Імунологія

Опорний конспект лекцій

Волинський національний університет імені Лесі Українки
Біологічний факультет
Кафедра фізіології людини і тварин

Імунологія

Опорний конспект лекцій

Луцьк – 2012

УДК 612.017 (075.8)
ББК 52.523.25 Я73
П 60
Рекомендовано до друку вченою радою Волинського національного університету імені Лесі Українки (протокол № 10 від 26.04.2012 р.)

Рецензенти:

Бєлікова Наталія Олександрівна, кандидат біол. наук, доцент, декан факультету соціально-рекреаційних технологій та реабілітації Луцького інституту розвитку людини Університету «Україна»;

Степанюк Ярослав Васильович, кандидат біологічних наук, доцент кафедри зоології Волинського національного університету імені Лесі Українки

П60 **Імунологія:** Опорний конспект лекцій / Уклад. Т. Ф. Поручинська, А. І. Поручинський. – Луцьк, 2012. – 168 с.

До посібника включений теоретичний матеріал з курсу „Імунологія”, який подається на лекційних заняттях, а також теми, що виносяться на самостійне опрацювання студентами.

Автори посібника пропонують систему знань і ряд принципів професійного світогляду, включаючи визначення фундаментальних понять, які допоможуть студентові в майбутньому ефективно, творчо та критично сприймати будь-яку конкретну інформацію з імунології.

Посібник розрахований на студентів біологічних спеціальностей вищих навчальних закладів, медичних училищ та коледжів. Він також може бути корисний усім, хто цікавиться сучасними відомостями у галузі імунології.

УДК 612.017 (075.8)
ISBN 996-600-221-3 **ББК 52.523.25 Я73**

© Поручинська Т.Ф., 2012
© Поручинський А.І., 2012
© Волинський національний університет імені Лесі Українки, 2012

ЗМІСТ

Список умовних скорочень 7
Вступ 8
Змістовий модуль № 1. Анатомія і фізіологія імунної системи 9
Тема 1. Види імунітету. Антигени 9
1.1. Короткий історичний нарис 9
1.2. Види імунітету 14
1.3. Антигени 17
1.3.1. Основні уявлення та поняття 17
1.3.2. Класифікація антигенів 21
1.3.3. Специфічність антигену 22
1.3.4. Конкуренція антигенів 23
1.3.5. Антигени еритроцитів людини 24
1.3.5.1. Система АВ0 24
1.3.5.1. Система Rh-антигенів 26
1.3.6. Лейкоцитарні антигени 27
1.3.7. Антигени мікробів 28
1.3.8. Алергени 29
Тема 2. Органи, тканини, клітини та гуморальні фактори імунної системи 31
2.1. Загальна характеристика імунної системи 31
2.2. Органи імунної системи 34
2.2.1. Тимус 34
2.2.2. Кістковий мозок 37
2.2.3. Фабрицієва сумка 38
2.2.4. Лімфатичні вузли 39
2.2.5. Печінка 40
2.2.6. Селезінка 41
2.2.7. Другорядні лімфатичні органи 42
2.2.8. Лімфоїдна тканина слизових 42
2.3. Лімфоїдні клітини 42

2.3.1. Лімфоцити ……. 42
2.3.2. Плазмоцити ……... 44
2.3.3. В-лімфоцити та їх різновиди …….. 46
2.3.4. Т-лімфоцити та їх різновиди …….. 47
2.3.5. Природні кілери ……..…… 49
2.3.6. Антигенпрезентуючі клітини ……. 50
2.3.7. Ацидофілоцити (еозинофіли) ……. 52
2.3.8. Тучні клітини (мастоцити, лаброцити) ……. 52
2.4. Гуморальні фактори імунної системи ……. 53
2.4.1. Цитокіни …… 53
Тема 3. Імуноглобуліни (антитіла) ……. 60
3.1. Загальна характеристика імуноглобулінів 60
3.2. Біологічні властивості та функції антитіл 60
3.3. Фізико-хімічні властивості антитіл 62
3.4. Молекулярна структура антитіл 63
3.4.1. Антигензв'язуючий центр антитіла 68
3.5. Синтез імуноглобулінів у клітині 69
3.6. Гени імуноглобулінів 70
3.7. Динаміка утворення антитіл 71
3.8. Афінність та авідність антитіл 75
3.9. Ізотипи, алотипи та ідіотипи імуноглобулінів 76
3.10. Мікроглобуліни 76
3.11. Неповні антитіла 77
3.12. Нормальні антитіла 78
3.13. Імуноглобуліни різних класів 79
3.13.1. Загальна характеристика 79
3.13.2. Імуноглобуліни класу M 81
3.13.3. Імуноглобуліни класу G 84
3.13.4. Імуноглобуліни класу A 85
3.13.5. Імуноглобуліни класу E 90
3.13.6. Імуноглобуліни класу D 91
3.14. Реакція антиген–антитіло 92
3.14.1. Феномени та сили взаємодії 92

3.13.2. Специфічність реакції антиген–антитіло 98
3.13.3. Концентрація реагентів 99
3.13.4. Біологічна активність комплексів 100
Тема 4. Біологія імунної відповіді 102
4.1. Визначення імунної відповіді 102
4.2. Етапи первинної імунної відповіді 103
4.3. Імунологічна пам'ять 108
4.4. Форми імунної відповіді 109
4.4.1. Клітинний імунітет 110
Тема 5. Доімунні біологічні механізми резистентності до інфекцій 111
5.1. Лізоцим 112
5.2. Комплемент 114
5.3. Бета-лізини 116
5.4. Фагоцитоз 117
Тема 6. Регуляція імунних реакцій 121
6.1. Підсилення імунних реакцій 122
6.1.1. Ревакцинація 122
6.1.2. Ад'юванти 122
6.1.3. Імуностимулятори 123
6.2. Пригнічення імунних реакцій 124
6.2.1. Фізичне пригнічення імунної реактивності 124
6.2.2. Хімічне пригнічення імунності 125
6.2.3. Біологічне пригнічення імунної реактивності ... 129
6.2.4. Антилімфоцитне пригнічення 131
6.2.5. Пригнічення антитілами 132
6.3. Вакцинація 132
6.3.1. Вакцини 132
6.3.2. Вакцинація 133
Змістовий модуль № 2. Патологічні імунні реакції 135
Тема 7. Імунодефіцитні стани 135
7.1. Класифікація патологічних процесів 135
7.2. Первинні імунодефіцити 138

7.3. Вторинні імунодефіцити 139
7.3.1. Етіологічні фактори 139
7.4. Синдром хронічної втоми 140
7.5. Синдром набутого імунодефіциту, викликаний ретровірусами імунодефіциту людини 141
7.5.1. Етіологія захворювання 143
7.5.2. Клінічна картина захворювання 146
7.5.2.1. Вплив вірусу на імунну систему 146
7.5.3. Лабораторна діагностика 148
7.5.4. Лікування 151
7.5.5. Огляд епідемії ВІЛ-інфекції в Україні 152
Тема 8. Аутоімунні процеси 153
8.1. Аутоантигени 153
8.2. Аутоантитіла 155
8.3. Аутоімунні захворювання 156
Тема 9. Алергічні реакції 158
9.1. Загальна характеристика алергічних реакцій 158
9.2. Гіперчутливість негайного типу 159
9.3. Гіперчутливість уповільненого типу 161
9.4. Алергени 161
9.5. Епідеміологія алергічних захворювань 162
9.6. Системна анафілаксія 164
9.7. Харчова алергія 165
Список використаної літератури 167

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІД – вторинний імунодефіцит
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
Г-КСФ – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
ГНТ – гіперчутливість негайного типу
ГУТ – гіперчутливість уповільненого типу
М-КСФ – макрофагальний колонієстимулюючий фактор
ММ – молекулярна маса
ЛПС – ліпополісахариди
СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
СХВ – синдром хронічної втоми
ФНП – фактор некрозу пухлин
С-ділянка – константна ділянка імуноглобуліну
S-фрагмент – секреторний фрагмент
V-ділянка – варіативна ділянка імуноглобуліну
BCR – рецептор В-лімфоцита для антигену
С – комплемент
C_H – константна ділянка важкого ланцюга
C_L – константна ділянка легкого ланцюга
CD – кластер диференціації
DC – дендритна клітина
Fab – фрагмент молекули імуноглобуліну з антигензв'язуючим центром
Fc – фрагмент ділянки імуноглобуліну, який кристалізується
H – важкий ланцюг
HLA – система лейкоцитарних антигенів людини (антигени гістосумісності)
Ig – імуноглобулін
IgA – імуноглобулін класу А
IgD – імуноглобулін класу D
IgE – імунологлобулін класу Е
IgG – імуноглобулін класу G
IgM – імуноглобулін класу М
IL - інтерлейкін
L – легкий ланцюг
Rh – резус-антиген
S-S – дисульфідний місток
TCR – рецептор Т-лімфоцита для антигену
V_H – варіативна ділянка важкого ланцюга
V_L – варіативна ділянка легкого ланцюга

ВСТУП

Імунологія – наука про будову, функції та розвиток імунної системи організму тварин і людини. Імунітет – здатність організму розпізнавати і руйнувати чужорідні елементи, які потрапили до нього. Імунна система найскладніше влаштована у ссавців – проникнення чужорідних речовин слугує у них сигналом до запуску ряду процесів, які відбуваються на клітинному та молекулярному рівнях і загалом називаються імунною відповіддю.

Об'єктом вивчення імунології є антигени та інші речовини, які здійснюють специфічний чи неспецифічний, стимулюючий чи пригнічуючий вплив на діяльність імунної системи, імунокомпетентні органи (кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, лімфоїдний апарат слизових оболонок), клітини (лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, фібробласти, ретикулярні клітини) і молекули, що ними секретуються (імуноглобуліни, цитокіни, компоненти комплементу та ін.), а також зумовлені ними явища (природний і набутий імунітет, гіперчутливість, аутоімунні реакції, трансплантаційний імунітет, імунологічна толерантність).

Завдання імунології полягає у вивченні загальних закономірностей діяльності імунної системи в нормі та патології; визначенні ролі імунної системи у виникненні й протіканні конкретних захворювань; розробці та використанні методів імунодіагностики, імунотерапії, імунокорекції та імунопрофілактики.

До основних методів належать: серологічний, алергічний, імунохімічний, імуноморфологічний, імуногенетичний, експериментальний.

Залежно від об'єкта дослідження виділяють загальну (експериментальну), медичну, ветеринарну, інфекційну, клінічну, екологічну імунологію, імуногенетику, алергологію, імунопатологію, імуногематологію, імунологію репродукції або імунологію ембріогенезу; залежно від методу – імунодіагностику, імунотерапію, імунопрофілактику, імуноморфологію, імунохімію.

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ № 1. АНАТОМІЯ І ФІЗІОЛОГІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

ТЕМА 1. ВСТУП. ВИДИ ІМУНІТЕТУ. АНТИГЕНИ

1.1. Короткий історичний нарис

Протягом багатьох тисячоліть людство було беззахисним перед масовими смертельними хворобами. Давні письмена різноманітних цивілізацій донесли до нас відомості про жахливі епідемії, які спустошували великі міста і процвітаючі країни, знищували армії. Колосальні жертви несло людство у середні віки і навіть пізніше від чуми, віспи, холери, тифу, скарлатини, дифтерії та інших захворювань. Імунітет (лат. *immunis* – вільний від…) спочатку трактували як несприйнятливість до бактеріальних інфекцій. Ще у давнину було відомо, що ніхто не захворює чумою двічі – одного разу перенесене захворювання залишає імунітет на все життя. У Древньому Єгипті та Древній Греції людей, які перехворіли чумою, брали доглядати за хворими і збирати трупи. Тому імунологія була передусім наукою про захист від мікробної інфекції.

Сьогодні під імунологією розуміють науку про специфічні реакції організму на вторгнення будь-яких чужорідних для організму речовин та структур. При цьому основною ознакою імунної реакції вважається антигенна специфічність. Крім того, сьогодні вже відомо, що імунні реакції є не тільки захисними, а і в ряді випадків вони самі є причиною хвороби і навіть смерті, як, наприклад, при анафілаксії.

Імунологія – порівняно молода наука, їй всього близько 100 років. У той же час захист від інфекції за допомогою імунізації відомий уже багато сотень років; йдеться перш за все про емпіричні спроби за допомогою штучно викликаного легкого захворювання запобігти небезпечній хворобі у випадку епідемії. Так, із давніх часів китайці з цією метою втягували у ніс (подібно до нюхання тютюну) висушені та подрібнені шкірочки струпів хворих віспою. Такий метод, названий варіоляцією, довгий час був невідомий у Європі, але

отримав популярність в Англії, після того як леді Мері Уортлі Монтегю, дружина британського посла у Константинополі, заразила віспою дитину, яка народилась у неї в Туреччині. За твердженням Вольтера, турки перейняли цей звичай (прищеплювати від віспи) у черкесів; ті вводили дітям вміст віспенних пустул спеціально для того, щоб зберегти здоров'я і красу дівчат, котрих вони дорого продавали у Персію і Туреччину.

Рис 1. Мері Уортлі Монтегю

Однак потім виявилося, що метод варіоляції не такий безпечний, оскільки іноді призводить до захворювання віспою у важкій формі та смерті, а прищеплені самі стають джерелом інфекції. Тому в першій половині XIX століття варіоляція у ряді країн була заборонена.

У XVIII столітті в Англії було відомо, що люди, яким доводилося зустрічатися з коров'ячою віспою, рідко хворіли натуральною. У 1774 році англійський селянин Бенджамин Джесті, щоб захистити свою дружину від віспи, наніс їй на шкіру передпліччя вміст пустул хворих віспою корів.

Рис 2. Едвард Дженнер

Едвард Дженнер був першим лікарем, який проводив цілеспрямовані експерименти із зараження коров'ячою віспою для захисту від натуральної. У 1779 році він заснував у Лондоні перший у світі пункт прищеплення від віспи. Це було народженням наукового підходу до застосування активної імунізації і початком розвитку імунології.

Пройшло, однак, близько 100 років, перш ніж Луї Пастер провів першу успішну вакцинацію людини проти сказу. 6 червня 1887 року покусаний скаженою собакою Жозеф Мейстер був прищеплений розробленою Пастером вакциною проти сказу; цей чоловік першим отримав 13 ін'єкцій вакцини і вижив. Пастера можна вважати першим імунологом-експериментатором, якому вдалося створити активний імунітет за допомогою ослаблених збудників проти холери у курей, проти сибірської виразки у домашніх тварин і проти сказу у людини.

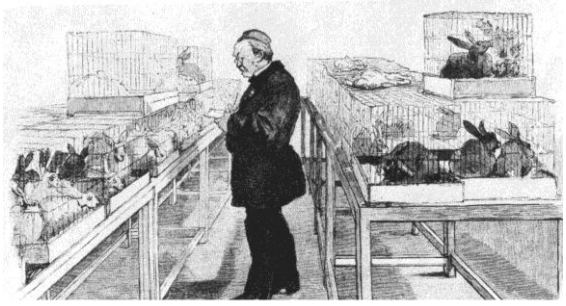

Рис. 3. Луї Пастер

До 1900 року було зроблено багато вирішальних відкриттів, які створили міцний науковий фундамент імунології. Ілля Мечников відкрив явище фагоцитозу і ввів поняття "клітинний імунітет"; Еміль фон Берінг разом із Шибасабуро Кітазаро застосували пасивну імунізацію проти дифтерії і правцю.

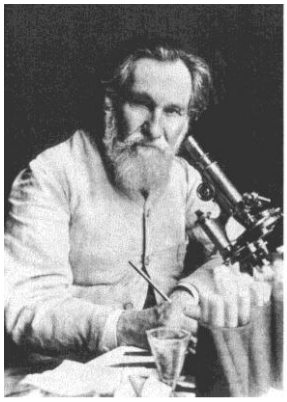

Рис. 4. Ілля Мечников

Рис. 5. Еміль фон Берінг

Пауль Ерліх розвинув свою нині широко відому теорію “бокових ланцюгів”, яка пояснює утворення антитіл; Жюль Борде відкрив у 1899 році систему комплементу і розробив у 1901 році реакцію зв’язування комплементу; потім було відкриття груп крові системи АВ0, анафілаксії, феномена Артюса і сироваткової хвороби. У 1906 році Клеменс фон Пірке ввів поняття “алергія”.

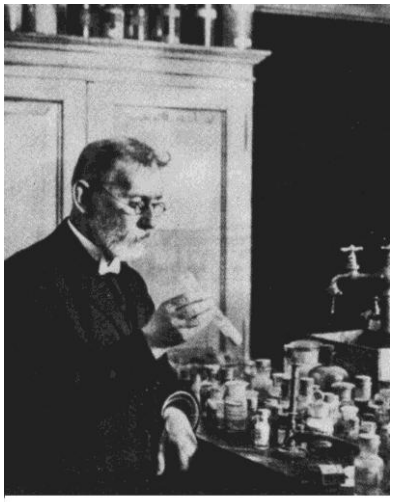

Рис. 6. Пауль Ерліх

У наступні 50 років досягнуто методичних успіхів у всіх експериментальних науках, які, у свою чергу, сприяли швидкому прогресу імунології. Тизеліус розробив метод електрофорезу і в 1938 році разом із Кеботом доказав, що антитіла є гамаглобулінами. Були розроблені методи імунодифузії, імунофлюоресценції та імуноелектрофорезу; почалося вивчення структури антитіл.

Приблизно з 1960 року бере початок друга велика хвиля досліджень, присвячених на цей раз вивченню лімфоцита як центральної клітини імунної системи. Пік експериментальної активності супроводжувався істотним збільшенням кількості публікацій у цьому напрямку. Пітер Медавар і його співробітники встановили, що феномен імунологічної толерантності зумовлений активною діяльністю імунної системи. Мак-Фарлейн Бернет та Нільс Ерне розвинули клонально-селекційну теорію утворення антитіл, а Джеймсу Гоуену в 1959 році вдалось отримати прямий доказ участі лімфоцитів в імунній відповіді шляхом перенесення імунокомпетентних клітин опроміненому сингенному реципієнту. У 1962 році Жак Міллер у своїх дослідах встановив роль тимуса як

первинного лімфоїдного органа. Джордж Снел, один із засновників трансплантаційної імунології, ще у 40-х роках своїми дослідами зробив вагомий внесок в аналіз тканинної сумісності. У 1959 році Жан Доссе (разом із Кисмеєр-Нільсоном, ван Роодом, Терасакі, Бодмером, Чепеліні та ін.) відкрив систему антигенів гістосумісності людини (HLA), завдяки чому став можливим поділ тканин на типи при алотрансплантації. Важливе відкриття зробив Хью Мак-Девіт, який довів, що гени імунореактивності відносяться до головного комплексу гістосумісності. Б. Бенацерраф назвав їх Ir-генами (англ. *immune respons* – імунна відповідь), оскільки вони визначають здатність індивіда відповідати на чужорідні антигени (наприклад на антигени певних патогенних мікроорганізмів).

Досягнення імунології останніх років підтвердили ідею Барнета про те, що імунітет – явище гомеостатичного порядку і за своєю природою спрямоване, у першу чергу, проти спонтанних мутацій в організмі, а антимікробна дія – тільки окремий прояв імунітету. Отже, інфекційна імунологія, яка довгий час розвивалась як один з напрямків мікробіології, стала базою виникнення нової галузі наукових знань – неінфекційної імунології.

Завдяки досягнутим успіхам, імунологія стала в один ряд з такими науками, як молекулярна біологія, біохімія та генетика і є одним з основних розділів сучасної біології та медицини.

Особливо слід підкреслити, що всі важливі відкриття в галузі імунології протягом відносно короткого періоду знаходять практичне застосування, сприяючи вирішенню важливих клінічних проблем. У зв'язку з цим імунологія викликає все більший інтерес як у мікробіологів, вірусологів, ембріологів, так і у гематологів, онкологів, алергологів та лікарів багатьох інших спеціальностей.

Сьогодні зусилля імунологів всього світу зосереджені на виясненні механізмів імунної відповіді на клітинному та молекулярному рівнях. Імунорегуляція – це координована взаємодія клітин імунної системи, яка реалізується через безпосередній контакт, а також лімфокіни та інші фактори. Знання механізмів імунорегуляції є базою для цілеспрямованого впливу на імунну відповідь.

Імунологія має виражений міждисциплінарний характер. Відповідно до рівня наявних знань у ній сформувалося багато субдисциплін – імунохімія, імунопатологія, імунологія пухлин, трансплантаційна імунологія та ін. Антитіла використовуються не тільки для лікування, але і застосовуються як високоспецифічні реагенти в таких галузях науки, як загальна біологія, біохімія, мікробіологія, фармакологія. У центрі уваги клінічної імунології знаходяться захворювання, зумовлені аномальною функцією імунної системи, а також хвороби, у яких вирішальну роль відіграють пошкоджуючі імунні реакції. Вона є зв'язуючою ланкою між досягненнями теорії та їх практичним використанням в охороні здоров'я.

Розвиток імунології привів до виділення ряду самостійних напрямків в імунологічних дослідженнях: загальної імунології, імунохімії, імуноморфології, імунології ембріогенезу, аутоімунних процесів, екологічної імунології, імуногенетики, радіаційної імунології, алергології, імунобіології та ін.

Сьогодні імунологія є фундаментальною наукою про фізіологію та патологію механізмів специфічного імунітету й неспецифічної резистентності. Зараз вже не буде перебільшенням стверджувати, що механізми імунітету тією чи іншою мірою порушуються при алергії, багатьох захворюваннях крові, колагенозах, гострих та хронічних інфекційних процесах, пухлинному рості, а також у випадках несумісності при трансплантації. Роль імунології різко зросла у зв'язку зі зниженням за останні десятиліття імунологічної реактивності населення та збільшенням на цьому фоні кількості алергічних, гнійно-запальних та інших захворювань.

1.2. Види імунітету

Розрізняють видову (спадкову, уроджену) резистентність і набутий імунітет. Останній може бути декількох видів: 1) природний активний, який виникає після перенесеного захворювання; 2) природний пасивний, зумовлений надходженням в організм плоду специфічних антитіл через плаценту і з молоком матері; 3) штучний

активний, який виникає після вакцинації; 4) штучний пасивний, який виникає після введення готових антитіл з імунною сироваткою. Активний імунітет зазвичай зберігається протягом кількох років, а пасивний — протягом декількох тижнів, місяців.

Природний (спадковий, видовий, уроджений) **імунітет** – форма імунітету, яка зумовлена бар'єрними та антимікробними властивостями шкіри та слизових оболонок, конкурентною активністю нормальної мікрофлори тіла, ареактивністю тканин до дії пошкоджуючих факторів, фагоцитарною реакцією макрофагів та нейтрофілів, природними кілерами, комплементом, лізоцимом, інтерфероном та іншими антимікробними білками. Механізми природного імунітету формуються під контролем геному в процесі розвитку організму незалежно від контакту з антигеном. Фактори природного імунітету присутні у всіх особин даного виду з моменту народження протягом всього життя та наділені активністю, але слабкою специфічністю дії. У зв'язку зі вказаними ознаками природний імунітет ще називають спадковим, видовим, неспецифічним. У процесі реалізації природного імунітету численні фактори з неактивних перетворюються в активні або активність їх істотно зростає. Стан природного імунітету вимірюють концентрацією (кількістю) та активністю факторів, що його зумовлюють, наприклад комплементу, лізоциму, фагоцитарної реакції тощо, а також зміною співвідношень між ними.

Видова резистентність до інфекційних захворювань – це генетично зумовлена несприйнятливість одного виду тварин до інфекційних захворювань інших видів. Людина несприйнятлива до чуми свиней і холери курей, до інфекційної анемії коней. Усі тварини, за винятком людини і мавп, не хворіють на сифіліс. В основі видової несприйнятливості лежить біологічна особливість даного виду тварин: температура тіла, відсутність специфічних рецепторів метаболітів та ін. Резистентність курей до сибірської виразки пояснюється вищою, а жаб – нижчою температурою тіла, ніж оптимум розвитку мікроба. Пацюки не сприйнятливі до дифтерії, а риби і ящірки — до правцевого токсину в зв'язку з відсутністю в

клітинах специфічних рецепторів до дифтерійного і правцевого екзотоксину. У плаценті людини, пацюків і кроликів, на відміну від рогатої худоби, відсутній необхідний для розмноження бруцел метаболіт еритритол. Тому в плаценті людини, пацюків і кроликів бруцели у великій кількості не розмножуються.

Набутий імунітет – форма імунітету, яка набувається в процесі індивідуального розвитку організму внаслідок контакту з паразитами та речовинами антигенної природи. Такий імунітет формується на основі закодованої в геномі здатності до імунної відповіді та функціонує в кооперації з природним імунітетом. Фактори набутого імунітету наділені високою активністю та специфічністю дії.

Виділяють такі групи та форми набутого імунітету: за походженням – природний (виникає внаслідок перенесення природної інфекції (активний) або передачі від матері до плоду готових антитіл (материнський, пасивний) та штучний, що розвивається після введення вакцин (активний), імунних сироваток (пасивний); за спрямуванням – антитоксичний, антибактеріальний. антивірусний, антигрибковий, антипаразитарний, трансплантаційний; за механізмом – клітинний та гуморальний, за охопленням організму – загальний та місцевий; за зв'язком з індукуючим антигеном – постінфекційний та інфекційний.

Антивірусний імунітет – сукупність захисних адаптаційних реакцій та пристосувань, спрямованих на захист організму від пошкоджуючої дії вірусів. Внутріклітинні форми вірусу викликають цитотоксичний варіант клітинної імунної відповіді, який спрямований проти інфікованих вірусом клітин. Позаклітинна форма вірусу індукує гуморальну імунну відповідь. Антитіла, що утворюються внаслідок цього, блокують прикріплення віріонів до мембран сприйнятливих клітин та знижують їх токсичну дію.

Трансплантаційний імунітет – форма імунітету, що індукується антигенами гістосумісності трансплантата і спрямована на видалення або розсмоктування трансплантатів, які містять інший, порівняно з реципієнтом, набір трансплантаційних антигенів.

Протікає за типом клітинного імунітету з утворенням Т-лімфоцитів-кілерів, що виконують елімінуючу функцію.

Клітинний імунітет – імунітет, основним ефектором якого є сенсибілізовані лімфоцити та лімфокіни, що ними продукуються. У розвитку клітинного імунітету основна роль належить Т-системі лімфоцитів, контролюючим органом є тимус. Оцінку клітинного імунітету проводять постановкою пробіркових і на живому організмі імунологічних клітинних реакцій, а також визначенням кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій.

Гуморальний імунітет – імунітет, основним ефектором якого є антитіла. У розвитку гуморального імунітету головна роль належить В-системі лімфоцитів, у контролі за ним – Фабриціївій сумці у птахів та її аналогу у ссавців. Напруженість вимірюють титром та авідністю антитіл, а також кількістю В-лімфоцитів та їх субпопуляцій.

1.3. Антигени

1.3.1. Основні уявлення та поняття. Імунна система є свого роду "відділом технічного контролю", який слідкує за тим, щоб в організмі зберігались тільки ті макромолекули та клітини, які синтезуються відповідно до заданої генетичної програми.

У зв'язку з цим можна сформулювати визначення **антигенів як речовин, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації і при введенні в організм викликають імунологічні реакції, а імунітет – як спосіб захисту організму від живих тіл і речовин, що несуть у собі ознаки чужорідної генетичної інформації.** Механізм такого захисту полягає у тому, що імунна система організму толерантна до власних структур, а екзогенні речовини, що потрапили до організму, а також власні макромолекули, змінені у результаті мутацій, генетичних помилок та пошкоджуючих впливів є для неї чужорідними і підлягають руйнуванню і видаленню. Отже, першою умовою антигенності речовини є її чужорідність у генетичному відношенні.

Під антигенністю розуміють здатність антигену стимулювати утворення антитіл. Для характеристики інфекційних

антигенів використовують ще й поняття **“імуногенність” – здатність утворювати імунітет**.

Специфічність антигену – це його здатність вибірково реагувати зі специфічними антитілами або сенсибілізованими лімфоцитами, що з’являються після імунізації. Імуногенність і специфічність представляють собою різні незалежні властивості однієї і тієї ж молекули повного антигену.

Антигени викликають специфічні імунологічні реакції: синтез антитіл, реакції клітинного імунітету, імунологічну толерантність, а також імунологічну пам’ять.

Речовини, які індукують вироблення специфічних антитіл і здатні взаємодіяти з ними in vivo та in vitro, називають повними антигенами.

Речовини, які не здатні самостійно викликати синтез антитіл, але можуть специфічно з ними реагувати, називають неповними антигенами, або гаптенами.

Гаптени стимулюють вироблення антитіл тільки у тому випадку, якщо вони кон’юговані з високомолекулярними білковими речовинами або знаходяться у суміші з ними. Гаптенами є прості хімічні речовини – антипірин, динітрофенол, ліпіди, пептиди, кінцеві моно- і дисахариди, ДНК, РНК. Деякі гаптени легко поєднуються з білками in vivo, набувають при цьому антигенних властивостей і здатності викликати підвищену чутливість шкіри. Ці речовини отримали назву протоантигенів. Їх поділяють на чотири групи:

1) важкі метали: нікель, хром, платина;
2) органічні природні й синтетичні речовини: антипірин, пеніцилін, стрептоміцин;
3) ароматичні аміни;
4) ефірні олії рослинного походження.

Величина молекули гаптена приблизно відповідає величині однієї окремої антигенної детермінанти. Гаптени здатні продукувати імунну відповідь тільки після зв’язування з повним антигеном (носієм).

Найчастіше антигенами є речовини білкової природи або сполуки білків із ліпоїдами та вуглеводами, рідше – полісахариди (переважно бактеріального походження). Антигенами можуть бути як шкідливі, так і нешкідливі для організму речовини. Повні антигени можуть мати у своєму складі два і більше детермінантних угрупування і є двовалентними (полівалентними) антигенами.

Валентність антигену – це кількість детермінантих груп на його молекулі, або, точніше, кількість молекул антитіл, які можуть до цього антигену приєднатися. Як видно з табл. 1, валентність знаходиться у прямій залежності від молекулярної маси (ММ) речовини, однак ця закономірність не абсолютна. Повні антигени зазвичай мають велику кількість детермінант, кожна з яких здатна індукувати утворення антитіл відповідної специфічності.

Таблиця 1

Валентність і молекулярна маса деяких речовин

Антиген	Мінімальна валентність	Молекулярна маса
Яєчний альбумін	5	43-44
Сироватковий	6	70
альбумін	8	70
Дифтерійний токсин	40	650
Тиреоглобулін	231	6500
Гемоціанін		

У структурному відношенні антиген складається з двох частин – високомолекулярного носія і високо- або низькомолекулярного детермінантного угрупування. Носієм є білок або полісахарид, а детермінантами специфічності – різноманітні прості угрупування: кислотні радикали, дипептиди, амінокислоти, кінцеві моносахариди. Антиген з носієм і невід'ємною детермінантою називають однокомпонентним, а з детермінантою, що відділяється – двокомпонентним.

Речовина має антигенні властивості для даної тварини у тому випадку, коли вона генетично чужорідна для її лімфоїдної системи.

Антигенність чужорідної речовини залежить від того, наскільки її хімічна структура близька до хімічної структури організму, в який потрапила ця речовина. Чим вища схожість, тим нижча антигенність і навпаки.

Заміна однієї-двох амінокислот у складі поліпептидного ланцюга молекули білка або кінцевих амінокислот є достатньою, щоб такі молекули відрізнялися в антигенному відношенні. Наприклад інсулін вівці відрізняється від інсуліну коня, свині бика тільки однією амінокислотою, але він уже викликає слабкі імунні реакції у перерахованих тварин. Навіть незначні зміни структури речовини можуть трансформувати її в антиген для власного організму. Зміна специфічності антигену відбувається при введенні в молекулу нітритів, галогенів, при метилуванні, ацетилуванні.

За певних умов реактивність організму до даного антигену може послабитись і навіть зникнути або, навпаки, посилитись, тобто організм може змінювати свою реактивність відносно антигенних речовин.

У деяких випадках антигенами для організму (аутоантигенами) можуть стати і власні структури. Наприклад клітини деяких тканин і органів, які в нормальних умовах не контактують із клітинами лімфоїдного апарату (кришталик, щитоподібна залоза). У випадку пошкодження бар'єрних механізмів вони стають антигенами для власного організму.

Аутоантигени також можуть з'являтися в організмі при зміні нормальної структури власних макромолекул під впливом фізичних факторів (холодові, опікові), мікробних токсинів і внаслідок вікових змін.

Контакт з антигеном за певних умов може сприяти і пригніченню специфічної імунологічної реактивності організму, тобто може призводити до виникнення імунологічної толерантності.

Антигенами для організму можуть бути: бактерії, гриби, найпростіші, віруси, мікробні токсини, екстракти гельмінтів, отрути багатьох змій, бджіл, природні білкові речовини, рослинні токсини, клітини або тканини, які потрапили до організму внаслідок інфекції,

ін’єкції або трансплантації, а також клітинні стінки, ципоплазматичні мембрани, рибосоми і мітохондрії.

Оскільки природні антигени зазвичай досить складні за хімічною структурою, вони викликають одночасно не один, а декілька видів специфічної імунної відповіді, хоча, як правило, один з них у нормальних тварин домінує. Відповідь залежить від видових та індивідуальних властивостей тварини, її резистентності у даний момент, а при інфекції, рівною мірою, і від біологічних властивостей мікроорганізму.

1.3.2. Класифікація антигенів. Антигени поділяють на повні (органічні речовини складної хімічної структури) і неповні (гаптени – органічні речовини простої, у деяких випадках складної хімічної структури, також неорганічні речовини).

Повні антигени: протеїни, нуклеопротеїди, полісахариди, ліпосахариди.

Неповні антигени поділяють на прості й складні. Прості у свою чергу на моносахариди, прості органічні і неорганічні речовини. Складні неповні антигени: полісахариди, поліпептиди, нуклеїнові кислоти, ліпіди.

Класифікація антигенів з урахуванням генетичних взаємовідносин донора і реципієнта:

1. Аутогенні (аутологічні) – власні антигени організму (аутоантигени), які за певних умов можуть індукувати утворення антитіл. Трансплантати власних тканин індивіда називаються аутотрансплантатами.

2. Ізогенні (ізологічні) – ізогенність означає генетичну ідентичність індивідів (наприклад однояйцевих близнюків). Трансплантати між такими індивідами називаються ізотрансплантатами.

3. Сингенні – сингенність означає приналежність донора і реципієнта до однієї й тієї ж інбредної лінії тварин.

4. Алогенні (гомологічні) – алогенність означає приналежність донора та реципієнта до генетично неідентичних

індивідів одного й того ж виду. Трансплантати між такими індивідами називаються алотрансплантатами. Вони гістонесумісні й відторгуються.

5. Ксеногенні (гетерологічні) – ксеногенність означає приналежність донора і реципієнта до різних видів.

Розрізняють також тимусзалежні антигени, на які відповідають В-клітини за участю лімфоцитів тимусного походження і тимуснезалежні антигени, які стимулюють безпосередньо В-клітини і відповідь на які можна отримати у безтимусних тварин.

1.3.3. Специфічність антигену. Специфічністю називають здатність антигену вибірково реагувати з антитілами або сенсибілізованими лімфоцитами, які з'явились у результаті імунізації. За специфічність антигену відповідають певні ділянки його молекули, які називають детермінантами (епітопами).

Специфічність взаємодії антигену з антитілом може бути настільки високою, що набувають значення дуже незначні варіанти просторової конфігурації детермінант. У білків заміна навіть однієї амінокислоти може змінити специфічність антигену.

Розрізняють видову, групову, органну й органоїдну специфічність антигенів.

Видова специфічність. Антигени, які є тільки у тварин одного виду, називають видовими, вони містяться у всіх тканинах і органах. Антигени з різко вираженою видовою специфічністю містяться у сироватці крові, печінці, селезінці. М'язи, шкіра і головний мозок різних видів тварин менш диференційовані в антигенному відношенні, оскільки вони побудовані з білків з відносно низькою антигенністю. Видова специфічність менш виражена у білків більш близьких таксономічних видів.

Групова специфічність. Серед тварин одного виду є групи, які різняться специфічними антигенами. Такі антигени називаються ізоантигенами. У людей відомо понад 20 груп за ізоантигенами еритроцитів.

Органна специфічність. Одні й ті ж органи різних тварин мають антигени однакової специфічності. У зв'язку з цим імунні сироватки до тканин одного виду тварин реагують із тканинами того ж органу інших видів. Органоспецифічні антигени виявлені у легенях, печінці, нирках, у щитоподібній і підшлунковій залозах, у нервовій тканині й кришталику ока.

Органоїдна специфічність. Органоїди клітин (мітохондрії, мікросоми та інші) мають специфічні антигени, які відображають відмінності в їхній хімічній структурі.

Стадіоспецифічні антигени – це антигени, що з'являються тільки на певній стадії ембріонального розвитку.

1.3.4. Конкуренція антигенів. З'ясування закономірностей конкуренції антигенів, попри теоретичні аспекти, має важливе практичне значення, оскільки це явище лімітує склад та кількість антигенів у вакцинах. Багато антигенів, введених сумісно, індукують незалежну імунну відповідь, аналогічну тій, яка формується, коли антигени вводять роздільно. Але при сумісному введенні деяких антигенів, наприклад бичачого альбуміну та глобуліну, синтез антитіл і реакції клітинного імунітету до альбуміну менш виражені, ніж при їх роздільному введенні.

Під конкуренцією антигенів розуміють зниження відповіді на певний антиген під впливом іншого, неспорідненого антигену. Розрізняють внутрішньомолекулярну та міжмолекулярну антигенну конкуренцію.

Деякі речовини проявляють конкурентний вплив лише при введенні їх послідовно через певні проміжки часу. Таку конкуренцію називають послідовною. Якщо еритроцити барана та коня вводити послідовно, то знижується відповідь на той антиген, який вводиться другим.

Конкуренція антигенів відзначається при імунізації тварин білковими антигенами, що містять в одній молекулі різні антигенні детермінанти.

При введенні у різні ділянки тіла, конкуренція антигенів, за одними даними, не відзначається, за іншими – проявляється. Наявні дані про посилення відповіді при сумісному введенні антигенів. Преімунізація кроликів деякими антигенами підвищує відповідь до арсенілового гаптену, кон'югованого з людським сироватковим альбуміном. Однак результат залежить від доз антигену, строків його введення, інтервалів між ін'єкціями. На дуже великі дози антигену після преімунізації відповідь не лише не підвищується, а навіть пригнічується.

Конкуренція до тимусзалежного антигену, введеного через кілька днів після першого антигену, може бути викликана нестачею вільних Т-клітин-хелперів у зв'язку із залученням їх в імунну відповідь першим антигеном. Конкуренція проявляється при використанні одного й того ж гаптену, але з різними носіями, і при введенні різних гаптенів з одним і тим же носієм, на який реагують Т-клітини.

Конкуренція антигенів може проявлятися як на первинну, так і на вторинну імунну відповідь. Посилити відповідь на даний антиген можна шляхом повторних імунізацій. Преімунізація, сприяючи проліферації відповідного клону імунокомпетентних клітин проти слабкого антигену, робить його сильнішим.

1.3.5. Антигени еритроцитів людини. В еритроцитах людини розрізняють три основних різновиди антигенів:

1) гетерофільні антигени, наприклад антиген Форсмана, який зустрічається у багатьох видів тварин і бактерій;

2) неспецифічні, або видові, антигени, які не зустрічаються в інших видів тварин, але містяться в еритроцитах усіх людей;

3) специфічні, або групові, антигени – ізоантигени, які містяться в еритроцитах одних індивідів і відсутні в інших. З усіх систем еритроцитарних антигенів найбільше значення у практиці мають системи АВ0 та Rh.

1.3.5.1. Система АВ0. У 1901 році Ландштейнер виявив в еритроцитах людини два антигени: А і В. У подальшому виявилось,

що за вмістом в еритроцитах цих антигенів люди поділяються на чотири групи: 0 (I) – немає антигенів А і В, А (II) – є антиген А, В (III) – є антиген В, і АВ (IV) – є обидва антигени (табл. 2). Антигени А і В містяться також у лейкоцитах, тромбоцитах, різноманітних тканинах, слині, спермі, сечі, сльозах, але відсутні в кришталику ока, плаценті, шкірі та спинномозковій рідині. Оскільки антигени А і В індукують синтез антитіл, які аглютинують еритроцити, їх називають аглютиногенами, а антитіла до групових речовин крові – аглютинінами.

Таблиця 2

Аглютиногени в еритроцитах і аглютиніни у плазмі крові людей різних груп

Група крові	Аглютиногени		Аглютиніни	
	А	В	а	β
0 (I)	-	-	+	+
А (II)	+	-	-	+
В (III)	-	+	+	-
АВ (IV)	+	+	-	-

Примітка: Знаком "+" відзначено наявність відповідних аглютиніну чи аглютиногену; знаком "–" – їх відсутність.

У сироватці крові постійно містяться антитіла до тих антигенів, які відсутні в еритроцитах даного індивіда. Ці антитіла викликають аглютинацію еритроцитів, що містять гомологічний антиген. На основі цих закономірностей було створено вчення про сумісність груп крові й розроблено схеми, які забезпечують можливість безпечного переливання крові з лікувальною метою. При переливанні крові існує небезпека аглютинації еритроцитів донора аглютинінами реципієнта. Аглютиніни донорів при переливанні невеликої кількості крові не становлять серйозної небезпеки, оскільки вони розчиняються у плазмі реципієнта, а також блокуються його розчинними антигенами.

