигдаликів – спеціальні структури, що мають у своєму складі внутрішньоепітеліальні ходи, вистелені зсередини епітеліальними клітинами та макрофагами з поглинутими мікробними клітинами (на різних етапах перетравлювання). Ходи вкриті з боку крипт подушечкоподібними клітинами, сполученими з епітелієм. Ці клітини можуть зміщуватися, відкрива-

ючи вхід, крізь який мікроби та різні часточки можуть потрапляти з крипт у ходи. Протилежні кінці ходів відкриваються в підепітеліальну паренхіму.

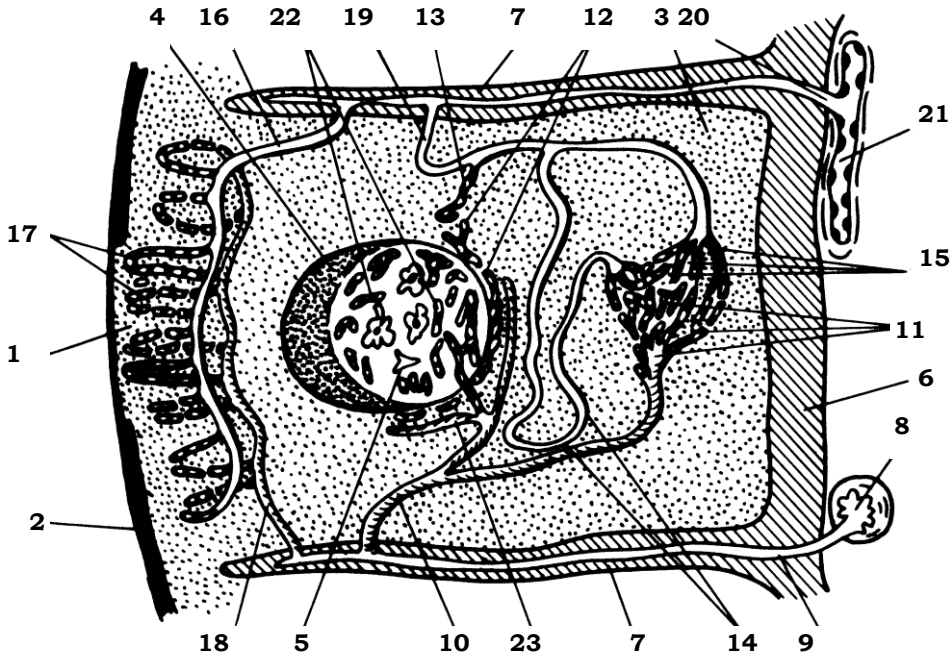


Рис. 14. Схема кровопостачання анатомічної одиниці піднебінних мигдаликів – криптолімфона: 1 – епітелій крипт; 2 – лімфоїдні та епітеліальні клітини; 3 – інтраепітеліальні судини; 4 – мантия вторинного фолікула; 5 – субепітеліальна артерія паренхіми; 6 – артеріоли інтрамедулярної сітки капілярів; 7 – вена паренхіми; 8 – перинодулярна посткапілярна вена; 9 – дрібні перетинки; 10 – перинодулярні сплетення вен; 11 – екстремедулярна лімфоїдна тканина; 12 – вена капсули; 13 – вена мигдалика; 14, 15 – артеріоли капілярної сітки; 16 – капсула; 17 – артерія мигдалика; 18 – артерія капсули; 19 – H-подібні артеріовенозні анастомози; 20 – перинодулярна артерія паренхіми; 21 – артерія паренхіми; 22 – світлий центр вторинного фолікула; 23 – субепітеліальна посткапілярна вена

Після досягнення статевої зрілості відбувається поступова інволюція мигдаликів. В осіб віком понад 60 років у мигдаликах зменшується глибина і кількість крипт та вторинних фолікулів, а також кількість і міграція лімфоцитів у просвіт крипт. Проте існує думка, що піднебінні мигдалики зберігають свою функціональну активність упродовж усього життя. Вважають, що вони захищають верхні дихальні шляхи від інфекції, беруть участь у формуванні мікробного ценозу порожнини рота й носової частини глотки.

Лімфоїдні клітини слизових оболонок. У слизових оболонках різ-

них органів міститься значна кількість лімфоїдних клітин, які локалізуються в сполучній тканині власної пластинки (*Lamina propria*) та в епітеліальному шарі.

У власній пластинці кишок виявляються Т- і В-лімфоцити, НК-клітини, ДК, макрофаги, еозинофіли. Трапляються також тканинні базофіли, яких особливо багато в підслизовому шарі. Домінують у клітинному складі лімфоїдні клітини, серед яких Т-лімфоцити чисельно переважають над В-лімфоцитами. Т-Клітини (40–60 % клітинного складу) за фенотиповими ознаками (частотою експресії рецепторів $\alpha\beta$ -і $\gamma\delta$ -типу та маркерів CD4 і CD8) майже не відрізняються від Т-лімфоцитів периферичної крові і становлять частину рециркулюючого пулу. Більшість Т-клітин експресують рецептор $\alpha\beta$ -типу (понад 90 %) і лише незначна частина (< 10 %) – рецептор $\gamma\delta$ -типу. Кількість CD4Т-клітин (60 %) значно перевищує кількість CD8Т-клітин (25–30 %). Частка В-лімфоцитів також значна: може досягати 20–40 % клітинного складу. Характерно, що, починаючи з дворічного віку, в людини у власній пластинці зосереджуються В-лімфоцити й плазматичні клітини, що експресують переважно IgA (близько 80 % загальної кількості антитілопродуцентів). Можливо, це пов'язано зі стимулювальним впливом мікрофлори, яка заселяє слизові оболонки, оскільки в безмікробних тварин (гнотобіонтів) така вибірковість не спостерігається. Характерною особливістю популяції В-лімфоцитів *Lamina propria* є кількісне переважання в її складі CD5⁺V1-клітин над CD5⁻В-клітинами. V1-Клітини синтезують здебільшого низькоафінні антитіла IgM та IgA.

У межах епітеліального шару лімфоцити локалізуються між епітеліальними клітинами (ближче до базальної мембрани), їх називають внутрішньоепітеліальними лімфоцитами (ВЕЛ). ВЕЛ представлені майже виключно Т-лімфоцитами (ВЕЛ-Т), 80–90 % ВЕЛ експресують маркер CD3. Більшість ВЕЛ-Т несуть на поверхні поліпептид HML (від англ. *human mucosal lymphocyte antigen* – антиген-1 лімфоцитів слизових оболонок), який є представником родини α -ланцюгів інтегринів. Сполучаючись із $\beta 7$ -ланцюгом, він утворює інтегрин α HML-1- $\beta 7$. Експресія цього антигену свідчить про те, що ВЕЛ-Т є в активованому стані. Відомо, що Т-клітини периферичної крові у стані спокою не мають цього антигену, однак експресія його індукується після їх активації ФГА.

ВЕЛ-Т відрізняються від Т-клітин власної пластинки (та периферичної крові) переважанням CD8-клітин (75 %) над CD4-клітинами (7 %) та більшою часткою $\gamma\delta$ T.

У людини $\gamma\delta$ T становлять 10–40 % ВЕЛ-Т. У мишей на момент народження частка $\gamma\delta$ T досягає 80 %, а в дорослих – 30 % ВЕЛ-Т, тобто кількість їх неоднакова для різних відділів кишок і залежить від віку, лінії мишей, умов утримання. Більшість $\gamma\delta$ T на відміну від $\alpha\beta$ T не не-

суть субпопуляційних маркерів, частина (близько 30 %) експресують молекулу CD8, але у вигляді $\alpha\alpha$ -димера, а не $\alpha\beta$ -димера, як CD8 $\alpha\beta$ T. Вважають, що частина $\gamma\delta$ T диференціюється в кишках, при цьому більша частина їх експресують рецептор V γ 5 δ 4, інші – рецептор V γ 5 δ 1.

Більшість T-лімфоцитів, що локалізуються в епітеліальному шарі і власній пластинці слизових оболонок, несуть молекулу CD45R0 – маркер клітин пам'яті, що є ознакою того, що вони вже зустрічалися з антигеном, отже, не є наївними.

Крім лімфоїдних клітин, у слизових оболонках містяться також клітини нелімфоїдної природи, які беруть участь в імунних реакціях – виконують роль АПК. Це дендритні та власне епітеліальні клітини. Здатність презентувати антиген для T-лімфоцитів вони набувають після активації в осередку запалення під впливом цитокінів.

Ці два типи клітин різняться за особливостями презентації антигену T-лімфоцитам та їх стимуляції. ДК представляють антиген у комплексі з класичними молекулами МНС (див. розд. 7), епітеліальні клітини – як із класичними МНС, так і з некласичними молекулами – CD1d. У ДК роль костимулятора під час активації T-клітин виконує молекула CD80, в епітеліальних клітин, які не експресують CD80, – вірогідно асоційований із CD1d глікопротеїн gp180, який розпізнає на T-клітині молекулу CD8. Важливість цього шляху презентації антигену та активації T-клітин полягає в тому, що молекули CD1d можуть представляти не лише білкові, а й ліпідні та гліколіпідні антигени. Останні, як відомо, входять у великій кількості до складу клітинної стінки бактерій, роль яких, як причинних факторів кишкових інфекцій, досить значна.