Ускладнення при переливанні крові можуть також виникнути від несумісності й за іншими системами антигенів. З табл. 2 видно, що кров I групи можна переливати особам всіх інших груп, оскільки

антигенів А і В в еритроцитах цієї групи немає і тому немає небезпеки аглютинації трансплантованих еритроцитів. Кров II групи можна перелити особам II та IV груп, кров III групи – особам III та IV груп, а кров IV групи – тільки індивідам цієї ж групи.

На практиці, як правило, переливають тільки одногрупну кров, хоча і в цьому випадку повністю не виключається несумісність через невелику кількість ізоантитіл до антигенів Н або ж до антигенів іншої системи. Для запобігання ускладнень навіть при переливанні одногрупної крові перевіряють, чи не аглютинуються еритроцити донора сироваткою реципієнта.

1.3.5.2. Система Rh-антигенів. Rh-антиген відкритий Ландштейнером та Вінером у 1940 році. Вони встановили, що сироватка кроликів, імунізованих еритроцитами макак-резус, аглютинує еритроцити людини. З цього випливало, що еритроцити мавп і людини містять спільний антиген, який був названий Rh-антигеном. Він є в еритроцитах 85 % популяції європейських народів, у решти 15 % – відсутній; має 6 основних різновидів, об'єднаних у систему "Резус" – C, D, E, e, d, c. Основна роль належить антигену D. Цей антиген є у населення всього світу, за винятком деяких народностей Далекого Сходу, де він зустрічається лише у 4 % осіб. З антигеном D системи "Резус" пов'язані імунологічні конфлікти між організмом резус-негативної матері, котра не містить антигену D, і резус-позитивного плода, що призводить до гемолітичної хвороби новонароджених.

Якщо у Rh-негативної вагітної жінки плід успадкував Rh-антиген від батька, його антигени можуть поступати в організм матері через нормальну або, можливо, пошкоджену плаценту, де індукують синтез Rh-антитіл. Останні через плаценту проникають в організм плода і викликають склеювання з наступним руйнуванням його еритроцитів, що призводить до гемолітичної анемії плода. Важкість конфлікту при кожній наступній вагітності зростає у зв'язку з поступанням великої кількості Rh-антигену в організм матері при пологах і підвищенням інтенсивності імунної відповіді матері при повторних стимуляціях Rh-антигеном через тривалий відрізок часу.

Для нейтралізації резус-антигенів плода, що потрапляють в організм матері при пологах, жінкам перед пологами або зразу ж після них вводять антирезусну сироватку, яка блокує резус-антигени і відміняє індукцію утворення протирезусних антитіл в організмі породіллі.

Переливання Rh-позитивної крові Rh-негативним індивідам індукує синтез антитіл, які викликають аглютинацію Rh-позитивних еритроцитів при повторних переливаннях крові через великі відрізки часу. Тому при переливаннях крові проводять проби на сумісність за резус-фактором.

1.3.6. Лейкоцитарні антигени

Видова антигенна специфічність лейкоцитів встановлена ще у 1900 році. Докази існування групових лейкоцитарних антигенів отримані в 1958 році Даусетом. Сьогодні вже відомо понад 30 лейкоцитарних антигенів, які містяться не лише в лейкоцитах, але й в інших клітинах та тканинах: тромбоцитах, гранулоцитах, фібробластах, епітелії шкіри, спермі. За допомогою мічених феринітом антитіл доказано, що лейкоцитарні антигени розміщуються дискретно на клітинній мембрані (у зв'язку з її ліпідними компонентами) у вигляді накопичень (бляшок). Оскільки ці антигени викликають реакції трансплантаційного імунітету проти інших тканин, їх називають також трансплантаційними антигенами, або антигенами гістосумісності.

У хребетних тварин є поліморфна система Н-антигенів, до яких належать і лейкоцитарні (трансплантаційні) антигени. Н-антигени розміщуються в основному на поверхневих мембранах усіх клітин, що містять ядра і, частково, у цитоплазмі, але не виявлені в мозку та безклітинному компоненті опорних тканин.

Після видалення з поверхні клітин вони повністю відновлюються через 4–6 годин. Біологічна роль трансплантаційних антигенів до кінця не з'ясована. Можливо, вони виконують роль фермента або його регулятора, роль вірусного рецептора або рецептора антигену на Т-лімфоцитах.

У хімічному відношенні трансплантаційні антигени є ліпопротеїнами, глікопротеїнами або білками. У людини вони відносяться до системи HLA (*Human Leukocyte A-system*), у мишей – до H-2.

Молекули HLA-антигенів людини складаються з двох легких (L) та двох важких (H) ланцюгів, які мають молекулярні маси 50 000 та 12 000 відповідно. Важкі ланцюги складаються з трьох доменів, схожих за будовою до доменів імуноглобулінів. Вони схожі між собою також і за складом і мають молекулярні маси 15 000, 13 000 і 20 000. HLA- та H-2-антигени мають структурну подібність з імуноглобулінами, що дало підставу припустити, що вони можуть виконувати функцію рецепторів Т-лімфоцитів. Виділяють розчинні лейкоцитарні антигени системи HLA людини за допомогою ультразвуку низької частоти, гіпертонічних соляних розчинів та іншими методами.

Система HLA є самостійною і не залежить від еритроцитарних систем антигенів.

У системі HLA розрізняють сильні та слабкі антигени, контрольовані відповідними локусами (ділянками) хромосом. У кожного індивіда є не більше чотирьох сильних антигенів. При несумісності донора та реципієнта за сильними антигенами трансплантат відторгається швидше, ніж при несумісності за слабкими антигенами. Підбір сумісних донорів (що не містять лейкоцитарних антигенів, відсутніх у реципієнтів, або містять лише слабкі антигени) значно продовжує виживання трансплантатів.

Зі специфікою наборів антигенів системи AB0 та HLA пов’язаний ряд імунних захворювань. Так, у дітей із важкими імунодефіцитними станами виявлені певні антигени системи HLA. Інтенсивність утворення антитіл на деякі види пилку рослин при полінозах зчеплена із системою HLA.

1.3.7. Антигени мікробів

Антигени мікроорганізмів – антигени, що входять до складу тіла мікробів або до речовин, що вони виділяють у навколишнє

середовище (прості та складні білки, ліпополісахариди, полісахариди). Кількість та якість антигенів, так звана антигенна структура мікробів, залежить від складності їх будови та активності власних метаболічних процесів. Віріони простих вірусів мають один чи декілька антигенів, які можуть за антигенною специфічністю дуже варіювати, що визначає існування у таких видів великої кількості серотипів. Віріони складних вірусів складаються з декількох нуклеокапсидних та поверхневих антигенів. В інфікованих вірусом клітинах виявляються додаткові антигени, яких немає ні у віріона, ні у нормальної клітини господаря. Це так звані ранні, або функціональні, білки вірусу. Антигенна структура бактерій складається з десятків антигенів. Залежно від локалізації у бактерій виділяють декілька груп антигенів. Антигенні речовини капсули або мікрокапсули називають капсульними або оболонковими антигенами. Вони мають полісахаридну, білкову, поліпептидну або рідше комплексну хімічну природу.

За специфічністю антигени мікроорганізмів поділяють на видоспецифічні – виявляються у всіх штамів того чи іншого виду і не зустрічаються у штамів інших видів; типоспецифічні – зустрічаються в окремих варіантів того чи іншого виду; гетерофільні – загальні для штамів різних видів; стадіоспецифічні – властиві певним стадіям розвитку виду; штамоспецифічні – виявляються лише в окремих штамів. Антигени мікроорганізмів функціонально активні як у вільному стані, так і у складі мікробних клітин, тому термін „антиген” нерідко поширюється і на цілі особини мікробів. Імунна відповідь тваринного організму на такі корпускулярні антигени складна і проявляється розвитком різних імунологічних феноменів: клітинної та гуморальної імунної відповіді, гіперчутливості негайного типу, гіперчутливості уповільненого типу, імунологічної толерантності.

1.3.8. Алергени

Алергени – це антигени або гаптени, які викликають гіперчутливість. Алергени численні. Одними з найважливіших є

інгаляційні алергени – це пилок рослин, рослинний пил, лусочки шкіри, шерсть та пір'я тварин, продукти виділення комах, плісняві гриби або спори, кімнатний пил та ціла низка низькомолекулярних хімічних сполук.

До харчових алергенів відносяться поживні речовини рослинного та тваринного походження, які містяться у рибі, молоці, яйцях, горіхах, томатах, полуниці тощо і численні медикаменти (амінофеназол, левоміцетин, пеніцилін та ін.).

Алергени, які впливають на шкіру, – це в основному низькомолекулярні сполуки, які входять до складу косметичних, дезінфікуючих, мийних та лікувальних засобів; вони діють переважно як гаптени, тобто перетворюються у повний антиген тільки після з'єднання з білком.

Є також сполуки, які викликають алергію не проти самих себе, а до продуктів свого метаболізму.

Питання для самоконтролю

1. *Дайте визначення терміна "імунологія".*
2. *Назвіть основні методи імунологічних досліджень.*
3. *Що є об'єктом вивчення імунології?*
4. *Назвіть основні віхи розвитку імунології.*
5. *Розкажіть про відомих учених у галузі імунології.*
6. *Дайте визначення терміна "імунорегуляція".*
7. *Які види імунітету ви знаєте?*
8. *Якими механізмами зумовлений природний імунітет?*
9. *Що таке видова резистентність?*
10. *Під впливом яких чинників формується набутий імунітет?*
11. *Які групи та форми набутого імунітету ви знаєте?*
12. *Дайте визначення термінів: "антиген", "повний антиген", "неповний антиген (гаптен)".*
13. *Охарактеризуйте такі властивості антигенних сполук, як антигенність, імуногенність, специфічність.*
14. *Які специфічні імунні реакції викликають антигени?*
15. *Поясніть зв'язок валентності антигену з його антигенністю.*
16. *Розкажіть про структуру антигенної речовини.*
17. *Дайте визначення поняття "аутоантиген".*

18. *Дайте класифікацію антигенів за хімічною будовою.*
19. *Зробіть класифікацію антигенів за генетичними взаємовідносинами донора і реципієнта.*
20. *Охарактеризуйте видову, групову, органну, органоїдну специфічність антигенів.*
21. *Поясніть явище конкуренції антигенів.*
22. *Які ви знаєте різновиди антигенів еритроцитів людини?*
23. *Опишіть найбільш відомі системи групових еритроцитів людини.*
24. *Поясніть механізм виникнення резус-конфлікту матері та плода.*
25. *Охарактеризуйте головний комплекс гістосумісності.*
26. *Охарактеризуйте антигени мікроорганізмів.*
27. *Дайте визначення терміна "алерген".*

ТЕМА 2. ОРГАНИ, ТКАНИНИ, КЛІТИНИ ТА ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

2.1. Загальна характеристика імунної системи

Імунна система – це сукупність лімфоїдних органів і тканин, об'єднаних морфологічно і функціонально. Вона має складну будову з численними рівнями регуляції (молекулярним, клітинним, органним, системним, організменним, популяційним).

Анатомічний синонім імунної системи – лімфатична система. Однак зрозуміти будову та функціонування імунної системи можна лише визначивши взаємозв'язки лімфатичної системи з іншими системами організму, принаймні з системою клітин крові та кровоносних судин, а також покривними тканинами (слизовими оболонками та шкірою). Ці системи – найближчі партнери, на які у своїй діяльності опирається система лімфоцитарного імунітету.

В організмі дорослої людини міститься близько 10^{13} лімфоцитів, тобто приблизно кожна десята клітина тіла – лімфоцит. Як вони розміщені в організмі? Анатомо-фізіологічний принцип побудови імунної системи – органно-циркуляторний. Це означає, що є ряд спеціалізованих органів із організованою внутрішньою структурою (рис. 16). При цьому лімфоцити не "сидять" у лімфатичних органах постійно (на відміну від, наприклад, гепатоцитів у печінці), а

інтенсивно рециркулюють між лімфатичними органами та нелімфатичними тканинами через лімфатичні судини та кров. Міграція лімфоцитів із крові у тканини та з тканин до крові відбувається через стінку судин, і механізм цієї міграції включає в себе специфічну взаємодію певних молекул на мембрані лімфоцита з певними молекулами на мембрані клітин ендотелію стінки судин (такі молекули називають адгезинами, селектинами, інтегринами). Ці взаємодії відбуваються не у будь-якому місці судини, а у певних місцях, наприклад у лімфатичних вузлах – це ендотелій посткапілярних венул. Процес міграції лімфоцитів, як правило, не має характеру випадкового переміщення, а строго регулюється низкою факторів, які залежать від місцевих тканинних та системних фізіологічних "завдань" організму.

До імунної системи належать такі органи та тканини:

1) кровотворний кістковий мозок – центральний орган всього кровотворення.

Інкапсульовані органи:

2) тимус (вилочкова залоза);
3) селезінка;
4) лімфатичні вузли.

Неінкапсульована лімфоїдна тканина слизових оболонок:

5) лімфатична тканина, асоційована зі шлунково-кишковим трактом. Це мигдалини, аденоїди, апендикс, пеєрові бляшки. Особливою субпопуляцією є внутрішньоепітеліальні лімфоцити слизової оболонки кишки;
6) лімфатична тканина, асоційована з бронхами, це субпопуляція слизової оболонки дихальної системи;
7) лімфатична тканина інших слизових оболонок;
8) особливі субпопуляції лімфоцитів у печінці, що як лімфоїдний бар'єр "обслуговують" кров ворітної вени;
9) лімфоїдна підсистема шкіри, що включає в себе субпопуляцію особливих внутрішньоепітеліальних лімфоцитів шкіри та регіонарні лімфатичні вузли та судини лімфодренажу;

10) периферійна кров – транспортно-комунікаційний компонент імунної системи.

Кровотворний кістковий мозок і тимус називають центральними органами імунної системи тому, що у них відбувається диференціація лімфоцитів із стовбурової кровотворної клітини, так званий лімфопоез. **Лімфопоез – це диференціація лімфоцитів від стовбурової кровотворної клітини до зрілого неімунного лімфоцита.** Зрілі неімунні лімфоцити локалізуються у периферійних лімфатичних органах та циркулюють між ними через кров. На території периферійних лімфатичних органів зрілі неімунні лімфоцити вступають у контакти з антигенпрезентуючими клітинами. Якщо антигенрозпізнаючий рецептор лімфоцита зв'язує комплементарний антиген на території периферійних лімфоїдних органів, де в нормі створюються всі необхідні умови для початку розвитку імунної відповіді, то лімфоцит вступає на шлях додиференціювання у режимі імунної відповіді, тобто починає проліферувати та продукувати ефекторні молекули (цитокіни, перфорин, цитолізини, гранзими та ін., залежно від субпопуляції лімфоцита). **Диференціювання лімфоцитів на периферії після розпізнавання антигену називають імуногенезом.**

Обов'язковим процесом на початку імуногенезу лімфоцитів у периферійних лімфатичних органах є проліферація клонів лімфоцитів, які розпізнали антиген. Унаслідок імуногенезу розвиваються клони імунних або ефекторних лімфоцитів, які в англомовній літературі називають armed (озброєними) або effector (ефекторними) лімфоцитами. Імунні лімфоцити розпізнають антиген та організовують його деструкцію в різних периферійних тканинах організму, де наявний цей антиген.

У кістковому мозку відбувається диференціація всіх лейкоцитів крові. Після виходу з кісткового мозку в периферійні тканини лейкоцити в нормі вже ніколи не будуть проліферувати (на відміну від лімфоцитів). У відповідь на адекватні сигнали ззовні вони лише будуть активовані до виконання своїх призначених у процесі диференціації функцій.

У зоні кісткового мозку зі стовбурової кровотворної клітини утворюється загальна клітина – попередниця всіх лімфоцитів, з якої також на території кісткового мозку проходить поез 3 із 4 її нащадків: В-2 лімфоцити, нормальні кілери (NK) та дендритні клітини (DC). Четвертий нащадок, комітований (запрограмований) до диференціювання у Т-лімфоцити, мігрує для проходження поезу з кісткового мозку в тимус, і якась частина – у слизові оболонки, переважно кишково-шлункового тракту.

Які ж клітини входять до складу імунної системи? Істинні імуноцити – це всі варіанти лімфоцитів – Т, В, NK, DC. Безпосередні клітини-співробітники лімфоцитів – усі варіанти лейкоцитів – нейтрофіли, моноцити/макрофаги, еозинофіли, базофіли, тучні клітини. І навіть еритроцити роблять свій внесок у деструктивне завершення імунної відповіді – транспортують імунні комплекси антигену з антитілом і з комплементом (на еритроцитах є рецептори для комплементу) в печінку та селезінку для фагоцитозу та руйнування.

Окрім клітин, "імунологічна матерія" представлена розчинними молекулами – гуморальними факторами. Це продукти В-лімфоцитів – антитіла (імуноглобуліни) і розчинні медіатори міжклітинних взаємодій – цитокіни. Цитокіни – це та молекулярна "матерія", за допомогою якої лімфоцитарний імунітет "вбудований", інтегрований в організм у цілому. Цитокіни – молекули, які секретуються клітинами у позаклітинне середовище з метою впливу на інші клітини або на себе ж, подавати сигнал до запуску тих чи інших процесів у клітинах-мішенях.

2.2. Органи імунної системи

2.2.1. Тимус. Тимус – спеціалізований лімфоїдний орган, у якому проходить лімфопоез більшості Т-лімфоцитів організму. Розміщений у передньому верхньому середньостінні, за грудиною, над серцем. Тимус складається з двох великих часток, які фрагментовані на велику кількість часточок, розділених фіброзними перегородками. Ці часточки і є структурними одиницями будови

тимуса. У кожній часточці чітко помітні дві гістологічні зони: на периферії – коркова, у центрі – медулярна. Строма тимуса – епітеліальна (рис. 7).

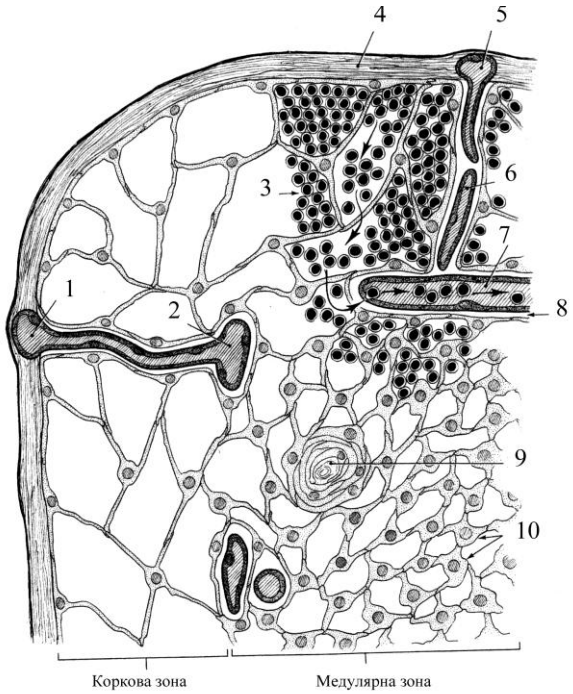

Рис. 7. Схема будови часточки тимуса. 1, 5 – артеріола; 2, 7 – венула; 3 – лімфоцити; 4 – капсула; 6 – капіляр; 8 – периваскулярна зона; 9 – тільця Гессаля; 10 – епітеліальні клітини

Епітеліальні клітини тимуса мають особливу морфологію. Епітеліальні клітини кори своїми відростками “обнімають та колихають” лімфоцити тимуса (тимоцити), тому вони називаються nurse cells (медсестри, нянечки).

Епітеліальні клітини тимуса продукують цитокіни. На клітинах епітелію тимуса експресовані також молекули адгезії, які комплементарні молекулам адгезії на тимоцитах. Ці взаємодії і втримують тимоцитів, які розвиваються у тимусі на необхідний для диференціювання час.

Клітини мезодермального або кістковомозкового походження у тимусі представлені тимоцитами, а також дендритними клітинами тимуса і макрофагами. Дендритні клітини розміщені переважно у зоні, перехідній між корковою і медулярною. Макрофаги знаходяться у корковій зоні, пограничній і медулярній.

Тимоцити диференціюються із загальної стовбурової кровотворної клітини. Клітини-попередниці потрапляють у тимус через стінку великих венул у кортико-медулярній області й звідти мігрують у субкапсулярну зону.

У мозковій зоні часточок є щільні утворення зі скручених епітеліальних клітин – тільця Гессаля (тільця вилочкової залози). Ймовірно, це місця компактного накопичення дегенеруючих клітин.

Від інших лімфоїдних органів тимус відрізняє особлива постнатальна динаміка його морфогенезу залежно від віку. До моменту народження тимус повністю сформований. Він густо заселений лімфоцитами (тимоцитами) протягом всього дитинства й до моменту статевого дозрівання. Після пубертатного періоду тимус починає зменшуватися в розмірах, зморщуватися (рис. 8).

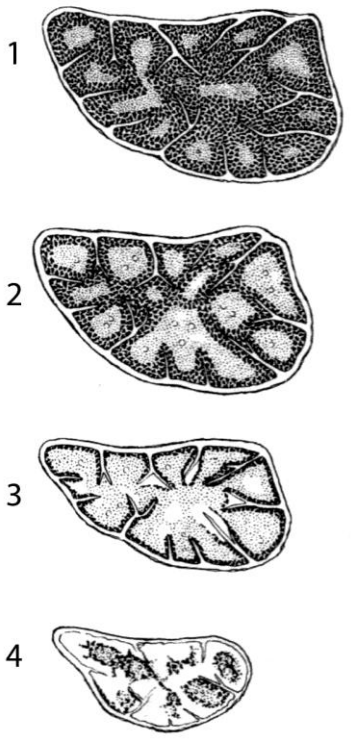

Рис. 8. Зміни в тимусі в процесі онтогенезу організму людини. 1 – тимус новонародженого; 2 – тимус 7-річної дитини; 3 – тимус 17-річної людини; 4 – тимус 30-річної людини

Тимектомія (видалення тимуса) у мишей, щурів, хом’яків у перші доби після народження призводить до зниження загальної

кількості лімфоцитів і атрофії паракортикальної зони всіх лімфовузлів, втрати здатності відторгати чужорідні тканини або реагувати на антигени за типом гіперчутливості уповільненого типу.

Тимусні гормони. Дозрівання лімфоцитів, які прибувають із кісткового мозку до тимуса, регулюється різними пептидами, які вважаються тимусними гормонами. Під впливом цих гормонів незрілі лімфоцити утворюють поверхневі приймачі й позначки, дозрівають і диференціюються в Т-лімфоцити. Витяжки з тимусової залози, з Т-лімфоцитів і навіть з сироватки крові містять тимусні гормони; деякі з них були очищені до рівня, який дозволяє розпізнати їх властивості й дію. Гуморальний фактор тимуса був виявлений у телячому тимусі та ідентифікований як топоселективний протеїн, що складається з 31 амінокислоти. Цей фактор сприяє розмноженню Т-клітин, стимулює реакції Т-лімфоцитів до лектинів.

Тимузин, другий гормон тимуса, насправді є сумішшю, яка складається із 15 або більше протеїнів (гормонів); найвідомішим із них є тимузин-альфа1. Він посилює реакції Т-лімфоцитів до пектинів, спричиняє дозрівання Т-лімфоцитів. Тимузин-бета4 складається з 43 амінокислот.

Тимулін – найменший із тимусних гормонів, складається лише з 9 амінокислот. Тимулін спричиняє появу Thy 1 антигену.

Тимопоетин II – найбільший із тимусних гормонів; він складається із 49 амінокислот. Цей гормон провокує продукцію Thy 1 антигену на недозрілих Т-лімфоцитах.

2.2.2. Кістковий мозок. Розташований у губчастій речовині кісток. У всіх ссавців кістковий мозок – основний орган гемопоезу та центральний орган імунної системи. Кістковий мозок – це клітини кровотворної і жирової тканини, розташовані в сітці ретикулярної строми, судин, нервових волокон. Стовбурові клітини, які в ній містяться, подібні до малих лімфоцитів крові, є попередниками всіх імунокомпетентних клітин, а також елементами еритро-, грануло- та тромбоцитопоезу. У ссавців кістковий мозок є місцем утворення і дозрівання В-лімфоцитів. Попередники В-лімфоцитів кісткового мозку набувають поверхневих маркерів, які є характериними для

імунокомпетентних В-клітин. У кістковому мозку міститься також відносно невелика кількість Т-клітин-попередниць, які є окремою популяцією, але мають спільного попередника з В-лімфоцитами.

2.2.3. Фабрицієва сумка. Фабрицієва сумка – це лімфатична залоза, яка знаходиться на термінальному кінці кишок у птахів. Фабрицієва сумка – подовгастий орган, який у домашньої птиці атрофується після четвертого місяця життя. Як і тимус, Фабрицієва сумка поділена на фолікули, у яких є лімфоцити, макрофаги й плазматичні клітини (рис. 9). Клітини Фабрицієвої сумки відрізняються від тимусних лімфоцитів поверхневим антигеном; якщо лімфоцити тимуса мають Thy 1 антиген, лімфоцити Фабрицієвої сумки мають В-антиген, який вони отримують у Фабрицієвій сумці. Лімфоцити птахів утворюються в тимусі й Фабрицієвій сумці; назва В-антигену походить від слова “бурса”, яка є місцем дозрівання лімфоцитів.

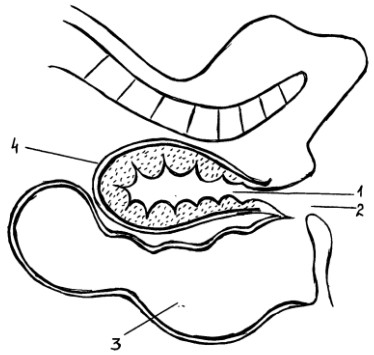

Рис. 9. Анатомічне взаємовідношення Фабрицієвої сумки та клоаки у курчати. 1 – протока Фабрицієвої сумки; 2 – анус; 3 – клоака; 4 – Фабрицієва сумка

Ссавці не мають Фабрицієвої сумки. Але мають В-лімфоцити, які дозрівають у бурсо-еквівалентних тканинах. Такі лімфатичні тканини асоціюються з кишковим трактом і кістковим мозком; прикладом такої асоціації є лімфатичні острівці Пеєра. Хірургічне видалення бурси у птахів чи кишковоспоріднених лімфатичних тканин у ссавців зменшує кількість В-лімфоцитів і пригнічує продукцію антитіл. Імунодефіцит можна створити тоді, коли хірургічне видалення лімфатичних тканин проводять у молодих тварин, у яких периферійні лімфатичні органи потрібні не тільки для

надання лімфоцитам спеціальних антигенів, але також вони є місцем розмноження лімфоцитів та їх імунного дозрівання.

2.2.4. Лімфатичні вузли. Лімфатичні вузли – численні, симетрично розміщені по тілу, інкапсульовані периферійні лімфоїдні органи бобоподібної форми, завдовжки від 0,5 до 1,5 см (не запалені). Лімфатичні вузли через аферентні лімфатичні судини (яких декілька на один вузол) дренують тканинну рідину з усіх бар'єрних тканин. Лімфатичні вузли розміщені регіонарно й називаються відповідно до частини тіла, яку вони "обслуговують": привушні, задньошийні, підпахвинні, підколінні і т. д. Отже, лімфатичні вузли – це "митниця" для всіх речовин (антигенів), які потрапляють у субкапсулярний синус лімфатичного вузла. З анатомічних воріт вузла паралельно з артерією і веною виходить єдина еферентна судина, що несе лімфу в грудну лімфатичну протоку, яка впадає у нижню порожнисту вену, і таким чином лімфа вливається у системний кровотік.

Лімфатичний вузол має коркову та медулярну зони (рис. 10). Коркова зона розділена трабекулами на радіальні сектори. У цій зоні розміщуються лімфоїдні фолікули – В-лімфоцитарна зона. Лімфатичні фолікули проходять три стадії розвитку, які називають по-різному. Первинний фолікул – дрібний фолікул, який складається з неімунних В-лімфоцитів. Після того, як В-лімфоцит розпізнає антиген, отримає всі необхідні стимулюючі сигнали, він вступить в імуногенез, строго необхідним етапом якого є проліферація клону В-лімфоцитів. Фолікул, який містить інтенсивно проліферуючі В-лімфоцити, називається гермінативним центром. Первинний фолікул перетворюється в гермінативний центр протягом приблизно одного тижня після активної імунізації.

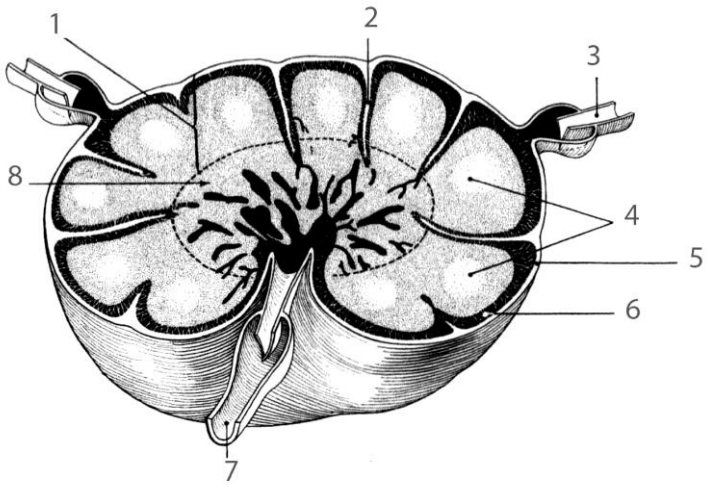

Рис. 10. Схема будови лімфатичного вузла. 1 – В-залежна зона; 2 – трабекула; 3 – аферентна лімфатична судина; 4 – гермінативні центри; 5 – капсула; 6 – субкапсулярна зона; 7 – еферентна лімфатична судина; 8 – Т-залежна зона

Після завершення процесу імуногенезу фолікул істотно зменшується в розмірах, у цей період його називають вторинним фолікулом.

У паракортикальній зоні лімфатичного вузла локалізовані Т-лімфоцити й посткапілярні венули, через стінку яких відбувається міграція лімфоцитів із крові у лімфатичний вузол. Це Т-залежна зона. В активному стані посткапілярні венули мають особливий за морфологією ендотелій – високий.

У Т-залежній зоні міститься багато інтердигітальних дендритних клітин. Інтердигітальні дендритні клітини – це клітини кістковомозкового походження, які мігрували у вузол із тканинною рідиною аферентними лімфатичними судинами з покривних тканин, вони є антигенпрезентуючими для Т-лімфоцитів.

Під паракортикальною зоною розміщені медулярні тяжі, у яких багато макрофагів, і якщо вузол знаходиться у стані активної імунної відповіді, в медулярних тяжах можна бачити плазматичні клітини. Медулярні тяжі впадають у медулярний синус, із якого виходить еферентна лімфатична судина.

2.2.5. Печінка. Печінка має особливі функції в імунітеті. Саме у печінці, в синусоїдах у людини локалізовано більшу частину особливих лімфоїдних клітин – нормальних кілерів (NK). Крім того, у

печінці є особливі субпопуляції Т-лімфоцитів. Є обґрунтоване припущення, що лімфоцити печінки забезпечують постійне підтримання імунологічної толерантності до харчових речовин й імунна система не витрачає себе таким чином на щоденні імунні відповіді на харчові речовини. І, нарешті, у печінці знаходиться мало не половина маси всіх тканинних макрофагів організму.

У синусоїдах печінки, так само як і у синусоїдах селезінки, макрофаги фагоцитують і розщеплюють імунні комплекси (комплекси антигенів з антитілами й білками комплементу), які приносять сюди на собі старіючі еритроцити.

2.2.6. Селезінка. Подібно до того, як лімфатичні вузли фільтрують і очищують лімфу, так селезінка очищує кров. Селезінка знаходиться в черевній порожнині й має видовжену форму. Важливість селезінки полягає в тому, що вона забирає з крові використані клітини (зокрема еритроцити), антигени чи мікроби, і її клітини продукують імуноглобуліни. В осіб похилого віку селезінка не так активно проявляє свої імунні функції. Раніше, коли не було можливості пригнічувати імунну реактивність організму медикаментозно, практикували хірургічне видалення селезінки. Таке видалення дещо зменшувало імунні реакції і допомагало у пригніченні аутоімунності.

Селезінка поділена на дві зони. Одна зона називається червоною пульпою, і в ній акумульовані еритроцити; друга – білою пульпою, і у ній наявні лімфоцити та відбуваються імунні реакції. Уздовж артерій селезінки є лімфатичні тканини, які мають Т- і В-лімфоцити. При антигенній стимуляції ці клітини розмножуються і утворюють проростаючі центри. Біла пульпа відділена від червоної зоною, яка складається переважно з макрофагів.

Велика частина внутрішньовенно введеного антигену затримується в селезінці; її макрофаги фагоцитують чи піноцитують антигени й перетворюють їх у імуностимулюючі антигени; у білій пульпі трансформовані антигени стимулюють відповідні В-лімфоцити, які утворюють проростаючі центри і продукують антитіла. Деякі лімфоцити трансформуються у клітини пам’яті й

переносяться до кісткового мозку. Тому при повторній стимуляції тим самим антигеном багато антитіл класу IgG утворюються в кістковому мозку.

2.2.7. Другорядні лімфатичні органи. У дітей часто піддаються інфекції лімфатичні тканини, наявні в мигдалеподібних залозах. Ці залози схожі до тимуса, тому що активні в дітей, а в зрілому віці значно зменшуються і частково атрофуються. Відрізняються ці залози від тимуса наявністю В, а не Т-лімфоцитів. Хірургічне видалення цих залоз хоч і не приносить великої шкоди, але не корисне для імунного стану людини. Подібним другорядним лімфатичним органом є апендикс, який має В- і Т-лімфоцити.

2.2.8. Лімфоїдна тканина слизових. Дифузно розсіяна лімфоїдна тканина слизових кишківника, дихальних шляхів і сечостатевого тракту складається із нагромадження лімфоцитів і макрофагів, містить велику кількість плазматичних клітин. При антигенному стимулі в лімфоїдній тканині виникають зародкові центри, активуються Т- і В-лімфоцити й макрофагальна реакція, продукуються секреторні імуноглобуліни, які покриваючи слизові, забезпечують місцевий імунітет.

2.3. Лімфоїдні клітини

2.3.1. Лімфоцити. В імунологічній відповіді беруть участь В-лімфоцити, Т-лімфоцити і макрофаги. Усі клітини імунної системи, які відповідають за імунну реактивність і неспецифічну резистентність, виникають із єдиної гемопоетичної стовбурової клітини. Диференціація не має зворотного ходу, тобто якщо клітина пройшла певний етап диференціації, вона вже не здатна диференціюватися в іншому напрямку або повернутися на попередній етап.

Лімфоцити беруть участь у всіх імунологічних реакціях і є центральною ланкою імуногенезу. Вони здатні реагувати лише на окрему групу структурно подібних антигенів. Ця здатність існує ще до першого контакту імунної системи з даним антигеном і зумовлена наявністю мембранних рецепторів до його детермінант. Кожен клон лімфоцитів відрізняється від іншого будовою цих рецепторів. Отже,

кожен клон здатний реагувати тільки на певні, відповідні йому антигени. У результаті цього лімфоцити людини становлять винятково неоднорідну популяцію клітин, у яких різноманіття рецепторів перевищує 10^6.

Лімфоцити відрізняються між собою не тільки специфічністю своїх рецепторів, а й функціональними властивостями. Розрізняють три основних класи лімфоцитів: В-лімфоцити й Т-лімфоцити й нуль-клітини.

Лімфоцити сприймають антигенні подразнення, здатні диференціюватися у клітини-ефектори, проліферувати, збільшуючи масу клітин, які реагують на цей антиген, зберігати імунологічну пам'ять, забезпечувати виникнення імунологічної толерантності, виділяти медіатори.

Основними властивостями лімфоцитів є: рухливість, висока чутливість до дії фізичних, хімічних та біологічних факторів і здатність диференціюватися під впливом специфічного антигену. Вони здатні проникати в цитоплазму деяких типів епітеліальних клітин. Лімфоцити з крові виходять у лімфатичні вузли через кубічний епітелій посткапілярних венул. Вважається, що кубічний епітелій здатний притягувати лімфоцити.

Лімфоцити становлять основну масу клітинних елементів лімфоїдної тканини, 95 % клітин лімфи та 30 % загальної кількості лейкоцитів крові.

На лімфоцити припадає значна частина клітин кісткового мозку. З кісткового мозку частина їх поступає у кровотік, проникаючи в судини між епітеліальними клітинами синусів. Вони мігрують у тимус, селезінку, лімфатичні вузли, а також у мієлоїдні центри. Певна кількість стовбурових клітин кісткового мозку постійно мігрує в кров. Стовбурові клітини, які поступають у тимус, набувають імунологічної компетентності та забезпечують постійну можливість відповіді на нові антигенні стимули. Якщо опроміненим тваринам ввести внутрішньовенно клітини кісткового мозку, що містять хромосомну мітку, то першочергово вони виявляються тільки в тимусі, а потім – у селезінці та лімфатичних вузлах.

Лімфоцити поступають у кров через грудну протоку. Через ендотелій посткапілярних венул лімфовузлів та селезінки вони мігрують у тканину цих органів, перетинають лімфоцитарні поля й еферентними шляхами залишають їх. Далі вони знову поступають у кров через грудну протоку. У людини тривалість життя циркулюючих лімфоцитів вимірюється місяцями чи навіть роками. Протягом усього життя довгоживучі лімфоцити сотні разів циркулюють із лімфовузлів та інших лімфоїдних органів у лімфу та кров і знову в органи.

Поява у філо- та онтогенезі у хребетних виражених специфічних імунних реакцій збігається з появою лімфоцитів та лімфоїдної тканини. Зменшення кількості лімфоцитів внаслідок тимектомії, впливу іонізуючих випромінювань або дренування протягом декількох днів грудної протоки призводить до послаблення специфічної імунологічної реактивності як гуморального, так і клітинного типу. Імунологічна реактивність у цих випадках може бути відновлена введенням сингенних лімфоцитів. Якщо вводити лімфоцити тварин, толерантних до певного антигену, то відновлюється реактивність опромінених тварин до гетерогенних антигенів, але відсутня до гомологічного. Це засвідчує, що лімфоцити відповідають також за стан імунологічної толерантності.

2.3.2. Плазмоцити. Утворення антитіл плазмоцитами сьогодні вже є переконливо доведеним фактом. Синтез антитіл плазмоцитами здійснюється в основному в лімфатичних вузлах, селезінці та кістковому мозку. Плазмоцит проходить такі етапи розвитку: плазмобласт (15–20 мкм), юний плазмоцит (10–15 мкм) і зрілий плазмоцит (10–12 мкм). Із регіонарних лімфатичних вузлів плазмобласти мігрують в інші лімфатичні органи, де диференціюються у плазмоцити, що забезпечує генералізацію імунної відповіді. Плазмоцити резистентні до іонізуючих променів. Так, опромінення плазмоцитів дозами до 100 Гр не впливає на синтез антитіл. Тривалість життя більшості плазмоцитів у середньому 48 годин, однак частина їх зберігається в організмі до 6 місяців.

У зрілому плазмоциті виявляється 1,25 х 10^{13}–7,5 х 10^{13} антитіл. За секунду клітина може продукувати 1000–2000 молекул антитіл (приблизно сто мільйонів молекул антитіл за добу).

Плазмоцити синтезують антитіла лише до однієї антигенної детермінанти одного класу та субкласу й лише одного алотипічного варіанту. Рецептори клітин-попередниць за своєю специфічністю та приналежністю до класу, підкласу, алотипу та ідіотипу аналогічні тим антитілам, які буде виробляти ця клітина після антигенної стимуляції. Позбавлені рецепторів лімфоцити називають “голими”. При інкубуванні з імуноглобулінами іншої специфічності лімфоцити адсорбують їх на своїй поверхні, і вони стають рецепторами. Такі нові рецептори сприймають антигенний стимул та індукують синтез антитіл, але специфічних не до другого рецептора, а до першого, тобто до того, до якого клітина предетермінована. Якщо видалити рецептори з поверхні клітин, предетермінованих до синтезу людського гамаглобуліну і “голі” лімфоцити інкубувати з рецепторами для бичачого сироваткового альбуміну, то при стимуляції цих клітин бичачим сироватковим альбуміном клітини синтезують антитіла до людського гамаглобуліну.

Плазмоцити у лімфоїдній тканині утворюють окремі клони, які виникли в результаті проліферації та диференціювання родоначальної клітини. Характерна особливість клону – здатність продукувати антитіла до певного антигену. Ця здатність набута родоначальними клітинами клону, індукованими даним антигеном, і передається всім клітинам клону. У клоні одночасно виявляються плазмоцити різного ступеня зрілості. Це свідчить про те, що інформація, яка зумовлює їх здатність виробляти специфічні антитіла, передається генетично від плазмобласта зрілому плазмоциту. Підтвердженням такого припущення є першочергова поява у процесі імуногенезу антитілоутворюючих плазмобластів, із наступним збільшенням кількості вже зрілих форм плазмоцитарного ряду, а також залежність імунної відповіді на цей антиген не від кількості зрілих плазмоцитів, а від їх попередників.

Завдяки механізмам, які забезпечують можливість постійної зміни клонів імунокомпетентних клітин, чутливих до того чи іншого антигену, зберігається постійна готовність лімфоїдної тканини реагувати на новий антиген, що поступає в організм. При первинній відповіді утворюється відносно невелика кількість плазмоцитів, яка різко збільшується при повторних імунізаціях.