Лімфоїдні клітини слизових оболонок, як розсіяні, так і локалізовані в лімфоїдних утворах, забезпечують створення місцевого імунітету. Внутрішньоепітеліальні лімфоцити, більшість яких несе субпопуляційний маркер T-лімфоцитів – молекулу CD8, виконують (після стимулювання) функцію імунного нагляду за епітелієм, що швидко проліферує, елімінуючи мутантні, інфіковані вірусами та деякими бактеріями, а також змінені під впливом токсичних чи інших факторів клітини. Цитотоксичну активність виявляють як $\alpha\beta$ T-, так і $\gamma\delta$ T-клітини з маркером CD8. До речі, CD8T-клітини обох типів містять на поверхні особливий білок BV55, характерний для всіх лімфоцитів із цитотоксичними функціями, включаючи НК-клітини. При цьому першими на інвазію інфекційних агентів в епітеліальні клітини реагують $\gamma\delta$ T, які розглядаються як "вартові" епітеліальних тканин. Розпізнаючи певні консервативні структури мікробних клітин (у комплексі з білками теплового шоку, які продукуються клітинами під впливом стресових чинників), $\gamma\delta$ T активуються, продукують цитокіни (ІНФ- γ , ФНП- α) і набувають здатності руйнувати як власне патогени, так і інфіковані ними, а також ті, що зазнали стресу (і як наслідок цього – функціона-

льно неповноцінні), епітеліальні клітини. Об'єктом розпізнавання $\gamma\delta T$ також можуть бути МНС I-подібні білки МІСА і МІСВ, що експресуються ентероцитами кишок під час стресу та епітеліальними пухлинними клітинами (у людей і різних видів тварин, але не в мишей). Отримано цікаві дані, що $\gamma\delta T$ здатні також стимулювати ріст епітеліальних клітин (шляхом продукування цитокінів) і сприяти відновленню суцільного пласта "продірявленої" ними самими епітеліальної вистілки.

Активовані $\gamma\delta T$ разом з іншими клітинами системи природного імунітету – гранулоцитами, моноцитами (які залучаються за допомогою цитокінів) першими вступають у боротьбу з патогенами, що проникають крізь слизові оболонки.

Згодом до захисту долучаються антигенспецифічні $\alpha\beta T$ із цитотоксичною (CD8) і хелперною (CD4) функціями та В-лімфоцити, які розвивають гуморальну імунну відповідь – продукують антитіла IgA. Слизові оболонки є основним місцем синтезу антитіл цього класу. Розвитку IgA-відповіді в слизових оболонках сприяють умови місцевого мікрооточення. Секретовані локалізованими в *Lamina propria* плазматичними клітинами IgA (в димерній формі у вигляді двох молекул, сполучених J-ланцюгом) транспортуються на поверхню слизових оболонок, де реалізують захисні функції (див. розд. 11).

Секреторні sIgA захищають слизові оболонки від патогенів, блокуючи сайти зв'язування їх з епітеліальними клітинами. Отже, sIgA виконують роль першої лінії специфічного захисту на шляху проникнення патогенних мікроорганізмів і мають велике значення для забезпечення несприйнятливості організму до інфекцій, що асоціюються зі слизовими оболонками. Дефіцит антитіл цього класу – найпоширеніша форма імунодефіциту в європеоїдів (1 : 700 осіб) – зумовлює зниження резистентності до інфекційних агентів, зокрема гноєтворних мікроорганізмів, особливо в тих випадках, коли він поєднується з дефіцитом певних субкласів IgG (IgG2, IgG4). У захисті слизових, вірогідно, можуть брати участь і антитіла класу М, оскільки сполучена І-ланцюгом пентамерна молекула IgM також може виноситись на поверхню епітелію.

Слід зазначити, що локалізовані в слизових оболонках, зокрема в пейєрових бляшках, дендритні та Т-хелперні клітини беруть також участь в індукуванні імунної толерантності до антигенів, що потрапляють *per os*. Нині проблема пероральної толерантності привертає пильну увагу у зв'язку з можливістю практичного застосування цього феномену для лікування алергічних та аутоімунних захворювань.

1.2.2.3. Дифузна лімфоїдна тканина, асоційована зі шкірою

Асоційована зі шкірою лімфоїдна тканина (*SALT* – від англ. *skin associated lymphoid tissue*) – другий за об'ємом відділ імунної системи (площа поверхні шкіри становить 1,8 м²), що пов'язаний із зовнішніми

покривами і виконує бар'єрну функцію. Вона представлена лімфоцитами, що дифузно інфільтрують епідерміс і дерму. Скупчення лімфоцитів у формі ізольованих або згрупованих фолікулів, характерних для лімфоїдної тканини слизових оболонок, у шкірі відсутні. Кількість лімфоцитів у шкірі в нормі незначна, але може різко збільшуватися після проникнення антигену. До SALT віднесено лімфоцити та інші типи імунно важливих клітин, що локалізовані в епідермісі та дермі.

У здійсненні імунних реакцій у шкірі головну роль відіграють локалізовані в епідермісі Т-лімфоцити, білі відросткові епідермоцити (клітини Лангерганса) та кератиноцити, основні функції яких охарактеризовано далі. Пошарову будову шкіри та розміщення в ній основних типів клітин зображено на рис. 15.

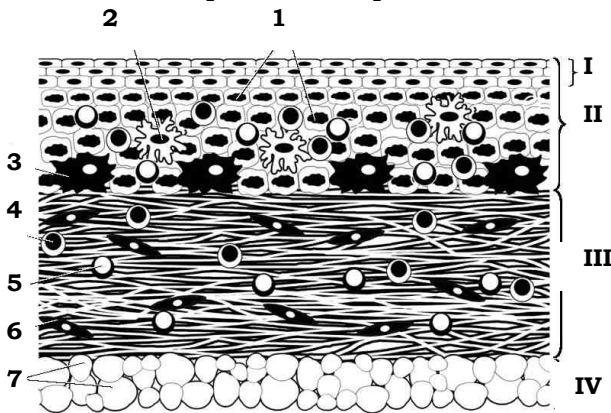


Рис. 15. Пошарова будова шкіри: I – роговий шар; II – епідерміс; III – дерма; IV – підшкірна жирова клітковина; 1 – кератиноцити; 2 – клітини Лангерганса; 3 – меланоцити; 4 – В-лімфоцити; 5 – Т-лімфоцити; 6 – фібробласти; 7 – жирові клітини

Кератиноцити (власне епідермоцити) мають місцеве походження – утворюються зі стовбурових епідермальних клітин, локалізованих у базальному шарі епідермісу, і за нормальних умов виконують роль механічного бар'єра неушкодженої шкіри.

Однак під дією ушкоджувальних чинників, мікробних продуктів і цитокінів кератиноцити активуються й самі починають продукувати цілий арсенал цитокінів (ТФР- β , ГМ-КСФ, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ФНП- α та ін.), що виконують роль медіаторів міжклітинних взаємодій і характеризуються різними функціями (див. розд. 9).

За допомогою продукованих цитокінів кератиноцити забезпечують формування в епідермісі набору клітин, потрібних для ініціювання імунної відповіді, і самі беруть у ній участь, не емігруючи при цьому з епідермісу. Так, під впливом ІФН- γ та ІЛ-17, які продукуються локалізованими в шкірі активованими Т-лімфоцитами, кератиноцити набувають здатності виконувати функцію антигенпрезентувальних клітин

(АПК). Реалізація цієї функції пов'язана з індукованою цитокінами експресією на їхній поверхні молекул, що беруть участь у представленні антигену Т-лімфоцитам та їх активації (МНС II, ICAM I). Є дані, що кератиноцити продукують ІЛ-12 і, отже, функціонуючи як АПК, вони можуть спрямовувати (за наявності інших умов) диференціювання Т-лімфоцитів у Тх1. Однак за відсутності костимуляторних молекул (CD80 і CD86), для індукування експресії яких, крім цитокінів (ІФН- γ), потрібні ще додаткові стимули, кератиноцити, представляючи антиген Т-лімфоцитам, очевидно, можуть зумовити не активацію їх, а анергію.

Білі відросткові епідермоцити, або клітини Лангерганса (КЛ), містяться переважно в епідермісі, локалізуючись між кератиноцитами, і становлять 2–3 % загальної кількості епідермальних клітин.

КЛ мають кістково-мозкове походження. У диференціюванні КЛ із клітин-попередників (мієлоїдних клітин кісткового мозку) важливу роль відіграють продуковані кератиноцитами цитокіни, насамперед ТФР- β . Характерними мембранними маркерами зрілих КЛ є адгезин Е-кадхерин, антигени CD1a та CLA і молекули МНС класу II, які виконують певні функції. Е-Кадхерин і CLA сприяють установленню контактів КЛ із кератиноцитами, а молекули CD1a і МНС забезпечують можливість представляти антигени Т-клітинам. У шкірі КЛ проводять частину свого життєвого циклу (близько 3 тижнів) і в разі відсутності активувальних стимулів тут його і завершують. В умовах активації КЛ набувають здатності виконувати імунну функцію – представлення антигену, реалізація якої пов'язана з еміграцією їх зі шкіри в регіонарні лімфатичні вузли, де вони перетворюються на ДК – найефективніші АПК. Активовані КЛ (у формі ДК) характеризуються високим рівнем експресії молекул МНС, CD86 та секреції цитокінів і, виконуючи роль АПК, сприяють запуску імунної відповіді, передусім клітинних імунних реакцій у шкірі, що пов'язано з продукуванням ними цитокіну ІЛ-12 та активацією Тх1 (див. розд. 11). Активність КЛ лежить в основі розвитку реакції відторгнення шкірних трансплантатів (див. розд. 17) та реакції контактної гіперчутливості (див. розд. 18).