При первинній стимуляції кроликів антигеном сальмонел плазмоцити виявляються в регіонарному лімфовузлі на четверту добу, кількість їх подвоюється на 6–8 добу, а на 14 добу знижується до вихідного рівня. При вторинній відповіді вони з'являються вже через 2 доби, а в період між 2–4 добами кількість їх подвоюється кожних 12 годин.

При первинній відповіді плазмоцити виробляють IgM, а при вторинній – IgG. Клітини, які виробляють IgM і IgG, не відрізняються між собою морфологічно. Існують клітини – лімфоплазмоцити, які вже не виробляють антитіла, але здатні під впливом антигенного стимулу знову почати їх синтез. Ці клітини виявляються переважно в синусних лімфовузлах.

2.3.3. В-лімфоцити та їх різновиди. Попередники антитілопродукуючих клітин розвиваються з гемопоетичної стовбурової клітини кісткового мозку. При цьому вони проходять свій цикл розвитку, в результаті якого на їх поверхні з'являються рецептори, спочатку у вигляді молекул IgM, а в міру дозрівання виникають IgD, рецептори компонентів комплементу, Fc-фрагментів тих імуноглобулінів, які вони здатні продукувати. Усередині кожного клону частина В-клітин переключається із синтезу IgM (IgD) на синтез IgG, IgA, IgE. Зрілі В-клітини відзначаються тим, що на їх мембранах є імуноглобулінові рецептори до антигену. При зв'язуванні антигену цими рецепторами, клітини активуються, проліферують і диференціюються у плазмоцити, які є продуцентами антитіл.

Основна функція В-лімфоцитів – участь у гуморальній імунній відповіді. Містяться вони у крайовій зоні білої пульпи селезінки та в

зовнішній зоні кортикального шару лімфовузлів, де формуються зародкові центри фолікулів.

Серед В-лімфоцитів можна вирізнити ряд субкласів.

Основним субкласом є **В-лімфоцити – попередники антитілотвірних клітин (плазмоцитів)**. Унаслідок їхньої активації антигеном та рядом специфічних та неспецифічних сигналів відбувається проліферація і диференціація **клонів плазматичних клітин**, які синтезують антитіла – імуноглобуліни.

В-супресори пригнічують проліферацію В- і Т-лімфоцитів, разом із Т-супресорами відповідають за розвиток імунологічної толерантності.

В-кілери можуть взаємодіяти з Fc-фрагментами антитіл, фіксованих на клітинах, які спричиняють руйнування цих клітин.

В-клітини пам'яті формуються з частини стимульованих антигеном В-лімфоцитів. Ці клітини не диференціюються до кінця, а переходять у стан спокою на тривалий час. При повторному контакті з антигеном вони швидко перетворюються на антитілотвірні клітини й забезпечують **імунологічну пам'ять.**

2.3.4. Т-лімфоцити та їх різновиди. Попередники Т-лімфоцитів із кісткового мозку й ембріональної печінки мігрують у тимус і зазнають серії перетворень. Т-лімфоцити у фізіологічних умовах містяться навколо артеріол у білій пульпі селезінки, у паракортикальній зоні лімфовузлів.

Основна функція Т-лімфоцитів – розпізнання антигену, спочатку переробленого і представленого на поверхні антигенпрезентуючих клітин. Т-лімфоцити відповідають за формування клітинного імунітету, а також допомагають В-лімфоцитам при гуморальній імунній відповіді. У процесі дозрівання і проліферації виникають різні види Т-лімфоцитів. Залежно від рівня і напрямку диференціювання Т-лімфоцити набувають певного набору мембранних маркерів, які визначаються моноклональними антитілами. Ці маркери є глікопротеїдами, їх позначають CD (кластер диференціювання). Зрілі Т-лімфоцити можуть мати CD4 або CD8, а також CD3.

Т-лімфоцити розпізнають антиген і реагують на нього за допомогою Т-клітинного рецептора разом із молекулою CD3. Глікопротеїдний Т-рецептор міститься на мембрані Т-лімфоцита, складається з двох (альфа і бета) ланцюгів і реагує специфічно з епітопом антигену.

Основні субпопуляції Т-лімфоцитів. Розрізняють **Т-лімфоцити-хелпери** (помічники) з CD4 антигеном, **Т-супресори, Т-ефектори (кілери)** з CD8 антигеном, **Т-лімфоцити контрсупресори.**

Серед **Т-хелперів** теж є різновиди: класичні Т-хелпери, які активуються, проліферують під впливом антигену і стимулюють В-лімфоцити до поділу й перетворення їх у плазмоцити; Т-хелпери гіперчутливості уповільненого типу, що здійснюють функцію помічників шляхом вивільнення біологічно активних речовин – лімфокінів; Т-хелпери-підсилювачі – стимулюють інші Т-лімфоцити до продукування факторів, які виконують роль помічників.

Отже, основною функцією Т-хелперів є стимуляція В-лімфоцитів і макрофагів.

До клітин, що здатні пригнічувати різні ланки імунопоезу, відносяться **Т-супресори** (мають маркер $CD8^+$). Вони регулюють інтенсивність імунної відповіді, пригнічуючи активність $CD4^+$-клітин, запобігають розвитку аутоімунних реакцій, забезпечують природну імунологічну толерантність до власних антигенів й організму матері до батьківських антигенів плода. Від функціонального стану Т-супресорів залежить розвиток алергічних, імунодефіцитних станів, вираженість трансплантаційних реакцій тощо.

Розрізняють специфічні та неспецифічні Т-супресори. Специфічні Т-супресори пригнічують імунну відповідь організму на конкретні антигени, в той час, як неспецифічні супресори пригнічують відповідь незалежно від виду антигену.

Наприклад, при функціональній недостатності Т-супресорів В-лімфоцити й Т-кілери одержують широку можливість реагувати проти власних клітин і тканин, що зумовлює розвиток аутоімунних й алергічних реакцій. Однак, якщо активність Т-супресорів переважає

функціональну здатність Т-хелперів, створюється сприятливий фон для розвитку імунодефіцитних станів.

Особливу роль відіграють **Т-контрсупресори** (не мають ні $CD8^+$, ні $CD4^+$). Вони здатні пригнічувати вплив Т-супресорів на Т-хелпери.

Важливою групою Т-лімфоцитів є **Т-ефектори, кілери** (цитотоксичні Т-лімфоцити). Вони мають мембранні маркери $CD8^+$ і здатні спричинювати лізис клітин, які несуть на поверхні чужорідні антигени (клітини, інфіковані вірусом, або які мають мікробні антигени, клітини алотрансплантату тощо), – знищувати ці клітини разом з патогенними агентами, що в них знаходяться.

Т-лімфоцити-зберігачі імунологічної пам'яті формуються під час первинної імунної відповіді й мають маркер $CD4^+$. Розрізняють малоіснуючі (місяці) і довгоіснуючі (роки) клітини пам'яті.

2.3.5. Природні кілери. У крові людини на долю Т-лімфоцитів припадає близько 75 % лімфоцитів, 15 % становлять В-лімфоцити і 10 % – клітини, які не мають ознак ні Т-, ні В-клітин. Це так звана третя популяція клітин (нульові лімфоцити).

Серед них вирізняють К-клітини (кілери), які здійснюють антитілозалежну цитотоксичність, тобто їхня кілерна дія реалізується внаслідок активації комплексом антиген–антитіло. Вони знищують опсонізовані антитілами (головним чином класу IgG та IgM) клітини, переважно бактеріальні.

Але є й нульові лімфоцити, які не активуються комплексом антиген–антитіло. Це природні, або натуральні кілери (НК або NK). Деякі дослідники вважають, що природні кілери є головним неспецифічним фактором протипухлинного захисту. Вони мають неспецифічну протипухлинну активність, розпізнають будь-яку пухлинну клітину та знищують її шляхом з'єднання з її поверхнею та продукції перфоринів.

Перфорини вкорінюються в мембрану пухлинної клітини та призводять до появи в клітинній оболонці „діри", через яку відбувається прямий обмін між цитоплазмою та зовнішнім середовищем. Клітина гине.

Природні кілери мають саме неспецифічну протипухлинну активність, вони розпізнають будь-яку пухлинну клітину без попередньої імунної відповіді проти її антигенів. Проте для здійснення такого ефекту НК-лімфоцит має бути активованим. Активація НК-лімфоцита здійснюється в результаті сполучення його рецептора з γ-інтерфероном, який утворюється активованим Т-хелпером. Для дозрівання та диференціювання НК-лімфоцита необхідний ІЛ-2, також продукт активованого Т-хелпера. Отже, імунний процес приводить до підтримання на високому рівні протипухлинного захисту за допомогою НК.

З вищевикладеного випливає, що натуральні кілери виконують проти пухлинних клітин ту саму функцію, що і нейтрофіли проти інфекційних агентів – неспецифічного бар'єру.

2.3.6. Антигенпрезентуючі клітини. **Антигенпрезентуючі клітини – імунокомпетентні клітини, які відповідають за переробку (процесинг) антигену і його подальшу презентацію різним популяціям лімфоцитів**. До антигенпрезентуючих клітин, зокрема, відносяться макрофаги, інтердигітальні клітини паракортикальної зони лімфовузлів, які утворюються з дендритних клітин Лангерганса та ін. (табл. 3).

Макрофаг поглинає антиген і піддає його переробці (процесингу). Імунологічно значущі компоненти антигену виводяться на мембрану макрофага та розміщуються на ній у комплексі з антигеном гістосумісності, при цьому імуногенність цього антигену зростає в 1000 разів (суперантиген). Макрофаг виконує не лише підготовку, а й антигенпрезентуючу функцію – представляє антиген іншим клітинам.

Крім макрофага, значну роль у презентації антигену відіграють також дендритні клітини, у петлях яких затримуються імунокомпетентні клітини, які беруть участь в імунній відповіді.

Таблиця 3

Антигенпрезентуючі клітини

Група	Тип	Локалізація
Фагоцитуючі клітини	Моноцити Макрофаги Макрофаги крайових зон Клітини Купфера Мікроглія	Кров Тканини Селезінка і лімфатичні вузли Печінка Мозок
Лімфоцити	В-клітини Т-клітини	Лімфоїдна тканина і ділянки імунної відповіді у тканинах
Нефагоцитуючі конститутивні Антигенпрезентуючі клітини	Клітини Ларгенганса Інтердигітальні клітини Фолікулярні дендритні клітини	Шкіра Лімфоїдна тканина Лімфоїдна тканина
Факультативні Антигенпрезентуючі клітини	Астроцити Фолікулярні клітини Ендотелій Фібробласти	Мозок Щитоподібна залоза Судинна та лімфоїдна тканина Сполучна тканина

В організмі існує велика кількість антигенпрезентуючих клітин. Відносна роль кожного типу клітин залежить від виду імунної відповіді (первинна чи вторинна) і місця реакції. Найбільш вивчені антигенпрезентуючі клітини – макрофаги та дендритні клітини. Однак у деяких випадках В-клітини можуть бути важливими антигенпрезентуючими клітинами, які мають на поверхні специфічні до антигену імуноглобулінові рецептори. За допомогою цих рецепторів антиген приєднується до В-клітин і презентується іншим імунокомпетентним клітинам. Роль В-клітин стає особливо суттєвою при вторинній імунній відповіді, особливо якщо концентрація антигену низька. При первинній імунній відповіді кількість

специфічних В-клітин мала, їхні рецептори мають низьку афінність; у цьому випадку, ймовірно, найважливішими є макрофаги та дендритні клітини.

2.3.7. Ацидофілоцити (еозинофіли). Кількість цих клітин збільшується у лімфоїдних органах при імунізації і в тканинах при алергії.

Еозинофіли можуть слугувати ефекторними клітинами в АКЗЦ. Ця їх функція виявлена при паразитарних інвазіях. Окрім того, вони виділяють ферменти, які інактивують важливі медіатори анафілактичної реакції – гістамін і SRS-A (повільно реагуючий медіатор анафілаксії). У цьому випадку вони функціонують як регуляторні клітини.

2.3.8. Тучні клітини (мастоцити, лаброцити). Походять, очевидно, з макрофагів та лейкоцитів. Виявляються у великій кількості в матці, тимусі, травному каналі, дрібних кровоносних та лімфатичних судинах. Тучні клітини з'являються у лімфатичних вузлах після імунізації деякими антигенами.

Базофіли та тучні клітини різняться підвищеною здатністю зв'язувати антитіла класу IgE через F_c-ділянки останніх. У результаті реакції антиген–антитіло, яка відбувається на поверхні тучних клітин, відбувається дегрануляція цитоплазми і вивільняється гістамін, серотонін та інші біологічно активні речовини, що, з одного боку, приводить до посилення місцевого кровотоку та підвищення доставки антитіл, ефекторних клітин та комплементу, а з другого – викликає анафілаксію. Через декілька тижнів або місяців ці речовини знову накопичуються в цитоплазмі тучних клітин.

Отже, клітини імунної системи з функціонального погляду можна поділити на дві категорії: регуляторні клітини та їх попередниці й ефекторні клітини та їх попередниці. Функцію регуляторних клітин здійснюють Т-лімфоцити та макрофаги. Обидві категорії клітин необхідні для оптимальної гуморальної та клітинної відповіді. До цього часу ще невідомо, чи обов'язкові для оптимальної імунної відповіді безпосередні міжклітинні контакти, чи достатньо

секреції регуляторними клітинами розчинних факторів. Ефекторами можуть бути багато типів клітин: В-лімфоцити, відповідно плазматичні клітини, цитотоксичні Т-лімфоцити, К-клітини (клітини-кілери), NK-клітини (натуральні клітини-кілери), макрофаги, поліморфоядерні гранулоцити та тучні клітини.

2.4. Гуморальні фактори імунної системи

2.4.1. Цитокіни. Цитокіни – так звані ростові фактори, які регулюють проліферацію, диференціювання та функції клітин крові, у тому числі й клітин імунної системи.

Цитокіни – протеїни або глікопротеїди з невеликою молекулярною масою, які продукуються еукаріотичними клітинами. Секретуються, головним чином, клітинами крові та імунокомпетентних органів. Для здійснення своїх функцій цитокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами, які існують постійно або з'являються при активації клітин на їх мембрані. Клітина-мішень, „самостійно" регулюючи експресію того чи іншого рецептора на своїй мембрані, мають здатність контролювати дію цитокінів.

Цитокіни відрізняються і чисельністю, і різноманітністю структури, і ще багатьма властивостями і від нейромедіаторів, і від гормонів внутрішньої секреції. На відміну від контактних взаємодій клітин мембранними молекулами, взаємодії за допомогою цитокінів більш динамічні й оперативні завдяки певним особливостям синтезу, секреції та рецепції цитокінів. У нормі цитокіни практично не потрапляють у системну циркуляцію і діють локально в тканинах у місці їх синтезу, що відрізняє їх від гормонів внутрішньої секреції.

Особливості цитокінової регуляції:

- Цитокіни як „есперанто" в міжклітинному спілкуванні. Однойменні цитокіни продукуються клітинами різної тканинної диференціації. Рецептори для однойменних цитокінів експресовані на клітинах різної тканинної диференціації. Отже, клітини різних тканин „спілкуються" одна з одною і „можуть бути почутими" одна одною. Саме за допомогою цитокінів, у першу чергу, система лімфоцитарного імунітету „зрощена" з

іншими біологічними системами резистентності до інфекцій і зі всім організмом загалом.

- Цитокіни в переважній більшості випадків – це близькодіючі медіатори локальних взаємодій клітин у вогнищах тих чи інших процесів у тканинах, навіть пари клітин. Залежно від відомих параметрів іррадіації ефектів цитокінів виділяють аутокринні ефекти (на саму клітину, що секретувала цитокіни) і паракринні ефекти (на клітини, розміщені поряд). Є й ендокринні ефекти, тобто дистантні, їх ще називають системними, оскільки при цьому цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи у крові. Але ендокринні ефекти виявлені лише для чотирьох цитокінів (TNF-α, IL-1, IL-6, M-CSF) і не у здорових організмів, а при важкій системній патології типу септичного шоку.
- Цитокіни не депонуються у клітинах, а синтезуються імпульсно „на запит". Єдиний відомий виняток – депонування невеликих кількостей TNF-α у гранулах тучних клітин.
- Для цитокінів характерна взаємодія за типом „передай іншому": вплив одного цитокіна на клітину викликає продукцію цією клітиною інших цитокінів. Це явище називають цитокіновим каскадом.

Перш ніж описати біологічні властивості конкретних цитокінів, потрібно уточнити поняття біологічного ефекту цитокінів. Один і той же цитокін може викликати зовсім різні, аж до протилежних, ефекти в різних клітинах. У цьому випадку потрібно пам'ятати, що поняття біологічного ефекту відноситься не до цитокіна. Цитокін для клітини-мішені – це лише зовнішній ліганд для її рецептора. Що відбудеться з клітиною після зв'язування цього ліганда з рецептором (а це і є біологічний ефект), залежить від внутрішньої програми диференціації клітини-мішені.

Розглянемо основні функціональні групи цитокінів. За функціональним призначенням умовно виділяють чотири групи цитокінів:

- Медіатори доімунного запалення. Їх продукують головним чином клітини покривних тканин, у першу чергу тканинні макрофаги у відповідь на пряме подразнення мікробними продуктами.
- Регулятори активації, проліферації і диференціації лімфоцитів. Їх продукують головним чином самі лімфоцити.
- Регулятори імунного запалення. Їх продукують зрілі імунні Т-лімфоцити (деякі – антигенпрезентуючі клітини) і за допомогою цих цитокінів Т-лімфоцити „наймають" лейкоцити загальнозапального призначення на деструкцію розпізнаного лімфоцитами антигену.
- Фактори росту клітин – попередників гемопоезу. Їх продукують як клітини строми кісткового мозку, так і активовані лімфоцити і макрофаги.

Цитокіни поділяються на декілька „родин": інтерлейкіни, інтерферони, фактори некрозу пухлин, трансформуючі фактори росту, хемокіни, власне фактори росту та ін.

Інтерлейкіни. На цьому етапі імунологічних досліджень вивчено та описано біологічні властивості 18 окремих інтерлейкінів (IL):

1) IL-1 (ендогенний піроген, лімфоцит-активуючий фактор). Форми: альфа, бета. Продукується активованими макрофагами. Створює умови для проліферації лімфоцитів та дозрівання клону специфічно активованих клітин. Разом з IL-4 посилює проліферацію В-лімфоцитів і продукцію антитіл. Викликає продукцію гепатоцитами білків гострої фази. Діючи на ЦНС, сприяє розвитку сонливості, анорексії. Підвищує продукцію простагландину E_2 і фосфоліпази A_2, внаслідок чого розвивається лихоманка. Посилює експресію адгезивних молекул, що призводить до підвищення адгезії лейкоцитів до епітеліальних клітин. Підвищує продукцію інших протизапальних цитокінів – γ-інтерферону, фактору некрозу пухлин (ФНП), IL-6, IL-8. Активує гранулоцити, фібробласти, остеокласти, кератиноцити, НК-

клітини. Індукує стан, подібний до септичного шоку, особливо сумісно з ФНП.

2) IL-2 (фактор росту Т-клітин). Продукується Т-хелперами 1 типу. Індукує проліферацію Т-клітин, дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, проліферацію та дозрівання В-лімфоцитів, посилює функцію НК-клітин, моноцитів, стимулює продукцію γ-інтерферону, ФНП, IL-6, IL-8.

3) IL-3 (колонієстиму-люючий фактор, лімфопоетин). Продукується активованими Т-хелперами, тучними клітинами, епітеліоцитами тимуса. Разом із гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (Г-КСФ) посилює продукцію нейтрофілів, а з еритропоетином – еритроцитів.

4) IL-4 (В-клітинний стимулюючий фактор). Продукується активованими Т-хелперами 2 типу. Посилює проліферацію тканинних базофілів, В-лімфоцитів. Є антагоністом γ-інтерферону, пригнічує продукцію IL-1, IL-6, IL-8, ФНП, інгібує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів. Відноситься до протизапальних цитокінів.

5) IL-5 (еозинофільний фактор). Продукується Т-хелперами 2 типу. Індукує диференціацію, активацію, хемотаксис еозинофілів, проліферацію, диференціацію В-лімфоцитів, підвищує продукцію IgE та IgA. Відноситься до протизапальних цитокінів.

6) IL-6. Продукується макрофагами, Т- і В-лімфоцитами. Фактор диференціювання В-лімфоцитів, необхідний для секреції антитіл. Важливий медіатор гострої фази запального процесу.

7) IL-7. Продукується стромальними клітинами кісткового мозку і тимуса. Стимулює ріст ранніх Т- і В-лімфоцитів.

8) IL-8. Продукується макрофагами. Фактор хемотаксису нейтрофілів.

9) IL-9. Продукується Т-хелперами. Фактор росту Т-лімфоцитів, впливає на хелперну субпопуляцію.

10) IL-10. Продукується Т-хелперами 2 типу. Інгібує клітинну імунну відповідь, стимулює гуморальну імунну відповідь. Відноситься до протизапальних цитокінів.

11) IL-11 (тромбоцитарний фактор). Продукується фібробластами і стромальними клітинами кісткового мозку. Стимулює тромбоцитопоез. Протизапальний цитокін.

12) IL-12. Продукується макрофагами та В-лімфоцитами. Стимулює функцію Т- та НК-клітин. Протизапальний цитокін.

13) IL-13. Продукується Т-хелперами 2 типу. Ігнібує макрофагальну відповідь, збільшує кількість В-лімфоцитів, посилює синтез IgG_4 і IgE. Протизапальний цитокін.

14) IL-14. Продукується фолікулярними дендритними клітинами та Т-лімфоцитами. Підвищує проліферацію В-лімфоцитів, збільшує пул В-лімфоцитів пам'яті, пригнічує синтез імуноглобулінів.

15) IL-15. Продукується моноцитами, епітеліальними та м'язовими клітинами. Посилює проліферацію та диференціацію Т-, В-лімфоцитів, НК-клітин.

16) IL-16. Продукується Т-лімфоцитами, макрофагами мозку, тимуса, селезінки, підшлункової залози. Індукує проліферацію Т-клітин.

17) IL-17. Продукується Т-хелперами. Посилює секрецію IL-6, IL-8, гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактору епітеліальними, ендотеліальними та фібробластними клітинами.

18) IL-18. Продукується моноцитами-макрофагами. Підвищує продукцію γ-інтерферону Т-лімфоцитами. Посилює активність НК-клітин.

Інтерферони. Інтерферони є більш видоспецифічними, ніж інші цитокіни. Це родина глікопротеїдів, які поділяються на два типи. Перший тип поділяється на альфа- і бета-інтерферони. Другий тип інтерферонів – γ-інтерферон.

Біологічна дія інтерферонів:

1) противірусна (руйнування вірусної РНК, пригнічення синтезу вірусної матричної РНК, пригнічення синтезу білків вірусної оболонки);

2) протипухлинна (активація цитотоксичних клітин, посилення експресії антигенів, асоційованих із пухлиною, модуляція продукції антитіл, інгібування дії пухлинних ростових факторів, інгібування

синтезу РНК і пухлинних білків клітиною, стимуляція дозрівання пухлинних клітин, відновлення контролю за проліферацією, гальмування васкуляризації пухлини, інгібування метастазування, інгібування генів множинної резистентності до ліків);

3) імуномоделююча (посилення експресії антигенів гістосумісності класів I та II, регуляція чутливості до цитокінів, активація цитотоксичних ефекторних клітин);

4) антибактеріальна (індукція активності деяких ферментів в ураженій клітині, зокрема NO-синтетази).

Фактори некрозу пухлини. Розрізняють два фактори некрозу пухлини (ФНП) – альфа та бета.

ФНП-α (кахексин) продукується моноцитами-макрофагами, В- та Т-лімфоцитами. Низькі концентрації ФНП-α збільшують синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, що дає можливість нейтрофілам прикріплюватись до стінки судин у місцях запалення; активує респіраторний вибух у нейтрофілах; активує НК-клітини, макрофаги; посилює синтез лімфокінів Т-хелперами і стимулює ріст В-клітин.

ФНП-α викликає внутрісудинні тромбози в деяких пухлинах, що викликає інфаркти пухлинної тканини та некроз клітин пухлини.

ФНП-β (лімфотоксин) продукується активованими Т-лімфоцитами, індукує апоптоз у клітин-мішеней.

Ростові фактори. Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ) продукується багатьма типами клітин, стимулює активність і проліферацію гранулоцитарно-макрофагальних попередників.

Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) стимулює подальше дозрівання гранулоцитів.

Макрофагальний колонієстимулюючий фактор (М-КСФ) стимулює дозрівання та активність моноцитів і макрофагів.

Еритропоетин виконує тільки функцію регуляції еритропоезу.

Трансформуючий фактор росту β викликає неадгезивий ріст фібробластів, інгібує активність деяких цитокінів: IL-2, ФНП.

Хемокіни – це цитокіни спеціального призначення: вони приваблюють у вогнище запалення лімфоцитів і лейкоцитів із циркулюючої крові. Молекули хемокінів невеликі, складаються із 66–76 амінокислотних залишків. Вони мають здатність зв'язуватися з молекулами міжклітинного матриксу, з одного боку, і зворотно зв'язувати свої молекули-ліганди на мембрані клітини-мішені – з другого. На цей час ідентифіковано не менше 40 хемокінів.

Структуру та функції інших гуморальних факторів імунної системи – імуноглобулінів, розглянемо у наступному розділі.

Питання для самоконтролю

1. Які органи імунної системи є центральними?
2. Які клітини входять до складу імунної системи?
3. Якими гуморальними факторами представлена імунологічна матерія?
4. Дайте визначення понять „лімфопоез" та „імуногенез".
5. Охарактеризуйте тимус як спеціалізований центральний орган імунної системи.
6. Назвіть тимусні гормони та їх функції.
7. Охарактеризуйте Фабрицієву сумку та її аналоги у ссавців.
8. Опишіть будову та функції лімфатичних вузлів.
9. Яка імунна роль печінки, селезінки?
10. Охарактеризуйте В-лімфоцити та їх різновиди.
11. Опишіть Т-лімфоцити та їх різновиди.
12. Які клітини виконують антигенпрезентуючі функції?
13. Клітини-помічники в імунній відповіді.
14. Функціональний поділ імунних клітин.
15. Дайте визначення понять „цитокіни", „хемокіни".
16. Перерахуйте, які властивості притаманні цитокінам.
17. Проаналізуйте аутокринні, паракринні та ендокринні ефекти цитокінів.
18. Поясніть, у чому полягає біологічний ефект цитокінів.
19. Наведіть приклади інтерлейкінів. Поясніть, яка роль їм відведена в організмі.
20. Яка біологічна дія інтерферонів?
21. Які функції виконують фактори некрозу пухлини?
22. Наведіть приклади ростових факторів.
23. Які речовини називають хемокінами?

ТЕМА 3. ІМУНОГЛОБУЛІНИ (АНТИТІЛА)

3.1. Загальна характеристика імуноглобулінів

Надзвичайно важливу і фундаментальну властивість пари антиген–антитіло відкрив Ландштейнер у 30-ті роки XX ст. Щоправда, ні він сам і ніхто інший тривалий час не могли оцінити фундаментальність спостереження Ландштейнера, поки не досягла належного рівня розвитку молекулярна генетика імуноглобулінів. Експериментальні спостереження вченого полягали у тому, що ссавці здатні виробляти антитіла з однаковим успіхом як на природні антигени, так і на штучно синтезовані хімічні сполуки, не схожі за хімічною структурою на природні біомолекули. Прикладний висновок був зроблений негайно: у лабораторіях всього світу стали отримувати імунні сироватки проти потрібних речовин, як специфічні реагенти для визначення заданих речовин. Фундаментальність висновку полягає в тому, що діапазон антигензв'язуючих властивостей антитіл організму формується на основі деяких випадкових процесів, а не запрограмований еволюційним "знанням" (не закріплений відбором) з боку організму – що є для нього антигеном, а що ні.

3.2. Біологічні властивості та функції антитіл

За рухливістю в електричному полі білки сироватки крові поділяються на альбуміни і три глобулінові фракції: α-, β-, і γ-глобуліни (найменш рухливі). **Антитіла – це особливі розчинні білки з певною біохімічною структурою (імуноглобуліни), які наявні у сироватці крові та інших біологічних рідинах і які організм виробляє для зв'язування різноманітних антигенів.** Всі антитіла – імуноглобуліни. Не можна сказати, що всі імуноглобуліни – антитіла. Йдеться про антитіла тільки відносно антигену, тобто якщо знаємо антиген**.** Якщо ми не знаємо антиген, комплементарний певному імуногобуліну, то маємо лише імуноглобулін.

Міжнародна абревіатура імуноглобулінів – Ig. Велика буква поряд з Ig означає один із наявних у ссавців класів імуноглобулінів – M, G, A, E, D, наступна арабська цифра означає субклас. Субкласи є лише у імуноглобулінів класів G (G1, G2, G3, G4) і A (A1, A2). **Класи та підкласи, разом взяті, називають ізотипами імуноглобулінів.** Отже, ізотипів є 9. П'ять класів імуноглобулінів є тільки у ссавців, але у всіх видів ссавців гомологічні всі ці класи. Це свідчить про те, що п'ять класів імуноглобулінів склалися у процесі еволюції до видоутворення ссавців.

Антитіла зв'язують специфічний антиген і здійснюють низку біологічних функцій: фіксують комплемент, викликають лізис клітин, здійснюють опсонізуючий вплив, вибірково проникають через фізіологічні бар'єри. Антитіла вважають білками-адаптерами до тих речовин, які не розщеплюються ферментами тканин. З'єднання антитіл із таким антигеном сприяє руйнуванню його ферментними системами даного організму і прискорює видалення чужорідної високомолекулярної речовини. Біологічна функція антитіл зумовлена їх високою специфічністю, яка проявляється у здатності реагувати більш вираженою мірою з гомологічним, ніж зі схожим у хімічному відношенні антигеном.

Антитіла синтезуються винятково В-лімфоцитами. Кожен окремий В-лімфоцит синтезує єдиний варіант антитіла за ознакою структури антигензв'язуючого центру молекули. У процесі формування імунної відповіді можливе переключення синтезу ізотипу імуноглобуліну при збереженні незмінної структури антигензв'язуючого центру.

Усі В-лімфоцити організму здатні синтезувати близько 10^{16} варіантів антитіл, випадкових за специфічністю до антигенів.

Молекули імуноглобулінів однієї й тієї ж специфічності по антигену присутні в організмі у двох фізичних станах – у розчині та на мембрані клітини та у трьох формах:

- розчинній формі у крові та інших біологічних рідинах (імуноглобулін, що секретується клітиною);

- на мембранах В-лімфоцитів у складі рецепторів В-лімфоцитів для антигену – BCR (*B-cell receptor*) – трансмембранна форма Ig. Трансмембранні форми усіх класів Ig, включаючи IgM і IgA, мономери;
- зв'язані з клітинами, але не у трансмембранному варіанті, а зв'язані Fc-рецептором клітини за Fc-кінець Ig. У вільному стані лише IgE здатні зв'язуватися рецепторами на тучних клітинах, базофілах, дендритних клітинах та деяких інших типах клітин. Для решти Ig характерна фіксація на Fc-рецепторах клітин тільки після зв'язування антитіла з антигеном, тобто фіксується не вільне антитіло, а комплекс антиген–антитіло через Fc-кінець молекули Ig (на макрофагах, нейтрофілах, еозинофілах).

3.3. Фізико-хімічні властивості антитіл

До складу γ-глобулінів входить 18 амінокислот, серед яких найбільше глютамінової і аспарагінової кислот, треоніну, серину і валіну. Хімічний склад деяких імуноглобулінів наведено у табл. 4. З таблиці, γ-глобуліни кроля і людини, а також імуноглобуліни окремих класів відрізняються за вмістом амінокислот, що входять до їх складу.

При лімфопроліферативних захворюваннях і багатьох хронічних інфекційних захворюваннях у сироватці крові виявляється особливий вид глобулінів – кріоглобуліни. Молекулярна маса цих антитіл знаходиться в межах 150 000–900 000.

Молекули антитіл мають форму еліптичних циліндрів або циліндричних паличок довжиною до 24–25 нм і поперечним перерізом 4–5 нм.

Антитіла не руйнуються при короткочасному впливу на них слабких кислот і лугів, витримують нагрівання до 60^0, не інактивуються трипсином протягом 7 років при температурі 37 ^{0}C. Зазвичай електричний заряд антитіл протилежний заряду гомологічного антигену.

Таблиця 4

Амінокислотний склад імуноглобулінів

Амінокислоти	Вміст амінокислот, г на 100 г білка		
	кролячий IgG	людський IgG	Людський IgM
Лізин	5,76	7,09	4,91
Гістидін	1,73	2,44	1,98
Аргінін	4,42	4,02	4,75
Аспарагінова к-та	8,08	7,77	6,95
Треонін	10,37	7,04	6,17
Серин	8,32	9,13	6,58
Глютамінова к-та	11,05	11,18	9,92
Пролін	6,79	6,40	4,95
Гліцин	3,98	3,37	2,91
Аланін	3,71	3,29	3,12
Валін	8,36	7,92	5,77
Метионін	1,13	0,93	1,02
Ізолейцин	3,49	2,16	2,83
Лейцин	6,73	7,40	6,09
Тирозин	6,17	5,76	4,01
Фенілаланін	4,15	4,07	3,85
Цистеїн	2,63	2,07	2,30
Триптофан	2,90	2,63	2,47

3.4. Молекулярна структура антитіл

Розшифрування хімічної структури детермінантних груп антигену та рецепторних груп антитіл, з’ясування фізичних факторів, які забезпечують їх комплементарність, є ключем до розуміння механізмів синтезу безмежної кількості специфічних антитіл та їх високої специфічності. Для вивчення молекулярної структури антитіл використовують методи розщеплення молекул імуноглобулінів на окремі фрагменти.

Під впливом протеаз антитіло розщеплюється на дві частини, причому специфічна активність характерна лише одній з утворених частин, яка є більш стійкою до впливу фізичних факторів. На основі цих спостережень було зроблено висновки, що активні групи зосереджені на одному з полюсів антитіла. Отже чином, антитіло є молекулою білка, що містить невелику активну (рецепторну) групу. Як і білковий носій детермінантної групи антигену, носій активної групи антитіла не наділений специфічністю. Під впливом деяких факторів неспецифічна частина молекули антитіла може пошкоджуватися, але непошкоджена рецепторна група – активний центр антитіла – зберігає здатність з'єднуватися зі специфічним антигеном. Реакція між антигеном та антитілами при цьому невидима через відсутність другої фази імунної реакції – аглютинації, преципітації.

Згідно з номенклатурою, імуноглобуліни за їх антигенними і біологічними властивостями і структурними особливостями, як уже згадувалося, поділяються на п'ять класів: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Імуноглобуліни G та A поділяються на підкласи. За деякими фізико-хімічними властивостями імуноглобуліни окремих класів людини схожі з відповідними класами імуноглобулінів інших видів тварин. Усі класи та підкласи імуноглобулінів різняться амінокислотною послідовністю важких ланцюгів. Синтез класу і підкласу антитіл залежить від природи антигену, шляху поступання його в організм і часу, який пройшов від початку імунізації.

На основі вивчення фрагментів антитіл, які утворюються під впливом протеаз, у 1962 році Портер розробив принципову схему будови молекули гамаглобуліну. Подальші дослідження підтвердили правильність цієї схеми. Молекули імуноглобулінів усіх класів складаються з ідентичних двох важких H-(*Heavy*) та ідентичних двох легких L-(*Light*) ланцюгів, ковалентно з'єднаних між собою дисульфідними місточками (рис. 1). Важкий ланцюг містить близько 450 амінокислотних залишків (молекулярна маса 50 000), легкий – близько 220 (молекулярна маса 25 000). У легких і важких ланцюгах розрізняють NH_2- та COOH-кінцеві частини.

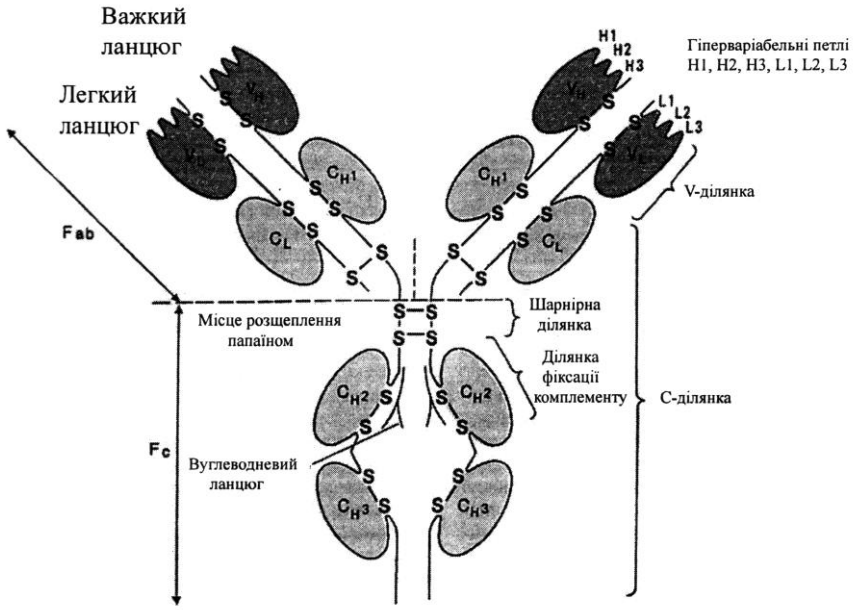

Рис. 11. Структура імуноглобуліну G

Існує три категорії дисульфідних зв'язків:

1) міжланцюгові дисульфідні зв'язки між Н- і L-ланцюгами і між Н-ланцюгами, які зумовлюють четвертинну структуру молекули;

2) міжланцюгові дисульфідні зв'язки, що зумовлюють полімеризацію молекули;

3) дисульфідні місточки всередині ланцюгів: 2 – в легких і 4 – у важких.

До складу IgM і IgA входить ще й J-ланцюг. L-ланцюги, отримані із імуноглобулінів різних класів, здатні рекомбінуватися як з гомологічними, так і з гетерологічними Н-ланцюгами. Останні є класоспецифічними, оскільки відмінності у структурі постійних учасників важких ланцюгів окремих класів виключають можливість формування гібридних молекул, які складаються з Н-ланцюгів різних класів.

Відповідно до кожного класу імуноглобулінів (M, G, A, D, E) розрізняють п'ять типів важких ланцюгів: μ (мю), γ (гама), α (альфа), δ (сігма), ε (іпсилон), які мають молекулярну масу в межах 50 000–

70 000 (табл. 5). Структуру молекули імуноглобуліну класу G можна уявити таким чином: α–γ–γ–α.

Порівняння первинних структур декількох IgG, які належать одному виду, показує, що перші 110 амінокислотних залишків (тобто N-кінцева половина) утворюють варіабельну (*variable)*, або V-ділянку. С-кінцеві половини часто мають однакові послідовності. Ці 110 залишків утворюють константну *(constant),* або С-ділянку. Послідовності С-ділянки легких ланцюгів можна розбити на два класи. Відповідно легкі ланцюги діляться на два типи – κ (капа) і λ (лямбда) (табл. 4). Але в однієї молекули антитіла обидва ланцюги можуть бути тільки однозначними – капа або лямбда. У людини капа-ланцюги у молекулах IgG становлять 70 %, а лямбда-ланцюги – 30 %. У кожному із важких ланцюгів вірабельна ділянка довжиною близько 110 амінокислотних залишків також знаходиться у N-кінцевій частині, решта 340 амінокислот утворюють константну ділянку.

Таблиця 5

Номенклатура та молекулярна формула імуноглобулінів людини

Імуноглобуліни	Важкі ланцюги	Легкі ланцюги	Молекулярна формула
IgG 1	γ^a	κ, λ	$(\gamma^a \kappa)_2$, $(\gamma^a\lambda)_2$
IgG 2	γ^b	κ, λ	$(\gamma^b \kappa)_2$, $(\gamma^b\lambda)_2$
IgG 3	γ^c	κ, λ	$(\gamma^c \kappa)_2$, $(\gamma^c\lambda)_2$
IgG 4	γ^d	κ, λ	$(\gamma^d \kappa)_2$, $(\gamma^d\lambda)_2$
IgA	α	κ, λ	$(\alpha\kappa)_2$, $(\alpha\lambda)_2$
IgM	μ	κ, λ	$[(\mu\kappa)_2]_5$, $[(\mu\lambda)_2]_5$
IgD	δ	κ, λ	$(\delta\kappa)_2$, $(\delta\lambda)_2$
IgE	ε	κ, λ	$(\varepsilon\kappa)_2$, $(\varepsilon\lambda)_2$

Серед імуноглобулінів одного класу зазвичай виявляються легкі ланцюги обох типів. Кожен тип ланцюгів має специфічну первинну поліпептидну структуру, і їх синтез контролюється окремим геном. Гени не алельні.

При розщепленні Ig вдається отримати фрагменти молекул і їх ланцюгів. Фермент папаїн розриває молекулу Ig на три фрагменти. Кожен фрагмент має молекулярну масу близько 50 000. Два з утворених фрагментів мають антигензв'язуючі властивості і тому називаються Fab *(fragment antigen binding)*. Третій фрагмент легко кристалізується і позначається Fc *(fragment crystallised)*. Fab складається з одного легкого ланцюга і першої половини одного важкого ланцюга, а Fc – з других половин двох важких ланцюгів. Fab-фрагменти здатні з'єднуватися з антигеном, вони не проходять через плаценту, але можуть фіксуватися у шкірі.

Fab- і Fc-фрагменти є компактними утвореннями, з'єднаними між собою гнучкими ділянками важкого ланцюга, завдяки чому молекула Ig має гнучку структуру.