Слід зазначити, що КЛ виявляють високу чутливість до ультрафіолетового випромінювання, інактивуються при дії його на шкіру, внаслідок чого здатність організму розвивати імунні реакції за їх участю втрачається. В епідермісі мишей ще трапляється один тип ДК – клітини Гренстейна. Морфологічно вони подібні до КЛ, проте на відміну від них не мають гранул Бірбека і резистентні до ультрафіолетового випромінювання. Вони здатні також здійснювати процесинг антигену і представляти його Т-лімфоцитам, однак спричинюють, як вважають, не стимулювання, а пригнічення імунної реакції.

Лімфоїдні клітини представлені різними популяціями, субпопуляціями та різновидами в різних шарах шкіри: в епідермісі містяться

виключно Т-лімфоцити ($\alpha\beta$ T і $\gamma\delta$ T), у дермі – Т-лімфоцити ($\alpha\beta$ T) і В-лімфоцити – попередники продуцентів антитіл.

Т-Клітини шкіри локалізуються переважно в епідермісі, головним чином у трьох верхніх його шарах. Серед них виявлено кілька різновидів (фенотипічних варіантів). Значна кількість (близько 90 %) епідермальних Т-лімфоцитів несуть рецептор $\alpha\beta$ -типу. Серед них є як CD4 Т-клітини, так і CD8Т-клітини з деяким переважанням перших. Частина $\alpha\beta$ T (до 5 %) не експресують субпопуляційних маркерів CD4 і CD8 і розглядаються як особлива субпопуляція зрілих Т-клітин, аналогічна тій, що наявна в печінці. Т-Клітини, що експресують ТкР $\alpha\beta$ -типу, становлять частину рециркулюючого пулу лімфоцитів. Вони мігрують у шкіру з кров'яного русла і постійно обмінюються за рахунок нових клітин, що дозрівають у тимусі. Особливо активно відбувається міграція активованих Т-клітин (фенотип CD25) і Т-клітин пам'яті (фенотип CD45RO), які переважають серед $\alpha\beta$ T шкіри. Міграція Т-клітин у шкіру пов'язана з наявністю на їхній мембрані молекул, споріднених до певних лігандів, що експресуються на клітинах шкіри. Провідниками CD4Т-клітин у шкіру є антиген CLA й інтегрини (детальніше викладено далі, при розгляді рециркуляції лімфоцитів).

На відміну від $\alpha\beta$ T значна частина $\gamma\delta$ T шкіри представлена здатною до локального самопідтримання популяцією клітин. Рецептор $\gamma\delta$ -типу експресує близько 10 % епідермальних Т-лімфоцитів. Поряд із більшістю CD4-CD8--клітин частина $\gamma\delta$ T експресує маркер CD8 $\alpha\alpha$ (15 %). Гомодимерна форма молекули CD8 свідчить про те, що ці Т-клітини утворилися поза тимусом. $\gamma\delta$ T характеризуються кілінговою активністю, однак на відміну від $\alpha\beta$ T їхня цитотоксичність не залежить від розпізнавання молекул МНС.

Епідермальні $\gamma\delta$ T неоднорідні й мають різне походження. Одні з них є нащадками клітин, що виселилися з тимуса ще в ембріональному періоді, інші дозрівають поза тимусом. Маркерами різних категорій шкірних $\gamma\delta$ T є продукти різних V-генів Т-рецепторів.

В епідермісі мишей виявлено три різновиди $\gamma\delta$ T. Одним із них є $\gamma\delta$ T, що морфологічно подібні до ДК. Їх вміст в епідермісі мишей становить 0,8–2 %, у людини вони відсутні. Ці клітини несуть маркер Т-клітин Thy-1, проліферують, експресуючи α -ланцюг рецептора для ІЛ-2, у відповідь на стимулювання Т-мітогеном КонА, мають цитотоксичну активність, однак субпопуляційних маркерів Т-клітин (CD4 і CD8) не експресують. $\gamma\delta$ -Thy-1-ДК експресують рецептор $V\gamma 3\delta 1$ і є нащадками клітин, які емігрували з тимуса в ранньому періоді ембріогенезу (на 16–17-ту добу). Ці клітини першими виселяються з тимуса і заселяють ще до народження переважно епідерміс, де дозрівають під впливом продукованого кератиноцитами ІЛ-15. $\gamma\delta$ -Thy-1-ДК подібно до CD8 $\alpha\beta$ T-клітин відіграють роль у підтриманні цілісності епідермісу та репарації його після ушкодження. Вони розпізнають стресові білки з низькою

молекулярною масою, що експресуються кератиноцитами під дією хімічних і фізичних факторів. Вважають, що ці клітини відповідальні за розвиток специфічної супресії при контактній гіперчутливості.

В епідермісі мишей міститься також два різновиди недендритних $\gamma\delta$ T. Клітини одного різновиду експресують рецептор типу V γ 5 δ 1, більшість з яких не несуть маркерів CD4 і CD8 і є нащадками ранніх тимусних емігрантів. Клітини другого різновиду експресують рецептор типу V γ 1 δ 6 і дозрівають поза тимусом (як припускають, у печінці).

Отже, у шкірі під впливом місцевого мікрооточення самопідтримується популяція епідермальних T-лімфоцитів, родоначальники яких мігрували сюди з тимуса та інших місць на ранніх етапах онтогенезу. Контроль за розмноженням і накопиченням шкірних $\gamma\delta$ T здійснює IL-7, що конститутивно продукується кератиноцитами і є основним фактором росту цих T-клітин.

Імунологічно важливі клітини містяться також у дермі шкіри. Крім B- і T-лімфоцитів (мають рецептор $\alpha\beta$ -типу), що зрідка розсіяні в дермі, тут містяться макрофаги і мастоцити. У здійсненні імунної відповіді як продуценти цитокінів можуть брати участь активовані фіброласти та ендотеліальні клітини кровоносних і лімфатичних судин. Останні можуть виконувати також роль АПК.

Лімфоїдні й допоміжні клітини шкіри виконують функцію імунного нагляду в цій ділянці бар'єрної системи організму. Вони забезпечують захист від внутрішньоклітинних патогенів і розвитку пухлинних клітин. Першою лінією антимікробного захисту є локалізовані в епідермісі $\gamma\delta$ T, подібно до ВЕЛ цього типу в слизових оболонках. $\gamma\delta$ T-Клітини характеризуються дуже обмеженим набором T-рецепторів і розпізнають спільні для багатьох мікробів антигени, наприклад білки теплового шоку. Цим вони подібні до факторів природного імунітету й, можливо, беруть участь в елімінації патогенів, принаймні деяких видів, на початкових етапах розвитку імунної відповіді. Під час первинної мікробної інвазії (або надходження антигенів) реакція імунної системи обмежується розвитком локального запалення, можливо, із залученням і активацією місцевих лімфоцитів, та формуванням в регіонарному лімфовузлі T-клітин пам'яті. У відповідь на повторне потрапляння тих самих антигенів чи їхніх носіїв у вже сенсibilізований організм безпосередньо в шкірі (у місці інвазії) розвивається за участю T-клітин пам'яті опосередкована CD4T-клітинами реакція ГСТ або цитотоксична реакція CD8T-клітин, хоча значення останніх вивчено ще недостатньо (див. розд. 11).

Розвиток імунних реакцій у шкірі супроводжується утворенням клітин пам'яті, насамперед CD4T-клітин. А оскільки через ушкоджену шкіру в організм постійно проникають мікроорганізми з навколишнього середовища, то вважають, що формування пулу клітин пам'яті, специфічних до антигенів патогенів, є однією з найважливіших фун-

кцій лімфоїдної тканини шкіри (як і слизових оболонок). Висловлюється також думка про можливу участь клітин шкіри в негативному відборі клонів Т-клітин унаслідок індукування імунологічної толерантності (периферична толяризація). Підставою для цього стали дані про пригнічення імунної реакції і формування специфічної толерантності (до антигену) в разі представлення антигену не КЛ, а кератиноцитами або клітинами Гренштейна (у мишей).

1.3. РЕЦИРКУЛЯЦІЯ ЛІМФОЦИТІВ

Лімфоцити, що заселяють периферичні лімфоїдні органи й тканини, куди вони мігрують кровонесними судинами після дозрівання та відбору в центральних органах імунної системи, не є осілими. Більшість зрілих лімфоцитів безперервно переміщуються між різними лімфоїдними органами й тканинами. Переміщення здійснюється між двома рідинами внутрішнього середовища – кров'ю та лімфою. Процес переміщення лімфоцитів із кров'яного русла в органи й тканини, а звідти в лімфу і знову в кровотік називають *рециркуляцією*, а власне лімфоцити – *рециркулюючими*.

Рециркуляція є класичним шляхом міграції лімфоцитів, яка охоплює такі послідовні етапи: проходження крізь стінки посткапілярних венул (у периферичних лімфоїдних органах та інших тканинах), вхід через аферентну ланку лімфатичної системи з аферентною лімфою до регіонарних лімфатичних вузлів, транзит через лімфовузли та еферентну ланку лімфатичної системи (еферентні лімфатичні судини й грудну протоку) і повернення в кров через ліву підключичну вену. У лімфатичні вузли лімфоцити потрапляють двома шляхами: з лімфою – через аферентні лімфатичні судини та з кров'ю – через посткапілярні венули. А проникнення та вихід лімфоцитів із селезінки здійснюється виключно кровонесним шляхом – через артеріальні й венозні судини.

1.3.1. Експериментальні моделі і методи дослідження рециркуляції лімфоцитів

Дослідження міграції й рециркуляції лімфоцитів ґрунтується на виділенні, міченні та реін'єкції клітин донора з наступним аналізом їх розподілу в лімфоїдних органах і тканинах. Отримані дані свідчать, що ці процеси в різних видів (мишей, щурів, овець, свиней і людини) мають як спільні ознаки, так і свої особливості (деякі з них буде розглянуто далі). J. Gowans і співавт. (1962, 1964) вперше показали на щурах, що в організмі здійснюється постійна рециркуляція лімфоцитів. Автори виділяли лімфоцити накладанням фістули (канюлювання) грудної протоки й після радіоактивного мічення їх вводили внутрішньовенно та вивчали їхню міграцію, відбираючи й аналізуючи зразки лімфи та периферичних лімфоїдних органів. Було доведено, що клітини лімфи мають гематогенне походження і рециркулюють між цими рідинами внутрішнього середовища (кров'ю та лімфою). Шляхи

міграції лімфоцитів в організмі було досліджено в експериментах на вівцях. Цю модель досліджень було обрано завдяки великим розмірам тварин та особливостям анатомії їхньої лімфатичної системи. На відміну від людей, в яких більшість лімфовузлів зібрані в ланцюги, в овець вони ізольовані. Отже, якщо в людини кожна еферентна судина є аферентною для наступного лімфовузла, то у вівці від кожного лімфовузла одна еферентна судина несе лімфу безпосередньо до грудної протоки. Це дає можливість вивчати на вівці кількісні та якісні параметри рециркуляції лімфоцитів через окремий лімфатичний вузол. Саме тому фізіологія рециркуляції лімфоцитів через підшкірні лімфовузли значно краще вивчена в овець, ніж в інших видів тварин.

У ранніх дослідженнях рециркуляції проводили експерименти й робили висновки відносно всієї популяції малих лімфоцитів з аналізом наївних клітин і клітин пам'яті. Вивчення цього процесу на субпопуляційному рівні стало можливим після отримання МкАТ, специфічних до певних субпопуляцій лімфоцитів. Для з'ясування молекулярних механізмів рециркуляції лімфоцитів особливо важливими виявились експерименти на мишах як із використанням МкАТ, що блокують певні функції, так і з застосуванням технології генного нокауту (спрямованої деструкції певних генів).

У цьому розділі розглянуто узагальнену схему рециркуляції лімфоцитів на основі отриманих на різних видах даних, що відображають різні аспекти цього процесу, та молекулярні механізми їх трансендотеліальної міграції. Механізми постміграційної локалізації лімфоцитів при заселенні ними периферичних лімфоїдних органів у процесі онтогенетичного розвитку детальніше викладено в розд. 12.

Здатність до рециркуляції зумовлена передусім високою мобільністю лімфоцитів. Більшість зрілих наївних лімфоцитів здійснюють за день 1–2 цикли рециркуляції. Швидкість рециркуляції клітин певної популяції лімфоцитів залежить від того, на якій стадії диференціювання вони перебувають. Так, показано, що деякі популяції клітин пам'яті рециркулюють інтенсивніше, ніж їхні наївні аналоги. Напрямок міграції й проникнення лімфоцитів через ендотелій судин визначаються специфічними міжклітинними взаємодіями (опосередкованими взаємним розпізнаванням поверхневих комплементарних молекул) та індукованими ними хемотаксичними сигналами.

Ще задовго до появи МкАТ (у середині 60-х років ХХ ст.) при дослідженні руху лімфоцитів через окремий підшкірний лімфатичний вузол вівці було виявлено істотну відмінність у клітинному складі аферентної та еферентної лімфи й крові. Аферентна лімфа, крім лімфоцитів, що переважають у ній кількісно (85 %), містить близько 15 % макрофагоподібних клітин, частина яких експресує маркери ДК. Еферентна лімфа містить виключно лімфоцити, що мають різне походження: 5 % – щойно утворилися всередині лімфовузла, 10 % – потрапили до вузла з аферентною лімфою і 85 % – мігрували з крові. Пізні-

ше (у 80–90-х роках) за допомогою МкАТ було проаналізовано розподіл В-клітин і субпопуляцій Т-клітин у тканині лімфовузла, крові та лімфі. Виявлено кількісне переважання певних субпопуляцій в еферентній лімфі порівняно з кров'ю і зроблено припущення, що різні популяції та субпопуляції лімфоцитів відрізняються за інтенсивністю рециркуляції. Зокрема, Т-лімфоцити характеризуються більшою інтенсивністю рециркуляції порівняно з В-лімфоцитами, а CD4-клітини мобільніші, ніж CD8-клітини. Однак, як з'ясувалося, не всі лімфоцити периферичної крові здатні до рециркуляції. Так, в овець активно рециркулюють лише 60 % лімфоцитів крові, серед яких переважають Т-клітини (75 %), тоді як серед нерциркулюючих більшість становлять CD21-В-лімфоцити (85 %).

1.3.2. Молекулярні основи рециркуляції лімфоцитів

Рециркуляція лімфоцитів пов'язана з подоланням ними бар'єрів між кров'ю й тканинами та міграцією в тканини. Міграція лімфоцитів – складний процес, під час якого відбувається прилипання (адгезія) до судинного ендотелію, проникнення крізь нього і переміщення в тканині органа.

Лімфоцити мігрують із крові в лімфоїдні органи та інші тканини через стінки посткапілярних венул, що складаються з одного шару ендотеліальних клітин. У людини й гризунів міграція лімфоцитів у лімфоїдну тканину здійснюється переважно через спеціалізовані судини – *посткапілярні венули з високим ендотелієм*, або *високоендотеліальні венули* (ВЕВ), які в нормі є в лімфатичних вузлах і лімфоїдній тканині слизових оболонок.

Високоендотеліальні венули виконують клітинно-транспортну функцію і регулюють процес трансендотеліальної міграції лімфоцитів. Рециркування лімфоцитів через ВЕВ є високоефективним. У лімфовузлах крізь стінки ВЕВ проникає 25 % лімфоцитів, що потрапили в орган через кровоносні судини. За результатами експериментів на вівцях, більшість лімфоцитів (90 %) надходять у лімфовузла через ВЕВ (з кров'ю) і лише 10 % – з аферентною лімфою. Міграція лімфоцитів крізь стінки звичайних венул (в інших тканинах, наприклад, у шкірі та синовіальній оболонці), які вистелені плоским ендотелієм, у нормі дуже незначна.

Характерною морфологічною особливістю ВЕВ є те, що вони вистелені ендотеліальними клітинами кубкоподібної форми, на відміну від ендотеліоцитів плоскої форми з щільними міжклітинними контактами у звичайних венулах. ВЕВ відрізняється від плоского ендотелію кількома властивостями, які забезпечують умови для прилипання до нього лімфоцитів (низьким поверхневим зарядом, незначною силою гемодинамічного змиву) і найбільше – вибірковою експресією рецепторів, що беруть участь у проходженні лімфоцитів через ендотелій. Експресія цих молекул на ендотеліоцитах може бути постійною або інду-

кованою в процесі активації клітин. Так, в осередках хронічного запалення плоскі ендотеліоцити під впливом цитокінів (продукованих активованими клітинами різних типів) можуть перетворюватися на кубкоподібні, тобто можуть виникати ВЕВ.

В експериментах на щурах показано залежність морфології та функціонування ВЕВ від контакту з інтактною кров'ю та лімфою. У підшкірних лімфовузлах, що були позбавлені припливу аферентної лімфи, ВЕВ втрачали впродовж тижня кубкоподібну морфологію, експресію молекул адгезії з одночасним зниженням здатності підтримувати рух лімфоцитів. Висловлено припущення, що розчинні фактори аферентної лімфи, а можливо, й субкапсулярні синусні макрофаги та ДК регулюють транспортну функцію ВЕВ. При цьому морфологія ВЕВ, очевидно, відіграє лише вторинну роль, оскільки саме сплюснення не призводить до втрати їхньої функції.

Основним фактором, що визначає і спрямовує міграцію лімфоцитів у лімфоїдні органи, є експресія ендотеліоцитами молекул клітинної адгезії та розчинних сигнальних молекул – хемокінів. Лімфоїдні клітини (як і інші типи лейкоцитів) також несуть на своїй поверхні молекули адгезії та рецептори для сприйняття сигналів від хемокінів.

Експресовані на ендотеліальних і лімфоїдних клітинах молекули адгезії та інші рецептори регулюють процес міграції лімфоцитів як при заселенні ними вторинних лімфоїдних органів (після виходу з центральних), так і при розвитку запалення та імунної відповіді. Вони беруть участь також у міжклітинних взаємодіях у процесі імуногенезу.

Усі численні молекули міжклітинної адгезії є зв'язаними з цитоплазматичною мембраною білками (глікопротеїнами) – трансмембранними або заякореними в мембрані, які за спорідненою структурою об'єднуються в родини. Це селектини, інтегрини, молекули суперродини імуноглобулінів та муциноподібні молекули (табл. 4).

Селектини – це тканинні лектини. Родина селектинів об'єднує групу молекул, які експресуються тільки на лейкоцитах та ендотеліоцитах і забезпечують взаємодію саме цих клітин. Більшість їх є заякореними в мембрані (через глікозил-фосфоінозитол), менша частина – трансмембранними білками. Відомо три види селектинів – P(CD62P), E(CD62E) і L(CD62L), які мають однотипну будову і різняться між собою лише за кількістю доменів (P - 9, E - 5, L - 21), що безпосередньо прилягають до мембрани і є гомологічними доменам регуляторних білків комплементу, наприклад фактора H. Розміщений над ними проміжний домен кожного з селектинів подібний за структурою до епідермального фактора росту, а N-кінцевий (зовнішній) домен гомологічний Ca²⁺-залежним лектинам. Лігандами селектинів є різні мембранні глікопротеїни, до складу яких входять залишки вуглеводів (фукози, сілової кислоти), з якими власне і зв'язується лектиновий домен. Білкові частини у складі лігандів представлені муцинами з високим вмістом серину й треоніну. Ліганди L-селектину сульфатовані.