Fc має велике значення у запуску тих процесів імунної відповіді, які в кінцевому результаті призводять до руйнування чужорідних елементів. Один із цих процесів полягає у послідовній активації компонентів системи комплементу. Відщеплення Fc-фрагмента не впливає на специфічну активність антитіла, він забезпечує зв'язок антитіла з клітинами.

За допомогою протеолізу легкі й важкі ланцюги імуноглобуліну діляться на домени. Важкий ланцюг можна розбити на 4 домени, а легкий – на 2. **Домен – це структурна одиниця, яка складається приблизно з 110 амінокислотних залишків і 1 дисульфідного зв'язку, який утворює петлю**. Легкий ланцюг побудований із 2 доменів, які відповідають варіабельній і константній ділянкам. Ці домени позначаються V_L і C_L. У важкому ланцюгу можна виділити 4 домени: варіабельний (V_H) і 3 домени, що утворюють константну ділянку (C_H1, C_H2, C_H3). Амінокислотні послідовності доменів мають певну схожість. Зокрема, у кожному домені поліпептидний ланцюг утворює петлю (у всіх доменах ці петлі мають приблизно однакову довжину), замкнуту внутріланцюговим дисульфідним зв'язком.

Перший домен імуноглобуліну відповідає за розпізнавання антигену, другий – утворює структуру, комплементарну С-ділянці легкого ланцюга, третій – забезпечує фіксацію комплементу,

четвертий – зв'язується з клітинною поверхнею і зумовлює розпізнавання антигену клітинами.

У всіх доменах молекул імуноглобулінів є однакові (загальні) послідовності залишків амінокислот. З найбільшою стабільністю у цих консервативних (або гомологічних) послідовностях міститься триптофан. Наявність таких консервативних загальних послідовностей розглядають як молекулярне підтвердження генетичної спільності: гени, які кодують окремі домени, походять від загального предкового гена (шляхом дуплікації, мультиплікації, а потім дивергентної еволюції). Гомологічні названим послідовності амінокислот виявлені, окрім імуноглобулінів, і в молекулах інших білків. Ці інші білки експресуються у клітинах імунної і нервової систем. Такій спільності у структурі відповідає і спільність функціонального призначення – участь у процесах молекулярного розпізнавання і взаємодії клітин. Білки, що містять послідовності амінокислот, ідентифіковані спочатку в імуноглобулінах, об'єднують в одну суперродину – суперродину імуноглобулінів IgSF (*immunoglobuline superfamily*). Крім самих імуноглобулінів, до цієї родини відносять рецептор Т-лімфоцитів для антигену (TCR – T-cell receptor), не всі, але ряд рецепторів клітин для цитокінів, мембранні молекули міжклітинної адгезії, рецептори клітин для Fc-"хвостів" імуноглобулінів класів А і G.

3.4.1. Антигензв'язуючий центр антитіла. Порівняння амінокислотних послідовностей різних V-ділянок L-ланцюгів показало, що в межах V-ділянки є області, які відрізняються високим ступенем варіабельності і тому називаються гіперваріабельними. Легкий ланцюг містить три таких просторово відділених одна від одної ділянок (L_1, L_2, L_3) – кожна з них складається з близько шести амінокислотних залишків. У V-ділянці важкого ланцюга також є 3 гіперваріабельні області (H_1, H_2, H_3). Гіперваріабельні ділянки легких і важких ланцюгів утворюють антигензв'язуючий центр, тобто ту частину молекули імуноглобуліну, яка впізнає антиген. Завдяки високому ступеню варіабельності гіперваріабельних ділянок може існувати величезна кількість різних антигензв'язуючих центрів.

Антигензв'язуючий центр антитіла представляє собою щілину глибиною 1,2 нм, у яку входить антигенна детермінанта. Його розміри дещо перевищують розміри антигенної детермінанти. Однак, з огляду на неоднорідність антитіл відносно структури детермінант, розміри ці відхиляються в обидва боки.

3.5. Синтез імуноглобулінів у клітині

Легкі та важкі ланцюги розміщуються у плазмобластах переважно на цитоплазматичних полісомах. Легкі та важкі ланцюги синтезуються окремо і з'єднуються у молекулу гамаглобуліну перед виділенням із клітини. Молекула IgG утворюється шляхом зв'язування готових повних ланцюгів, а не шляхом комбінації легких ланцюгів із важкими у момент їх синтезу. Легкі ланцюги IgG синтезуються на полірибосомах плазмоцитів, що складаються з 5–7 рибосом, а важкі ланцюги – на полірибосомах, які складаються з 16–18 рибосом. Полірибосоми, які синтезують як важкі, так і легкі ланцюги IgG, розміщені на ендоплазматичному ретикулумі.

Антитіла секретуються шорсткуватими мембранами у "міхурці" і виділяються через гладкі мембрани. З цитоплазми вони переміщаються до пластинчастого комплексу. Тут до поліпептидних ланцюгів приєднується вуглеводнева частка молекули гамаглобуліну. Після цього молекула прикріплюється до клітинної оболонки, де остаточно формується. Збирання молекули H_2L_2 відбувається протягом 1 хв. Полімерні молекули містяться у цитоплазмі лише у вигляді слідів, з чого випливає, що вони збираються безпосередньо перед виділенням з клітини.

При імунізації не завжди виявляється паралелізм динаміки вмісту в сироватці крові гамаглобулінів та специфічних антитіл. У клітині одночасно синтезуються імунні та неімунні гамаглобуліни. Появі антитіл передує збільшення концентрації неспецифічних гамаглобулінів.

3.6. Гени імуноглобулінів

Індивідуальний організм здорової людини протягом життя створює декілька мільйонів варіантів антитіл за здатністю зв'язувати різні антигени. Ніякий геном фізично не може містити стільки окремих структурних генів. Успадкована від батьків кількість генетичного матеріалу (ДНК), призначеного для програмування біосинтезу антитіл, не така вже й велика – всього близько 120 структурних генів. Цю успадковану кількість генів називають зародковими генами імуноглобулінів, або зародковою конфігурацією.

Різноманітність генетичних кодів для мільйонів варіантів варіабельних ділянок молекул Ig формується протягом усього життя в процесі диференціації В-лімфоцитів: у кожному окремому В-лімфоциті здійснюється своя унікальна рекомбінація ДНК із зародкових генів; і трансляція РНК, і наступний синтез білка вже йдуть з персонального для кожного В-лімфоцита генетичного коду V-ділянки.

Феномен рекомбінації ДНК у соматичних клітинах, наскільки це відомо сучасній науці, строго унікальний винятково для лімфоцитів. Схожого ніхто не спостерігав не лише при диференціації будь-яких інших клітин ссавців, але навіть і будь-яких клітин інших еукаріотів. Соматична рекомбінація ДНК характерна тільки для генів антигенрозпізнаючих молекул лімфоцитів – імуноглобулінів у В-лімфоцитах і рецептора Т-клітин для антигену у Т-лімфоцитах.

Цей унікальний процес генерації різноманітності антигенрозпізнаючих молекул усередині організму необхідний для того, щоб багатоклітинні форми змогли вижити під інфекційним тиском різноманітних земних мікроорганізмів. Ссавці еволюціонують так повільно, що людині навіть важко це уявити. Мікроорганізми, навпаки, еволюціонують протягом днів-тижнів. Отже, лімфоцити – спеціальний унікальний витвір природи всередині організму багатоклітинних із невипадковою, а запрограмованою мінливістю тільки у генах антигензв'язуючих молекул, які у кількісному відношенні хоч якоюсь мірою наближаються до різноманітності мікробів. Різноманітність ця настільки велика (наприклад відносно

загальної кількості клітин в організмі ссавця), що механізм генерації різноманітності відповідних структурних генів став запрограмовано випадковим. Властивість випадковості при рекомбінації відповідної ДНК пояснює той широко відомий факт, що імунна система “в особі” лімфоцитів розпізнає різні речовини, а не лише інфекційні мікроорганізми.

Приблизно 20 років тому, ще методами класичної біохімії (аналітичним електрофорезом фрагментованої ДНК) виявили, що генетичний матеріал для кодування білків-імуноглобулінів структурований (“розірваний”) на сегменти, які розміщені один відносно другого на певній відстані. У всіх клітинах тіла, включаючи стовбурову кровотворну, крім В-лімфоцитів, що почали диференціацію, гени імуноглобулінів назавжди залишаються в “розірваному” стані, який називають зародковою конфігурацією. І лише у В-лімфоцитах на самому ранньому етапі їх спеціальної диференціації починається складний генетичний процес об’єднання сегментів ДНК, призначених для кодування різних частин молекули імуноглобуліну – V- і С-фрагментів, причому окремо для кожного з 3 типів поліпептидних ланцюгів – двох типів легких (капа, лямбда) і важкого. Це і є феномен рекомбінації ДНК у соматичній клітині.

Структура генів імуноглобулінів вивчена досить детально. Окремі сегменти молекулярно клоновані, визначена їх кількість.

Рекомбінацію ДНК імуноглобулінів каталізують спеціальні ферменти – рекомбінази. Ці ж ферменти каталізують рекомбінацію ДНК генів TCR у Т-лімфоцитах, тобто рекомбінази – унікальні ферменти лімфоцитів. Але у В-лімфоцитах ці ферменти не “зачіпають” генів TCR, а у Т-лімфоцитах не “зачіпають” генів імуноглобулінів. Отже, до початку процесу перебудови ДНК у клітині вже існують генрегуляторні протеїни – свої у Т-лімфоцитів і свої у В-лімфоцитів.

3.7. Динаміка утворення антитіл

Здатність до продукції антитіл проявляється на ранніх етапах внутрішньоутробного періоду. У лімфоїдній тканині 20-тижневого

плоду людини вже синтезуються IgM і IgG. Синтез IgG до 3–5 років становить 60–70 % середнього рівня для дорослих.

Динаміка продукції антитіл, як і хімічна структура їх молекул, детермінована генетично. Кожному виду тварин властива характерна динаміка утворення антитіл. Вона залежить також від особливостей та доз антигену, шляхів проникнення його в організм, стану реактивності макроорганізму. При одноразовому парентеральному введенні антигену антитіла виявляються у сироватці через 3–4 доби. Титр антитіл наростає протягом 6–12 діб, стабілізується, а потім знижується і через 2–3 місяці майже досягає вихідного рівня. Період напіврозпаду для різних класів імуноглобулінів у людини становить 10–30 діб, однак містяться вони у сироватці крові протягом багатьох місяців і навіть років, що свідчить про безперервність процесу їх утворення. Імунізація білками, ліпосахаридними антигенами ентеробактерій у людини та кролика стимулює утворення IgG, а у морських свинок – IgM. На одну молекулу введеного антигену в організмі синтезується порівняно більша кількість антитіл. Так, на кожну молекулу введеного дифтерійного анатоксину протягом трьох тижнів синтезується більше мільйона молекул антитоксину.

Для кожного виду антигенів існує оптимальна доза, що здійснює найбільш інтенсивний стимулюючий вплив. Малі дози антигену індукують слабку відповідь або зовсім її не викликають. Надто великі кількості антигену інгібують відповідь, проявляючи токсичний або толерогенний вплив (рис. 12).

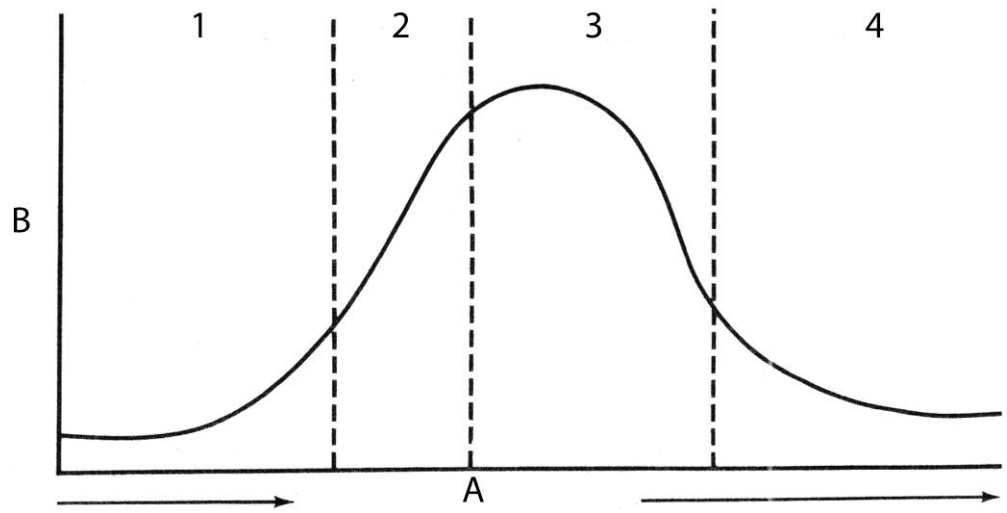

Рис. 12. Залежність інтенсивності імунної відповіді від дози антигену. По горизонталі (А) – зростання дози антигену; по вертикалі (В) – інтенсивність продукції антитіл; 1 – низька доза (толерогенна зона); 2 – субоптимальна зона; 3 – оптимальна зона; 4 – висока доза (толерогенна зона)

В утворенні антитіл розрізняють чотири фази (рис. 13).

1 – фаза спокою (лаг-фаза, фаза індукції) – **з моменту поступання антигену в організм до початку експоненціального наростання кількості антитіл.** Цей період може тривати від декількох годин до місяця.

2 – логарифмічна фаза (лог-фаза, продуктивна фаза) – від появи антитіл до моменту досягнення їх максимальної кількості. Тривалість цієї фази 2–4 дні.

3 – фаза стабілізації, у якій рівень антитіл залишається незмінним протягом певного періоду. Тривалість її залежить від виду тварин, характеру антигенів та класу антитіл.

4 – фаза зниження продукції антитіл. Тривалість цієї фази різна і залежить від зберігання антигену у тканинах.

Повторна імунізація через 2–3 і більше місяців змінює динаміку відповіді (рис. 13). Латентний період наростання титру антитіл стає коротшим. Кількість антитіл досягає максимуму швидше і зберігається на високому рівні довше, підвищується їх спорідненість до антигену. Вторинна відповідь зумовлюється значним збільшенням у лімфоїдній тканині кількості клітин імунологічної пам’яті до даного

антигену і різким збільшенням у лімфоїдній тканині кількості антитілоутворюючих клітин, у зв'язку з чим титри антитіл можуть істотно зростати. Збільшення дози антигену підвищує інтенсивність імуногенезу при вторинній відповіді, однак надто великі дози можуть пригнічувати імунологічні реакції та викликати імунологічний параліч. Підвищення дози антигену приводить до збільшення популяції антитілоутворюючих клітин, однак інтенсивність антитілогенезу кожної з клітин не зростає. Введення нових доз антигену за наявності високих титрів антитіл у сироватці крові призводить до короткочасного падіння титру антитіл унаслідок їх нейтралізації, а потім – до порівняно стійкого його підвищення. Оптимальні дози антигену для кожного виду тварин індивідуальні. Перебудова, що настає внаслідок імунізації, зберігається тривалий час, доказом чого є несприйнятливість проти ряду інфекцій при відсутності антитіл у сироватці крові та швидке зростання титру антитіл при реімунізації через великі проміжки часу – через багато місяців і навіть років. Титр антитіл при цьому буває більш високий і стійкий.

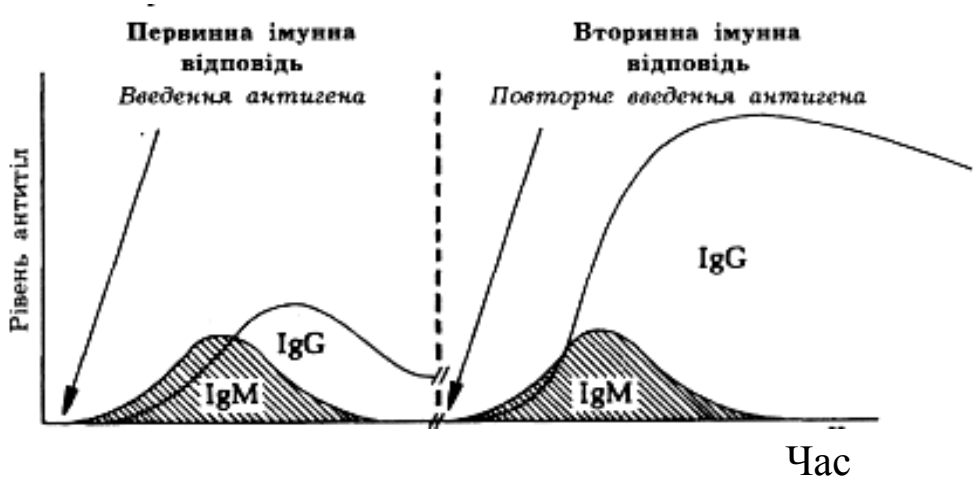

Рис. 13. Динаміка утворення антитіл при первинній і вторинній імунній відповіді (За І. О. Ситником, 1998)

Титр антитіл у людей, що перенесли кір, у сироватці крові не знижується протягом 8 років, а несприйнятливість зберігається протягом 30 років. Титри антитіл до вірусу жовтої пропасниці виявляються навіть через 60 років після перенесеної хвороби. Високі

титри антитіл до дифтерійного анатоксину також можуть зберігатися протягом декількох років після імунізації.

Як правило, найбільш високі титри антитіл вдається отримати при внутрішньовенному введенні антигену, однак при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні повільне всмоктування антигену приводить до більш тривалого збереження антитіл в організмі. Утворення антитіл залежить також від віку, стану харчування, гормональної рівноваги, видових особливостей та реактивності організму. Динаміка титру антитіл при інфекційних захворюваннях відображає загальний стан захисних механізмів організму.

3.8. Афінність та авідність антитіл

Антитіла – єдиний фактор невідкладного захисту організму, наприклад від сильних отрут (при укусах змій, скорпіонів, бджіл та ін.). У цілої молекули мономерного імуноглобуліну є два цілих і потенційно рівнодієздатних симетрично розміщених активних центри для зв'язування антигенів. Спорідненість між антигенами і антитілами кількісно і якісно характеризують такими поняттями, як афінність та авідність.

Силу хімічного зв'язку одного антигенного епітопа з одним з активних центрів молекули імуноглобуліну називають афінністю зв'язку антитіла з антигеном.

Афінність кількісно прийнято оцінювати за константою дисоціації одного антигенного епітопа з одним активним центром у моль$^{-1}$. Оскільки у цілих молекулах антитіл класів IgG і IgE в нормі по два активних центри, у молекулах IgA – 4, IgM – 10, то швидкість дисоціації цілої молекули імуноглобуліну від цілої молекули антигену менша, ніж швидкість дисоціації одного з активних центрів.

Силу зв'язку цілої молекули антитіла зі всіма антигенними епітопами, які їй вдалось зв'язати, називають авідністю зв'язку антитіла з антигеном.

Авідність кількісно також вимірюють як константу дисоціації відповідно цілої молекули антитіла зі всіма зв'язаними епітопами.

3.9. Ізотипи, алотипи та ідіотипи імуноглобулінів

У класичній серології для характеристики Ig використовують не тільки поняття ізотипу, але й такі поняття, як алотипи та ідіотипи конкретних молекул імуноглобулінів. Ці поняття зумовлені відмінностями між молекулами Ig, які можна виявити за реакцією цих білків з антитілами до них. Із цією метою лабораторних тварин імунізують так чи інакше виділеними препаратами Ig і отримують антисироватки.

По-перше, існує спільність імуноглобулінів одного ізотипу у всіх особин даного виду тварин (яка легко виявляється за допомогою антисироваток). Тобто **ізотипами імуноглобулінів називають варіанти класів і підкласів (разом узятих) імуноглобулінів за важкими ланцюгами.** У людини є 9 ізотипів: M, G1, G2, G3, G4, A1, A2, E, D. Але **окремі особини одного виду продукують декілька варіантів імуноглобулінів у межах однойменного ізотипу – це алельні варіанти, або алотипи, імуноглобулінів.** Факт існування алотипів свідчить про деякий генетичний поліморфізм усередині виду за локусами С-генів як легких, так і важких ланцюгів.

Антисироватки проти унікальних варіабельних ділянок молекул імуноглобулінів називають антиідіотипічними, а відповідні епітопи у молекулі антитіл – ідіотипом антитіла – (*idious* – унікальний, не такий, як інші). Отже, **ідіотип антитіла – це варіант унікальної антигензв'язуючої ділянки молекули імуноглобуліну.**

3.10. Мікроглобуліни

Мікроглобулінами називають білки, які містяться у крові та інших рідинах організму, схожі з імуноглобулінами за хімічними та антигенними властивостями. Вони є продуктами незавершеного синтезу або катаболізму молекул імуноглобулінів.

β_2-мікроглобуліни у невеликих кількостях виявляються в сечі, сироватці крові, слині здорових людей і деяких тварин, а також у сечі при захворюваннях нирок. β_2-мікроглобуліни виявляються у вигляді вільних молекул на поверхні клітин, а також входять до складу

молекул трансплантаційних антигенів. Синтез β_2-мікроглобулінів здійснюють мезенхімні, епітеліальні та лімфоїдні клітини.

Легкі ланцюги. Мономери та димери легких ланцюгів містяться в нормі у сироватці крові, а також у спинномозковій рідині людини і лабораторних тварин. За фізико-хімічними властивостями та антигенною будовою вони ідентичні ланцюгам, які входять у структуру молекул імуноглобулінів, і є продуктами секреції клітин.

Fab-фрагменти. Мікроглобуліни, подібні до Fab-фрагментів, виявлені у сироватці та сечі кролика і людини. Вони є продуктами позаклітинного катаболізму молекул імуноглобуліну. Fab-фрагменти, що містяться у сироватці, наділені серологічною активністю, однак вона у 10–50 разів нижча за активність молекул IgG.

Лейкоегрезин. Виявляється у вогнищах запалення та сироватці крові при реакції антиген–антитіло. За антигенною структурою та ММ (140 000) цей білок мало відрізняється від нормального IgG.

3.11. Неповні антитіла

Неповними називають антитіла, здатні утворювати комплекс антиген–антитіло без появи in vitro видимого феномену аглютинації, преципітації та лізису. Неповні антитіла утворюються у людини при захворюваннях, які супроводжуються підвищеним розпадом формених елементів крові, при інфекційних захворюваннях та алергічних станах. Вони характеризуються, на відміну від повних антитіл, такими особливостями: вищою термостабільністю, більш ранньою появою та більш пізнім зникненням, кращою прохідністю через плаценту.

Для виявлення неповних антитіл застосовують пробу Кумбса, яка базується на використанні антиглобулінових сироваток. Імунізуючи кроликів гамаглобулінами людини, отримують антиглобулінову сироватку. Додавання такої сироватки до сенсибілізованих неповними антитілами еритроцитів, викликає їх аглютинацію – пряма проба Кумбса. Більш чутливим методом є непряма проба Кумбса. Досліджувану сироватку суспензують з Rh-

позитивними еритроцитами для адсорбції неповних антитіл, а потім до них додають антиглобулінову сироватку. У позитивних випадках наступає аглютинація. У зв'язку з високою чутливістю непряма проба Кумбса застосовується для діагностики бруцельозу, черевного тифу, отруєння свинцем, а також алергічних захворювань екзогенної природи. Неповні антитіла є серед усіх класів імуноглобулінів.

3.12. Нормальні антитіла

В організмі неімунізованих тварин у невеликій кількості містяться неспецифічні гамаглобуліни та нормальні, або природні, антитіла до різноманітних мікробних антигенів. У 1894 році Абель показав, що в ряді випадків у сироватці людей, які не хворіли дифтерією, міститься дифтерійний антитоксин. Пізніше було встановлено, що у сироватці людей та тварин виявляються нормальні антитіла проти різних мікробних антигенів. Вони наділені аглютинуючим, комплементзв'язуючим, літичним, нейтралізуючим та опсонізуючим впливом на мікробні антигени.

Питання про походження нормальних антитіл до кінця не вирішене. Частина з них, мабуть, утворюється у відповідь на антигени сапрофітної мікрофлори кишок та дихального апарату, а також унаслідок проникнення в організм патогенних мікробів у кількості, що є недостатньою для розвитку захворювання. Нормальні антитіла можуть виникати у відповідь на антигени мікробного та немікробного походження.

У собак, імунізованих тифозною вакциною, під впливом антилімфоцитарної сироватки пригнічується специфічна імунна відповідь, однак титри нормальних антитіл проти дизентерійної палички не змінюються. Це свідчить про певну автономність механізмів, які регулюють продукцію нормальних антитіл.

Нормальні антитіла беруть участь у забезпеченні антигенного гомеостазу. Вони мають спорідненість з клітинними рецепторами, що полегшує фагоцитоз утвореного ними комплексу антиген–антитіло.

У тварин, вирощених у стерильних умовах (гнотобіонтів), у момент народження у сироватці крові відсутні як нормальні, так і імунні антитіла.

3.13. Імуноглобуліни різних класів

3.13.1. Загальна характеристика. Імуноглобуліни з'явилися 400 млн років тому в круглоротих риб одночасно з виникненням у цього класу тварин організованої лімфоїдної тканини та вилочкової залози.

Першими з'явились IgM. В акул є лише цей клас антитіл. Через 200 млн років у дводишних риб відбувся поділ імуноглобулінів на класи. Підкласи з'явилися на пізніших етапах еволюції. Біологічна доцільність такої диференціації поки що не з'ясована. Мабуть, вона спрямована на підвищення спеціалізації і протективної ролі антитіл. Механізм клітинного імунітету та неспецифічні фактори резистентності достатньо надійно забезпечують протипухлинний та антиінфекційний захист нижчих тварин. Виникнення системи гуморальної відповіді у риб та її подальше вдосконалення у земноводних, птахів та ссавців, можливо, було зумовлено необхідністю підвищення ефективності антиінфекційного захисту або ускладненням гормональних та ферментних систем. Гуморальний імунітет, можливо, сприяє підвищенню гомогенності структури молекул гормонів та інших біологічно активних речовин, які знаходяться у крові і тканинній рідині, та досягненню високої специфічності їх дії при низькій концентрації активної речовини. Цей процес може здійснюватися шляхом елімінації молекул із зміненою конформацією за допомогою антитіл. З такого припущення випливає, що в індивідів із дефіцитом гуморального імунітету повинні частіше зустрічатися порушення механізмів гуморальної регуляції діяльності систем та органів. Як відомо, за фізико-хімічною структурою, антигенністю та біологічною функцією імуноглобуліни поділяють на п'ять основних класів: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Імуноглобулінам кожного класу характерні специфічні фізико-хімічні та біологічні

властивості. Є антитіла однакової специфічності, які належать до різних класів, у той же час антитіла, що належать до одного класу, можуть мати різну специфічність. У здорових людей кількість імуноглобулінів одного класу не залежить від кількості імуноглобулінів інших класів і залишається досить сталою протягом тривалого часу.

Активність антитіл різних класів неоднозначна у різних серологічних реакціях. Функціональні відмінності антитіл зумовлені специфікою структури молекул імуноглобулінів.

Наприклад, для видалення з кровотоку 50 % введених чужорідних еритроцитів або паличок тифу молекул IgG потрібно у сотні разів більше, ніж IgM. IgG володіють високою нейтралізуючою активністю відносно вірусів та токсинів, а IgM – відносно бактерій та крупних вірусів. Низька токсиконейтралізуюча активність IgM, можливо, зумовлена їх слабким афінітетом у зв'язку з відсутністю можливості утворювати численні зв'язки з невеликими молекулами антигенів.

IgM утворюються при проникненні в організм корпускулярних антигенів. Відповідь реалізується швидко, однак імунологічна пам'ять у клонів клітин, що синтезують IgM, зберігається слабо або зовсім відсутня, і тому синтез IgM при повторному введенні цього антигену здійснюється за первинним типом імунної відповіді. Оскільки коефіцієнт ідентичності гама- та мю- ланцюгів за амінокислотними залишками менший 40 %, то за розрахунками частоти мутацій у постійних ланцюгах імуноглобулінів вони виникли від загального ланцюга-попередника приблизно 200 млн років тому. У підкласах гама-ланцюгів понад 90 % амінокислотних залишків однакові. Це свідчить про те, що вони виникли від загального ланцюга відносно недавно – 20–30 млн років тому. Ще не вияснені механізми, які привели до появи антитіл та їх різних класів і підкласів.

Наступний, вищий етап імунологічної реактивності, – утворення молекул IgG. Цей клас імуноглобулінів синтезується протягом більш тривалого часу після антигенного стимулу і зв'язує вже не тільки

корпускулярні, але й розчинні антигени. Афінність IgG зростає у тисячі та десятки тисяч разів. Наявність пам'яті антитіл цього класу дає змогу організму, у випадку необхідності, різко збільшити їх продукцію протягом короткого періоду часу, тобто вже є можливість зберігати імунітет протягом тривалого часу і забезпечувати вищу його якість.

Поява IgA могла бути зумовлена специфікою умов стимулювання антитілогенезу в слизових оболонках порожнин, що сполучаються із зовнішнім середовищем. Їх призначення, головним чином, створення місцевого імунітету і регуляція видового складу мікрофлори кишок та верхніх дихальних шляхів.

В ембріона людини клітини, що містять рецептори IgM, IgG та IgA, з'являються на 14–15 тижні. У сироватці плода IgM не виявляються. Як правило, основна маса синтезованих антитіл належить до класу G. У ряді випадків це співвідношення порушується. Нерідко при цирозі печінки різко підвищується рівень IgA. При макроглобулінемії вміст IgM може дорівнювати та навіть переважати вміст IgG. Специфіка фізико-хімічних і біологічних властивостей імуноглобулінів, які належать до різних класів, підвищує спеціалізацію та надійність функціонування систем гуморального адаптивного імунітету. Вивчення динаміки утворення та функцій антитіл окремих класів сприяє розкриттю механізмів формування інфекційного процесу, протипухлинного імунітету та алергічної реактивності.

3.13.2. Імуноглобуліни класу M

Система IgM найбільш рання як у філогенетичному, так і в онтогенетичному відношенні. У плода і новонародженого синтезуються в основному IgM. Імунна відповідь на введення багатьох антигенів починається з вироблення IgM, а до деяких антигенів утворюються переважно антитіла класу IgM.

Основним джерелом IgM у мишей, а, можливо, і у всіх ссавців, є селезінка. Синтез IgM у кроликів значною мірою пов'язаний із функцією червоподібного відростка. Клітини, які виробляють IgM,

можуть у відповідь на одні антигени синтезувати цей клас імуноглобулінів постійно, а у відповідь на інші – через деякий час припиняють їх продукцію або переключаються на синтез IgG.

Від вмісту IgM значною мірою залежить бактерицидна активність людської сироватки. У жінок віком 20–50 років вміст IgM у сироватці крові вищий, ніж у чоловіків, відповідно вища і бактерицидна здатність сироватки крові. У процесі гіперімунізації бактерицидна активність сироватки крові знижується. Однак IgM мають високу аглютинуючу та бактерицидну активністю не до усіх мікробів. Антитіла IgG проти коклюшної палички у 1,5–125 разів активніші, ніж IgM у реакції аглютинації і в 100 разів – за бактерицидною та протективною дією. IgM мають виражені гемолітичні властивості. Для утворення отвору в клітинній мембрані еритроцита при імунному лізисі необхідно 2-3 молекули IgM, а молекул IgG – 2–3 тисячі (табл. 6).

Молекула IgM включає п’ять субодиниць, з’єднаних дисульфідними зв’язками між важкими ланцюгами (рис. 14).

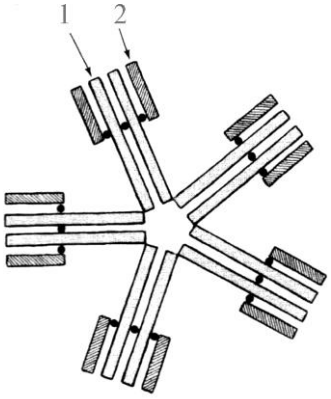

Рис. 14. Структура молекули IgM. 1 – важкий ланцюг; 2 – легкий ланцюг

Кожна з цих субодиниць має молекулярну масу 180 000. Якщо часточок антигену мало, то усі п’ять ніжок антитіла, вигинаючись, прикріплюються до однієї часточки антигену, і молекула набуває форми круглого стола або форму павука з п’ятьма гнучкими ніжками.

Таблиця 6

Фізико-хімічні та біологічні властивості імуноглобулінів різних класів

Фізико-хімічна та біологічна характеристика		Класи імуноглобулінів				
		IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Підкласи		G1,G2,G3,G4	A1, A2	0	0	0
ММ		≈150000	≈160000	≈900000	≈170000	≈200000
Важкі ланцюги	ММ	≈50000	≈50000	≈60000	≈60000	≈70000
	Тип	γ	α	μ	δ	ε
Легкі ланцюги	ММ	≈23000	≈23000	≈23000	≈23000	≈23000
	Тип	ǽ,λ	ǽ,λ	ǽ,λ	ǽ,λ	ǽ,λ
Функція		Анти-токсичний імунітет	Місцевий імунітет. Участь у регуляції видового складу мікрофлори	Аглюти-нація мікробів. Цито-токсини	Рецептор	Звільнення медіаторів Зв'язок із тучними клітинами
Концентрація в сироватці, г/л		8–16 (70–80%)	1.4–4.2 (15–20%)	0.5–1.9 (5–10%)	$3x10^{-3}$–0.4 (1%)	$1x10^{-4}$ – $2x10^{-3}$
Вуглеводи, %		2–5	5–10	7-10	12	15
Синтез, мг/кг у день		15–30	15–50	3–17	0,03–1,5	0,002
Валентність		2	2	5 або 10	2	3
Проникнення через плаценту		+	-	-	-	-
Вміст реагінів		0	?	0	0	+
Блокуючі антитіла		+	0	0	0	0
Фіксація комлементу		+	-	+++	-	-
Вміст у спинномозковій рідині, г/л		0,8–1,6	Сліди	Сліди	-	-
Відносна гемолітична активність стосовно IgG			2–10	100–200	-	-
Період піврозпаду, (доба)		23	6	5	2,8	2–3
Рецептори макрофагів		+	-	-	-	-
	нейтрофілоцитів	+	+	-	-	-
	лімфоцитів	+	-	-	-	-
	тромбоцитів	+	+-	+-	-	-
	тучних клітин	-	-	-	-	+
Сенсибілізація гетерологічних видів		+	-	-	-	-
Сенсибілізація гомологічних видів		-	-	-	-	+++
Здатність лізувати бактерії		+	+	+++	?	?

Примітка: + – наявність ознаки; - – відсутність ознаки; ? – немає даних

3.13.3. Імуноглобуліни класу G

IgG є основним класом антитіл і становлять близько 75 % усіх імуноглобулінів. Основна маса антитоксинів і протимікробних антитіл належить до IgG. Значна кількість IgG синтезується у відповідь на вторинний антигенний стимул. У процесі реалізації імунної відповіді відбувається переключення синтезу IgM на IgG.

IgG термостабільні. Вони витримують нагрівання при температурі 75 ^{0}C протягом 30 хв, тоді як IgM при цьому повністю руйнуються. IgG здатні нейтралізувати віруси, бактерії, токсини, здійснюють опсонізуючу дію на бактерії, викликають реакцію аглютинації, зв'язування комплементу та реакцію преципітації in vitro. Нейтралізуюча здатність IgG, що утворюються на пізніх стадіях імунної відповіді, стосовно токсинів у сотні разів вища, ніж нейтралізуюча здатність IgM. Важливою особливістю IgG є їх вища, порівняно з IgM, активність стосовно гаптенів.

IgG – єдиний імуноглобулін, який проходить через плаценту, він може викликати у новонародженого пасивну шкірну анафілаксію. Антитіла, які переходять від матері через плаценту, мають вагоме значення для захисту організму дитини у перші шість місяців життя від деяких мікробів та їх токсинів: дифтерії, поліомієліту, правцю, кору.

Знаходячись в агрегованому стані внаслідок з'єднання зі специфічними антитілами або неспецифічних впливів, IgG фіксує комплемент. У процесі агрегації у молекулі IgG відбуваються конформаційні зміни, внаслідок чого комплементозв'язуючий центр молекули стає доступним для рецепторних груп комплементу або збільшується його спорідненість з цими рецепторними групами.

Серед IgG виявлено чотири підкласи, які різняться за структурою важких ланцюгів: a, b, c, d, (G1, G2, G3, G4). Підкласи мають різні біологічні властивості.

IgG1 складає 70–77 %, G2 – 23 %, G3 – 8–9 %, G4 – 2–3 % від загальної кількості. G1 та G3 за опсонізуючим впливом у 100 разів

ефективніші, ніж G2 і G4. Ступінь спорідненості підкласів IgG до комплемента зменшується у послідовності G3>G1>G2>G4.

IgG у надлишковій кількості блокують макрофаги і стимулюють Т-лімфоцити-супресори. Ці властивості IgG появляються як при гуморальному, так і клітинному імунітеті, а також при алергії та розвитку пухлин.

Опромінення мишей летальними дозами значно прискорює розпад IgG і не впливає на розпад IgM та IgA. Звідси випливає, що механізми процесів катаболізму імуноглобулінів класу G, M та A різні. Синтез IgM у неімунізованих та нормальних тварин за часом збігається, а синтез IgG у неімунізованих тварин відстає. Отже, стимуляція лімфоїдної тканини мікробними антигенами є важливою умовою синтезу IgG.

В організмі на один і той же антиген одночасно синтезуються антитіла різних класів. Однак можливий також вибірковий синтез антитіл, які належать до певного типу або підкласу поліпептидних ланцюгів. Антитіла людини проти тейхоєвої кислоти належать до підкласу IgG2, антитіла до фактора VIII зсідання крові – до IgG4, до дифтерійного та правцевого токсину – до IgG1, а холодові аглютиніни в основному містять капа-ланцюги. Антитіла проти Rh-антигену переважно належать до підкласу IgG1.

3.13.4. Імуноглобуліни класу А

IgA складає 10–15 % від усіх імуноглобулінів сироватки крові. Цей клас є переважаючим імуноглобуліном секретів (слизових виділень дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, слини, сліз, молозива і молока). За структурою розрізняють три типи імуноглобулінів класу А:

1) сироваткові IgA, мають мономерну структуру молекули і становлять 86 % IgA, що містяться у сироватці;

2) сироваткові димерні IgA, у складі молекул яких є ще додатковий J-ланцюг, за допомогою якого два мономери з’єднуються між собою;

3) секреторні IgA, молекули яких складаються з декількох, частіше двох, мономерних молекул IgA, з'єднаних між собою за допомогою J-ланцюга і секреторного фрагмента (S-фрагмент) (рис. 15).

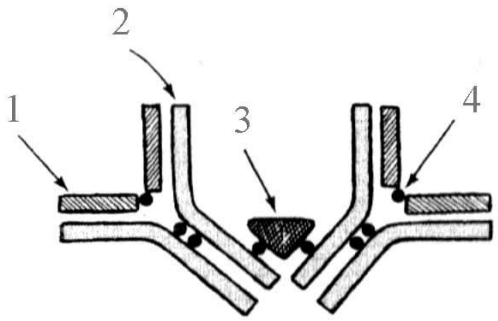

Рис. 15. Структура молекули секреторного IgA. 1 – легкий ланцюг; 2 – важкий ланцюг; 3 – секреторний фрагмент; 4 – дисульфідний місток

Структура секреторного IgA така. Дві молекули мономерного IgA повернені одна до одної COOH-фрагментами і з'єднані між собою за допомогою вставленого між ними J-ланцюга. S-фрагмент обвиває кінцеві ділянки ланцюгів Fc-фрагментів, переходячи з однієї молекули на другу. Секреторний IgA становить близько 1 % усіх сироваткових IgA, але складає основну масу імуноглобулінів, які виділяються на поверхню слизових оболонок і містяться у слині, кишковому соку та інших секретах.

Молекулярні формули мономерного, димерного сироваткового і димерного секреторного IgA відповідно такі: IgA, (IgA)2+J, (IgA)2+J+S. Молекулу IgA, як і молекули імуноглобулінів інших класів, а також J-ланцюг виробляють плазмоцити, а S-компонент – епітеліальні клітини слизових оболонок, потім він приєднується до димерної молекули у момент проходження її через епітелій (рис. 16).

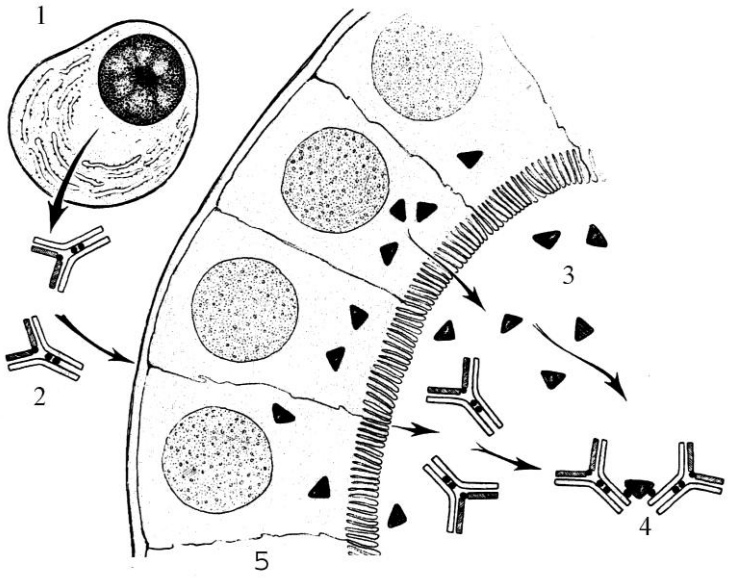

Рис. 16. Утворення секреторних IgA. 1 – плазматична клітина; 2 – мономери IgA; 3 – секреторні компоненти; 4 – секреторний IgA (димер); 5 – епітеліальні клітини

Молекулярна маса димеру 380 000, S-компонент представляє собою глікопротеїд з ММ 58 000. Молекулярна маса білкового J-ланцюга становить 23 000–26 000. Він приєднаний до важкого ланцюга за допомогою дисульфідних зв'язків. S-фрагмент стабілізує конформацію молекули і захищає її від руйнування протеолітичними ферментами слини та кишок. Сироватковий мономер IgA синтезують плазмоцити кісткового мозку, лімфатичних вузлів та селезінки, димерний сироватковий IgA – плазмоцити секреторних залоз, а секреторний IgA – плазмоцити слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, статевого апарату та кишок.

Діти народжуються без IgA, оскільки цей імуноглобулін, як і IgM, не проходить через плаценту. Завдяки цій обставині несумісність матері та плоду за еритроцитарними антигенами зустрічається рідше. Якби через плаценту проходили не лише IgG, але й материнські еритроцитарні IgA та IgM, то імунологічна несумісність матері та плоду зустрічалася б частіше і протікала важче, оскільки IgM і IgA мають більшу гемолітичну активність.

Серед IgA виділяють два підкласи – IgA1 і IgA2. У молекулі IgA немає дисульфідних зв'язків між H- та L-ланцюгами, але він є між L-ланцюгами (рис. 17).

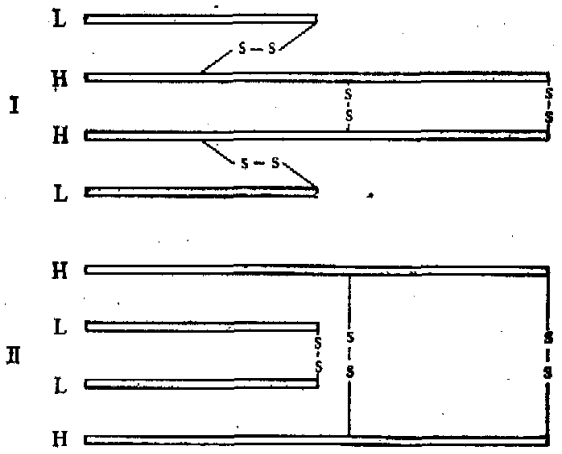

Рис. 17. Схема будови молекул IgA1 та IgA2. L – легкі ланцюги; H – важкі ланцюги; S-S – дисульфідний зв'язок. I – IgA1, II – IgA2

Афінність IgA вища, ніж IgG, що містяться у тій же сироватці. IgA становлять близько 15–20 % усіх сироваткових імуноглобулінів.

Нестача IgA зустрічається в однієї з 500–700 здорових людей. У хворих із дефіцитом IgA при нормальному рівні IgG і IgM у сироватці крові часто виявляються антитіла до IgA, а також до колагену. Є спостереження про взаємозв'язок дефіциту IgA зі схильністю до аутоімунних захворювань. В осіб зі зниженою кількістю IgA часто спостерігається катар верхніх дихальних шляхів. При ревматоїдному артриті та мієломах вміст IgA підвищений. Вміст IgA у сироватці крові годувальниць підвищується у 5 разів. У гнотобіонтів сироваткові IgA відсутні, у той час як секреторні синтезуються.

Секреторний IgA. Секреторні IgA виявляються у шматочках слизової оболонки слинних залоз, носа, рота, піхви, прямої кишки, канальців нирок, сечового міхура як у здорових, так і у хворих різними захворюваннями. Продукція секреторних IgA регулюється незалежно від сироваткових IgA.

Дослідження показали, що основним імуноглобуліном секретів є секреторний IgA, що утворюється при місцевій імунізації, хоча в секретах містяться й імуноглобуліни інших класів. Співвідношення

IgA та імуноглобулінів інших класів у секретах становить 3:1 – 5:1, але воно може коливатися в значних межах. Секреторні IgA мають антивірусну активність за відсутності комплементу і слугують першим антивірусним бар'єром.

Віруснейтралізуюча здатність IgA на слизовій оболонці може проявлятися при відсутності антитіл проти вірусів у сироватці крові. Локальна резистентність до зараження вірусом поліомієліту створюється окремо лише на слизовій оболонці кишок або носовій частині глотки. Отже, важливою особливістю секреторної системи IgA є її незалежність від IgA сироваткової системи.

Резистентність до респіраторних вірусів залежить від титру секреторних антитіл, що утворюються локально у тій ділянці, через яку збудник проникає в організм, і практично не залежить від титрів сироваткових антитіл.

Надійніше захищені від експериментального зараження вірусом грипу ті особи, в яких у нормі в секреті з носа містяться вищі титри специфічних IgA. У дослідженнях ніхто із добровольців із високими титрами специфічних IgA у секреті з носа не захворів при зараженні вірусом грипу, в той час як в осіб із низькими титрами антитіл розвинулась інфекція. Нейтралізуюча активність секрету не залежала від титрів сироваткових антитіл. Прийнято вважати, що при грипі існує пряма залежність між стійкістю до зараження і титрами антитіл у сироватці крові. Однак, якщо аналізувати захворюваність в епідемічний період, така залежність не спостерігається. Ступінь захищеності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів корелює з титрами антитіл, які утворюються місцево. Резистентність слизових оболонок до патогенних мікробів значною мірою залежить як від вихідного рівня специфічних секреторних антитіл у секреті з носа, так і від їх рівня, досягнутого внаслідок імунізації або інфекції.

Вплив секреторних IgA на мікроорганізми. Біологічна доцільність місцевого імунітету, очевидно, полягає саме в тому, щоб створити швидкий захист від нових штамів, які з'являються на слизовій оболонці. У зв'язку з цим великий інтерес представляє

механізм відносно швидкої елімінації клонів імунокомпетентних клітин, який створює можливість адаптації до нових штамів.

Секреторна система імуноглобулінів класу А є захистом проти респіраторних інфекцій, респіраторних алергій, аутоімунних захворювань та новоутворень. Вона впливає на процеси адсорбції мікробних клітин, чим протидіє проникненню патогенних мікробів у тканини. Вона захищає як Т-, так і В-систему імунокомпетентних клітин від гіперстимуляції антигенами мікробів, які за відсутності IgA інтенсивніше стимулюють утворення IgE, які викликають алергічні захворювання. Дослідження секреторних імуноглобулінів у хворих може сприяти встановленню діагнозу. Секреторні IgA з молозива можна застосовувати з лікувальною метою.

3.13.5. Імуноглобуліни класу Е

Вміст IgE складає всього 0,2 % від усіх сироваткових імуноглобулінів. Початком вивчення IgE були класичні досліди з перенесенням негайної гіперчутливості введенням сироватки крові хворих атопічними захворюваннями здоровим реципієнтам, що дозволяло більш надійно виявляти антиген, який сенсибілізував організм. Цей метод протягом багатьох років застосовується як діагностичний тест при полінозах. Здоровому реципієнтові внутрішньошкірно вводять сироватку хворого, а через добу в цю ж ділянку вводять алерген. У позитивних випадках з'являються негайні шкірні реакції, зумовлені наявністю у сироватці антитіл, які отримали назву реагінів.

За деякими властивостями з реагінами схожі блокуючі антитіла, які утворюються в сироватці крові хворих, лікованих парентеральними ін'єкціями пилкових алергенів. Ці антитіла, на відміну від реагінів, не викликають сенсибілізації шкіри до гомологічного алергену. Блокуючі антитіла термостабільні, проходять через плаценту, не фіксують комплемент, не утворюють преципітатів з алергеном, однак нейтралізують його активність (табл. 6), що виявляється при внутрішньошкірному введенні блокуючих антитіл у суміші з гомологічним алергеном. На відміну від реагінів,

блокуючі антитіла не фіксуються клітинами тканин. Ці відмінності залежать від шляхів проникнення та доз алергенів, які поступають в організм природним шляхом. При десенсибілізуючому лікуванні утворюються блокуючі антитіла, а не реагіни.

Синтезуються IgE в основному в лімфоїдній тканині легенів та травного каналу. За фізико-хімічними властивостями IgE є глікопротеїдом з ММ 200 000.

Рівень IgE у здорових людей коливається у значних межах – від повної відсутності до значного підвищення проти середніх показників. Концентрація IgE підвищується до періоду статевої зрілості, а потім поступово знижується. У сироватці крові здорової людини міститься 0,0002 г/л IgE. Підвищення рівня IgE в сироватці крові спостерігається при бронхіальній астмі, екземі, контактному дерматиті, полінозах, а також у сироватці хворих у початковий період десенсибілізуючої терапії.

Клітини, які синтезують IgE, у приматів у найбільшій кількості містяться в лімфоїдній тканині травного та дихального апарату: у піднебінних мигдалинах, аденоїдах, лімфатичних вузлах грудної та черевної порожнини, у слизовій оболонці носа, стравоходу та бронхів. Їх відносно мало в селезінці та підшкірних накопиченнях лімфоїдних клітин. Кількість клітин, які синтезують IgE, збільшується після рецидивів інфекційного процесу. Для атопічних захворювань характерне підвищення IgE при низькому вмісті IgA.

3.13.6. Імуноглобуліни класу D

Концентрація IgD у сироватці крові непостійна, але зазвичай не перевищує 1 %. Молекулярна маса IgD становить 180 000 – 200 000. Молекула IgD, як і молекули імуноглобулінів інших класів, складається зі зв’язаних дисульфідними містками двох легких та двох важких поліпептидних ланцюгів. IgD не фіксує комплемент (табл. 6).

Рівень IgD підвищується при мієломній хворобі, хронічних запальних процесах. Швидкість синтезу IgD при мієломній хворобі може підвищуватися у сотні разів. Кількість IgD на поверхні лімфоцитів у піднебінних мигдалинах дітей значно більша, ніж на

поверхні лімфоцитів крові. Серед IgD виявляють аутоантитіла проти тканини щитоподібної залози та антинуклеарні антитіла, з чого випливає, що вони можуть мати відношення до розвитку аутоімунних захворювань.

IgD з'являються в онтогенезі значно пізніше, ніж інші імуноглобуліни. Це стало приводом для припущень про те, що IgD лімфоїдних клітин перешкоджають виникненню толерантності.

IgD не виявляють у 10 % здорових людей, у той же час в окремих індивідів вміст IgD може сягати 0,4 г/л при нормі 0,2 г/л.

3.14. Реакція антиген–антитіло

3.14.1. Феномени та сили взаємодії. Імунний процес запускається внаслідок отримання імунокомпетентною клітиною енергії від антигену. При з'єднанні з антигеном клітина зі специфічним рецептором, отримуючи від молекули антигену енергію, переходить у збуджений стан. Додаткова енергія викликає у клітині перебудови, що передаються її нащадкам, які й синтезують імуноглобуліни з певною електронною конфігурацією, що забезпечує їх здатність специфічно взаємодіяти з детермінантами антигену. Цей процес базується на поглинанні й виділенні електромагнітного випромінювання специфічних частот. Лише молекули антигену й антитіл, що відрізняються за енергією зовнішніх орбіт їх електронів, можуть взаємодіяти специфічно.

При реакції антиген–антитіло відбувається аглютинація, преципітація, лізис і опсонізація антигену. Остання сприяє фагоцитозу його часточок, а також фіксації комплемента сироватки крові комплексом антиген–антитіло. Антитіла, покриваючи чужорідні часточки, утворюють на їх поверхні шар білка товщиною до 3 нм, який ізолює часточку і ніби мітить її для процесів фагоцитозу. Відповідно до кожного зі згаданих феноменів, за проявами яких in vitro виявляються антитіла у сироватці, їх називають аглютинінами, лізинами, преципітинами, опсонінами і комплементозв'язуючими.

Взаємодія антитіл із рецептором клітини слугує подразником, який активує певну її функцію: звільнення біологічно активних речовин або фагоцитоз з'єднаного з антитілом антигену.

Антиген й антитіло реагують як цілі молекули; куляста форма молекул антигенів і з'єднаних із ними антитіл зберігається. Після з'єднання антигенів і антитіл у їх молекулах не відбувається глибокої перебудови структури, такої як виділення ферментів, деградація або денатурація молекул. Не змінюється також і їх серологічна специфічність. Зміни, які все ж відбуваються, зворотні, як зворотний і сам зв'язок, а виділені з комплексу антиген–антитіло як антигени, так і антитіла не відрізняються від нативних за здатністю реагувати з відповідними компонентами і in vitro індукувати імунологічні реакції.

Взаємодія антиген–антитіло відбувається у дві фази. У першій фазі двовалентні молекули антитіл та полівалентні молекули антигенів об'єднуються в імунні комплекси епітопом антигену і паратопом антитіла, що є висококомплементарними за структурою та зарядом. Лише в окремих випадках, коли структура епітопів різних антигенів близька, взаємодія антиген–антитіло має неспецифічний характер. На першому етапі взаємодії основними зв'язуючими силами є кулонівські, а після зближення епітопа та паратопа на відстань меншу 1 нм вирішальну роль у формуванні комплексу відіграють ван-дер-ваальсові сили.

У другій фазі у повних антитіл відбувається неспецифічне об'єднання (за рахунок водневих, гідрофобних та інших зв'язків) імунних комплексів у видимі неозброєним оком преципітати або аглютинати. У неповних антитіл неспецифічна фаза відсутня.

У зв'язку з тим, що притягання антитіл й антигенів зумовлене силами, які діють лише на дуже близькій відстані, відповідність взаємодіючих поверхонь антигену й антитіла повинна бути достатньо точною і досягається розміщенням амінокислот у момент їх синтезу. Всі вищевказані сили є слабкими, але при комбінації їх дії вони забезпечують досить міцний зв'язок й утримують агрегат.

Зв'язок між антигенами й антитілами, незважаючи на значну міцність, оборотний. Дисоціацію комплексу антиген–антитіло на

складові частини можна отримати руйнуванням однієї його частини за допомогою ферментів або просто розчиненням зв'язаного антигену. Так, при розчиненні нейтральної суміші токсин-антитоксин ізотонічним розчином натрію хлориду у 100 разів отримана рідина набуває токсичних властивостей. Комплекс токсин-антитоксин може дисоціювати в організмі, що призводить до інтоксикації. Дисоціацію комплексу антиген–антитіло можна підсилити шляхом впливу речовинами і факторами, які сприяють розриву нековалентних зв'язків: підвищенням температури, додаванням солей, амідів, кислот, лугів, а також надлишком повного антигену або гаптену. Ці методи застосовують для отримання очищених антитіл.

Сформовані макроагрегати являють собою сітку, яка складається з часточок антигенів і антитіл. Залежно від співвідношення цих часточок сітка може бути густою або рідкою (рис. 18).

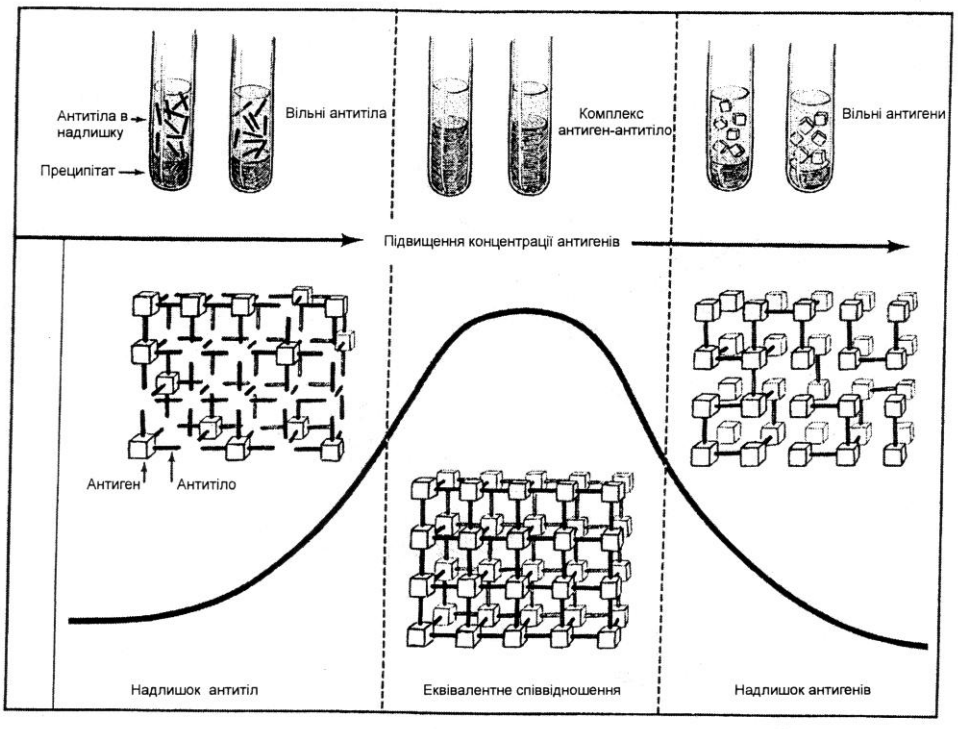

Рис. 18. Схема взаємодії антигенів з антитілами залежно від співвідношення часточок реагентів

Молекули антитіл і більшості антигенів об’ємні, у зв’язку з чим висловлюють припущення, що їх комплементарні структури мають багато точок взаємного зв’язку. Оскільки антигени полівалентні, а антитіла двовалентні, вони можуть реагувати, знаходячись у суміші у будь-яких співвідношеннях. Реакція протікає найбільш інтенсивно при еквівалентному співвідношенні у розчині часточок антигенів й антитіл. Антигени й антитіла утворюють конгломерати, які випадають в осад при еквівалентному їх співвідношенні, коли всі їх валентності насичені й утворюють сітку. Зв’язки, які виникають при надлишку як антигенів, так і антитіл, не забезпечують формування крупних агрегатів, які випадають в осад (рис. 18). Неповні антитіла, що мають лише одну валентність, макроагрегатів не утворюють.

Взаємодія антигену з антитілом проявляється in vivo та in vitro залежно від таких фізико-хімічних властивостей антигену, як розміри часточок, фізичний стан, кількість валентностей, а також від класу і виду антитіл – повні, неповні та умов досліду – консистенція середовища, pH, концентрація солей, температура.

Щоб розчинні антигени з середньою молекулярною масою могли осаджуватися імунними сироватками, їх молекула повинна мати мінімум 5–15 детермінант. Але кількість детермінант може бути й іншою, залежно від структури антигенних молекул і типу хімічної детермінанти.

Розміри гаптенів і антигенів впливають на інтенсивність реакції зі специфічною імунною сироваткою. К. Ландштейнер доказав, що анілінові похідні янтарної, адинілової і пробкової кислот, які мають відповідно малі, середні та великі розміри, при взаємодії зі специфічною сироваткою, дають реакції відповідно слабкого, середнього і високого ступеня інтенсивності.

При з’єднанні антигенів та антитіл у рідкому середовищі утворені комплекси та їх прояви будуть різними залежно від властивостей і якостей реагуючих компонентів. Повні антитіла і повні антигени, з’єднуючись, утворюють крупні агрегати, які здатні випадати в осад (рис. 19).

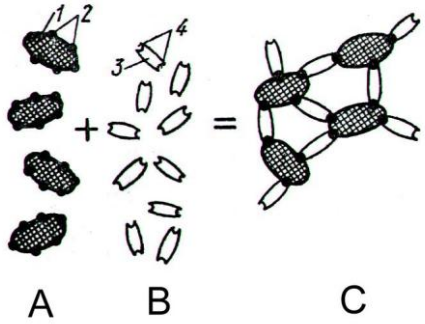

Рис. 19. Взаємодія антигенів з антитілами: 1 – високомолекулярний носій; 2 –детермінантні групи; 3 – антитіло; 4 – специфічні рецептори. А – повні антигени; В – повні антитіла; С – макроагрегат. Утворений макроагрегат випадає в осад

Неповні антитіла виявляються у пробі Кумбса або методом флюоресценції (рис. 20).

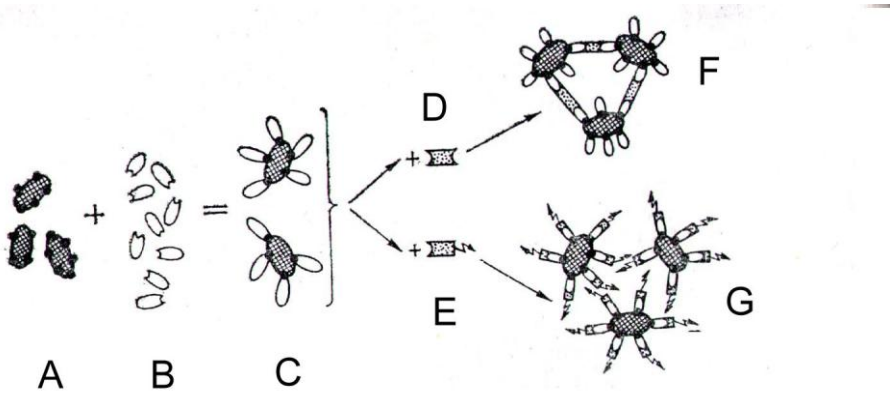

Рис. 20. З'єднання повних антигенів з неповними (блокуючими) антитілами. А – повний антиген; В – неповне антитіло; С – макроагрегат не утворюється; D – антиглобулінове антитіло; Е – флюоресцентне антиглобулінове антитіло; F – макроагрегат (тест Кумбса позитивний); G – антиген, що став флюоресцентним. Макроагрегат не утворюється, але антитіла можна виявити за допомогою методу Кумбса

Неповні антигени блокують повні антитіла і не викликають утворення макроагрегатів, але, адсорбуючись на макромолекулярних носіях, можуть їх утворювати (рис. 21).

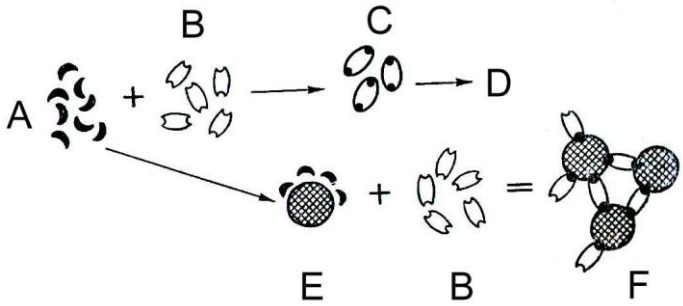

Рис. 21. З'єднання неповних антигенів з повними антитілами. А – неповний антиген; В – повне антитіло; С-D – макроагрегат не утворюється. Більше не можуть з'єднуватися з повними антигенами; Е – адсорбуються або фіксуються на повному носії; F – макроагрегат. У поєднанні з носієм неповний антиген можна виявити в реакціях аглютинації, преципітації і зв'язування комплементу

При адсорбції гаптенів на еритроцитах із наступною інкубацією їх у сироватці зі специфічними до гаптенів неповними антитілами і додаванням антиглобулінової сироватки, неповні антитіла виявляються за реакціями гемаглютинації (рис. 22).

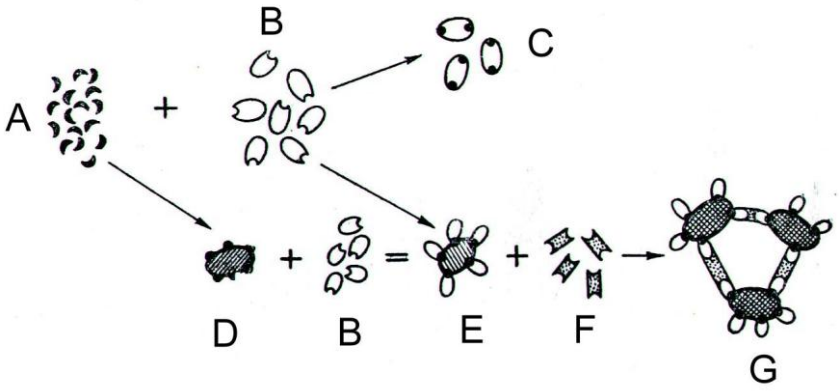

Рис. 22. З'єднання неповних антигенів з неповними антитілами. А – неповний антиген; В – неповне анитіло; С – не утворюється макроагрегат; D – адсорбований або фіксований носієм; Е – приєднання неповних антитіл до адсорбованих носієм антигенів; F – антиглобулінова сироватка; G – макроагрегат. Після з'єднання з носієм неповний антиген можна виявити з використанням як повних, так і неповних антитіл

Для реакції антиген–антитіло оптимальні pH 6,4–8,6; іонна сила 0,5–0,1; температура +37 °С. За таким же типом антигени взаємодіють з антигенрозпізнаючими рецепторами Т- і В-лімфоцитів.

3.14.2. Специфічність реакції антиген–антитіло.

Імуноглобуліни образно порівнюють зі шматком воску, що набув форми предмета, з яким він стикається, або, кажуть, що антитіла підходять до антигену, як ключ до замка. Ці порівняння наочно ілюструють принцип комплементарності антигенів й антитіл, хоча і не відповідають сучасним уявленням про механізми її формування. Специфічність антитіл визначається за їх дією на антиген. Наприклад, антидифтерійний та правцевий антитоксини нейтралізують лише гомологічні токсини і не впливають на токсини стафілокока, а антитіла проти еритроцитів барана викликають лізис еритроцитів барана, але не лізують еритроцити інших тварин.

Якщо до бактеріальної суспензії, яка складається з паличок черевного тифу і туляремії, добавити специфічну аглютинуючу сироватку проти паличок черевного тифу, то відбудеться аглютинація лише паличок черевного тифу. Демонстративні у цьому відношенні досліди зі сперматозоонами. Якщо до їх суспензії додати аглютинуючу сироватку проти голівок, то вони склеюються голівками, якщо додати сироватку проти хвостів, то вони склеюються хвостами (рис.23).

Рис. 23. Специфічність зв'язку при взаємодії антигенів з антитілами. 1 – суміш паличок А і В; 2 – аглютинація паличок у результаті додавання до суміші анти-В-сироватки; 3 – сперматозоони; 4 – реакція суспензії сперматозоонів із сироваткою проти хвостів сперматозоонів; 5 – реакція із сироваткою проти голівок сперматозоонів

Тим не менше, специфічність антитіл не абсолютна, оскільки значна частина рецепторних груп антитіл не повністю відповідає детермінантним групам антигенів. Так, антитіла кроля проти очищеного альбуміну курячих яєць реагують з альбумінами яєць інших птахів. Така **реакція антитіл з іншим, але родинним,**

антигеном називається перехресною. Зазвичай, реакція з родинним антигеном менш інтенсивна, ніж з гомологічним, і міра її вираження корелює з мірою родинності використаного для серологічної реакції антигену до антигену, яким проводилась імунізація. Лише деякі з утворених антитіл такою мірою адекватні детермінантній групі антигену, що вступають у реакцію лише зі специфічним антигеном. Крім того, більшість природних антигенів містить декілька неоднозначних антигенних детермінант, антитіла до яких відрізняються між собою за специфічністю.

3.14.3. Концентрація реагентів. Антигени з'єднуються з антитілами у будь-яких пропорціях, однак існують оптимальні кількісні відношення (точка еквівалентності), при яких реакція більш виражена. Це можна проілюструвати таким дослідом. В кілька пробірок наливають послідовні розчини сироваток і додають до них специфічний антиген в однаковій кількості. У пробірках із надлишком антигену або антитіл реакція виражена слабо. У пробірці, де є оптимальне співвідношення між ними, реакція найбільш виражена.

Важливою є наступна характерна особливість реакції між антигеном та антитілом. Якщо змішати з антисироваткою відразу еквівалентну кількість токсину, то настає повна його нейтралізація. Якщо ж токсин додавати частинами, то суміш залишається токсичною, що пояснюється здатністю антигену з'єднуватися зі специфічними антитілами у будь-яких пропорціях. Механізм цього явища, названого феноменом Даніша, за іменем автора, який уперше його описав, такий: при змішуванні з антитілами першої порції антигену (токсину) він зв'язує всі активні центри, а при додаванні наступних порцій його нейтралізація не відбувається, оскільки вільних антитіл уже немає (рис. 23).

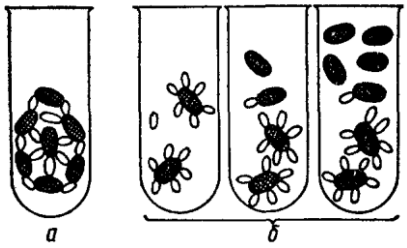

Рис. 23. Феномен Даніша. а – антиген і антитіло змішані в еквівалентних кількостях (результат – нейтралізація); б – та ж кількість антитіл, до яких поступово примішують антиген (результат – токсин у надлишку)

3.14.4. Біологічна активність комплексів. Комплекс антиген–антитіло наділений вираженою біологічною активністю. Найбільш активні комплекси при помірному надлишку антигену. Вони споріднені з тканинами, взаємодіють із комплементом і можуть викликати в організмі такі явища: дегрануляцію тучних клітин і базофілоцитів крові, підвищення вмісту ацидофілоцитів (еозинофілію), аглютинацію лейкоцитів і тромбоцитів, скорочення гладких м'язів, підвищення проникності капілярів, пошкодження нейтрофілоцитів, дегенерацію тканин, які адсорбують комплекс, а також гарячку, інтоксикацію, феномен Артюса, шкірні реакції негайного і сповільненого типу.

Зміни, які викликаються комплексом антиген–антитіло у тканинах, їх ступінь та динаміка розвитку залежать від кількості реагентів та особливостей антитіл. Вони можуть проявлятися у вигляді гострих запальних реакцій із некрозом унаслідок адсорбції комплексом антиген–антитіло комплементу з наступним залученням нейтрофілоцитів, а також у вигляді хронічних запальних реакцій із гіаліновим потовщенням оболонки капілярів, унаслідок відкладення під нею комплексу антиген–антитіло без вираженої клітинної реакції. Системні пошкодження, які викликаються комплексом антиген–антитіло, частіше бувають сповільненого характеру і виражені слабо. Агреговані внаслідок хімічних реакцій або нагрівання гамаглобуліни мають властивості, аналогічні властивостям комплексу антиген–антитіло.

Нерозчинні комплекси антиген–антитіло викликають різноманітні алергічні реакції при надлишку антигену. При надлишку антитіл, коли в сироватці утворюється розчинний комплекс антиген–антитіло, реакції відсутні. Після повного видалення із сироватки комплексів антиген–антитіло у крові виявляються вільні антитіла.

Питання для самоконтролю

1. *Дайте визначення термінів „імуноглобуліни”, „антитіла”.*
2. *Назвіть основні біологічні функції імуноглобулінів.*
3. *У яких фізичних станах та формах присутні імуноглобуліни в організмі?*
4. *Опишіть молекулярну структуру антитіл.*
5. *Які категорії дисульфідних зв’язків ви знаєте?*
6. *Назвіть функції доменів імуноглобулінів.*
7. *Дайте визначення поняття „антигензв’язуючий центр антитіла”.*
8. *Як відбувається синтез імуноглобулінів у клітині?*
9. *Опишіть феномен генетичного програмування величезної кількості варіантів імуноглобулінів протягом індивідуального життя організму.*
10. *Охарактеризуйте динаміку утворення антитіл при первинній та вторинній імунізації.*
11. *Дайте визначення понятть „афінність” та „авідність антитіл”.*
12. *Охарактеризуйте ізотипи, алотипи та ідіотипи імуноглобулінів.*
13. *Які речовини називають мікроглобулінами? Наведіть приклади мікроглобулінів.*
14. *Які антитіла називають неповними? Охарактеризуйте особливості виявлення неповних антитіл.*
15. *Поясніть механізм утворення нормальних антитіл у неімунізованих тварин.*
16. *У чому полягає біологічна доцільність поділу імуноглобулінів на класи і підкласи?*
17. *Спеціалізація різних класів імуноглобулінів.*
18. *Будова молекул, біологічні властивості імуноглобулінів класу M.*
19. *Будова молекул, біологічні властивості імуноглобулінів класу G.*
20. *Будова молекул, біологічні властивості імуноглобулінів класу A.*
21. *Характеристика підкласів та типів імуноглобулінів класу A.*
22. *Характеристика секреторної системи імуноглобулінів класу A.*
23. *Будова молекул, біологічні властивості імуноглобулінів класу E.*
24. *Будова молекул, біологічні властивості імуноглобулінів класу D.*
25. *Охарактеризуйте феномени та сили взаємодії реакції антиген–*

антитіло.

26. *Опишіть фази реакції антиген–антитіло.*
27. *Поясніть, якою буде будова макроагрегата залежно від співвідношення часточок антигену й антитіл.*
28. *У чому полягає специфічність реакції антиген–антитіло?*
29. *Концентрація реагентів у реакції антиген–антитіло.*
30. *Охарактеризуйте особливості протікання реакції антиген–антитіло залежно від характеристики реагентів (повні чи неповні антигени, повні чи неповні антитіла).*
31. *Якими методами можна розірвати комплекс антиген–антитіло?*
32. *Поясніть, які комплекси антиген–антитіло наділені найбільшою біологічною активністю.*

ТЕМА 4. БІОЛОГІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

4.1. Визначення імунної відповіді

Імунна відповідь – складна багатокомпонентна кооперативна реакція імунної системи організму, яка індукується антигеном і спрямована на видалення антигену. Сила та характер імунної відповіді залежать, з одного боку, від властивостей, дози, форми антигену, шляху його проникнення, тривалості знаходження в організмі; з другого – від специфіки генетичного контролю, стану органів і клітин імунної системи та механізмів її регуляції. В імунній відповіді беруть участь центральні й периферійні органи, імунокомпетентні клітини (макрофаги, Т- і В-лімфоцити, лейкоцити, тучні клітини, фібробласти, ретикулярні клітини) та численні молекули (імуноглобуліни, медіатори, цитокіни, комплемент), які продукуються клітинами імунної системи. Розрізняють первинну та вторинну імунну відповідь. Вторинна імунна відповідь виникає після повторного потрапляння того ж антигену в організм. Від первинної імунної відповіді вона відрізняється коротшим індуктивним періодом, синтезом із самого початку IgG, накопиченням більшої концентрації і вищої авідності антитіл та більш тривалим збереженням їх в організмі, що зумовлює вищу ефективність вторинної імунної відповіді.

Розпізнавання величезної кількості антигенів – функція винятково лімфоцитів. На деструкцію та елімінацію антигену лімфоцити “наймають” лейкоцитів загальнозапального призначення (усі відомі) та гуморальні протеази (систему комплементу). Деякі субпопуляції лімфоцитів самі руйнують розпізнаний антиген.

4.2. Етапи первинної імунної відповіді

Процес імунної відповіді складається з низки подій, які можуть розвиватися з різними тривалістю та інтенсивністю окремих етапів (рис. 24).

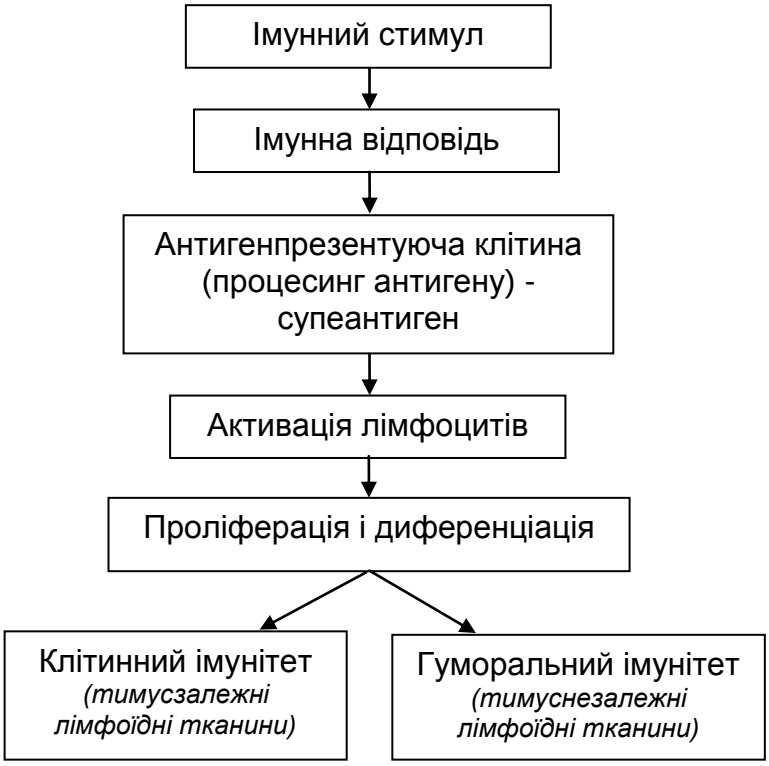

Рис. 24. Основні етапи імунної відповіді

Для **первинної імунної відповіді ці етапи такі**:

- Процес починається з проникнення антигену у внутрішнє середовище організму (рис. 25). У природі це відбувається при травмуванні покривних тканин. При цьому в покривних тканинах виділяються певні речовини (стрес-протеїни, протеїни теплового шоку, цитокіни кератиноцитів і клітин сполучної тканини тощо) – **медіатори доімунного** запалення, які готують ґрунт для розвитку, якщо у цьому виникне потреба,

лімфоцитарного імунного запалення. Потрапляння антигену без значної травми покривів відразу до внутрішнього середовища у природі – подія рідкісна. Це, як правило, штучне антропогенне явище парентерального введення речовин або трансплантації тканин та органів.

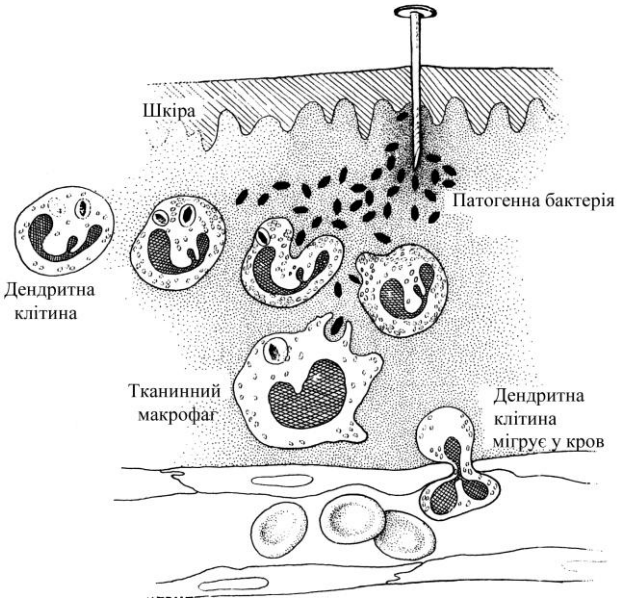

Рис. 25. Підготовка до формування імунної відповіді на антиген, який потрапив до організму через травмування покривів

- Доімунні захисні реакції стосовно антигену спрямовані на те, щоб не пропустити антиген глибше покривів. У першу чергу це судинні реакції: розширення судин мікроциркуляторного русла, підвищене виділення з судин у тканини плазми або сироватки (відповідно всіх сироваткових факторів доімунної резистентності до інфекцій) – нейтрофілів. Локальний набряк запобігає всмоктуванню антигену в системну циркуляцію.

Антиген, що потрапив до організму, поглинають ендоцитозом дендритні клітини, фагоцитують макрофаги. Ті й інші – професійні антигенпрезентуючі клітини, але тільки дендритні клітини наділені особливою здатністю – мігрують з покривів з антигеном у регіонарні лімфоїдні органи. “По дорозі” дендритні клітини експресують на мембрану комплекси пептидів і необхідні корецепторні молекули, за допомогою яких вони зможуть вступити в ефективну взаємодію з Т-лімфоцитами у Т-залежних зонах периферійних лімфоїдних органів. Крім антигенпрезентуючих клітин, у покривних тканинах антигени

зустрічають внутрішньоепітеліальні лімфоцити, серед яких є такі, що розпізнають непептидні антигени без попередньої презентації антигенпрезентуючими клітинами. Під покривами, у плевральній та черевній порожнинах, для перехоплення широко розповсюджених мікробних антигенів існують антитіла з широкою перехресною реактивністю – продукти В-1-лімфоцитів.

“Неперехоплений” у бар’єрних тканинах антиген, що всмоктався в системну циркуляцію, якщо він небезпечний для організму, відразу починає приносити шкоду (рис. 26).

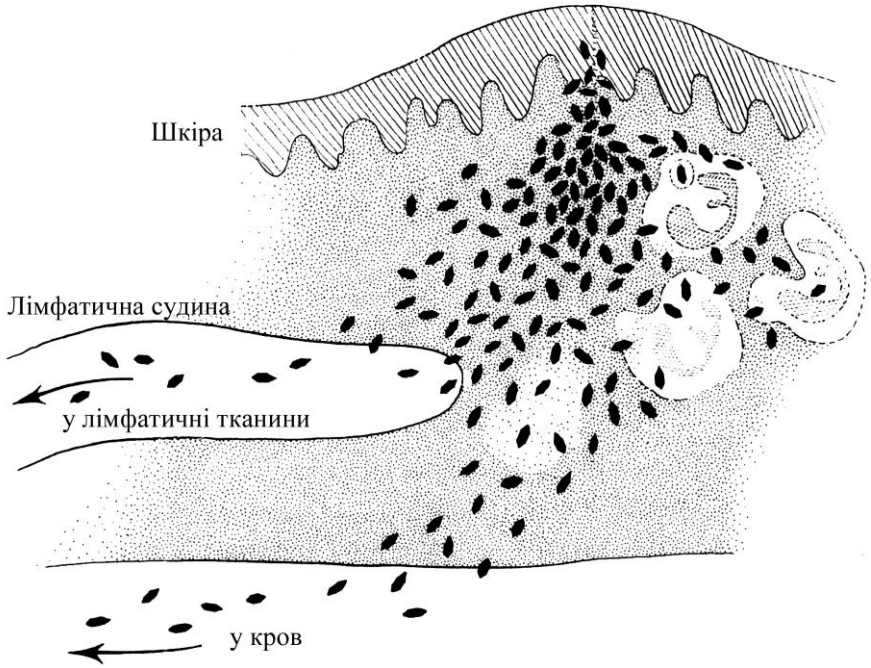

Рис. 26. Потрапляння антигену в кровоносні та лімфатичні судини

Шанс на розвиток імунної відповіді на нього зумовлений тим, що є такий лімфоїдний орган, як селезінка, через яку проходить весь об’єм крові за цикл циркуляції, і антигенпрезентуючі клітини у синусоїдах селезінки (дендритні клітини і макрофаги) будуть намагатися сорбувати антиген.