Селектини взаємодіють з їхніми лігандами з низькою афінністю, і зв'язок між ними зворотний.

Інтегрини. Родина інтегринів об'єднує велику групу молекул міжклітинної адгезії, які є трансмембранними білками і мають форму гетеродимерів. Молекули інтегринів складаються з двох нековалентно сполучених поліпептидних ланцюгів (α і β) з характерними структурними мотивами. За типом β -ланцюга інтегрини поділяють на підродини ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$ та ін.). β -Ланцюг є спільним для всіх представників підродини, тоді як α -ланцюг характерний для кожного з них. Встановлено 8 варіантів β -ланцюгів і 14 – α -ланцюгів. Лігандзв'язувальний центр молекули формується N-кінцевими доменами обох ланцюгів. Інтегрини експресуються на клітинах різних типів (лейкоцитах, ендотеліоцитах, гладком'язових клітинах) і відіграють важливу роль у їхньому функціонуванні. Інтегрини, розміщені на поверхні клітин імунної системи (лімфоцитах, макрофагах, нейтрофілах), беруть участь в адгезії їх до ендотелію та компонентів позаклітинного матриксу в процесі міграції. В адгезії лімфоцитів можуть брати участь щонайменше 12 типів інтегринів, з них для міграції найважливішими є $\alpha_L\beta_2$ (CD11a/CD18, LFA-1), $\alpha_4\beta_1$ (CD49d/CD29, VLA-4) та $\alpha_4\beta_7$ (CD49d/x, LPAM-1).

Таблиця 4. Молекули клітинної адгезії, залучені до хомінгу лейкоцитів

Молекули клітинної адгезії	Експресія	Ліганди	Функція
L-Селектин (Me1-14, CD62L)*	<i>Селектини</i> Неактивовані лімфоцити, деякі клітини пам'яті, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли	sLe ^x наGlyCA M-1, CD34, MAdCAM-1	Хомінг лімфоцитів до лімфовузлів та залучення лейкоцитів до запалених тканин
P-Селектин (PADGEM, CD62P)*	Активованій ендотелій, тромбоцити	PSGL-1	Залучення лейкоцитів лейлелейкоцитів до запалених тканин
E-Селектин (ELAM-1, CD62E)*	Активованій ендотелій	CLA, PSGL-1, ESL-1	тканин Залучення лейкоцитів до запалених тканин

Муциноподібні ліганди селектинів – васкулярні адресини

GlyCAM-1*	Високий ендотелій венул	L-Селектин	Залучення найвішніх лімфоцитів до лімфовузлів
CD34*	Ендотелій, стовбурові кровотворні клітини	L-Селектин	Залучення найвішніх лімфоцитів до лімфовузлів та запалених тканин
CLA*	Активовані лімфоцити	E-Селектин	Хомінг лімфоцитів до запаленої шкіри
MAdCAM*	Ендотелій венул слизових оболонок	L-Селектин, $\alpha_4\beta_7$	Залучення лімфоцитів до MALT
PSGL-1*	Мієлоїдні, лімфоїдні та дендритні клітини	P-Селектин,	Хомінг до запалених тканин
ESL-1*	Мієлоїдні клітини	E-селектин E-Селектин	Хомінг до запалених тканин
<i>Інтегрини</i>			
$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1);	T-Лімфоцити, моноцити,	ICAM-1	Загальна роль
CD11a/CD18)**	макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли	ICAM-2 ICAM-3	в екстравазації
$\alpha_M\beta_2$ (MAC-1;CR3; CD11b/CD18)**	Певні субпопуляції лімфоцитів, нейтрофіли,	ICAM-1, 1 I C3b, фібронектин	Хомінг лейкоцитів до запалених тканин
$\alpha_4\beta_1$ (VLA-4; CD49d/CD29)***	моноцити, макрофаги Лімфоцити, моноцити,	VCAM-1, фібронектин	Хомінг лейкоцитів до запалених тканин
$\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1)***	макрофаги Лімфоцити	MAdCAM-1, VCAM-1 фібронектин	Хомінг лімфоцитів до MALT
$\alpha_9\beta_1$ **	Нейтрофіли, ендотеліоцити, гладком'язові клітини	VCAM-1, те-насцин С	Міграція нейтрофілів до запалених тканин
$\alpha_E\beta_7$ **	Внутрішньоєпітеліальні T-лімфоцити	E-Кадхерин	Хомінг лімфоцитів до епітелію кишок
<i>Молекули суперо-</i>		<i>- ліганди для</i>	<i>інтегринів</i>

		дини Ig			
ICAM-1 (CD54)**	Активованій ендотелій, активовані лімфоцити	ен-лім-		LFA-1, MAC-1	Залучення лейкоцитів до запалених тканин
ICAM-2 (CD102)**	Ендотелій, неактивовані лімфоцити	неак-		LFA-1	Загальна роль в екстравазації лейкоцитів
VCAM-1 (CD106)**	Активованій ендотелій	ен-		VLA-4	Залучення лейкоцитів до запалених тканин
MAdCAM-1***	Ендотелій слизових оболонок	слизо-		$\alpha_4\beta_7$, L-селектин	Залучення лімфоцитів до слизових тканин

Примітка. Молекули міжклітинної адгезії, що опосередковують взаємодію між лейкоцитом і ендотелієм судин: * зв'язування (прилипання); ** міцна адгезія; *** зв'язування і міцна адгезія.

На поверхні лімфоцитів інтегрини експресуються або ж зберігаються у внутрішньоклітинних гранулах переважно в неактивній формі. Активація (чи мобілізація й активація) інтегринів відбувається під впливом хемокінів, які синтезуються в осередках запалення. Лігандами інтегринів є білкові компоненти позаклітинного матриксу (колаген, ламінін, фібронектин), системи згортання крові (фібриноген), системи комплементу (iC3b), а також трансмембранні білки – представники суперродини імуноглобулінів, що експресуються на судинному ендотелії, а деякі – на різних типах клітин, у тому числі на лімфоцитах. Серед них такі, як ICAM (від англ. *intercellular adhesion molecules*) – молекула міжклітинної адгезії, VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) – молекула адгезії судинного ендотелію; MadCAM (від англ. *mucosal adressin cell adhesion molecule*) – молекула адгезії ВЕВ слизових оболонок та ін. Зв'язування інтегринів з їхніми лігандами є більш високоафінним (порівняно із селектинами) і залежить від двовалентних катіонів (Mg^{2+} , Ca^{2+}), за наявності яких інтегрини формують високоавідні кластери на поверхні клітин. Крім молекул адгезії, в міграції та рециркуляції лімфоцитів, як уже зазначалося, беруть участь також хемокіни. Якщо молекули адгезії опосередковують безпосередню взаємодію лімфоїдних та ендотеліальних клітин, то хемокіни підсилюють цю взаємодію завдяки залученню нових молекул і спрямовують рух лімфоцитів завдяки хемотаксичним властивостям.

Хемокіни та їхні рецептори. Хемокіни – це поліпептиди з 70–80 залишків амінокислот, які характеризуються хемотаксичними властивостями і здатністю зв'язуватися з гепарином. Більшість хемокінів продукуються лейкоцитами, а деякі – власне ендотеліоцитами і зв'я-

зуються на поверхні ендотелію сульфатними групами гепарину. Фіксовані на ендотелії хемокіни виконують роль сигнальних молекул – стимулюють лімфоцити до міграції шляхом активації та підвищення авідності інтегринів і визначають її напрям.

Усі відомі хемокіни (близько 50) за особливостями будови N-кінцевої ділянки з високим вмістом цистеїну об'єднані в чотири родини: CXCL, XCL, CX3CL, CCL. Рецептори хемокінів людини та їхні ліганди наведено в табл. 5. За фізіологічними функціями хемокіни поділяють на гомеостатичні та запальні, хоча в деяких із них ці функції перекриваються. Гомеостатичні хемокіни продукуються постійно (тобто є конституційними), синтез запальних індукується цитокінами (IL-1 β , ФНП), звідки й назва – індуковані хемокіни. Перші визначають рух клітин під час нормальних процесів, таких як заселення вторинних лімфоїдних органів наївними лімфоцитами, здійснення імунного нагляду клітинами пам'яті; другі – при запальних процесах, залучаючи в запальний осередок ефektorні T-клітини, моноцити, нейтрофіли. Вибірковість дії різних хемокінів на певні

Таблиця 5. Хемокіни людини та їхні рецептори

Хемокіни			
Системна	Інша назва	Клітини-мішені	Рецептори
CXC			
CXC	GRO α /MGSAA α	H	CXCR2
CXC	GRO β /MGSAB β	H	CXCR2
CXC	GRO γ	H	CXCR2
CXC	PF4	Ф	—
CXC	ENA-78	H	CXCR2
CXC	GCP-2	H	CXCR2
CXC	NAP-2	H	CXCR2
CXC	IL-8	H, Б Т	CXCRI CXCR2
CXC	Mig	aT	CXCR3
CXC	IP-10	aT (Tx1>Tx2)	CXCR3
CXC	I-TAC	aT, НК	CXCR3
CXC	SDF-1/PBSF	CD34 ⁺ ККМ,Т, ДК	CXCR4
CXC	BLC/BCA-1	В	CXCR5
XCL			
XCL	Лімфотактин/SCM-	Т, НК	XCRI
CX3			
CX3	Фрактактин / нейро-	Т, Мц, Н	CX3CR
CCL			
CCL	1-309	H (тільки TCA-3)	CCR8
CCL	MCP-1	Т, Мц, Б	CCR2,
CCL	MIP-1 α	Мц/Мф, Tx1>Tx2, НК, Б.	CCR1.
CCL	MIP-1 β	Мц/Мф, Tx1>Tx2, НК, Б.	CCR1.
CCL	RANTES	Мц/Мф, ТП, Tx1>Tx2, Б, Е.	CCR1.
CCL	MCP-3	Т, Мц, Б, Е, ДК	CCR2.
CCL	MCP-2	Т, Мц, Б, Е.	CCR2.
CCL	Еотаксин 1	Е	CCR3.
CCL	MCP-4	Т, Мц, Б, Е, ДК	CCR2.