- Дендритні клітини з антигеном, що потрапили у лімфатичні вузли (їх називають *“інтердигітальні дендритні клітини”* на відміну від інших, фолікулярних, дендритних клітин) розміщуються у Т-залежних зонах і „представляють” антиген для “розгляду” інтенсивно мігруючим Т-лімфоцитам (рис. 27). Серед Т-лімфоцитів рано чи пізно знайдеться така клітина, у

якої рецептор для антигену виявиться комплементарним даному антигену (тобто зв'яже антиген). Якщо при цьому відбудуться всі необхідні й достатні корецепторні взаємодії з антигенпрезентуючою клітиною, то Т-лімфоцит отримає активаційний сигнал, і з цього моменту починається власне імунна відповідь – лімфоцитарна.

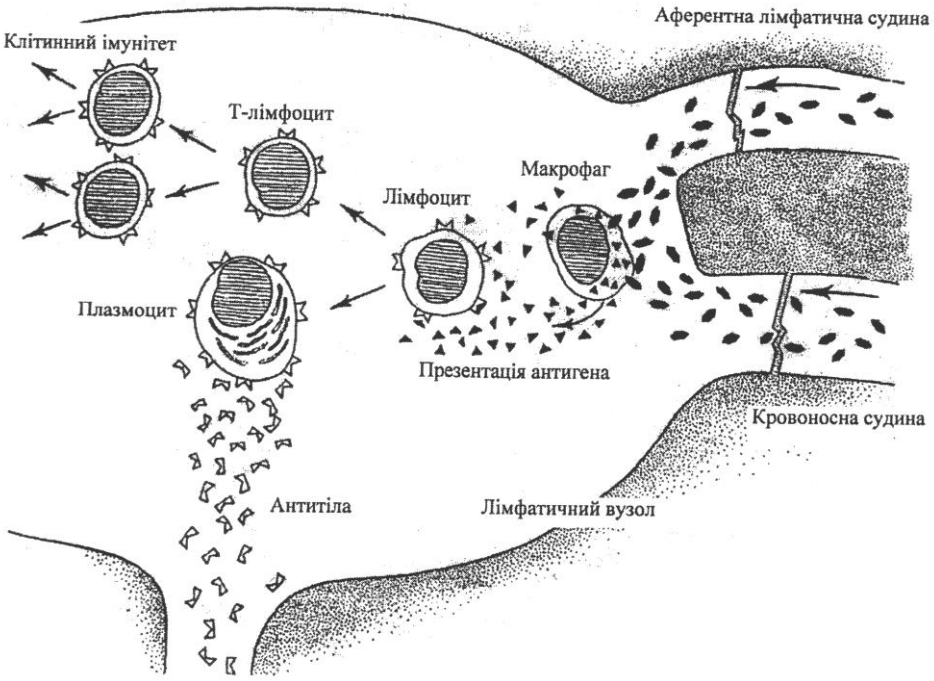

Рис. 27. Презентація антигену антигенпрезентуючими клітинами та імуногенез лімфоцитів у лімфатичному вузлі

- Т-лімфоцит починає проліферувати й диференціюватися, що веде до утворення клону антигенспецифічних диференційованих Т-лімфоцитів. Такі Т-лімфоцити вже називають *імунними* лімфоцитами, лімфоцитами-ефекторами. У процесі диференціації Т-лімфоцит експресує в потрібній кількості мембранні молекули і цитокіни, необхідні для взаємодії з В-лімфоцитами, лейкоцитами для атаки на клітини-мішені.
- У Т-залежних зонах периферійних лімфоїдних органів відбувається взаємодія активованих антигеном Т-лімфоцитів з активованими антигеном В-лімфоцитами.
- В-лімфоцит, що провзаємодіяв з антигеном і з Т-лімфоцитом мігрує у зону фолікула, де проліферує і диференціюється в

антитілопродуцента – плазматичну клітину. Сюди ж, у фолікул, мігрують і Th2-лімфоцити, на яких у результаті взаємодії з активованими антигеном В-лімфоцитами експресується особливий рецептор, що забезпечує вибірковий рух на територію фолікула. Перші плазматичні клітини залишаються в лімфатичному вузлі, і антитіла, що ними секретуються, у значній кількості залишаються тут же – на Fc-рецепторах фолікулярних дендритних клітин. V-ділянки цих антитіл зв'язують свій антиген. У такому вигляді, у комплексі з антитілами, антиген може залишатися у лімфоїдному фолікулі протягом тривалого часу (можуть бути місяці і роки). Тут, у фолікулах, при взаємодії з цим антигеном пройде процес дозрівання афінності антитіл, тобто соматичного гіпермутагенезу генів V-ділянки імуноглобулінів і відбору (позитивний сигнал на виживання) В-лімфоцитів з найбільш високоафінними варіантами антитіл – тільки вони будуть виживати і проліферувати при вторинній імунній відповіді.

- Імунні В-лімфоцити, що диференціюються у плазмоцити, виходять із фолікулів лімфоїдних органів і мігрують переважно у кістковий мозок або слизові оболонки, де й "відпрацьовують" масову продукцію антитіл, які секретуються у кров або слизові оболонки. Плазмоцити з В-лімфоцитів лімфоїдної тканини слизових оболонок, що продукують антитіла класу А (а, можливо, певною мірою і Е), призначені для екскреції у слизові екзосекрети, залишаються для масової продукції імуноглобулінів у слизові оболонки.
- Імунні Т-лімфоцити-ефектори виходять з регіонарних лімфатичних вузлів через еферентні лімфатичні судини, потрапляють до грудної лімфатичної протоки і звідти у системну циркуляцію. Далі вони мігрують через кров у вогнище запалення – у місце проникнення патогена. Там TCR, якщо знаходить, то зв'язує свій антиген, що активує лімфоцит. Стан

активації у цьому випадку полягає в посиленому біосинтезі та секреції ефекторних молекул.

- Зв'язаний антиген фагоцитується і руйнується гідролітичними ферментами, кисневими радикалами, радикалами оксиду азоту до дрібних метаболітів, які екскретуються з організму через системи виділення.
- Організм санований – першого результату досягнуто.
- Супресія імунної відповіді – зупинка продуктивної імунної відповіді після санації організму від патогена/антигену.
- Другий результат лімфоцитарної імунної реакції – імунологічна пам'ять.

4.3. Імунологічна пам'ять

Доімунні механізми резистентності "не запам'ятовують" свою реакцію на антиген (патоген): він потрапляє в організм перший раз чи десятий – реакція буде однаковою (при однаковому загальному стані здоров'я організму). Лімфоцитарний імунітет "запам'ятовує". **Феномен імунологічної пам'яті проявляється в тому, що у випадку успішної імунної відповіді при першому потраплянні патогену в організм, при його повторних потраплянняx санація настає значно швидше й ефективніше; при цьому патоген не встигає викликати патологічний інфекційний процес.** Це й називають протективним, тобто захисним від хвороб, імунітетом.

В основі феномена імунологічної пам'яті, очевидно, лежать два явища:

- При першій імунній відповіді відбулося розмноження лімфоцитів антигенспецифічного клону, і не всі з них використані в даній імунній відповіді. Частина лімфоцитів клону "заморожується" і зберігається в організмі протягом невизначеного часу (для різних антигенів час різний).
- Лімфоцити пам'яті значно менше, ніж неімунні лімфоцити, мають потребу в медіаторах доімунного запалення і у костимуляторних сигналах, щоб почати імунну відповідь на свій

антиген, і можуть почати її поза запаленням або при мінімальних симптомах запалення.

Крім того, має значення вид антигену та його колоїдна структура, наприклад, корпускулярний антиген зазвичай сприяє більш тривалому продукуванню антитіл, ніж антиген, розчинений у рідинах організму. Має значення також шлях уведення антигену в організм – підшкірно або внутрішньовенно. При ін'єкції корпускулярного антигену підшкірно синтез антитіл відбувається переважно у лімфовузлі, регіонарному місці введення, при внутрішньовенному введенні імунна відповідь поширюється на багато лімфовузлів та селезінку.

Незважаючи на те, що імунологічна пам'ять як клінічний феномен був відомий давно (ми вже говорили про практику імунізації в античних греків і китайців), клітинні й молекулярно-генетичні механізми імунологічної пам'яті на сьогодні невідомі. Невідомо, чому на одні антигени імунологічна пам'ять залишається, на інші – ні; на одні надовго, на інші швидко зникає; і в різних осіб – по-різному. Тому сьогодні прогнози результатів вакцинації – лише емпіричні й статистичні. Передбачити результати вакцинації для окремої людини неможливо на нинішньому рівні знань. Є припущення, що тривала імунологічна пам'ять зберігається лише у тих випадках і на той період часу, коли і доки в організмі залишається антиген у вигляді латентної інфекції.

4.4. Форми імунної відповіді

Розрізняють шість форм імунної відповіді на антиген: синтез антитіл, формування гіперчутливості негайного типу (ГНТ), гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ), імунологічної пам'яті, імунологічної толерантності, ідіотип-антиідіотипові взаємодії. Усі ці форми фактично можна звести лише до двох: гуморальна імунна відповідь – формування антигенреактивних молекул (антитіл-імуноглобулінів) і клітинна імунна відповідь – формування антигенреактивних клітин (сенсибілізованих лімфоцитів зі специфічними до антигену рецепторами).

Особливо важливе значення у захисті організму та імунологічному нагляді має клітинний імунітет.

4.4.1. Клітинний імунітет. Термін „клітинно-опосередкований імунітет", або „клітинний імунітет", визначає специфічні імунні реакції, у яких антитіла не беруть участі, а головну роль відіграють антиген-реактивні лімфоцити. Тривалий час єдиним відомим проявом клітинного імунітету була гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ), результатом якої буває переважно ушкодження, а не захист.

Уперше реакція такого типу була описана Робертом Кохом (1890). Учений виявив, що у результаті внутрішньошкірного введення мікобактерій туберкульозу або білкового екстракту з них (туберкуліну) в інфікованих туберкульозом, але не у здорових морських свинок, розвивається підвищена шкірна реакція. Після цього туберкулінова проба стала прикладом ГУТ, а реакції такого типу стали називати туберкуліновими реакціями. ГУТ імунологічно специфічна, але не зумовлена антитілами і пасивно не передається сироваткою. Клітинна основа ГУТ була доведена Ландштейнером та Чейзом (1942) на підставі встановленої ними можливості пасивної передачі ГУТ шляхом введення морським свинкам суспензії лейкоцитів крові сенсибілізованих до туберкуліну донорів. Потім було доказано, що ГУТ та інші типи клітинного імунітету детермінуються Т-лімфоцитами.

Клітинний імунітет бере участь у таких імунологічних функціях:

1. Гіперчутливість уповільненого типу.
2. Імунітет при інфекційних хворобах, спричинених облігатними та факультативними внутрішньоклітинними паразитами. Це бактеріальні інфекції (туберкульоз, лепра, бруцельоз), грибкові (гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз, бластомікоз), протозойні (лейшманіоз, трипаносомоз) та вірусні (кір, паротит).
3. Трансплантаційний імунітет та реакції „трансплантат проти господаря".
4. Імунологічний нагляд.
5. Протипухлинний імунітет.

6. Патогенез деяких аутоімунних хвороб (тиреоїдит, енцефаломієліт).

Тільки Т-залежні антигени сприяють розвитку клітинного імунітету. Кожна Т-клітина має на своїй поверхні специфічний рецептор для однієї антигенної детермінанти (епітопа) і приєднується тільки до антигенів, які несуть цей епітоп. При контакті з відповідним антигеном Т-лімфоцити піддаються бласттрансформації, проліферації та диференціюванню у клітини пам'яті та ефекторні клітини, які забезпечують клітинний імунітет.

При розвитку реакції клітинного імунітету Т-хелпери реагують з антигенами, які представлені на поверхні макрофагів або інших клітин. У цьому випадку вони звільняють біологічно активні медіатори (лімфокіни), які активують макрофаги і сприяють загибелі внутрішньоклітинних паразитів.

Цитотоксичні Т-лімфоцити розпізнають на поверхні клітин (типу інфікованих вірусом, пухлинних або клітин трансплантата) антиген, виділяють лімфокіни і знищують ці клітини.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення імунної відповіді.
2. Опишіть етапи первинної імунної відповіді.
3. Охарактеризуйте механізми формування імунологічної пам'яті.
4. Які форми імунної відповіді ви знаєте?
5. Охарактеризуйте клітинний імунітет.
6. *Охарактеризуйте гуморальний імунітет.*

ТЕМА 5. ДОІМУННІ БІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ІНФЕКЦІЙ

Поряд зі специфічними імунологічними механізмами існують вроджені неспецифічні механізми гомеостазу чи резистентності. До гуморальних факторів неспецифічної резистентності належать: 1) лейкіни – речовини, отримані з нейтрофілоцитів, виявляють бактерицидну дію по відношенню до ряду бактерій; 2) еритрин –

бактерицидна по відношенню до дифтерійної палички речовина, яка отримана з еритроцитів; 3) бета-лізини; 4) пропердин і ін. У тимусі, селезінці і нирках містяться спермін і спермідин, які інактивують мікобактерії туберкульозу після впливу на них ферменту спеміноксидази. У великій кількості цей фермент наявний у нирках морських свинок, у зв'язку з чим вони не хворіють на туберкульоз нирок. Факторами неспецифічної резистентності є шкіра і слизові оболонки, що механічно перешкоджають проникненню мікробів у тканину і виділяють речовини, які здійснюють бактерицидну дію. Слина, шлунковий сік і травні ферменти інгібують ріст і вбивають мікробів. Розрізняють видову, спадкову чи уроджену резистентність і набутий імунітет. Останній може бути кількох видів: 1) природний активний, що виникає після перенесеного захворювання; 2) природний пасивний, що зумовлений надходженням в організм плоду специфічних антитіл через плаценту і з молоком матері; 3) штучний активний, який виникає після вакцинації; 4) штучний пасивний, який виникає після введення готових антитіл з імунною сироваткою. Активний імунітет зазвичай зберігається протягом багатьох років, а пасивний – протягом декількох тижнів, місяців.

5.1. Лізоцим

Лізоцим (N-ацетилмурамідаза) – фермент, який руйнує зв’язки між ацетилмураміновою кислотою та N-ацетилглюкозаміном у молекулі пептидоглікану клітинної стінки бактерій, у результаті чого відбувається лізис бактерій. Найбільш чутливими до лізоциму є грампозитивні бактерії. Лізоцим – це низькомолекулярний білок, що складається з одного поліпептидного ланцюга, який містить 130 амінокислотних залишків; стабільний у кислому середовищі й втрачає ферментативну активність у нейтральних та лужних розчинах, особливо при нагріванні; стійкий до дії протеаз; дуже поширений у природі: від бактерій, вірусів до людини. У людей лізоцим міститься у секретах шкіри та слизових оболонок, крові, молоці, спермі, лізосомах клітин, особливо фагоцитів; синтезується макрофагами та нейтрофілоцитами. Багато лізоциму в яєчному білку,

соку редьки, хрону. При певних інфекційних, онкологічних та інших захворюваннях відбувається зміна лізоцимної активності рідин, що використовують з діагностичною метою. У медицині лізоцим використовують найчастіше як місцевий антибактеріальний засіб при септичних станах, опіках, обмороженнях, кон'юнктивітах, гайморитах та ін.

Лізоцим, отриманий із різних джерел, відрізняється за хімічною структурою і механізмом дії.

Численними дослідженнями доказано, що лізоцим стимулює синтез антитіл. Попереднє парентеральне введення розчину кристалічного лізоциму експериментальним тваринам значно підвищує титр антитіл до антигенів вакцини. При цьому збільшується також тривалість збереження вищих титрів антитіл. Лізоцим вибірково стимулює відповідь на визначений антиген. Вилучення лізоциму з крові викликає зниження у сироватці рівня комплементу, пропердину і лізинів.

У сироватці крові немовлят лізоцим міститься у вищих концентраціях, ніж у сироватці матері. Надалі титр лізоциму знижується і знову підвищується в осіб молодого і середнього віку (3,7–3 мкл/моль). У літніх і людей старечого віку титр лізоциму у крові знижується до 2–3 мкг/моль.

Титр лізоциму в сироватці крові знижується при гострих інфекційних захворюваннях, запаленні легень і сальмонельозах. Ступінь зниження залежить від важкості стану. Спад до дуже низького рівня відбувається при несприятливому перебігу хвороби. У період видужання вміст лізоциму в сироватці крові нормалізується. При хронічних запальних захворюваннях титри лізоциму знижуються у період загострення процесу. У слизі носа вміст лізоциму знижується при атрофічних процесах у епітелії верхніх дихальних шляхів, але різко зростає при гіпертрофії слизової оболонки. В експерименті в кроликів у період гострого запалення легень концентрація лізоциму зростала як у тканині легень, так і в сироватці крові, і знижувалася у період видужування. Мурамідаза має виражені бактерицидні властивості до Staphylococcus, Streptococcus

haemolyficus, Corynebacterium dyphterie, Pneumococcus, Salmonella, вірусу грипу та ін.

5.2. Комплемент

Система комплементу – багатокомпонентна і багатофункціональна система захисних білків сироватки крові людини й інших тварин. Комплемент є системою, яка складається з 11 різних за фізико-хімічними властивостями **нормальних білків сироватки крові, що реагують між собою у визначеній послідовност**і. Ця система білків у процесі філогенезу вперше з'явилася в риб. Білки системи комплементу знаходяться в сироватці в неактивному стані. **Факторами, що активують цю систему, є імуноглобуліни і комплекс антиген–антитіло**. Антитіла набувають здатності зв'язувати комплемент тільки в поєднанні з антигеном або будучи неспецифічно агрегованими. Не всі комплекси антиген–антитіло фіксують комплемент, що може залежати як від властивостей антигену, так і антитіл. При неспецифічній (нагрівання) чи специфічній (з'єднання з антигеном) агрегації імуноглобуліни набувають здатності зв'язувати комплемент, очевидно, у зв'язку зі звільненням у молекулі антитіла угрупування, що може з'єднуватися з комплементом. Антитіла, зв'язані з детермінантами антигену на клітинній мембрані, фіксують комплемент на поверхні клітини й у безпосередній близькості від неї. Розчинні комплекси антиген–антитіло активують комплемент у рідкому середовищі. Активація системи комплементу зумовлює численні важливі у біологічному відношенні процеси в крові і тканинах, що призводять кінець кінцем до ушкодження клітин і їх лізису. Еритроцити чи інші клітини-мішені лізуються під впливом специфічних антитіл після того, як утворений комплекс антиген- антитіло фіксує комплемент. При відсутності комплементу імунний лізис еритроцитів не настає. Фіксація комплементу супроводжується утворенням низки біологічно активних речовин, які впливають на інші гомеостатичні гуморальні системи.

Крім лізису клітин, система комплементу бере участь у регуляції

імунної відповіді, реакціях гіперчутливості, у фагоцитозі, нейтралізації вірусів і ін. Дефіцит деяких компонентів призводить до розвитку рецидивуючих інфекцій.

Комплемент позначається буквою С. Компоненти комплементу мають номери від 1 до 9. Субодиниці й фрагменти, що утворюються при розщепленні компонентів комплементу, позначаються номерами з малими буквами: С3а, С3b і т. д. Послідовність участі в реакції зв'язування комплементу перших чотирьох компонентів: С1, С4, С2, С3, а решти п'яти – за порядковими номерами С5, С6, С7, С8, С9.

Усі компоненти системи комплементу взаємодіють для досягнення кінцевого ефекту, а саме – ушкодження клітинних мембран та лізису чужорідних еритроцитів і інших клітин. Для запуску цієї реакції досить зв'язування однієї молекули IgM і двох молекул IgG. IgA активують комплемент лише в окремих випадках, а IgD та IgE не активують його зовсім. IgM більш активні при індукції гемолізу еритроцитів, але недостатньо активують комплемент для лізису ядерних клітин, у той час як IgG, навпаки, менш ефективні при індукції гемолізу, але інтенсивно лізують ядерні клітини. Субкласи IgG зв'язують комплемент зі спадною активністю у такому порядку: IgG3 > IgGI > IgG2. IgG4 комплемент не фіксує.

Лімфоцити, нейтрофілоцити і тромбоцити містять на своїх мембранах рецептори для С3. За допомогою цих рецепторів до них можуть прикріплюватися антигени, зв'язані з IgM і IgG, у молекулах яких також є рецептори для С3. Наступна адсорбція комплексом антиген–антитіло інших фракцій комплементу приводить до лізису клітини.

Комплекс антиген–антитіло активує систему комплементу з наступним каскадним процесом включення всіх дев'яти компонентів. Цей шлях активації комплементу називають класичним.

Класичний шлях активації комплементу. Реакцію зв'язування комплементу в імунному гемолізі еритроцитів розділяють на п'ять етапів. Суть послідовних перетворень комплементу полягає в тому, що кожен з перших п'яти компонентів системи комплементу в результаті активації перетворюється у

фермент, який розщеплює наступний компонент і надає йому властивостей ферменту.

Альтернативний шлях активації комплементу відбувається без участі антитіл. Полісахариди багатьох бактерій (переважно непатогенних, оскільки патогенні бактерії стійкі до дії комплементу і навіть можуть його інактивувати) зв'язують та активують С3, до С3 приєднується та стабілізує його пропердин – ще один фактор неспецифічного гуморального захисту. Надалі каскадна активація комплементу відбувається аналогічно класичному шляху активації: С3 – С5 – С6 – С7 – С8 – С9 з утворенням мембраноатакуючого комплексу.

Отже, комплемент виконує важливу захисну роль в організмі. Він також бере участь в активації фагоцитозу. Тому для оцінки стану опірності організму визначають вміст комплементу у сироватці крові людей.

5.3. Бета-лізини

У сироватці крові містяться фактори, які здійснюють бактерицидну дію, в основному, на спороутворюючі бактерії. Існує широкий діапазон чутливості до бета-лізинів окремих штамів чутливого виду бактерій Staph. aureus. Одержують їх із сироватки крові шляхом осадження ацетоном. Припускають, що бета-лізини виділяються тромбоцитами у процесі зсідання крові.

Бета-лізини – це складна система факторів сироватки крові, у складі яких містяться білки з різною молекулярною масою. Бета-лізини термостабільні, витримують прогрівання при 60–65 °С протягом 30 хв. В очищеному вигляді вони не руйнуються протягом 30 хв при температурі 97 °С, оптимум їх дії при pH 5,7—5,8.

Бактерицидна дія бета-лізинів, очевидно, зумовлена тим, що вони впливають на цитоплазматичну мембрану, чим індукується аутоліз клітинної стінки ферментами цитоплазматичної мембрани. Бета-лізини виявлені у сироватці крові людини, різних ссавців і птахів. Вони містяться у великій кількості в сироватці крові пацюків, які високорезистентні до палички сибірської виразки; виявляють

активність за відсутності комплементу й антитіл, у той час як активність лізоциму за наявності комплементу й антитіл підвищується. Бета-лізини активні тільки за наявності іонів Ca^{2+}. Активність лізоциму від цих іонів не залежить. Рівень бета-лізинів коливається залежно від віку й інших фізіологічних факторів. У здорових немовлят активність бета-лізинів близько 24 %, до трирічного віку вона досягає 52 %, а потім знижується до 32 % і на такому рівні утримується до 60 років. При хронічному лімфолейкозі й гострому лейкозі рівень бета-лізинів знижений, у гострій фазі запальних та аутоімунних процесів підвищується, при видужанні і переході у хронічну форму наближається до норми. У зв'язку з цим бета-лізини використовують як для оцінки стану природного імунітету, так і гостроти запального процесу.

5.4. Фагоцитоз

І. І. Мечников, займаючись порівняльною ембріологією та гістологією ссавців, у 1882 р. відкрив особливі клітини серед білих клітин крові (лейкоцитів), які, як амеби, поглинали мікроорганізми та перетравлювали їх всередині себе.

Схожі процеси описували інші дослідники і до Мечникова. Але цінність висновків Мечникова полягала власне в усвідомленні захисного значення цього процесу для всього організму, а не травного для окремої клітини. Вчений назвав ці клітини пожираючими. Гроббен і Гейдер підказали йому грецькі корені, що склали термін – фагоцити. До Мечникова лікарі вважали лейкоцити крові хвороботворними клітинами, оскільки спостерігали їх в надлишку у вогнищах гнійного запалення.

Будь-яка жива клітина (у тому числі й організму ссавців) поглинає речовини із зовнішнього середовища через спеціальні канали для метаболітів у мембрані, ендоцитозом окремих молекул тощо. Але **фагоцитоз – це особливий процес поглинання клітиною крупних макромолекулярних комплексів або корпускулярних структур.**

У багатоклітинних організмів фагоцитоз є одним з головних і

ранніх механізмів природного імунітету і раннім етапом специфічної імунної відповіді, що полягає у переробці антигену і представленні його лімфоцитам.

Фагоцити також здійснюють активуючий та супресорний вплив на лімфоцити, беруть участь у реалізації імунологічної толерантності, протиінфекційного, трансплантаційного і протипухлинного імунітету, деяких форм алергії.

Фагоцитоз протікає у декілька етапів (рис. 28). Він починається з наближення фагоцита до об'єкта, одночасно з цим відбувається підготовка об'єкта до захоплення – опсонізація, що полягає у прикріпленні до поверхні об'єкта молекул комплементу (С3), а в імунному організмі – імуноглобулінів. Наступний етап полягає у прикріпленні опсонізованої частки на С3- і FcIg-рецепторах поверхні фагоцита. Після прикріплення включається процес поглинання частки шляхом утворення інвагінації клітинної мембрани, формування фагосоми із захопленою часткою. Фагосома зливається з лізосомами, а в нейтрофілоцитів – ще з гранулами, що містять основні білки (лактоферин, лейкін та ін.). Мертві бактерії, клітини та їхні фрагменти перетравлюються травними ферментами фаголізосоми, і молекули хімічних речовин переносяться через мембрану до рибосом і мезосом. Живі мікроби і клітини попередньо вбиваються, а потім уже піддаються перетравлюванню.

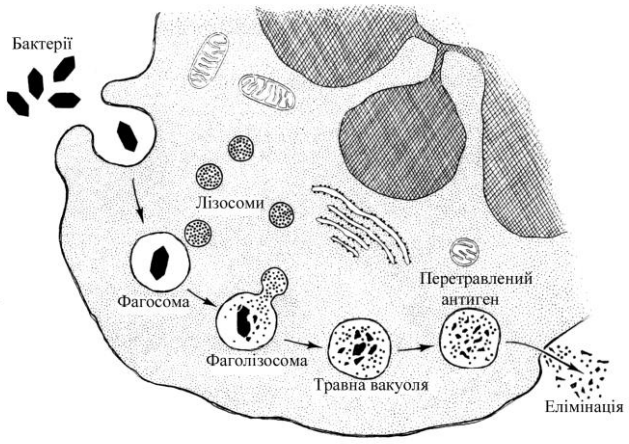

Рис. 28. Захоплення та перетравлення фагоцитом чужорідного об’єкта

Фагоцитами у ссавців є всього два типи диференційованих клітин – нейтрофілоцити і моноцити/макрофаги.

Нейтрофілоцити і моноцити дозрівають у кістковому мозку зі стовбурової кровотворної клітини і мають загальну проміжну клітину-попередницю. Нейтрофілоцити циркулюють у периферійній крові і становлять більшу частину лейкоцитів крові – 60–70 %. У нормі нейтрофіли не виходять із судин у периферійні тканини, але вони першими "кидаються" (тобто піддаються екстравазації) у вогнище запалення. Призначення моноцитів – бути осілими макрофагами у периферійних тканинах. Макрофаги локалізуються у пухкій сполучній тканині, яка підстилає всі покривні тканини, а також є у паренхімі органів і по ходу кровоносних судин. Макрофаги печінки називають купферівськими клітинами (зірчасті ретикулоендотеліоцити – за новою класифікацією), макрофаги мозку – мікроглією, макрофаги легенів – альвеолярними та інтерстиціальними. У печінці сумарна маса макрофагів становить понад 50 % маси макрофагів всього органу.

Як фагоцити "дізнаються", що їм слід фагоцитувати? На доімунному етапі захисних реакцій розпізнавальні можливості фагоцитів обмежені. І лише імунний механізм у вигляді синтезу антитіл "приводить" до макрофага доступну антитілам різноманітність антигенів.

Відомо п'ять структур – рецепторів на клітинній мембрани макрофагів, які зв'язують те, що макрофаг потенційно здатний поглинути за механізмом фагоцитозу:

- Рецептори для комплементу – інтегрини. Ці інтегрини мембрани макрофагів, окрім компонентів комплементу, мають хімічну подібність і, відповідно, зв'язують ряд бактеріальних продуктів: ліпополісахариди, ліпофосфоглікан Leishmania, гемаглютинін із філаментів Bordetella, поверхневі структури дріжджових клітин родів Candida і Histoplasma.
- На тканинних макрофагах (не на моноцитах крові) є рецептор, що зв'язує маннозу. Такого рецептора немає на інших фагоцитах – нейтрофілоцитах.
- Молекула CD14 на макрофагах – рецептор для комплексів

бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС) з ліпополісахаридзв'язуючим протеїном сироватки.

- Рецептор для похідних лігандів сіалових кислот (вуглеводів, характерних для клітин ссавців). Його називають "scavenger receptor" – рецептор для "прибирання сміття" (гинучих і деградуючих власних клітин).
- Рецептор для "хвостів" (Fc-фрагментів) імуноглобулінів класу G. Це якраз місце поєднання лімфоцитарного різноманітного за антигенами імунітету з еволюційно більш давнім механізмом захисту – фагоцитозом (рис. 29). Цей рецептор експресований тільки на моноцитах/макрофагах, він є мембранним маркером клітин цієї лінії диференціації. Субкласи IgG за силою зв'язку з рецептором можна розмістити у такій послідовності: IgG3>IgG1>IgG4>>IgG2.

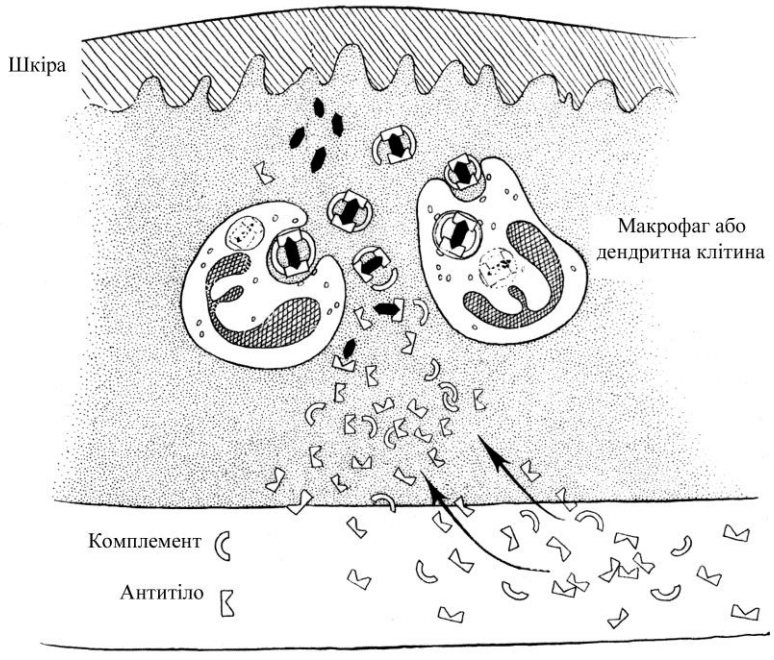

Рис. 29. Кооперативна діяльність неспецифічного імунітету (фагоцитоз) з гуморальним специфічним імунітетом (антитіла)

Другий механізм поєднання лімфоцитарного імунітету з

фагоцитами полягає в тому, що на мембрані фагоцитів є молекули – рецептори для активних цитокінів, які виробляються імунними лімфоцитами. Через них фагоцит сприймає сигнал від лімфоцита, і в результаті відбуваються вагомі зрушення у внутрішній "енергетиці" фагоцита. На макрофагах (але не на нейтрофілах) є і мембранні молекули для контактів із комплементарними мембранними молекулами лімфоцитів, тобто для безпосередніх міжклітинних взаємодій.

Що відбувається після того, як фагоцит поглине об'єкт ззовні у вигляді захопленої в мембрану бульбашки – фагосоми? Відбуваються три процеси: розщеплення поглинутого матеріалу всередині фагоцита, продукція і секреція у міжклітинний простір літичних ферментів й окислювальних радикалів, продукція і секреція цитокінів.

Питання для самоконтролю

1. *Охарактеризуйте доімунні біологічні механізми резистентності до інфекцій.*
2. *Дайте визначення лізоциму як одного з факторів неспецифічної резистентності.*
3. *Назвіть білки системи комплементу та вкажіть на їх роль у формуванні імунної відповіді.*
4. *Опишіть класичний шлях активації комплементу.*
5. *Опишіть альтернативний шлях активації комплементу.*
6. *Охарактеризуйте бета-лізини як один з механізмів доімунного захисту.*
7. *Поясніть термін „фагоцитоз".*
8. *Охарактеризуйте механізм та мету фагоцитозу, його зв'язок зі специфічною імунною відповіддю.*
9. *Які клітини можуть виступати фагоцитами?*
10. *Які рецептори містять на своїй поверхні фагоцити?*

ТЕМА 6. РЕГУЛЯЦІЯ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ

Після того, як стали зрозумілими захисні механізми проти інфекційних захворювань, увага імунологів зосередилась на пошуках

шляхів впливу на імунну реактивність. Особливо тепер, коли щоразу більше патогенних мікробів стає стійкими до антибіотиків, збереження здоров'я людей та тварин вимагає кращих вакцин для підвищення імунності. Здоров'я людини потребує не тільки підвищення імунологічної реактивності; дуже часто воно кращає з пригніченням імунних реакцій, особливо при алергічних чи аутоімунних реакціях. Підвищення чи пригнічення імунної реактивності вимагає досконалого розуміння впливу факторів на імунні клітини та їх продукти. Сучасні регулятори імунних реакцій нечисленні. Деякі з речовин, що підвищують імунність, приносять багато шкоди організму і рідко застосовуються щодо людей; регулятори, які зменшують імунність, належать до хіміотерапевтичних препаратів, що знищують імунні клітини або пригнічують їхню дію. Хіміотерапія використовується для лікування алергічних реакцій, при трансплантаційних реакціях, у протипухлинній терапії та при лікуванні аутоімунних захворювань.

6.1. Підсилення імунних реакцій

6.1.1. Ревакцинація. Ревакцинація – найбільш відомий і часто застосовуваний метод для збільшення опірності до патогенних мікроорганізмів.

Слідові (анамнестичні) реакції підвищують метаболічну та фагоцитарну активність макрофагів і збільшують кількість плазмоцитів, які продукують специфічні антитіла. Якщо повторна вакцинація не може підвищити імунну реактивність організму до бажаного рівня, тоді треба її зміцнювати додатковими методами чи засобами. Загалом допоміжні імуностимулюючі методи застосовуються у людей дуже рідко й обережно тому, що їх дія нестала і часто призводить до негативних наслідків. Ефект повторних вакцинацій обмежений; із кожною наступною вакцинацією (у більшості випадків після п'яти вакцинацій) збільшення продукції антитіл поступово припиняється.

6.1.2. Ад'юванти. Не всі антигени провокують достатню продукцію антитіл. Антигени, що не мають достатньої молекулярної

маси чи складності, або такі, що виконують ту саму функцію у тваринному, рослинному чи мікробному світі (наприклад ензими) – це слабкі антигени і навіть їх повторні введення не викликають демонстраційного титру антитіл. Антигенність деяких речовин можна зміцнити, вводячи їх разом з ад'ювантом. **Ад'юванти – це такі речовини, які самі не є антигенами, але при введенні їх в організм разом з антигеном збільшують реактивність імунної системи до цього антигену.**

Хоча успішність ад'юванта часто вимірюється підвищеним титром антитіл, це не єдиний результат дії цих речовин. Ад'юванти викликають кілька імуносприятливих реакцій: вони збільшують кількість та активність В- та Т-лімфоцитів, викликають кращі трансформації антигену в макрофагах, збільшують продукцію антитіл і продовжують наявність антигену у тканинах вакцинованої тварини.

Деякі ад'юванти утворюють з антигеном повільнорозчинні комплекси і цим продовжують його наявність в організмі. Зазвичай суміш антигену й ад'юванта вводять внутрішньом'язово або підшкірно. Антиген відділяється від ад'юванта повільно, і антигенний стимул продовжується від двох до чотирьох тижнів. Ад'ювант також може збільшити масу антигену і цим стимулювати кращий фагоцитоз. Часто застосовуються ад'юванти фосфату алюмінію, гідроксиду кальцію, гідроксиду алюмінію.

У тварин часто використовуються ад'юванти з водоолійних емульсій. Покриті олією краплинки водного розчину антигену виділяють антиген повільно і спричиняють тривалий імунізаційний період. Відомий водоолійний ад'ювант – це ад'ювант Фрейда.

6.1.3. Імуностимулятори. Деякі бактерії чи їх речовини стимулюють розмноження імунних клітин і тим самим підвищують імунну реактивність. Коли ад'юванти допомагають імунізаційному процесу переважно продовженням періоду антигенної дії, імуностимулятори підвищують імунну реактивність збільшеною кількістю імунних клітин.

Відомий імуностимулятор – LPS, ендотоксин грамнегативних бактерій. LPS проявляє мітогенний вплив на В-лімфоцити і цим

збільшує продукцію імуноглобулінів. Однак, крім мітогенної дії, він також викликає токсичність та гарячку. Ці шкідливі впливи LPS не дозволяють застосовувати його у людей для імунної стимуляції.

Деякі бактерії стимулюють імунну реактивність через активацію макрофагів. Активні макрофаги утворюють гранульоми в тканинах вакцинованих тварин. Недавні дослідження лікування злоякісних пухлин показали, що повторні введення Mycobakterium butiricum, BCG чи Corynebacterium parvum активізували протипухлинну імунну реактивність. Гарячка та розвиток ускладнень у хворих раком не дозволяють повторно застосовувати імуностимулюючі бактерії.

Імуностимулюючі властивості були виявлені також у Bordetella pertussis. Клітини цієї бактерії у S-формі містять фактор, який стимулює ріст В- і Т-лімфоцитів. Дотепер застосування бактерійних імуностимуляторів у людей знаходиться лише в експериментальній фазі.

6.2. Пригнічення імунних реакцій

Імунопригнічуючі ефекти корисні для організму при трансплантації тканин, алергічних чи аутоімунних захворюваннях. Отримати імунодепресивний ефект можна через редукцію фагоцитозу, зменшення продукції антитіл чи лімфокінів. Імунні клітини розміщені по всьому організму, тому більшість імунопригнічуючих заходів впливають на всі клітини організму. Для пригнічення імунних реакцій використовують фізичні, хімічні та біологічні методи.

6.2.1. Фізичне пригнічування імунної реактивності

Радіація. Імунодепресивна дія радіації була виявлена вперше при рентгенівському опромінюванні, яке перешкоджало продукції антитіл в опроміненої тварини. Досліди показали, що рентгенівське опромінювання знищує В-лімфоцити, які започатковують продукцію антитіл. Несмертельне опромінювання мишей (400–500 Гр) перешкоджало утворенню антитіл тільки тоді, коли радіація випереджала введення антигену не більше як на 4 доби. По закінченню одного тижня тварини вже продукують невеликі кількості

антитіл, а через місяць їх реакції такі, як у неопромінених мишей. Плазматичні клітини і Т-лімфоцити стійкі до рентгенівського опромінювання, і тому опромінювання після антигенної стимуляції має набагато менший ефект.

Імунопригнічуючий ефект на імунну реактивність мають гама-промені. Гама-промені знищують клітини кісткового мозку, і він перестає продукувати основні й, особливо, незрілі імунні клітини. Опромінені гама-променями тварини стають сприйнятливими до різних інфекцій. Навіть такі мікроорганізми, які у здорової людини не спричиняють інфекцій, в опромінених людей викликають смертельні хвороби. Дуже часто опромінювання викликає інфекції, спричинені дрімаючими вірусами. Наприклад, ультрафіолетове опромінювання активує інфекцію дрімаючого вірусу герпесу.

Хірургія. Хірургічне усунення лімфатичних тканин, особливо селезінки, знижує реакції до антигену. Усіх лімфатичних органів неможливо видалити, оскільки вони розкидані по всьому тілі. Видалення тимуса відразу після народження спричиняє загальну імунодепресію. Так само видалення Фабрицієвої сумки у новонароджених птахів пригнічує чи перешкоджає продукції антитіл. Людські лімфатичні тканини, де дозрівають В-лімфоцити, розташовані вздовж кишкового тракту, і всіх їх видалити неможливо.

6.2.2. Хімічне пригнічення імунності. Хімічне імунопригнічування часто застосовується для лікування аутоімунних захворювань та різних алергічних реакцій. Також воно використовується для пригнічення імунних реакцій до трансплантатів. Дія хімічних імунодепресантів не обмежена імунними клітинами. Зазвичай вони мають загальну цитотоксичну дію і тому викликають небажані впливи на здоров’я хворого. Ця необмежена цитотоксична дія хімічних імунопригнічувачів використовується при лікуванні пухлин. Успіх хіміотерапії залежить від багатьох факторів. Хворі по-різному реагують на одні й ті ж самі ліки, і тому вибір препарату, його доза чи план лікування мусять бути індивідуальними для кожного хворого. Загальний ефект імунодепресантів зводиться до припинення клітинного поділу і

зменшення продукції білків. Розглянемо найбільш поширені речовини, що мають імунопригнічуючу дію.

Кортикостероїди. У хіміотерапії використовуються синтетичні стероїди: преднізон і преднізолон. Імунопригнічуючі ефекти кортикостероїдів використовують при різних захворюваннях (табл. 7):

1) кортикостероїди викликають лізис лімфоцитів, знижують кількість лімфоцитів у крові (лімфопенія) і викликають атрофію тимуса. Лімфопенія й атрофія тимуса вказують на те, що кортикостероїди токсичніші для тимуса, ніж для В-лімфоцитів;

2) сповільнюють синтез ДНК, РНК і білків, тим самим пригнічуючи продукцію антитіл і лімфокінів;

3) мають сильний вплив на фагоцити. Вони стабілізують лізосомні мембрани і цим перешкоджають утворенню фаголізосом. Крім цього, стероїди викликають лізис моноцитів і тим самим зменшують кількість клітин, здатних фагоцитувати антиген;

4) стероїди пригнічують запальні процеси, і тому їх часто застосовують для лікування алергічних захворювань;

5) знижують опірність організму до інфекцій, продовжують життя трансплантованих клітин, знижують алергічні реакції.

Таблиця 7

Захворювання, що лікуються кортикостероїдами

Аутоімунні захворювання	Системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, активний ревматизм, аутоімунна гемолітична анемія та ін.
Запальні захворювання	Неспецифічний виразковий коліт, ентерит, запальні нефрити, контактні дерматити
Алергічні захворювання	Медикаментозні захворювання, астма, сінна лихоманка та ін.
Трансплантаційні реакції	

Однак поряд з позитивним лікувальним ефектом у людей спостерігаються такі наслідки лікування кортикостероїдами:

1) підвищена схильність до інфекції;
2) затримка натрію, а тим самим і води, в тканинах тіла;
3) послаблення кісток;
4) розвиток діабету;
5) підвищення тиску крові;
6) утворення катаракт;
7) ментальні зрушення;
8) затримка росту в дітей;
9) сповільнення загоювання ран чи шлункових виразок.

Пуринові аналоги. Пуринові аналоги мають близьку структурну схожість із природними нуклеїновими кислотами. Вони нейтралізують дію нуклеїнових кислот у розмноженні клітин. Введення пуринових аналогів у молекули утворює “безглузду” РНК, яка спричиняє продукцію дефективних протеїнів та антитіл. Найбільш чутливими до дії пуринових аналогів є імунобласти, які перебувають у стані активної продукції білків і швидкого розмноження.

Антагоністи фолієвої кислоти. Антиметаболітична дія антагоністів фолієвої кислоти зводиться до блокування дії тетрагідрофолієвої кислоти, необхідної для синтезу пуринів. Тому вони пригнічують синтез ДНК і білків. Як і інші імунодепресанти, антагоністи фолієвої кислоти мають найбільший гальмівний вплив на продукцію IgG у первинній реакції.

Алкіли. Найшкідливіша дія цих речовин – алкілізація амінних груп в аденіні та гуаніні, які при транскрипції вносять помилкову інформацію і призводять до синтезу недіючих білків. Такими недіючими білками можуть бути імуноглобуліни, лімфокіни або ензими, необхідні для продукції антитіл та лімфокінів.

При наявності алкілів В-лімфоцити не діляться і плазматичні клони не утворюються. Лімфопенія, викликана алкілами, подібна до лімфопенії, викликаної рентгенівським опромінюванням. Активність алкілів пригнічує продукцію антитіл перш за все у первинній реакції.

Найточніші дані про вплив алкілів на організм тварини отримано в дослідах із реакціями циклофосфаміду. Цей препарат

найбільше пригнічує В- і Т-лімфоцити, знижує їх кількість у селезінці, тимусі та крові. Він має здатність збільшувати імунну толерантність завдяки своєму гальмуючому впливу на імунобласти. Циклофосфатамід найефективніший зі всіх пригнічувачів для В-лімфоцитів. У курчат він викликає атрофію Фабриціївої сумки й агамаглобулінемію. Імунопригнічуючу дію має не сам циклофосфатамід, а його активні фракції, які утворюються при розщепленні цих ліків у печінці.

Антибіотики. Деякі антибіотики є більш цінними за своєю імунопригнічуючою функцією, ніж за антимікробною дією. Антибіотики з імунопригнічуючою дією, такі як актиноміцин D, мітоміцин С, піроміцин і хлорамфеніколь, атакують імунні клітини по-різному. Так, актиноміцин D, продукований Streptomyces parvullus, перешкоджає дії мРНК, мітоміцин С, продукований Streptomyces caespitosus, деполімеризує нуклеїнові кислоти, а піроміцин, продукований Streptomyces alboniger, перешкоджає транспортуванню амінокислот від тРНК до рибосом.

Інші імунодепресанти. Найбільш поширеним препаратом для пригнічування імунних реакцій є циклоспорин. Цей циклічний пептид має дуже сильний пригнічуючий вплив на Т-лімфоцити і слабкий вплив на В-лімфоцити. Макрофаги та нейтрофіли цілком стійкі до нього.

Макрофаги та нейтрофілоцити чутливі до рослинних алкалоїдів, які затримують клітинний поділ і перешкоджають продукції клонів імунокомпетентних клітин.

Імунопригнічуючу активність мають також два ензими. Один із них рибонуклеаза, яка діє на РНК-антиген-комплекси, які передаються макрофагами до імунних клітин для їх стимуляції. Другий ензим – це аспарагіназа, яка руйнує аспарагінову кислоту, потрібну для розвитку лімфоцитів. Аспарагіназа продукована Escherichia coli викликає лімфопенію і прогресивну атрофію імунних органів.

6.2.3. Біологічне пригнічення імунної реактивності

Агамаглобулінемія. Сама природа показала, що ефект імунопригнічення можна отримати біологічними методами. Вже 50 років тому в людей виявлено **вроджену нездатність продукувати гамаглобуліни. ЇЇ названо агамаглобулінемією**. Організм хворих на агамаглобулінемію не продукує IgG, і тому такі люди часто хворіють на різні інфекції. У часи, коли ще не лікували антибіотиками, такі хворі помирали у молодому віці від різних інфекцій. Тепер вони живуть довше, але все ж інфекції, спричинені стійкими до антибіотиків мікробами, для них дуже небезпечні. З іншого боку постійне лікування антибіотиками часто викликає гіперчутливість до цих ліків. Антитіла, які викликають гіперчутливість, належать до класу IgE, тому у хворих на агамаглобулінемію розвиваються алергічні реакції так само, як і в інших людей. Ступінь сприйнятливості до інфекцій прямо пропорційний зниженню рівня IgG у крові. Це вказує на те, що антитіла відіграють важливу роль в опірності до інфекційних захворювань.

Імунний параліч. Часто при великому надлишку введеного антигену наступає імунний параліч, під час якого організм втрачає здатність продукувати антитіла до введеного антигену. Через деякий час імунна реактивність відновлюється і звичайні дози того самого антигену викликають продукцію антитіл. Чіткого пояснення виникнення паралічу немає. Він може бути зумовлений довгою тривалістю перебування антигену, який може зв’язувати великі кількості антитіл, або блокуванням фагоцитарної системи великою кількість антигену.

Імунотолерантність. Імунологічна система індивідів толерантна до своїх речовин, але відторгає речовини усіх індивідів як свого, так і всіх інших біологічних видів. Цей принцип реактивності, названий природною толерантністю, універсальний для усіх вищих тварин. Він служить для збереження біологічної індивідуальності й водночас є механізмом, який пред’являє до особини високу адаптивну вимогливість. Це дає підставу стверджувати, що він має еволюційне значення.

Толерантність є специфічною імунологічною ареактивністю, індукованою антигеном. Оскільки толерантність – явище індивідуальне, то її можна визначити як індуковану антигеном втрату або зниження здатності імунної системи здійснювати специфічну імунну відповідь. Відсутність імунної відповіді на цей антиген за інших причин називають ареактивністю. Імунна система на ранніх етапах онтогенезу здатна реагувати проти власних білків. Лише після "ознайомлення" імунної системи із власними білками настає адаптація, і здатність реагувати проти аутотканин втрачається. Тимус є основним місцем формування толерантності. Що ж до механізмів, за допомогою яких відбувається знищення клонів, здатних реагувати проти власних антигенів, то можна припустити, що це досягається шляхом їх елімінації. Елімінація клітин-попередниць, які зв'язали велику кількість антигену, здійснюється внаслідок фагоцитозу або руйнування їх за допомогою комплементу. Можливо, толерантність досягається тим, що специфічні клони в присутності антигену диференціюються до кінцевих клітин без проліферації, що призводить до їх виснаження.

Явище імунотолерантності вперше було виявлено у телят-близнюків, які походили від двох бугаїв. Дослідження крові деяких близнюків показували наявність двох груп крові. Їх еритроцити мали свої та близнюкові антигени. Такі явища, коли один організм має клітини другого організму, що походить від іншої зиготи того самого чи іншого роду, називаються химерами. Еритроцитні химери в телят-близнюків утворюються в матці корови через кров'яні зв'язки між двома ембріонами. Після народження близнюки сприймають братні антигени за свої і не продукують до них антитіл. Така ембріональна толерантність виникає тоді, коли незрілі імунні клітини вступають у контакт із антигенами, на які вони не можуть реагувати. Така толерантність виробляється до усіх "своїх" антигенів, що утворюються в ембріональний період розвитку.

У 1960 р. Бернет і Медавер отримали Нобелівську премію за працю над імунологічною толерантністю. Вони викликали імунну толерантність у мишей, вводячи антигени мишачим ембріонам (рис.

30). Після народження такі миші протягом свого життя не утворювали антитіл до ембріонально-“впізнаного” антигену, хоча реагували нормально на інші антигени. Барнет і Медавер стверджують, що ембріони тварин мали центри, які здатні розпізнавати свої антигени і запобігати утворенню до них антитіл. Інше можливе пояснення для імунологічної толерантності – це теорія “заборонених клонів” Барнета. Вона пояснює, що наявність свого чи чужого антигену в ембріональному періоді вбиває ті клітини, які утворювали б антитіла після імунної зрілості тварини.

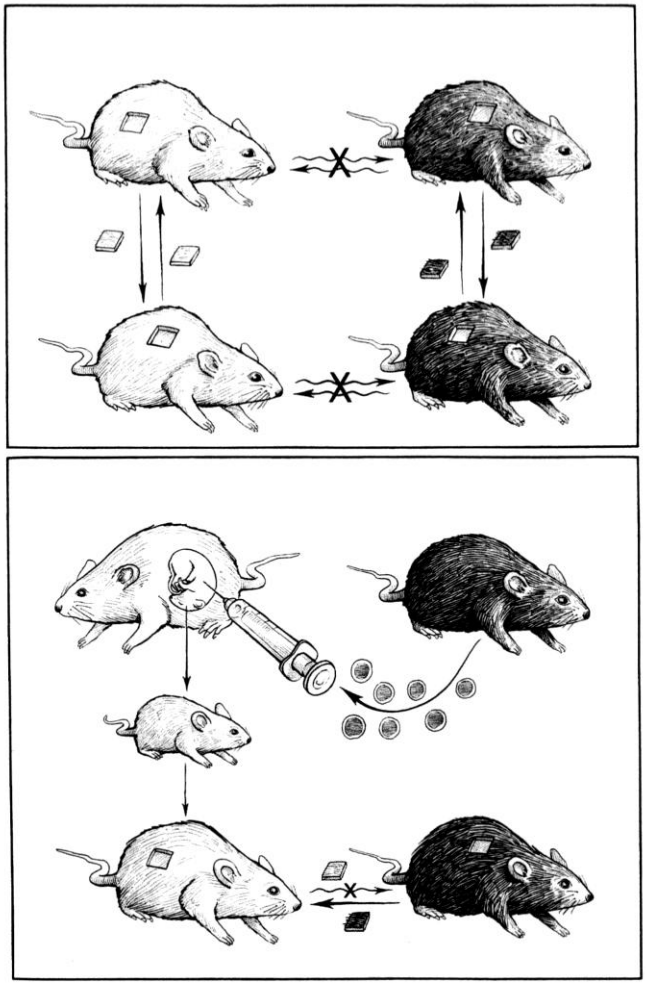

Рис. 30. Дослід Медавера, який ілюструє отримання толерантності до чужорідних речовин у мишей.

6.2.4. Антилімфоцитне пригнічення. Імунізація однієї тварини лімфоцитами іншої викликає продукцію антилімфоцитних антитіл. Для такої імунізації можна приготувати лімфоцити з лімфатичних вузлів, крові, селезінки чи тимуса.

Імунопригнічуючий ефект у донора лімфоцитів можна

викликати, ввівши антисироватку чи очищені антитіла до його лімфоцитів. Антилімфоцитні антитіла викликають перехідну лімфопенію. Її можна продовжувати повторним введенням антитіл. Лімфопенія ця тимчасова, і зазвичай через два тижні після останнього введення антитіл популяція лімфоцитів стає нормальною.

6.2.5. Пригнічення антитілами. Пасивно введені антитіла пригнічують синтез антитіл у вакцинованої тварини до того самого антигену, до якого вони були створені. Таке пригнічення можна викликати переважно до первинної реакції. Пригнічування імунних реакцій пасивно перенесеними антитілами використовується при лікуванні резус-конфлікту матері та плоду.

Механізм пригнічення імунних реакцій антитілами невідомий. Можливо, введені антитіла сполучаються з антигеном перед його сполученням із IgM і Т-приймачами на поверхні відповідних лімфоцитів.

6.3. Вакцинація

6.3.1. Вакцини. Вакцини – препарати з мікроорганізмів, що використовуються для штучного створення активного специфічного набутого імунітету проти певних видів мікроорганізмів або токсинів, які вони виділяють. Запропоновані для застосування на людях вакцини повинні відповідати вимогам, серед яких головними є: висока або помірна імуногенність, безпечність, низька реактогенність, стабільність при зберіганні, стандартизованість, можливість включення в асоційовані вакцини. Залежно від стану імуногенних фракцій виділяють чотири типи вакцин:

1) корпускулярні інактивовані (виготовляються з типових повноцінних в антигенному відношенні й вірулентних штамів мікробів, вбитих нагріванням або хімічними речовинами);

2) корпускулярні живі вакцини – містять штами, повноцінні в антигенному відношенні, але з послабленою або повністю втраченою вірулентністю;

3) анатоксини;

4) хімічні вакцини, які складаються з розчину молекул або емульсії екстрагованих із мікроба хімічних фракцій (що мають виражені проективні та слабкі реактогенні й токсичні властивості).

Залежно від кількості антигенів, які входять до складу вакцини, розрізняють: моновакцини, полівалентні, асоційовані вакцини.

Вакцини повинні зберігатись у темряві при температурі +2–10 ^{0}С, що забезпечується побутовим холодильником. Зберігання при вищій плюсовій та мінусовій температурі приводить до підвищення реактогенності та зниження імунітету.

6.3.2. Вакцинація. Вакцинація – цілеспрямоване введення в організм людини заданого антигену в неагресивній формі й у неагресивних, але імуногенних дозах з метою індукції захисної імунної відповіді та формування імунологічної пам’яті для профілактики реального інфекційного захворювання в майбутньому.

Теоретично вакцинація – найкращий метод імунотерапії та імунопрофілактики. Вакцинація – це антигеноспецифічна стимуляція імунітету. Але при вакцинації є свої проблеми. Перша проблема – біотехнологічне походження вакцинних препаратів, одна зі сторін якого – застосування живих ослаблених вірусних вакцин. З цього випливає наступна проблема. Справа в тому, що застосування ослабленого в лабораторіях, але живого мікроба в організмі людини, не дає можливості запобігти і навіть контролювати подальшу еволюцію мікроорганізму щодо зростання його патогенності, генетичних рекомбінацій з іншими мікроорганізмами (а таких фактів багато) з утворенням нових форм життя. Тому, яким би добрим не був захисний ефект живих вакцин, застосовуючи їх, ніхто не може реально прогнозувати персональний ризик несприятливих наслідків для конкретної людини, навіть якщо більшості інших людей така вакцина не приносить видимої шкоди. Крім того, традиційними методами виготовлення вакцинних препаратів поки що не вдалось отримати проективних вакцин проти багатьох інфекційних захворювань (зокрема більшості венеричних, паразитарних, багатьох

вірусних). Велика кількість вакцин, що використовується, окрім цільового антигену, містить значний відсоток (до 90) домішок.

Справою розробників вакцин повинно стати розумне рішення проблем і створення вакцин, що задовольняють необхідні критерії:

- вакцина не повинна бути джерелом побічної біологічної небезпеки;
- вакцина не повинна індукувати патогенні імунні процеси (типу посилюючих інфекцію антитіл та ін.);
- вакцина повинна ефективно індукувати проективний імунітет;
- якщо мета вакцинації, навпаки, пригнітити якийсь небажаний імунний процес в організмі, то вакцинний препарат повинен індукувати антигенспецифічну імунологічну толерантність;
- лікар-імунолог повинен вміти контролювати створення заданого імунітету у людини за допомогою лабораторних методів.

Питання для самоконтролю

1. *У яких випадках необхідний регулювальний вплив на імунну реактивність організму?*
2. *Які шляхи підвищення імунної реактивності ви знаєте?*
3. *Поясніть механізм дії ад'ювантів на імунну систему. Які речовини є ад'ювантами?*
4. *Наведіть приклади бактерій чи їх речовин, які мають імуностимулюючі функції.*
5. *Які шляхи пригнічення імунної реактивності ви знаєте?*
6. *Поясніть роль радіації у регуляції імунної реактивності.*
7. *Якими хірургічними заходами можна вплинути на імунну реактивність організму?*
8. *У чому полягає імунопригнічуюча дія хімічних речовин? Наведіть приклади таких речовин.*
9. *Позитивний та негативний ефекти кортикостероїдів.*
10. *Поясніть роль пуринових аналогів, антагоністів фолієвої кислоти, алкілів, антибіотиків у розвитку імунної реактивності.*
11. *Дайте визначення поняттю „агамаглобулінемія".*
12. *Поясніть, у яких випадках виникає імунний параліч. Чи цей процес є незворотним?*
13. *Що таке „імунотолерантність"? Як можна отримати*

імунотолерантність на антиген в експериментальних тварин?

14. *Охарактеризуйте механізм антилімфоцитного та антитільного пригнічення імунної реактивності.*
15. *Які типи вакцин ви знаєте?*
16. *Що таке вакцинація?*
17. *Із якою метою застосовують вакцинацію?*
18. *Яких критеріїв необхідно дотримуватись при створенні вакцин?*

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ № 2. ПАТОЛОГІЧНІ ІМУННІ РЕАКЦІЇ

ТЕМА 7. ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ

7.1. Класифікація патологічних процесів за участю імунної системи

Імунна відповідь за своєю суттю – це відповідь організму на патологічний фактор, спроба подолати його та вивести з організму. Тобто в нормі імунна відповідь починається завжди в патологічній ситуації, але є прагненням до норми. Однак так буває лише у здорових людей (з боку організму) і лише тоді, коли патогенний фактор (антиген, або патоген, з другого боку) за своїми біологічними патогенними властивостями не виходить за межі біологічних захисних можливостей імунної системи макроорганізму. Наприклад, за межі видових біологічних можливостей імунної системи людини вийшли ретровіруси з „породи” ВІЛ, тому захворіти ВІЛ-інфекцією може кожна людина, якою б здоровою вона не була до контакту з цією інфекцією. Так само й з іншими патогенними епідеміологічними інфекціями. Зовсім не є наслідком імунодефіциту та обставина, що конкретна людина в міському натовпі заразилася грипом або гепатитом при медичних маніпуляціях чи статевому контакті.

Розглянемо варіанти патологічних процесів за участю імунних реакцій:

- власне імунна система здорова (повноцінна);

- у клітинах імунної системи є генетичні дефекти (первинні імунодефіцити);
- організм загалом піддається важкому системному патогенному впливу (шок, вірусні та бактеріальні інфекції, психічний дистрес, опромінення та ін.);
- аутоімунні захворювання;
- алергічні захворювання.

Проаналізуємо перший варіант – власне імунна система здорова. Під повноцінністю імунної системи ми розуміємо те, що всі її органи анатомічно нормально розвинуті, нормально експресовані молекули адгезії, що забезпечує нормальну рециркуляцію лімфоцитів, нормально проходять лімфопоез Т- і В-лімфоцити і лейкопоез, усе кровотворення загалом: усі субпопуляції лімфоцитів і варіанти лейкоцитів присутні в достатніх кількостях і в правильних пропорціях. Отже, ніяким лабораторним аналізом „на імунний статус" не виявляють відхилень від норми. Але людина може при цьому хворіти по причині (або з явищами) саме хворобливої або неспроможної імунної відповіді.

Причинами такого стану може бути те, що жодна людина, якою здоровою вона б себе не вважала, не може мати специфічних рецепторів лімфоцитів до усіх „на світі" антигенів. Різноманітність рецепторів велика, але, звичайно, й випадкова. Різноманітність патогенів ще більша, контролюється відбором і розвивається значно швидше, ніж еволюціонує біологія людини. Тобто можливості кращої з біологічних систем захисту – імунної системи – настільки очевидно обмежені, що не випадає нам кидати виклики природі, а потрібно поводитися з нею і з собою з великою обережністю.

Наведемо приклад із захворюваністю малярією приїжджих у райони центральної Африки. Інфекція є ендемічною для цих місць протягом тривалого часу. Місцеві жителі, однак, хворіють, але у більшості випадків виздоровлюють. Серед приїжджих смертність виявилась несподівано високою. Молекулярно-імунологічні дослідження, проведені у населення та хворих, виявили наступний

факт. Серед місцевого населення з високою частотою (тобто, не випадково) зустрічається певний алель МНС-І – HLA-B53. Виявилось, що цей білок завдяки своїй біохімічній структурі здатний утворювати комплекси з пептидами малярійного плазмодія, які є протективними антигенами, тобто на них у людини розвивається імунна відповідь, що забезпечує видужання. З іншими варіантами молекул HLA протективні пептиди малярійного плазмодія комплекси не утворюють, тому імунної відповіді на інфекцію немає. У місцевих жителів алель HLA-B53 закріпився природним відбором під впливом летальної малярії. Якщо приїжджа людина, предки якої не перебували під тиском малярії, не має алеля HLA-B53, то, заразившись малярією, вона буде хворіти як імунодефіцитна особа, хоча в інших місцях і по відношенню до інших інфекцій вона зовсім не імунодефіцитна. Тобто імунокомпетентність кожного конкретного індивіда регіонарно адаптована в ряді поколінь (спадково) до того інфекційного тиску, який століттями був і залишається характерним для регіонарного природного середовища існування.

За мікробною флорою найбільшою мірою відрізняються регіони, розділені океанами, а також регіони з найбільш відмінними кліматичними характеристиками. Прикладний медичний висновок із цих даних полягає у тому, що при такого роду імунологічній недостатності особи безглуздою є вакцинація, шкідливою і даремною є імуностимуляція. Етіологічно зумовлена тактика може полягати лише у протимікробній хіміотерапії, профілактична – у правильній поведінці (зважити усі «за» і «проти» перш, ніж їхати у далекі країни).

Схожа проблема (коли немає презентації антигенів молекулами МНС) виникає і у випадках нових, швидко еволюціонуючих інфекцій (наприклад, таких як ретровірусні), і у випадках навантаження на організм надто штучних неоантигенів антропогенного походження, відбір на зв’язування з якими відбутися не міг. Це синтетичні хімічні сполуки, продукти розпаду сміття і згорянна палива, неприродна екологія житла, штучні харчові добавки, лікарські препарати тощо.

Пригадаємо також, що фінальна фаза будь-якої імунної відповіді в нормі деструктивна. Тому на рівні ефекторних деструктивних процесів, якими, по суті, закінчується будь-яка імунна відповідь, перехід від норми у патологію може проходити з двох причин.

Перша: кількість антигену більша від того порогу, деструкція якого проходить „непомітно" для аналізаторів центральної нервової системи, і ми в нормі не „бачимо", а при патології починаємо „бачити й відчувати", тобто передозування патогенів (антигенів) є хворобливими для організму при найсильнішій і найздоровішій імунній системі.

Друга причина переходу від норми до патології – це та ж перша, тільки проявляється в пізніші строки: в міру прогресування первинного захворювання в імунній системі виникають збої і з часом вони можуть наростати – з'являються порушення у співвідношенні субпопуляції лімфоцитів, цитокінів, перевищення зносу лейкоцитів загальнозапального призначення над їх фізіологічною регенерацією.

7.2. Первинні імунодефіцити

Первинними імунодефіцитами вважають такі стани, при яких порушення імунних механізмів (продукція антитіл і (або) Т-лімфоцитів) часто пов'язані з генетичним блоком.

Залежно від рівня порушень і локалізації дефекту розрізняють переважно такі імунодефіцити: гуморальні, клітинні та комбіновані.

За міжнародною статистичною класифікацією хвороб розрізняють такі види первинної імунної недостатності:

1) Синдроми з дефіцитом антитіл.
2) Синдроми з дефіцитом Т-лімфоцитів.
3) Комбіновані Т- і В-дефіцити.
4) Синдроми з дефектами компонентів комплементу.
5) Синдроми з дефектами NK.
6) Синдроми з дефектами фагоцитів.
7) Синдроми з дефектами молекул адгезії.

Частота первинних імунодефіцитів загалом складає 1 випадок на 10 000 – 100 000 живих новонароджених. Селективний дефіцит IgA

зустрічається значно частіше – 1 на 500 – 1500 жителів основної популяції.

Головний клінічний дефект при первинних імунодефіцитах відповідає основній природній функції імунітету і полягає в інфекційних захворюваннях. Вперше первинні імунодефіцити були ідентифіковані у 1952 році англійським лікарем Брутоном, який при електрофорезі сироватки крові хворої дитини виявив повну відсутність імуноглобулінів. Захворювання отримало назву агамаглобулінемія Брутона. Пізніше стало зрозуміло, що патологія зчеплена з Х-хромосомою і її сучасна назва Х-зчеплена агамаглобулінемія Брутона.

Головним клінічним показником первиннних імунодефіцитів є так званий інфекційний синдром – підвищенна сприйнятливість до інфекцій взагалі, незвичайно важкий перебіг інфекційних захворювань, атипові збудники. Більшість первинних імунодефіцитів виявляють у ранньому дитинстві. Підозра виникає, якщо дитина хворіє на інфекційні захворювання більше 10 разів на рік. Слід також звертати увагу на відставання у розвитку, рецидивуючі синусити, отити, пневмонії, діареї, кандидози. При огляді можна виявити відсутність лімфатичних вузлів, мигдалин.

7.3. Вторинні імунодефіцити

Якщо від народження здоровий організм зі здоровою імунною системою у постнатальному віці піддається певним патогенним впливам, які фізично пошкоджують велику кількість лімфоцитів, то в результаті виникає вторинний імунодефіцит. Є системні патологічні стани, які викликають не стільки фізичну загибель лімфоцитів, скільки функціональний „парез” (параліч) імунної системи. Це вторинні імунодефіцити (ВІД). На відміну від ВІД з фізичним пошкодженням лімфоцитів, функціональний „парез” або дисфункція імунної системи може бути зворотна у випадку, якщо причинне захворювання виліковне і тривало не надто довго.

7.3.1. Етіологічні фактори. І. Фактори, які викликають зворотні дисфункції (імунодефіцит) імунної системи (зворотність у цьому

випадку відносна і залежить від сили та тривалості впливу патогенного фактору):

1) голодування або дефіцит у дієті життєво важливих компонентів;
2) хвороби метаболізму (діабет, дисфункція паращитоподібних залоз та ін.);
3) психічна депресія;
4) опікова хвороба;
5) тимчасовий дистрес будь-якого походження.

II. Фактори, які викликають фізичну „ампутацію” (тією чи іншою мірою) лімфоїдної тканини, а, отже, незворотний імунодефіцит:

1) ВІЛ-інфекція;
2) пошкодження імунної системи при інших інфекціях (гіперстимуляція імунної системи суперантигенами при вірусних, грибкових та бактеріальних інфекціях, а також за іншими механізмами) – кір, гепатит, цитомегаловірусні інфекції: краснуха, стафілококові інфекції, туберкульоз, багато інших;
3) іонізуюча радіація в надпорогових дозах;
4) хімічні речовини з лімфотоксичною дією;
5) лімфопроліферативні захворювання, деякі інші злоякісні пухлини.

7.4. Синдром хронічної втоми

Будь-яка людина знає, що після інфекційних захворювань, особливо важких, організм стає ослабленим. У деяких людей після таких вірусних інфекцій, як, наприклад, герпес, краснуха, паротит, ентеровірусні, токсоплазмоз, бруцельоз та інші розвивається синдром хронічної втоми (СХВ). Цей синдром може тривати до 6 місяців та більше. Він виражається у різкій втомлюваності від мінімальних навантажень (наприклад від 2-3 простих гімнастичних вправ), відчутті втрати працездатності вже з самого ранку і до вечора, порушеному сні, сні, що не приносить відчуття відпочинку, помітному погіршенні пам’яті та здатності концентрувати увагу. Це

явище ілюструє сильні взаємні впливи центральної нервової та імунної систем. Є дані про те, що інфузії препаратів донорських імуноглобулінів здатні помітно, але тимчасово, покращити стан пацієнта із СХВ. Цей метод, однак, ні в якому випадку не може бути рекомендований для лікування СХВ у зв'язку з ризиком зараження смертельною ВІЛ-інфекцією та іншими кров'яними інфекціями. Але це показує прямий вплив факторів імунної системи на стан центральної нервової системи. Про це ж свідчить вагомо підвищена частота атопічних захворювань у людей із СХВ – 50–80 % (порівняно з 20–30 % в основній популяції).

Прийнята у світі тактика лікування СХВ полягає у дозованих систематичних навантаженнях, оптимальній дієті, застосуванні психотропних препаратів антидепресивної дії, якщо є симптоматика, м'яких снотворних, підтримуючої психологічної терапії.

7.5. Синдром набутого імунодефіциту (СНІД), викликаний ретровірусами імунодефіциту людини

У червні 1981 р. в Центр з контролю за захворюваністю в Атланті (США) поступило два повідомлення від двох різних лікарів із різних міст про 5 пацієнтів (в сумі) із захворюванням, яке вразило спеціалістів новизною клінічної картини і результату настільки, що по 5 випадках була введена нова нозологія, названа синдромом набутого імунодефіциту – СНІД. Хворими були молоді чоловіки-гомосексуалісти, які мали статеві контакти один з одним (це навело на думку про інфекційність захворювання). Вони померли від грибкової пневмонії та саркоми Капоші. При аналізі у них було виявлено майже повну відсутність $CD4^+$ Т-лімфоцитів, але при цьому нічого в анамнезі не вказувало на вроджений імунодефіцит. Раніше діагноз пневмоцистної пневмонії ставився тільки тим, хто страждав імунною недостатністю. Легка форма саркоми Капоші відзначалась у людей похилого віку європейського та середземноморського походження, однак вона сильно відрізнялась від тієї форми саркоми Капоші, що вразила цих молодих чоловіків-гомосексуалістів зі США.

За 5 випадками Центр оголосив національну готовність відносно нового інфекційного захворювання.

До серпня 1981 р. в Центр поступила інформація ще про 111 схожих хворих. З цього моменту бере початок зареєстрована епідемія СНІД. До 1990 р. стало відомо, що це пандемія – перша у відомій історії людства. Захворювання викликає 100 % летальність. Здорового вірусоносійства за всі роки спостереження виявлено не було, у зв'язку з чим назву нозологічної одиниці Всесвітня організація охорони здоров'я замінила зі СНІД на ВІЛ-інфекцію. СНІД – клінічний прояв термінальної фази ВІЛ-інфекції.

Пандемія означає, що, поширюючись у нові регіони, хвороба не покидає раніше нею захоплені райони і не йде там на спад. За 10 років вона поширилась по усій планеті, поки що нерівномірно, але процес „вирівнювання" триває. Від неї нікуди втекти. Пандемія означає також, що ні окремі індивіди, ні популяція людей (вид) не може санувати себе від ВІЛ природними біологічними механізмами. Власне тому є сенс зосередити увагу на ментальних механізмах захисту від інфекції.

Слід звернути увагу на те, що це захворювання як епідеміологічна інфекція нове. Такого не було за останні 2000 років. Воно почало поширюватися серед людей лише з другої половини XX ст., і як вважають більшість спеціалістів, з початку 70-х років. Визнання факту новизни важливо з двох причин. Якщо вважати, що це захворювання могло бути й раніше, лише діагноз ставити не вміли, то це дозволить зробити припущення, що можна не застосовувати ніяких спеціальних мір у зв'язку з ВІЛ. Але це не так, цієї хвороби раніше не було. Другий висновок із визнання факту новизни полягає в тому, що прийняті до цього часу медичні правила роботи можуть бути повністю непридатні стосовно нового захворювання.

Перший аргумент на користь новизни – факт відкриття захворювання за клінічною картиною всього п'яти випадків. Якби така клініка під різними іншими назвами була звичною для лікарів, нікого не здивували б п'ять випадків настільки, що була введена нова нозологічна одиниця.

Другий аргумент – розподіл за статтю між чоловіками та жінками. Декілька років від початку епідемії понад 90 % хворих були чоловіки. До кінця першої декади співвідношення між чоловіками та жінками вирівнялося до 1:1. Це означає, що зчеплених зі статтю обмежень у захворюваності немає. Але, крім того, це означає, що інфекція „пішла по людях" недавно. Якби вона поширювалася давно, то давно встановилась би рівність між чоловіками та жінками.

Третій аргумент – вибуховий характер маніфестації захворювання на нових для інфекції територіях: протягом 10–15 років вірус накопичується у популяції без клінічної маніфестації. Але 10–15 років – це середній період від моменту зараження індивіда ВІЛ до клінічної маніфестації. Передостанній приклад накопичення зареєстрованих випадків – країни Азії (особливо Південно-Східної Азії та Індії). Наступний регіон – країни колишнього СРСР (ці країна були останніми „в черзі" щодо накопичення ВІЛ у популяції, але, на жаль, наздоганяють решту).

7.5.1. Етіологія захворювання як пандемічної інфекції людини включає два компоненти: 1) вірус-збудник; 2) антропогенні фактори епідемії. Антропогенні фактори епідемії не можна не враховувати, інакше наша реакція на епідемію буде неадекватною. Аналогічні ретровіруси існують і в тварин. Заражені особини, сім'ї та популяції тварин також вимирають, але пандемії у диких тварин немає. А у людей є. Отже, людський фактор має значення.

Вірус ВІЛ (HIV) паразитує лише у вищих організмах. Розрізняють 2 підтипи вірусу: HIV-1 та HIV-2, домінуючим є перший.

Вірус-збудник був виділений у 1983 році у США колективом лабораторії Роберта Галло і паралельно їх французькими колегами. На його вивчення у зв'язку зі смертельною небезпекою захворювання західні країни витратили і продовжують витрачати величезні кошти. Вірус вивчений, як ніякий інший. Це ретровірус, його геном – два ланцюги РНК. Вірус має спеціальний фермент – зворотну транскриптазу, який після того, як вірус проникне у клітину-мішень, синтезує ДНК за матрицею вірусної РНК. Другий вірусний фермент, інтеграза, каталізує ковалентну інтеграцію вірусної ДНК у декілька

різних місць у геном людини. Інтегровану ДНК вірусу називають провірусом. З цієї ДНК відбуваються синтези мРНК для трансляції білків вірусу і синтез геномної РНК вірусу. Оболонка вірусу – мембрана клітини людини, „інкрустована" оболонковими білками вірусу. Молекула вірусу має кулеподібну будову з діаметром близько 200 нм.

Розмір геному вірусу близько 10 000 нуклеотидів, частота точкових мутацій близько 10^4, тобто кожний перший дочірній віріон несе хоча б одну мутацію. Настільки висока генетична мінливість характерна для вірусів, які містять РНК, і є їхнім головним біологічним механізмом пристосування до виживання у середовищі, що швидко змінюється. Ретровіруси – не головні лідери за мінливістю, але при сукупності своїх патогенних властивостей вони попереду інших. Підраховано, що в тілі інфікованого хворого на безсимптомній стадії розвитку захворювання міститься 10^6 генетичних варіантів вірусу (квазівидів), на стадії маніфестації СНІД – близько 10^8. Цикл реплікації вірусу займає приблизно 10 годин. Вірус цитопатогенний – це означає, що після виходу віріонів з клітини остання руйнується.

Інфекція ВІЛ є генералізованою інфекцією всього організму, тому що різні квазівиди вірусу з часом освоюють численні типи клітин в організмі. У кожного конкретного пацієнта в ті чи інші періоди розвитку хвороби у клінічній картині може переважати ураження вірусом тієї чи іншої тканини, але у більшості спостерігається поєднане ураження різних тканин.

ВІЛ інфікує нейрони, Т-лімфоцити, клітини ендотелію, дендритні клітини, моноцити/макрофаги, фібробласти, В-лімфоцити, стовбурові кровотворні клітини, промієлоцити, мегакаріоцити. Складається враження, що на кожен тип клітин організму людини рано чи пізно в міру прогресування інфекції знайдеться квазівид ВІЛ, здатний їх інфікувати. В інфікованої людини вірус наявний у всіх тканинах, включаючи екзосекрети та продукти виділення (сперма, слизові секрети, слина, піт, вушна сірка, сеча, екскременти тощо).

Дослідники з’ясували, що найбільше значення у передачі вірусу належить таким рідинам організму, як кров, сперма, піхвові виділення, грудне молоко. ВІЛ виявляють також і в слині, сльозах, сечі і фекаліях, однак вважається, що концентрація його в цих рідинах недостатня для зараження іншої людини.

Завдяки ескалації напруги у засобах масової інформації навколо проблеми ВІЛ, виникло безліч міфів, які відображають зростання страху людей перед цим серйозним захворюванням. Унаслідок цього ВІЛ-інфіковані втрачають роботу, друзів, підтримку родини, близьких, їм часто відмовляють у медичному обслуговуванні. Однак численні наукові дослідження у цій області доводять, що звичайні контакти з інфікованими людьми в домашній обстановці, в громадських місцях, навчальних закладах або на виробництві не несуть небезпеки зараження. Не зареєстровані випадки передачі ВІЛ через їжу, воду, при користуванні туалетом, плаванні в басейні, прийомі гарячої ванни, користуванні загальним посудом, телефоном, носінні одягу, який використовувався іншими. Ряд досліджень показав, що вірус не переноситься комахами.

Отже, основні шляхи передачі ВІЛ такі:

1) статевий (вагінальний, анальний, орально-генітальний контакти);
2) парентеральний (переливання інфікованої крові, трансплантація інфікованих органів, використання інфікованого нестерильного медичного інструментарію для ін’єкцій наркотиків, нанесення татуювань, пірсингу, ін’єкцій стероїдів тощо);
3) перинатальний (від інфікованої матері дитині: внутріутробно, у пологах або під час вигодовування грудним молоком).

Антропогенні фактори пандемії:

- широке розповсюдження (практично глобальне) гемотрансфузій та медичне застосування компонентів і препаратів з людської крові;

- загальний медичний інструментарій для маніпуляцій на слизових оболонках (ендоскопи та ін.);
- масовий трансконтинентальний транспорт;
- висока концентрація населення у великих містах;
- полігамні сексуальні відносини;
- імовірне масове введення з вакцинними препаратами людям продуктів, які містять компоненти тканин тварин (занос ретровірусів тварин, що дало можливість еволюціонування їх в адаптовані до людини варіанти).

7.5.2. Клінічна картина. Клінічно хворобу класифікують на три категорії за маніфестацією індикаторних захворювань і кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів у периферійній крові.

Найбільш раннім проявом гострої ВІЛ-інфекції, який вдається діагностувати приблизно у 70 % випадках, є грипоподібний синдром. Його симптоми: лихоманка, фарингіт, лімфаденопатія, артларгія, міалгія, слабкість (аж до летаргії). З боку нервової системи: головний біль, симптоми менінгоенцефаліту, когнітивні та афективні розлади. З боку шкіри: висипання, кропивниця. З боку кишково-шлункового тракту: оральний або орофарингеальний кандідоз, нудота, блювання, діарея. З боку респіраторної системи – кашель (табл. 8).

Грипоподібний синдром закінчується сам по собі, і настає багаторічний безсимптомний період.

ВІЛ інфікує як стовбурові кровотворні клітини, так і тимоцити, чим „підсікає" кровотворення „при корені".

Крім того, цитокіни, які стимулюють розвиток імунної відповіді, ще більшою мірою стимулюють реплікацію ВІЛ.