CCL	HCC-1/HCC-3	Мц	CCR9
CCL	HCC-2/лейкотактин	Т, Мц, ДК, Н	—
CCL	HCC-4/LEC	Мц	—
CCL	TARC	ПАТ	CCR4
CCL	DC-	Т	—
CCL	MIP-3β/ELC/exodus-	Т	CCR7
CCL	MIP-	ТП, МПК, ДККМ	CCR6
CCL	6Скіпе/SLC/exodus-	Т, В	CCR7
CCL	MDC/STCP-1/ABCD-	Т, Тх2>Тх1, ДК, НК	CCR4
CCL	MPIF-1	Мц,Т	—
CCL	MPIF-2/еотаксин-2	Е,Б,Т	CCR3
CCL	ТЕСК	Мф, ДК, Тц	CCR9
CCL	SCYA26/еотаксин-3	аТ (Тх2)	CCR3
CCL	(MCC)/ALP/STACK/	Т, КА	CCR10
CCL	MEC	ТП	CCR10

Примітка. Мц – моноцити; Мф – макрофаги; Н – нейтрофіли; Е – еозинофіли; В – В-лімфоцити; Т – Т-лімфоцити; ТП – Т-лімфоцити пам'яті; Тц – тимоцити; НК – природні кілери; Б – базофіли; ПАТ – перещеплювальні лінії Т-лімфоцитів; КА – клітини Лангерганса; ККМ – клітини кісткового мозку; ДК – дендритні клітини; ДККМ – дендритні клітини кісткового мозку; МПК – мононуклеари периферичної крові; Ф – фібробласти; а – активовані клітини.

популяції лейкоцитів частково пов'язана з розподілом серед останніх хемокінових рецепторів різної специфічності.

Рецептори хемокінів – це трансмембранні білки, що складаються із семи сегментів і відповідно сім разів перетинають мембрану клітини, чим і зумовлена їхня назва – *серпентинові (змиеподібні) рецептори*. Вони асоційовані з G-білком, який активує фосфоліпазу Сβ2. Описано 18 хемокінових рецепторів, які відповідно до родин хемокінів також поділяють на родини. Слід зазначити, що вибірковість дії на різні типи клітин імунної системи та субпопуляції лімфоцитів характерна лише для конституційних хемокінів, які з високою специфічністю взаємодіють із відповідними рецепторами (кожний хемокін з одним рецептором). Саме вони спрямовують міграцію лімфоцитів за точною адресою. Взаємодія індукованих хемокінів із рецепторами не є такою вузькоспецифічною: кожний хемокін може взаємодіяти з кількома рецепторами, а один рецептор може зв'язати кілька хемокінів. Це сприяє міграції різних популяцій клітин в осередок запалення.

У різних лімфоїдних органах (наприклад, у периферичних лімфовузлах і групових лімфоїдних фолікулах) на ендотелії ВЕВ експресуються специфічні для них молекули адгезії, зв'язування яких із комплекментарними молекулами лімфоцитів визначає спрямовану міграцію останніх у відповідні органи та повернення їх після виходу з них. З огляду на це молекули адгезії ендотеліоцитів отримали назву *адресинів*, а адгезини лімфоцитів – *рецепторів хомінгу* (від *homing* – повернення додому).

В експериментах на моделі вівці було показано, що лімфоцити еферентної лімфи мезентеріальних лімфовузлів і лімфоцити підшкірних периферичних лімфовузлів після внутрішньовенної реін'єкції рецирку-

лювали переважно через лімфовузли, з яких вони походять. На основі цього було розроблено концепцію різних шляхів рециркуляції лімфоцитів – через лімфоїдну тканину, асоційовану зі слизовими оболонками, та шкіру. Ендотеліальні адресини тканинспецифічної міграції лімфоцитів експресовані в людини й тварин вже в ранньому онтогенезі. У разі трансплантації щурам неонатальних лімфовузлів між шкірою та кишками на ендотеліоцитах експресувалися адресини, характерні для цієї тканини в нормі. А якщо використовували лімфовузли дорослих особин, то експресія адресинів не змінювалася. Отже, молекулярною основою тканинспецифічної рециркуляції лімфоцитів є диференційована експресія молекул тканинної адгезії та сигнальних молекул як лімфоцитами, так і ендотеліальними клітинами. В основі міграції лежать ліганд-рецепторні взаємодії комплементарних молекул. При цьому специфічність міграції визначається не однією парою рецептор-ліганд, а цілим набором молекул, що було чітко продемонстровано під час дослідження проникнення клітин із крові в тканини. Процес виходу лімфоцитів із кров'яного русла в тканини називають *екстравазацією*, а проходження їх між клітинами ендотелію – *діapedезом*.

Згідно із запропонованою моделлю адгезійного каскаду еміграція клітин із крові в тканину крізь стінки судин відбувається в чотири послідовні стадії (кожна наступна стадія залежить від попередньої) за участю різних молекул: ролінг, активація, адгезія, діapedез. Установлення первинного контакту між клітинами забезпечується взаємодією молекул міжклітинної адгезії лімфоцитів (наприклад, L-селектину) з відповідними лігандами на ендотеліоцитах. Це зумовлює слабке прилипання лімфоцита до ендотелію, що індукує *ролінг клітини* – котіння по стінці судини – та сповільнення його руху. Завдяки сповільненню руху експресовані на ендотелії хемокіни зв'язують відповідні їм рецептори лімфоцита, які через асоціацію з G-білками спричинюють *активацію* лімфоцитарних інтегринів. Активовані інтегрини з високою афінністю зв'язують відповідні ліганди на ендотелії, зумовлюючи зупинку та міцну *адгезію* до нього лімфоцита і сприяючи таким чином діapedезу (див. рис. 91).

Проникнення лімфоцита крізь стінки судин здійснюється "протискуванням" його між ендотеліоцитами (відстань між ними у ВЕВ значно збільшена). Це пов'язано з експресією ним молекул адгезії (CD31), за допомогою яких лімфоцит зв'язується з ендотеліоцитами, і, можливо, із секрецією ферментів, що розщеплюють речовини базальної мембрани.

Молекули, що беруть участь в адгезійному каскаді, різні в наївних та активованих лімфоцитах, у нормальних лімфоїдних і запалених тканинах. Разом із тим певні стадії процесу екстравазації в різних органах і тканинах можуть опосередковуватися одними й тими самими молекулами, а деякі молекули адгезії можуть брати участь у кількох стадіях (див. табл. 6).

Провідну роль у міграції лімфоцитів відіграють такі адгезивні мо-

лекули, як L-селектин та інтегрини $\alpha_4\beta_7$ та $\alpha_L\beta_2$ (див. далі), а також хемокіни CCL21 (SLC) та CXCL13 (BCA-1) (див. розд. 12).

Участь тих чи інших молекул адгезії в екстравазації та шляхах рециркуляції лімфоцитів певною мірою визначається стадіями їх диференціювання.

1.3.3. Рециркуляція лімфоцитів на різних стадіях диференціювання

Шляхи міграції наївних лімфоцитів визначаються експресією L-селектину (CD62L). У L-селектиндефіцитних мишей порушена міграція лімфоцитів до пейєрових бляшок і периферичних лімфовузлів (та до запальних тканин). Такий самий ефект зумовлює блокування L-селектину лімфоцитів антитілами перед реін'єкцією їх тваринам. L-Селектин експресується майже всіма наївними лімфоцитами та частиною клітин пам'яті і, як уже зазначалося, містить у позаклітинній частині кінцевий домен, що зв'язує залишки вуглеводів. Лігандами L-селектину на ендотеліоцитах периферичних лімфатичних вузлів є молекули CD34 і GlyCAM-1, а на ендотеліоцитах пейєрових бляшок – молекула MadCAM-1. Усі вони містять сульфатовані сіаліл-Льюїс*(sLe*)-подібні мотиви, з якими зв'язується кінцевий домен L-селектину. Розпізнавання L-селектином різних адресинів на ВЕВ периферичних лімфовузлів і пейєрових бляшок є основою відокремлення двох шляхів рециркуляції лімфоцитів.

L-Селектин забезпечує початкову стадію міграції лімфоцитів із крові через ВЕВ-ролінг (котіння вздовж поверхні судини) та сповільнення руху, що зумовлено слабкою взаємодією його з адресинами ендотелію. Прикріплення (адгезію) лімфоцитів до ендотелію судин визначають молекули адгезії з родини інтегринів, передусім $\alpha_4\beta_7$ та $\alpha_L\beta_2$ після активації їх хемокінами (див. табл. 6).

Інтегрин $\alpha_4\beta_7$ є класичним рецептором хомінгу, який опосередковує міграцію лімфоцитів до лімфоїдної тканини слизових оболонок, а його ліганд – молекула MadCAM-1 – найкращим прикладом тканинспецифічного адресину. Ця молекула експресується лише на ВЕВ пейєрових бляшок і мезентеріальних лімфовузлів та на плоскому ендотелії *Lamina propria* і молочної залози в період лактації. MadCAM-1 спрямовує міграцію наївних лімфоцитів (і клітин пам'яті певної субпопуляції) до пейєрових бляшок і мезентеріальних лімфовузлів і повернення стимульованих антигеном у пейєрових бляшках лімфоцитів (після їх емігрування в системну рециркуляцію) з кров'яного русла у власну пластинку слизових оболонок.

Таблиця 6. Молекули клітинної адгезії, задіяні в процесі екстравазації лімфоцитів

Місце естравазації	Стадія екстравазації		
	Ролінг	Активация	Адгезія
Лімфатичні вузли	L-Селектин / GlyCAM-1	Рецептори, асоційовані з G-білками Хемокіни	LFA-1 / ICAM-1,2
Лімфоїдна тканина слизових	L-Селектин / MadCAM-1 Інтегрин $\alpha_4\beta_7$ / MadCAM-1		LFA-1 / ICAM-1,2 Інтегрин $\alpha_4\beta_7$ / MadCAM-1
Шкіра при запаленні	CLA / E-селектин		LFA-1 / ICAM-1, 2 Інтегрин $\alpha_4\beta_1$ / VCAM-1
Судини в зоні запалення	Інтегрин $\alpha_4\beta_1$ / VCAM		

Примітка. У таблиці похилою рискою відділені адгезивні молекули лімфоцитів від адгезивних молекул ендотеліальних клітин.

Слід зазначити, що інтегрин $\alpha_4\beta_7$, зв'язуючись із тим самим лігандом, що й L-селектин (молекулою MadCAM-1), на відміну від нього, опосередковує наступну стадію міграції лімфоцитів – міцну адгезію до ендотелію. За відсутності L-селектину він забезпечує також ролінг і сповільнення руху, що має велике значення для міграції негативних за L-селектином клітин (зокрема, клітин пам'яті певної субпопуляції). Отже, наївні лімфоцити під час міграції до MALT використовують як L-селектин, так і інтегрин $\alpha_4\beta_7$. Дефектні за інтегрином $\alpha_4\beta_7$ наївні лімфоцити здійснюють за допомогою L-селектину хомінг до мезентеріальних та периферичних (неслизових) лімфовузлів, однак не можуть мігрувати до *Lamina propria*, пейерових бляшок та ендотелію кишок. Крім інтегрину $\alpha_4\beta_7$, в міграції лімфоцитів до MALT бере участь на стадії адгезії також інтегрин $\alpha_L\beta_2$ (LFA-1).

Однак вирішальну роль LFA-1 відіграє у процесі міграції клітин до периферичних лімфовузлів, де він опосередковує адгезію та сприяє діapedезу лімфоцитів через зв'язування на VEВ зі своїми лігандами – молекулами ICAM-1, ICAM-2. При цьому адгезія лімфоцитів до ендотелію через LFA-1 – ICAM-взаємодії залежить від експресії та функції L-селектину і відбувається тільки наприкінці опосередкованого ним ролінгу.

Рецептором хомінгу, що визначає міграцію лімфоцитів до шкіри, є антиген CLA (від англ. *cutaneous lymphocyte associated antigen* – антиген лімфоцитів, асоційованих зі шкірою) – вуглеводний епітоп, приєднаний до P-селектинглікопротеїнового ліганду 1 (PSCL-1) за допомогою ферменту фукозилтрансферази VII. Ця детермінанта розпізнаєть-

ся молекулою E-селектину, що експресується на ендотеліальних клітинах судин шкіри та на кератиоцитах. Вважають, що CLA бере участь у міграції T-лімфоцитів як до запаленої, так і незапаленої шкіри, хоча рівень експресії цього ліганду (CD62E) в нормі є низьким.

Розпізнавання і зв'язування антигену CLA E-селектином ендотеліоцитів дерми зумовлює приєднання T-лімфоцитів до стінки судин, ролінг і сповільнення руху.

Міцна адгезія опосередковується інтегрином $\alpha_L\beta_2$, що зв'язується в незапаленій шкірі з ICAM-2, а в запаленій – також із ICAM-1 та інтегрином $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4), лігандом якого в запаленій шкірі є молекула VCAM-1 (експресується на ендотелії судин у запалених тканинах під впливом ЛПЦ та цитокінів: ІФН- α , ІЛ-1, ІЛ-4). VLA-4 опосередковує також L-селектинезалежний ролінг.

Роль інтегринів $\alpha_L\beta_2$ і $\alpha_4\beta_1$ у міграції лімфоцитів у запалену шкіру було доведено на моделях зумовленої туберкуліном реакції ГСТ та індукованого ІФН- γ , ФНП- α і ЛПЦ запального осередку. У разі блокування специфічними МкАТ кожної окремої молекули LFA-1 чи LFA-4 спостерігалось часткове інгібування міграції T-лімфоцитів до ділянок запалення, тоді як блокування обох молекул пригнічувало цей процес на 98 %.

Взаємодії лімфоцитарних та ендотеліальних молекул CLA - CD62E і LFA-1 - ICAM (чи VLA-4 - VCAM-1) забезпечують проникнення T-лімфоцитів у дерму, а міграції їх в епідерміс сприяє інтегрин $\alpha_E\beta_7$, який розпізнає на кератиоцитах молекули E-кадхерину. Показано, що в умовах розвитку реакції ГСТ CD4T-клітини інтенсивніше накопичуються в інфільтраті, ніж CD8T-клітини, а T-клітини пам'яті швидше інфільтрують запалену ділянку порівняно з наївними T-клітинами.

Слід зазначити, що за загальноприйнятими уявленнями наївні T-клітини та T-клітини пам'яті циркулюють через різні органи і тканини: перші селективно мігрують до лімфоїдних органів, другі – до нелімфоїдних, таких як кишки та шкіра. При цьому в лімфатичні вузли ці популяції CD4T-клітин входять різними шляхами, що зумовлено, як вважають, різним спектром експресії молекул адгезії. Наївні T-клітини (фенотип CD62L⁺, CD44^{low}, інтегрин $\beta 1^{low}$) входять у лімфовузли переважно з кров'ю через ВЕВ, T-клітини пам'яті (фенотип CD62L⁻, CD44^{hi}, інтегрин $\beta 1^{hi}$)- з аферентною лімфою. Проте проведені останнім часом дослідження показали, що обидві ці популяції CD4T-клітин мігрують у порівнюваних кількостях через ВЕВ у лімфовузли та з однаковою кінетикою в T-зони. Всередині лімфоїдної тканини спостерігаються деякі відмінності в шляхах і кінетиці міграції наївних T-клітин і T-клітин пам'яті: останні в більшій кількості мігрують у В-зони й зародкові центри і дещо швидше здійснюють огляд T-клітинних зон.

Можливо, наведені розбіжності принаймні частково зумовлені неоднорідністю популяції T-клітин пам'яті. Згідно з існуючою концепці-

єю популяцію Т-клітин пам'яті за міграційними властивостями поділяють на дві окремі функціонально відмінні субпопуляції: так звані *центральні* Т-клітини пам'яті та *ефекторні* Т-клітини пам'яті (див. розд. 10, 11). Ці субпопуляції різняться за експресією рецептора до хемокіну вторинних лімфоїдних органів (SLC) – CCR7.

Центральні Т-клітини пам'яті експресують CCR7 і L-селектин і подібно до наївних Т-клітин рециркулюють через лімфатичні вузли, входячи до них через ВЕВ. Ефекторні Т-клітини пам'яті не експресують CCR7, мають низький рівень експресії L-селектину і переважно потрапляють до епітелію слизових оболонок (через MadCAM-1) та до шкіри (через індуковані ICAM).

Міграція CCR7-Т-клітин пам'яті до периферичних тканин, безпосередньо до сайтів запалення, визначається експресією ними молекул адгезії та високого рівня рецепторів до запальних хемокінів: інтегрину $\alpha_4\beta_7$ та рецептора CCR5 – для хомінгу в слизові оболонки і CLA, інтегрину $\alpha_4\beta_1$ та рецептора CCR4 – для хомінгу до шкіри.

Ефекторні Т-клітини, що утворюються з наївних унаслідок їх активації, рівномірно розподіляються по всьому організму і, як було показано, входять у лімфоїдні та нелімфоїдні органи в приблизно однакових кількостях. Проте більшість цих Т-клітин (70 %) гине впродовж 24 год і лише ті з них, що потрапили в сприятливе мікрооточення, виживають і проліферують. Так, генеровані в мезентеріальних лімфовузлах ефекторні Т-клітини після рециркуляції акумулюються переважно в них та *Lamina propria*, оскільки мікрооточення цих органів забезпечує таку кількість потрібних цитокінів (ТФР- β , ІЛ-4), яка підтримує вищий ступінь їх проліферації, ніж середовище периферичних (несливових) лімфовузлів. Схему міграції та рециркуляції лімфоцитів на різних стадіях диференціювання наведено на рис. 16.