5.2.1. Вплив вірусу на імунну систему. Впродовж довгого часу спосіб, яким вірус приводить до знищення імунної системи, залишався незрозумілим. Це зумовлювало виникнення різних, часто суперечливих гіпотез. Зараження найчастіше відбувається під час сексуальних контактів, припускають, що саме цей шлях природний для вірусу. У слизових оболонках вірус заражає дендритні клітини і макрофаги.

Таблиця 8

Орієнтовна типова динаміка маніфестації індикаторних захворювань при ВІЛ-СНІД

Стан, система органів	Час після зараження			
	перші 10 тиж.	перші 5 років	10 років	після 10 років
Загальне самопочуття	Лихоманка, фаригніт, лімфаденопатія артларгія			
Шкіра	Висипання, кропивниця	Дерматомікоз, себорейний дерматит	Герпес-zoster, оральний кандидоз, саркома Капоші, бородавки	Саркома Капоші
ЦНС	Головний біль, менінго-енцефаліт	Паралічі		Лімфома мозку, нейропатія
ШКТ	Виразки слизових оболонок, кандидози, діарея	Бактеріальні гастроентерити та ін.	Кандидози, неходжкінські лімфоми	Кандидоз стравоходу, цитомегало-вірусний ентерит
Очі			Неврит зорового нерва	Токсоплазмоз
Інфекції			Туберкульоз, кандидоз, токсоплазмоз, пневмонія, різні мікробактеріальні інфекції	
Система крові	“Атипові” лімфоцити	Генералізована лімфоаденопатія	Лімфоми	Анемія, тромбоцитопенія

Безпосередньо після зараження має місце гостра первинна інфекція, клінічні прояви якої нехарактерні і можуть бути не зауважені хворими. У цей час реплікація вірусу досягає від кількох до кількадесяти мільярдів віріонів щоденно (в 1 мл крові знаходять до 10^7 копій). Беручи до уваги помилковість зворонтої транскриптази, щоденно виникає принаймні 10^8 мутантів. Хоча лише частина з них здатна до зараження інших клітин, однак це показує, з яким великим

викликом мають справу сили нашої імунної системи. Через кілька тижнів відбувається падіння віремії у 10-200 разів завдяки імунній відповіді, передусім з боку цитотоксичних Т-лімфоцитів. Цей етап багатьма дослідниками вважається ключовим для відкриття механізму ефективної імунної відповіді проти вірусу. Імунна система майже виграє боротьбу з вірусом; на жаль вірус локалізує свою реплікацію в периферичних лімфоїдних органах, де розпочинається руйнування їх мікросередовища. Деструкції підлягає не лише структура лімфовузлів (особливо сітка дендритних клітин), а й тимуса (особливо епітеліальні клітини) та кісткового мозку. У числі перших вірус заражає дендритні клітини, тому вже від початку інфікування презентація антигенів погіршена. Крім того, будучи резервуаром вірусу, дендритні клітини можуть заражати лімфоцити CD4 у найближчому лімфовузлі. Після кільканадцяти років тривання хвороби мікросередовище мікросередовище лімфоїдних органів настільки знищене, що ефективна презентація антигенів і активація лімфоцитів стають неможливими.

Вірус атакує й інші клітини імунної системи, з яких на особливу увагу заслуговують макрофаги. Макрофаги стійкі до безпосередньої цитотоксичної дії вірусу, але це робить з них резервуар вірусу. Вірус призводить до значного погіршення функції макрофагів – хемотаксису, продукції реактивних кисневих сполук, антигенної презентації. Макрофаги є основними медіаторами патологічних змін у центральній нервовій системі хворих на ВІЛ-СНІД. Після перетину бор’єру «кров-мозок» вони інфікують клітини мікроглії та виробляють велику кількість цитокінів та медіаторів, які підвищують проникність бар’єру «кров-мозок» і мобілізують чергові макрофаги з периферичної крові. Цитокін (TNF-α) токсично діє на олігодендроцити, в результаті чого виникає демієлінізація нейронів і подальше їх зникнення.

7.5.3. Лабораторна діагностика. Вільні вірусні білки можна виявити у крові людини у 1-шу добу маніфестації грипоподібного

синдрому гострої ВІЛ-інфекції. Антитіл у цей період у необхідних кількостях немає.

Через 1-2 доби перестануть визначатися і вільні вірусні антигени, оскільки антитіла, які з'явилися, зв'яжуть їх у комплекси. Методи аналізів із дисоціацією імунних комплексів у дослідницьких цілях припустимі, але в діагностичних цілях можуть підвести в силу „примх" методик.

Якщо якийсь аналіз показав наявність інфекції, то результат необхідно підтвердити на незалежному діагностикумі й більш ніж одним незалежним методом. Псевдопозитивні результати можливі, але ймовірність помилки зменшується зі зростанням кількості методів аналізу. За сукупністю лабораторних даних можна прийти до висновку про наявність ВІЛ-інфекції. Але зворотне твердження неможливе в принципі, тобто скільки б аналізів конкретній людині не було зроблено, стверджувати, що в її організмі відсутній ВІЛ, не можна. Це пояснюється такими причинами. По-перше, кожна конкретна діагностична тест-система містить реагенти, специфічні для уже відомих раніше виділених ізолятів ВІЛ. Але ВІЛ швидко еволюціонує в тілі кожного пацієнта і, як наслідок, загалом у часі. Отже, завжди є ймовірність, що в організмі конкретної людини може домінувати такий квазівид ВІЛ, який не визначається діагностичними тест-системами, що є у розпорядженні конкретної лабораторії. По-друге, динаміка накопичення вірусу в організмі в кожної людини своя, і строки появи у крові специфічних противірусних антитіл коливаються від тижнів до років від моменту зараження. Але найголовніше, що у більшості випадків момент зараження невідомий. Тому ніхто не може сказати, що приховується за негативним аналізом на ВІЛ: відсутність вірусу в організмі чи те, що його (а також антитіл до нього) кількості ще не досягли порогу доступності для визначення тим чи іншим методом.

У реальних ситуаціях питання вирішується, враховуючи емпіричну ймовірність за накопиченим епідеміологічним досвідом: з препаратами крові й органними трансплантатами ймовірність зараження 100 %; трансплацентарно від матері до плода – 15–20 %;

при грудному вигодовуванні від матері до дитини – 30–40 %; при сексуальних контактах – питання складне і залежить від товщини та цілісності епітеліальних покривів. При нормальних слизових оболонках на один сексуальний контакт імовірність зараження чоловіка від чоловіка – 1%; жінки від чоловіка і навпаки – 0,1 %. При запалених і пошкоджених слизових оболонках ймовірність зараження вагомо зростає.

Для ВІЛ-інфекції характерна наявність так званого “періоду вікна” (його ще називають серонегативним, латентним), коли антитіла до ВІЛ у сироватці крові відсутні або їхня кількість настільки незначна, що вони не виявляються сучасними імуноферментними тест-системами для визначення антитіл. Період вікна передує сероконвенсії, тобто появі антитіл у крові ВІЛ-інфікованої людини.

Лабораторна діагностика цієї інфекції визначається низкою методів, найпоширеніший з яких спрямований на визначення саме антитіл до ВІЛ у крові й інших біологічних рідинах організму методом імуноферментного аналізу. Ранні антитіла до основних внутрішніх білків ВІЛ можуть бути визначені на 3–6 тижні після інфікування. Але найбільш імуногенними вважаються глікопротеїни, антитіла до яких, як правило, з’являються пізніше і визначаються в 98 % інфікованих осіб.

У 90–95 % уражених ВІЛ антитіла до ВІЛ з’являються протягом 3 місяців після зараження, у 5–9 % – через 6 місяців, а в 0,5–1 % – ще пізніше. Найбільш ранній термін виявлення антитіл – 2 тижні від моменту зараження.

Вивлення антитіл до ВІЛ включає два етапи. На першому етапі проводиться виявлення сумарного спектру антитіл до антигенів ВІЛ з використанням різних тестів, зазвичай – імуноферментного. На другому етапі методом імунного блотингу проводиться визначення антитіл до окремих білків віруса. Суть імунного блотингу полягає в тому, що імуноферментну рекцію проводять не із сумішшю антигенів, а з антигенами ВІЛ, попередньо розділеними методом імунофорезу на фракції, які розміщуються відповідно до

молекулярної маси на поверхні нітроцелюлозної мембрани. У результаті основні білки ВІЛ розподіляються на поверхні у вигляді окремих смуг, які й виявляються під час проведення імуноферментної реакції.

З метою діагностики використовують також методи виявлення вірусу, його антигенів або генного матеріалу (специфічних нуклеотидних послідовностей). Виявлення та ідентифікація культури ВІЛ є достовірною ознакою інфікування ВІЛ, однак цей метод малодоступний, вимагає тривалого часу, високої кваліфікації виконавців та спеціального устаткування.

Перевага методу виявлення генного матеріалу ВІЛ шляхом реплікації специфічних генних послідовностей полягає в тому, що він дозволяє виявляти ВІЛ-інфекцію в інкубаційному та ранньому клінічному періодах, коли антитіл ще не може бути. Цей метод також успішно використовують для прогнозування перебігу захворювання та оцінки ефективності терапії, визначення кількісних показників присутності ВІЛ у біологічних рідинах.

7.5.4. Лікування. У світі розробки щодо медикаментозної терапії ВІЛ-інфекції потребують немало фінансових ресурсів. Щороку проходять лабораторне тестування тисячі препаратів. У середньому один препарат на рік доводять до стадії клінічних випробувань.

У даний час прийшли до колективного висновку, що як тільки поставлений безсумнівний діагноз ВІЛ-інфекції, то, незалежно від того, чи вже є симптоми індикаторних захворювань, слід застосовувати високоактивну антиретровірусну хіміотерапію, якщо дозволить стан нирок та печінки хворого. Така терапія допомагає знизити рівень продуктів вірусу у крові на період принаймні до 1 року. Це дає реальну надію, що за рік підберуть нові препарати, до яких будуть чутливі квазівиди ВІЛ.

Більшість ліків проти ВІЛ, які застосовуються у даний час, діють на зворотню транскриптазу, блокуючи її активність, тому вірусу стає важко розмножуватись. Ці ліки називають інгібіторами зворотньої транскриптази. Крім цього, зараз уже існують ліки, які

блокують дію протеази (ферменту, необхідного вірусу для утворення нових віріонів, які можуть заражати нові клітини). Це інгібітори протеази.

7.5.5. Огляд епідемії ВІЛ-інфекції в Україні. Перші випадки ВІЛ-інфекції в Україні були зареєстровані у 1987 р. – було виявлено 6 ВІЛ-інфікованих жителів України та 75 іноземних громадян, котрі, відповідно до чинного тоді законодавства, були депортовані з країни. Поширення ВІЛ до 1994 р. включно можна охарактеризувати як повільне, з домінуванням гетеросексуального шляху передачі. На початку 1995 р. були помічені перші випадки зараження серед споживачів наркотиків у м. Одеса. Далі кількість зареєстрованих ВІЛ-позитивних споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) стала швидко зростати і в 1997 р. не залишилося жодної області, де не були б зареєстровані випадки поширення ВІЛ серед СІН.

ВІЛ-інфекція все інтенсивніше починає поширюватися від СІН на інші верстви населення. За даними Європейського центру епідеміологічного моніторингу за СНІДом, за рівнем інфікованості осіб, які виявили бажання стати донорами, Україна лідирує в європейському регіоні.

Поширення ВІЛ-інфекції по регіонах України не рівномірне. Найбільш уражені області, розміщені на сході та півдні країни: Дніпропетровська, Донецька, Одеська, Миколаївська, а також Автономна Республіка Крим.

Причин „вибухоподібного" поширення ВІЛ в Україні декілька:

- ✓ різке зростання чисельності осіб, що споживають наркотики;
- ✓ особливість споживання ін'єкційних наркотиків в Україні, а саме: практика використання загальних шприців та ємностей для їх промивання; купівля наркотиків, розфасованих у шприци, які використовувались раніше;
- ✓ охоплення СІН профілактичними заходами залишається недостатнім.

За оцінками експертів кількість людей, які живуть із ВІЛ/СНІД в Україні, на сьогодні може перевищувати 400 000 осіб.

Україна займає одне з перших місць в Європі за кількістю ВІЛ-інфікованої молоді – юнаків та дівчат у віці від 15 до 24 років.

Питання для самоконтролю

1. Зробіть класифікацію патологічних процесів за участю імунної системи.

2. Поясніть причини виникнення імунодефіцитів при повноцінній імунній системі.

3. Які імунодефіцити називають вторинними?

4. Які чинники викликають вторинні імунодефіцити?

5. Які симптоми синдрому хронічної втоми?

6. Які особливості характерні для поширення ВІЛ-СНІДу серед населення різних країн?

7. Охарактеризуйте вірус-збудник ВІЛ-СНІДу.

8. Назвіть шляхи зараження вірусом імунодефіциту людини.

9. Які захворювання супроводжують ВІЛ-СНІД на різних стадіях його розвитку?

10. Якими лабораторними методами виявляють вірус імунодефіциту людини?

11. *Яка ситуація щодо поширення вірусу імунодефіциту людини в Україні на сьогодні?*

ТЕМА 8. АУТОІМУННІ ПРОЦЕСИ

8.1. Аутоантигени

Аутоантигени – молекули речовин, які знаходяться у вільному стані або входять до складу клітин, органів і тканин вищих тварин; за певних умов розпізнаються імунною системою як чужорідні й у зв'язку з цим викликають клітинну або гуморальну імунну відповідь з боку свого організму. Антитіла, які утворюються до таких антигенів, називають аутоантитілами.

До аутоантигенів відносять білки, синтез яких починається після дозрівання імунної системи (сперма, молоко); макромолекули органів, відділених від імунної системи гістогематичним бар'єром; макромолекули, які входять до складу ядер та цитоплазми клітин; макромолекули з наявністю нових чужорідних детермінантних груп у

результаті дії ендогенних (аутоантитіла, імунні комплекси, некроз, запалення) або екзогенних (температура, хімічні, у тому числі лікарські, речовини, мікроби та їх токсини, віруси та ін.) факторів. Деякі автори до аутоантигенів відносять також комплексні аутоантигени, які складаються з екзогенних речовин гаптенної природи та власних білків, а також молекули поверхні клітин господаря, на яких адсорбовані віруси, метаболіти мікробів, ліки та інші екзогенні речовини.

Аутоантигени можуть індукувати імунну відповідь, яка приводить до утворення аутоантитіл та (або) сенсибілізованих Т-лімфоцитів і розвитку аутоімунних захворювань або аутоімунного компонента патогенезу інфекційних і неінфекційних захворювань.

У головному мозку і яєчках тканиноспецифічні антигени виникають у постембріональному періоді після закінчення адаптивного періоду. До цих антигенів немає імунологічної толерантності, оскільки органи, що їх містять, відділені від крові гістогематичними бар'єрами, через які лімфоцити не проникають.

Багато вірусів здатні руйнувати полісахариди еритроцитів, що приводить до зміни їх антигенної специфічності й набування аутоантигенних властивостей.

При інфаркті міокарда синтезуються антикардіальні антитіла, при хронічній пневмонії – антипульмональні. Епітелій верхніх дихальних шляхів набуває антигенних властивостей у результаті структурних змін, зумовлених вірусом грипу. Аутоантигени утворюються в деяких видах клітин, інфікованих внутрішньоклітинними паразитами.

Аутоантигени поділяють на дві групи:

1) **природні (первинні, секвестровані)** – незмінені власні речовини організму (тканини кришталика ока, нервова тканина та ін.);
2) **набуті (вторинні, модифіковані)** – патологічні тканини, які, у свою чергу, діляться на неінфекційні антигени (утворюються під впливом таких фізичних факторів, як тепло, холод, іонізуюче

випромінювання) та інфекційні (виникають у результаті впливу на тканини інфекційно токсичних агентів).

8.2. Аутоантитіла

Продукція аутоантитіл виникає в результаті імунної відповіді на аутоантигени, появу „заборонених" клонів В-лімфоцитів або порушення механізму імунного розпізнавання „свого" і „чужого". На синтез аутоантитіл впливають численні екзо- та ендогенні фактори (спадкова схильність). За фізико-хімічними властивостями аутоантитіла не відрізняються від антитіл, індукованих екзоантигенами. Розрізняють повні аутоантитіла (холодові гемаглютиніни, антилейкоцитарні аутоантитіла, аутоантитіла при хронічному тиреоїдиті), неповні аутоантитіла (при ревматизмі) і сироваткові фактори (антинуклеарний, ревматоїдний). Біологічна доцільність аутоантитіл полягає у фізіологічних (розвиток ембріона, старіння організму, видалення з організму пошкоджених і загиблих клітин, дегенерованих білків) і патологічних процесах.

Виявлення аутоанитіл так само, як і аутоантигенів – один із головних критеріїв визначення аутоімунної природи захворювання або присутності аутоімунного компонента в патогенезі інфекційного чи неінфекційного захворювання. Воно проводиться за допомогою звичайних імунологічних реакцій: прямої аглютинації лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, непрямої аглютинації часточок, навантажених аутоантигеном, преципітацією в гелі або буферному розчині, реакцією зв'язування комплементу та ін.

Аутоантитіла, які утворюються до аутоантигенів, поділяють на три групи:

1) пошкоджуючі, або агресивні аутоантитіла – викликають пошкодження тканин: лізис, коагуляцію, преципітацію;
2) аутоантитіла-свідки – не мають агресивних властивостей, виявляються у крові реакцією зв'язування комплементу, реакцією преципітації та ін.;
3) аутоантитіла, які мають захисне значення – їх накопичення може перевести стан сенсибілізації в імунітет.

В організмі людини часто виявляються аутоантитіла класу М, які, очевидно, виникають у відповідь на нестійкі пошкодження. При хронічних інфекційних процесах та спонтанних аутоімунних захворюваннях постійно виявляються аутоантитіла, що належать до класу G.

На сьогодні ще немає достатньо даних, які підтверджують патологічний вплив аутоантитіл на тканини при більшості аутоімунних захворювань. Це пов'язано з відсутністю адекватних методів дослідження і швидкою адсорбцією аутоантитіл тканинами. Крім того, самі по собі змінені клітинні антигени викликають клітинні реакції, які можуть бути не тільки результатом впливу аутоантитіл, але і реакцій лімфоїдних клітин на чужорідний антиген. Пошкодження, зумовлені аутоантитілами, очевидно, виникають у результаті реакції антиген–антитіло або цитотоксичної дії імунної сироватки проти антигену, що є компонентом тканинних структур.

8.3. Аутоімунні захворювання

Аутоімунні захворювання – це захворювання, які викликані пошкоджуючою дією імунної системи на власні органи і тканини. Виділяють три механізми індукції аутоімунної відповіді (аутосенсибілізації):

1) утворення аутоантигенів;
2) виникнення або депресія клонів Т- і В-лімфоцитів, які несуть рецептори до детермінант власних тканин (відміна толерантності);
3) розмноження в організмі мікробів та інших паразитів, що містять перехреснореагуючі антигени.

Механізми імунного пошкодження тканин аналогічні імунним пошкодженням, індукованим екзоалергенами (гіперчутливість негайного типу, гіперчутливість уповільненого типу). За певних умов усі клітини та тканини організму тварини, включаючи людину, можуть стати мішенню для аутоантитіл або сенсибілізованих лімфоцитів. Ця обставина, а також різноманіття механізмів індукції імунної відповіді визначають різноплановість клініки, картини

хвороби та складність диференціації аутоімунних захворювань від патологій іншої природи.

Аутоімунний етіопатогенез встановлений або передбачається у великої кількості захворювань, таких як симпатична офтальмія, тиреоїдит Хасимото, енцефаломієліт, розсіяний склероз, гемолітична анемія, колагенози, гломерулонефрит, гепатит, агранулоцитоз та ін.

У діагностиці аутоімунних захворювань вагому роль мають постулати Вітебського (критерії аутоімунних захворювань):

1) наявність у крові аутоантитіл чи сенсибілізованих лімфоцитів;

2) присутність в організмі аутоантигенів;

3) експериментальна індукція аутосенсибілізації;

4) відповідність картини природного та експериментального аутоімунного захворювання;

5) можливість пасивної сенсибілізації з переносом сироваткою або клітинами крові.

Згідно з сучасними поглядами, одними з головних критеріїв аутоімунного захворювання є дефіцит Т-лімфоцитів-супресорів до тканинних антигенів організму господаря.

У виникненні та розвитку аутоімунних процесів провідна роль належить реакціям клітинного імунітету, а не аутоантитілам. Про це свідчать зміни реакцій клітинного імунітету при тимектомії і висока частота патологічних змін у тимусі при аутоімунних захворюваннях: збільшення його розмірів, поява у мозковій речовині зародкових центрів, утворення доброякісної мікроепітеліальної пухлини, цитотоксичний вплив на тканини сенсибілізованих лімфоцитів, можливість переносу аутоімунних процесів лімфоцитами, інфільтрація тканин лімфоцитами тощо.

Первинна причина, яка викликала утворення аутоантитіл у багатьох випадках залишається непоміченою, однак хвороба може набувати характеру патологічного процесу, що підтримується самостійно: інфекційний, хімічний або фізичний агент пошкоджує певну тканину, яка набуває антигенних властивостей і стимулює вироблення аутоантитіл; останні фіксуються на цій же тканині, викликають її сенсибілізацію і подальше пошкодження; уражені та

змінені тканини, які мають антигенні властивості, знову викликають вироблення аутоантитіл і, таким чином, процес стає циклічним.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення поняттям „аутоантиген”, „аутоантиміло”.
2. Що таке секвестрований та модифікований аутоантигени?
3. Поясніть роль аутоантитіл у розвитку аутоімунних процесів.
4. Які групи аутоантитіл ви знаєте.
5. Назвіть механізми індукції аутоімунної відповіді.
6. *Які ознаки аутоімунних захворювань ви знаєте?*

ТЕМА 9. АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ

9.1. Загальна характеристика алергічних реакцій

Останнім часом у всіх економічно розвинених країнах зросла кількість алергічних захворювань. Причину цього вбачають у збільшенні використання лікарських речовин, широкому застосуванні профілактичних щеплень, появі величезної кількості нових хімічних речовин та матеріалів із нез’ясованими до кінця властивостями і механізмами впливу на організм. У людини алергічні реакції трапляються частіше, ніж в інших ссавців, що, мабуть, пов’язано зі здатністю організму людини більш інтенсивно виробляти антитіла. Хоча такі класичні алергічні захворювання, як сироваткова хвороба та контактний дерматит і відтворюються в експерименті, але у вираженій формі вони бувають лише у людей. Механізми розвитку алергічних та імунологічних реакцій аналогічні, один і той же антиген залежно від дози та шляху введення в організм в одному випадку викликає імунологічну, а в іншому – алергічну реакцію.

Термін „алергія” (від *allos* – інший, не такий, як усі) у 1906 р. ввів австрійський педіатр Клеменс фон Пірке для позначення станів незвичайно підвищеної реактивності в дітей, які він спостерігав іноді при інфекційних захворюваннях або сироватковій хворобі.

Алергія – одна з форм імунної відповіді, яка полягає у формуванні гіперчутливості тваринного організму, включаючи людину, до речовин різного складу та походження.

Як і інші форми імунної відповіді, алергія характеризується наявністю латентного періоду, високою специфічністю, появою та накопиченням у сенсибілізованому організмі антитіл і (або) сенсибілізованих лімфоцитів (стадія сенсибілізації). На відміну від імунітету, вона проявляється не зниженням, а підвищенням чутливості організму до алергену, який при повторних потраплянняхабо введеннях у сенсибілізований організм або при тривалому його знаходженні в організмі, як правило, викликає алергічне захворювання. Іноді відбувається повернення організму до нормальної чутливості до алергенів (стадія десенсибілізації).

Суть алергічних реакцій полягає у тому, що вони в принципі не захисні, оскільки розвиваються як на біологічно безпечні впливи, так і на небезпечні, тобто фактор небезпечності впливу не має ніякого значення. Тому алергія – завжди патологія. Механізми розвитку алергічних реакцій – ці ж (але тільки з елементом патології) ефекторні імунні й доімунні механізми резистентності ссавців до впливів факторів навколишнього середовища.

У 1930 році Р. Кук класифікував реакції гіперчутливості на негайні (розвиваються у межах 30 хвилин від моменту впливу) та уповільнені (розвиваються через 24–48 годин або пізніше після впливу).

9.2. Гіперчутливість негайного типу (ГНТ)

Негайні реакції – це реакції судинні та гладкої мускулатури: спазми мускулатури бронхів та шлунково-кишкового тракту, розширення судин, зниження тиску крові у судинах, підвищення проникливості судинних стінок, вихід сироватки або плазми у тканини, збільшення секреції слизу слизовими оболонками.

ГНТ характеризується швидким розвитком після вирішального введення алергену і здатністю передаватися пасивно, із сироваткою. Імунна відповідь на алергени, якими при ГНТ можуть бути

побутовий пил, пилок рослин, епідермальні, харчові, лікарські, мікробні речовини, приводить до утворення антитіл класів IgE або IgG і зв'язаному з цим переходу від нормальної реактивності організму до підвищеної. При повторному проникненні у сенсибілізований організм алерген з'єднується з антитілами на поверхні клітин шокових органів і пошкоджує їх з наступним розвитком серозного чи іншого запалення. Залежно від механізмів пошкодження та клінічної картини, виділяють декілька типів ГНТ:

I тип реакцій – реакції анафілактичні та атопічні (медіаторний тип). У фазі сенсибілізації утворюються IgE, які у зв'язку з їх високою цитофільністю адсорбуються на тучних клітинах і базофілах. Повторне проникнення алергену приводить до утворення імунного комплексу на поверхні тучних клітин і швидкого виділення ними в кров патологічних кількостей медіаторів (гістаміну, серотоніну, ацетилхоліну, простагландинів та ін.), які викликають скорочення гладких м'язових волокон та різке підвищення проникливості судин у шокових органах. Виділяють два варіанти медіаторного типу ГНТ: анафілактичний і атопічний.

II тип реакцій – реакції цитотоксичні або цитолітичні. При цитотоксичному типі ГНТ алерген належить клітинам шокових органів або адсорбований на них, антитіла проти цих алергенів відносять до класу IgG (можливо, і IgM). Циркулюючі антитіла з'єднуються з локалізованими на клітинах шокових органів алергенами і разом з комплементом і (або) лізосомними ферментами викликають їх лізис, після чого розвивається запалення. Можливі два варіанти реакцій цього типу: у першому випадку – антиген є складовою частиною клітини, у другому – чужорідною речовиною. Прикладом реакцій 1 типу можуть бути ускладнення при переливанні крові несумісної групи, а також гемолітичні анемії і реакції відторгнення трансплантата. Прикладом реакцій 2 типу є реакції, які зумовлюють прояв лікарської алергії, коли алергеном є хімічний препарат, адсорбований клітинами крові і тканинами.

Для III типу реакцій ГНТ – імунокомплексного – характерне утворення і циркуляція в крові високої концентрації імунних

комплексів, які складаються з алергенів і антитіл класу IgG. Імунні комплекси осідають у вигляді преципітатів на базальних мембранах тканин і самі чи за участю комплементу і лізосомних ферментів зумовлюють запалення. До цього типу ГНТ відносять феномен Артюса, сироваткову хворобу, васкуліти, гломерулонефрит та ін.

9.3. Гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ)

Гіперчутливість уповільненого типу – підвищена чутливість до алергенів, зумовлена Т-лімфоцитами-ефекторами й лімфокінами. Індукується інфекційними агентами і простими хімічними речовинами, включаючи фармакологічні лікарські препарати, для яких характерна виражена здатність до адсорбції на мембранах шокових органів. Шоковими при цьому типі можуть бути будь-які органи. У процесі імунної відповіді формуються Т-лімфоцити-ефектори, які за участю лімфокінів викликають пошкодження клітин, що містять на своїй поверхні антиген. Клінічні форми ГУТ: туберкулінова інфекційна алергія і контактна алергія. За типом ГУТ можуть протікати деякі форми лікарської алергії та аутоімунних захворювань.

9.4. Алергени

Алергени – хімічні речовини різного складу і походження антигенної або гаптенної природи, контакт організму з якими може привести до виникнення сенсибілізації. Тривале перебування алергену в організмі або при повторному контакті нерідко супроводжується розвитком алергічного захворювання. Алергенами можуть бути чужорідні речовини (екзоалергени), власні тканини і молекули організму (аутоалергени) або речовини, що складаються з чужорідних сполук гаптенної природи і власних білків (комплексні алергени). Залежно від природи екзоалергени поділяють на інфекційні та неінфекційні. До неінфекційних екзоалергенів відносять: 1) побутові – домашній, особливо постільний, пил; 2) епідермальні – волосся, вовна, пух, лупа, луска; 3) пилкові – пилок рослин; 4) хімічні – лаки, розчинники, фарби, гума, клеї, олії,

металевий пил, порох та ін.; 5) харчові – речовини тваринного і рослинного походження; 6) лікарські – антибіотики, сульфаніламіди, імунні сироватки та ін.; 7) інсектні – отрута і тіло комах. Інфекційні екзоалергени: бактерійні, вірусні, грибкові, гельмінтні, вакцини й імунні сироватки.

З діагностичною метою алергени вводять нашкірно або внутрішньошкірно. У природних умовах алергени проникають в організм через дихальні шляхи (інгаляційні алергени), разом із їжею (аліментарні), при контакті зі шкірою або слизовими оболонками (контактні алергени), при укусах кровосисних комах і парентеральному введенні ліків (парентеральні алергени).

9.5. Епідеміологія алергічних захворювань

Як і будь-яка імунна відповідь, алергічна імунна відповідь – це взаємодія зовнішнього алергену та внутрішніх факторів організму. Ні в кого не викликає сумнівів об'єктивна статистика у світовому масштабі, яка показує незвичайно велике зростання частоти зустріваності алергічних захворювань у другій половині XX ст. порівняно з першою половиною та попередніми періодами. У західних країнах кількість хворих алергіями сьогодні складає в середньому 20 % всього населення, місцями – до 40–50 %. Набагато менше таких хворих (одиниці відсотків) у спільнотах, які ведуть більш „первісний" спосіб життя. Така швидка динаміка приросту кількості хворих алергіями свідчить, що в етіології алергій має значення не генетична схильність, а швидко зростаюча невідповідність фізіологічної норми біологічного виду *Homo sapiens* факторам зовнішнього середовища, очевидно антропогенним. Причому проблема не лише у забрудненості навколишнього середовища неоантигенами. Для сучасних хворих алергією цілком алергенні пилок берези, тимофіївки, епітелій кішки – їх не відносять до екологічно нових. Проблеми способу життя сучасних людей (особливо у містах) глибокі і багатофакторні. Достовірна наукова епідеміологія алергічних захворювань чітко показує, що людям як суспільству, щоб менше хворіти, необхідно не стільки виробляти нові

ліки (а перед тим „наживати” нові хвороби), скільки пізнати закони свого існування у згоді з природою і слідувати їм, а не порушувати з безумною і масовою впертістю.

Недавні дослідження з епідеміології алергічних захворювань у поєднанні з дослідженнями в області молекулярної імунології дали досить несподівані результати. Наприклад, отримані дані про закономірності індукції імунної відповіді у вигляді синтезу IgE на гельмінтні інфекції. Концентрація IgE у крові на піку відповіді в середньому ледве досягає 30 мкг/мл, що на порядок менше концентрації найменш чисельного із підкласів G – G4 (його концентрації у сироватці становлять 600–700 мкг/мл). Але відносно вихідних фонових концентрацій приріст IgE складає не менше двох порядків (а то й трьох), що значно більше, ніж для будь-якого із підкласів G. Найцікавіше, що природне місце основної маси IgE не в крові (у крові лишається менше 1 % синтезованого IgE): більше 99 % IgE організм секретує через епітелій кишково-шлункового тракту у просвіт кишки. Просвіт кишки – типове місце більшості гельмінтних інвазій.

Зоологам відомо, що у хребетних тварин гельмінтні інфекції є сильнодіючим зовнішнім фактором, котрий контролює чисельність та ареали існування популяцій тварин. Імовірно, гельмінтні інфекції – потужний фактор природного відбору захисних структур та функцій в імунній системі хребетних. І людина за своєю природою навряд чи має підстави бути винятком. Епідеміологічні дослідження показали, що в людей простежується сильна зворотна кореляція між гельмінтозами та алергічними захворюваннями – чим менше гельмінтозів, тим більше алергічних захворювань. Дослідження проводили в екологічно однорідних регіонах, але на групах населення, які ведуть різний спосіб життя (різні соціальні прошарки).

У Венесуелі, в одній країні, на одному екологічному фоні обстежували групу багатих і освічених людей, які ведуть санований спосіб життя, і групу аборигенів, які ведуть антисанітарний спосіб життя. Серед „антисанітарних” аборигенів гельмінтози виявлені у 88 % осіб (у дітей тотально), середній рівень загального IgE в

сироватці крові у них складав 13088 МО/мл (МО – міжнародних одиниць), але при цьому алергічні захворювання у цій групі виявлені менше ніж у 2 % осіб. Інша картина у багатих та освічених співгромадян: гельмінтози виявлені менше ніж у 10 % осіб, середній рівень загального IgE в сироватці крові 370 МО/мл, алергічні хвороби – у 43 % осіб.

Схожу картину виявили при порівняльному обстеженні цивілізованих жителів західної Австралії та аборигенів із Папуа Нова Гвінея, які проживають недалеко. Серед західних австралійців бронхіальна астма виявлена у 28 % дорослого населення і в 7 % дітей, серед аборигенів Папуа у дорослих – 0,3 % населення, у дітей астми не виявили. Не можна робити висновок, що для профілактики алергій дітей потрібно заражати гельмінтами. Але ці дані свідчать про дуже велике значення зовнішніх факторів середовища і способу життя для онтогенезу імунної системи в постнатальному періоді. Природно набуті гельмінтози в дитинстві забезпечують такий розвиток пропорцій у субпопуляції лімфоцитів, який на все життя захищає організм, наприклад від алергій. Звичайно, гельмінтози – не єдиний фактор, який програмує постнатальний розвиток імунної системи, але це приклад.

9.6. Системна анафілаксія

Системна анафілаксія – найбільш драматичний клінічний прояв масивного звільнення медіаторів із гранул тучних клітин і базофілів. Вона характеризується швидким виникненням симптомів (у межах 30 хвилин від моменту впливу причинного фактору) у багатьох органах і потенційно смертельно небезпечна.

Клінічна картина. Анафілаксія розвивається через декілька хвилин після причинного впливу, і смерть може настати через декілька хвилин. Але процес може затягнутися і на декілька годин і навіть днів. Паталогоанатомічно спостерігають такі симптоми:

1) набряк верхніх дихальних шляхів (включаючи гортань), що може призвести до гострої задишки;

2) бронхоконстрікцію, посилену секрецію слизу в нижніх

дихальних шляхах, застій крові, еозинофільну інфільтрацію;

3) набряк легень;

4) підвищення проникливості судин, набряки в тканинах і зменшення об'єму крові всередині судин, відповідно різке падіння кров'яного тиску, „збліднення" серцевого м'яза (погіршення кровопостачання міокарда), ішемію нирок та інших внутрішніх органів;

5) застійні явища у печінці, селезінці, стінці кишечнику;

6) набряк шкіри;

7) спазми гладкої мускулатури сечовивідних шляхів та кишечнику.

Клінічна маніфестація найчастіше виглядає так: висипання, часто у вигляді кропивниці; симптоми риніту та кон'юнктивіту; ангіодема, особливо в області обличчя та шиї, верхніх дихальних шляхів та кінцівок; симптоми астми; блювота, діарея та гострі болі в животі; мимовільне сечовиділення, гіпотензія. Можуть спостерігатися також ціаноз, аритмія серця та втрата свідомості.

Із причинних алергенів системну анафілаксія викликають, як правило, три типи: отрути комах (бджіл, ос), харчові алергени та лікарські препарати.

У гострому періоді системна анафілаксія вимагає екстрених, часто реанімаційних заходів.

9.7. Харчова алергія

Харчова алергія найчастіше зустрічається у дітей віком до 3 років. Схильність дітей молодшого віку до харчової алергії пояснюється тим, що у дітей вища проникливість кишкового бар'єру для нерозщеплених харчових речовин. Якщо алергія проявляється у віці 2-3 років, то, як правило, до підліткового віку людина з неї „виростає" (укріплюється харчотравний бар'єр і клінічні симптоми алергії зникають). Якщо алергія проявляється у дитини після 3 років, то ймовірність того, що вона з неї „виросте", менша.

Найпоширеніші харчові алергени представляють собою глікопротеїди з молекулярною масою 18000–36000. Вони стійкі до

термічної обробки та кислого середовища. Для 80–90 % дітей із харчовою алергією причинні алергени містяться у невеликій кількості продуктів – яйцях, молоці, арахісі, сої, пшениці. Для дорослих найчастіше алергенними є арахіс, ракоподібні, риба.

Клінічні прояви харчової алергії у дітей – це найчастіше екзема та кишково-шлункові розлади. При високому рівні алергенспецифічних IgE при потраплянні алергену можливі гострі прояви: набряк губ, язика та горла; відчуття печії, потім блювота, спазми в животі, біль та діарея. У міру всмоктування алергену та поширення його по організму можуть розвиватися генералізована кропивниця, бронхоспазм, у важких випадках – системна анафілаксія.

Питання для самоконтролю

1. Пояснять, чому у країнах з вищим економічним розвитком, відсоток осіб, які страждають від алергічних реакцій, більший, ніж у слаборозвинених країнах?

2. Дайте визначення терміна „алергія”.

3. Які механізми лежать в основі гіперчутливості негайного типу?

4. Які механізми лежать в основі гіперчутливості уповільненого типу?

5. Зробіть класифікацію алергічних реакцій за типами тканинних пошкоджень.

6. Якими процесами в організмі викликані ці пошкодження?

7. Дайте визначення термінам „алерген”, „екзоалерген”, „аутоалерген”, „комплексний алерген”.

8. Назвіть симптоми анафілактичної реакції.

9. Які алергени найчастіше викликають анафілаксію?

10. Які ознаки харчової алергії?

11. Чому харчова алергія найчастіше виникає у дітей?

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Альбертс Б. Молекулярная биология клетки / Альбертс Б., Брей Д., Льюиз Д. – М. : Мир, 1994. – Т. 1–3. – 1725 с.
2. Брондз Б. Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом разпознавании / Брондз Б. Д. – М. : Наука, 1987. – 221 с.
3. Вершигора А. Е. Общая иммунология / Вершигора А. Е. – К. : Вища шк., 1990. – 736 с.
4. Галактионов В. Г. Иммунология / Галактионов В. Г. – М. : Изд-во МГУ, 1998. – 480 с.
5. Дреслер К. Иммунология: Словарь / Дреслер К. – К. : Вища шк., 1988. – 223 с.
6. Запорожан В. М. ВІЛ-інфекція і СНІД / Запорожан В. М., Аряєв М. Л. – К. : Здоров'я, 2004. – 636 с.
7. Імунологія: Підручник / А. Ю. Вершигора, Є. У. Пастер, Д. В. Колибо та ін.; За заг. ред. Є. У. Пастер.– К. : Вища шк., 2005. – 599 с.
8. Иммунология: Справочник / Под ред. Г. Бундшу, Б. Шнеевайса.– К. : Наук. думка, 1981. – 480 с.
9. Лаповець Л. Є. Посібник з лабораторної імунології / Лаповець Л. Є., Луцик Б. Д. – Л., 2002. – 173 с.
10. Люди и ВИЧ: Книга для неравнодушных / Под ред. Е. Пурик.– К. : Анна – Т., 2004. – 527 с.
11. Основы иммунологии / Под ред. Р. Г. Василова.– М. : Мир, 1991. – 327 с.
12. Патофізіологія: підручник / М. Н. Зайко, Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко та ін. – К. : Медицина, 2008. −
13. Петров Р. В. Клеточные мембраны и иммунитет / Петров Р. В., Атауллаханов Р. И. – М. : Высш. шк., 1991. – 144 с.
14. Пол У. Иммунология. Т. 1 / Пол У. – М. : Мир, 1988. – 472 с.
15. Практикум по иммунологии / Под ред. И. А. Кондратьевой, В. Д. Самуилова.– М. : Изд-во МГУ, 2001. – 224 с.
16. Прикладная иммунология / Под ред. А. А. Сохина, Е. Ф. Чернушенко.– К. : Здоров'я, 1984. – 320 с.

17. Протченко П. З. Загальна мікробіологія, вірусологія та імунологія / Протченко П. З. – О. : Одес. держ. ун-т, 2002. – 298 с.
18. Рис Э. Введение в молекулярную биологию: От клеток к атомам: Пер. с англ. / Рис Э., Стернберг М. – М. : Мир, 2002. – 142 с.
19. Ситник І. О. Мікробіологія, вірусологія, імунологія / Ситник І. О. – Т. : Укрмедкнига, 1998. – 392 с.
20. Скок М. В. Основи імунології / Скок М. В. – К. : Фітосоціоцентр, 2002. – 152 с.
21. СНІД в Україні: Аналітичний огляд. – Вип. 1 (3). – 2003. – 31 с.
22. Хаитов Р. М. Иммунология / Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г.– М. : Медицина, 2000. −
23. Якобисяк М. Імунологія / М. Якобисяк. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. −
24. Ярилин А. А. Основы иммунологии / Ярилин А. А. – М. : Медицина, 1999. – 608 с.
25. Ярилин А. А. Введение в современную иммунологию / Ярилин А. А., Добротина Н. А. – Н. Новгород, 1997. – 237 с.
26. Bellanti Joseph A. Immunology / Bellanti Joseph A. – W. B. Saunders Company Philadelphia–London–Toronto, 1971. – 402 p.