Після надходження лімфоцитів у лімфовузли як з аферентною лімфою, так і з кров'ю відбувається їх переміщення в тканині (*хемотаксис*). Про фактори регулювання хемотаксису лімфоцитів відомо відносно мало порівняно з механізмами екстравазації. Відомо, що після проникнення через кровоносні судини лімфоцити змінюють свій фенотип, набуваючи здатності переміщуватися в тканинах. Зміна фенотипу супроводжується втратою L-селектину, який уже виконав свою функцію, та експресією β_1 -інтегринів (групи VLA), які забезпечують лімфоцитам взаємодію з білками позаклітинного матриксу (див. розд. 12). Ще менш вивченим і зрозумілим є вихід лімфоцитів із лімфовузлів в еферентну лімфу. Отримані дані дали змогу припустити, що цей процес, очевидно, є не випадковим (зумовленим течією рідини), а активно регулюється ендотеліальними клітинами, які вистеляють лімфатичні судини. Додатковими доказами можливої регуляторної ролі лімфатичних ендотеліоцитів є: ідентичність кінетики міграції лімфоцитів при введенні їх як внутрішньовенно (в кров), так і в афе-

рентну лімфу; значна подібність лімфатичних ендотеліоцитів до васкулярних (вистеляють кровоносні судини) за морфологією та потребами в умовах росту в культурі *in vitro*; можливість індукування в них здатності зв'язувати лімфоцити.

Щодо цього заслуговують на увагу проведені експерименти на свинях. На відміну від овець та інших ссавців, у яких лімфоцити емігрують із лімфовузлів з еферентною лімфою, у свиней лімфоцити надходять і виходять із лімфатичної системи через ВЕВ. Еміграція лімфоцитів із лімфовузлів свиней регулюється ендотеліальними клітинами. У разі перехресного введення мічених лімфоцитів новонародженим свиням та ембріонам овець клітини емігрували з лімфовузлів шляхами, які були властиві тваринам-реципієнтам: лімфоцити свиней в овець виходили з лімфовузлів переважно з еферентною лімфою, а клітини овець у свиней – через ВЕВ. Це свідчить про те, що еміграція рециркулюючих ксеногенних лімфоцитів є консервативною в різних видів. Припускають, що вихід лімфоцитів із лімфатичних вузлів в еферентну лімфу в овець також може регулюватися ендотеліальними клітинами, якими вистелені лімфатичні синуси. На користь цього припущення свідчить експресія цими клітинами хемокіну CXCL13 (SLC).

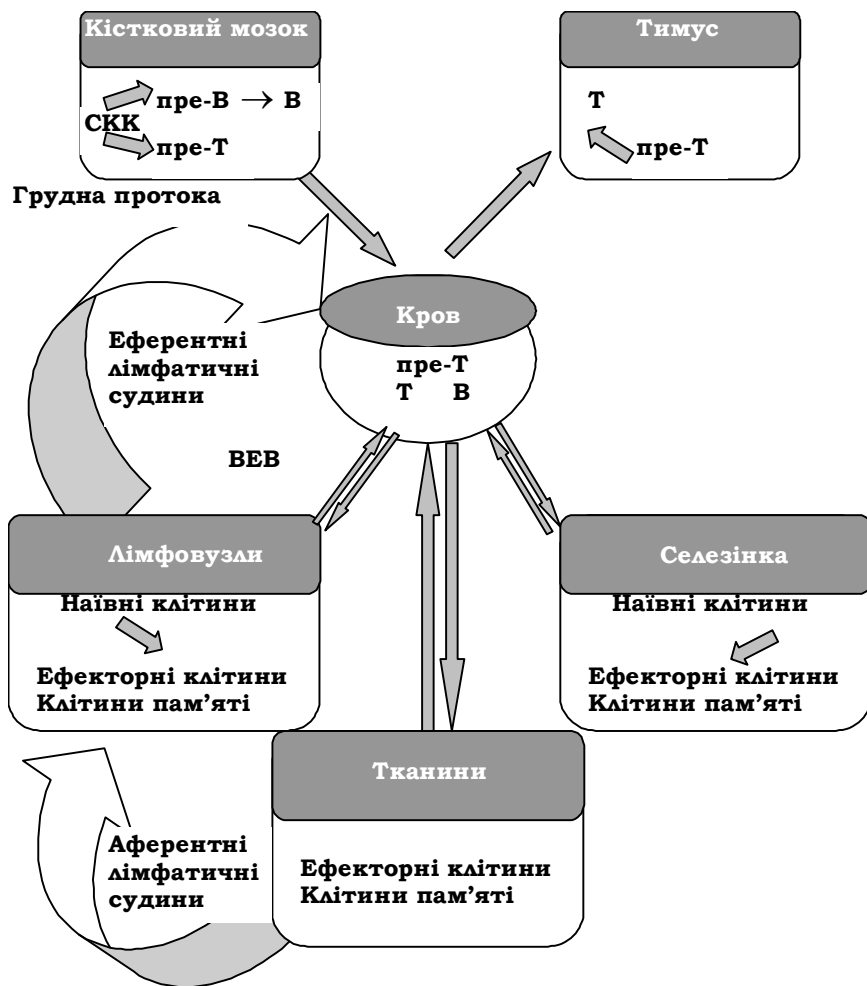


Рис. 16. Схема циркуляції лімфоцитів в організмі

Здатність до рециркуляції є найважливішою функцією лімфоцитів у здійсненні імунного нагляду. Завдяки циркуляції лімфоцитів через кров і лімфу периферичні лімфоїдні органи (в яких здійснюються імунні реакції) об'єднуються в єдину систему, а самі клітини – в єдиний циркулюючий пул лімфоцитів. У нормі лімфоцити, що циркулюють у крові, мігрують, хоча і з різною інтенсивністю, по всіх тканинах організму.

Безперервне переміщення лімфоцитів між тканинами різних лімфоїдних органів забезпечує можливість невеликій кількості клітин, які специфічні до певного антигену, виявляти саме цей антиген майже в будь-яких ділянках організму й концентруватися в місцях здійснення імунної реакції. А поширення по всіх лімфоїдних органах організму клітин імунної пам'яті створює умови для генералізації імунної відповіді.

Проникнення в організм антигену спричинює тимчасове призупинення рециркуляції лімфоцитів через лімфатичні вузли, що дрениють місце його локалізації. Це зумовлено вибіркоvim уловлюванням і затриманням у лімфовузлах лімфоцитів, що несуть специфічні рецептори саме до цього антигену. Затримання лімфоцитів у лімфовузлах є наслідком початкового етапу їх активації та перетворення на бласти, які вже не рециркулюють. Біологічний сенс цього процесу полягає в тому, щоб відібрати з величезного циркулюючого пулу клітин і зосередити в місці локалізації антигену лімфоцити різних субпопуляцій певної специфічності для розвитку оптимальної імунної відповіді.

Подальші дослідження, спрямовані на з'ясування шляхів рециркуляції лімфоцитів, становлять інтерес для глибшого розуміння механізмів функціонування імунної системи й відкривають можливості для використання цих знань у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

Клітини, що беруть участь в імунній відповіді, представлені лімфоцитами, які виконують ефекторні функції в імунних реакціях і визначають їхню специфічність, та допоміжними клітинами (макрофагами, ДК, а в деяких органах – епітеліальними клітинами), які допомагають лімфоцитам здійснювати їхні функції. Реалізація імунних функцій цими клітинами відбувається в спеціалізованих лімфоїдних органах і тканинах, які разом утворюють лімфоїдну систему. Серед лімфоїдних органів і тканин розрізняють первинні (центральні) та вторинні (периферичні), функції яких диференційовані. У первинних лімфоїдних органах, до яких відносять тимус і червоний кістковий мозок, відбувається незалежно від антигенних стимулів диференціювання Т- і В-лімфоцитів із СКК і відбір клонів, здатних розпізнавати найрізноманітніші антигени. Утворені в центральних органах лімфоцити мігрують у вторинні лімфоїдні органи – селезінку й лімфатичні вузли, де реалізують свої функції у відповідь на антигенне стимулювання. При цьому лімфатичні вузли розвивають реакції на антигени, що надходять лімфатичними шляхами, а селезінка – на антигени, що потрапляють у кров. Лімфоїдна тканина у вигляді структурованих утворів і/або дифузної інфільтрації міститься також у бар'єрних тканинах, де забезпечує розвиток локальних імунних реакцій на антигени, що проникають крізь слизові оболонки та шкіру. Периферичні лімфоїдні органи об'єднані лімфатичними та кровоносними судинами в єдину систему, що зумовлює циркуляцію через них лімфоцитів і забезпечує в разі потреби координовану, а отже, ефективнішу роботу різних органів з елімінації антигенів. Лімфоцити постійно мігрують із кров'яного русла в лімфоїдні тканини, а звідти через грудну протоку в кров і знову повертаються в лімфоїдні органи, тобто рециркулюють. Міграція та рециркуляція лімфоцитів визначаються експресією поверхневих комплементарних молекул адгезії лімфоцитами й ендотеліа-

льними клітинами лімфоїдних органів і є вирішальним фактором для здійснення ефекторних функцій Т- і В-клітинами та функцій імунного нагляду клітинами пам'яті.

Контрольні запитання

1. Назвіть попередників клітин імунної системи та шляхи їх диференціювання. Дайте визначення поняття "гематопоез", охарактеризуйте основні його фактори та функції.
2. Охарактеризуйте типи клітин мієлоїдного ряду, їхні морфологічні особливості та роль у реакціях імунітету.
3. Назвіть популяції і субпопуляції лімфоїдних клітин, їх основні диференціувальні маркери та імунні функції.
4. Які клітини та за якими механізмами здійснюють імунний захист слизових оболонок і шкіри?
5. Назвіть основні органи імунної системи та охарактеризуйте функції первинних і вторинних органів.
6. Як здійснюється рециркуляція клітин імунної системи в організмі? Які молекулярні механізми лежать в її основі та яке значення має цей процес для функціонування системи імунітету?