



### **ВЕРШИГОРА**

#### **Аполлінарій Юхимович**

(1924—1995) -

доктор медичних наук, професор.

Закінчив Київський медичний інститут, потім - аспірантуру при кафедрі мікробіології Київського інституту вдосконалення лікарів, де згодом вів курс з мікробіології.

У 1964-1974 рр. працював у Київському науково-дослідному інституті отоларингології завідувачем лабораторії мікробіології, а в 1974—1995 рр. — на кафедрі мікробіології та загальної імунології Київського університету імені Тараса Шевченка, з них 15 років - завідувачем кафедри. За його ініціативи і безпосередньої участі в 1983 р. в університеті було організовано (вперше в колишньому Радянському Союзі) підготовку спеціалістів біологів-імунологів. Він створив один із перших вітчизняних навчальних посібників з імунології, який за його життя двічі перевидавався. Викладав нормативні курси «Імунологія» та «Мікробіологія».

Автор понад 120 публікацій.

# **Імунологія**

За загальною редакцією Є. У. Пастер

Підручник для студентів  
біологічних спеціальностей  
вищих навчальних  
закладів

Висвітлено найновіші досягнення сучасної імунології. Описано будову імунної системи і становлення її у філо- й онтогенезі, клітинні та молекулярні основи функціонування, основні прояви імунного захисту та імунної толерантності, розлади імунітету, принципи і засоби імунокорекції. Розглянуто основні питання імунобіотехнології. Особливу увагу приділено молекулярним механізмам імунного розпізнавання, активації та диференціювання клітин імунної системи.

Для студентів біологічних спеціальностей вищих навчальних закладів. Може бути корисним викладачам, аспірантам і медичним працівникам, яких цікавлять проблеми імунології.

## **ПЕРЕДМОВА**

Сучасна імунологія є чи не найскладнішою і водночас найцікавішою та вкрай важливою наукою, яка бурхливо розвивається. Досягнення імунології, особливо молекулярної, спонукають до поповнення або навіть до перегляду наших знань про фундаментальні механізми діяльності імунної системи та її складових. Вивчення імунології як науки є важливим з багатьох причин. По-перше, сучасна імунологія надає унікальну можливість ученим моделювати і вивчати на різних рівнях організації (молекулярному, субклітинному, клітинному й міжклітинному, а також органному) загальні біологічні процеси, пов'язані, зокрема, з диференціацією, проліферацією та смертю клітин, зі структурною організацією та функціонуванням макромолекул у лімфоцитах, з механізмами між- та внутрішньоклітинної сигналізації тощо. По-друге, імунохімічні методи дослідження є основою багатьох методів мікроаналізу для розроблення високочутливих та високоспецифічних аналізів різних субстанцій, що вкрай необхідно для медицини й ветеринарії (створення і використання імунодіагностикумів) або промисловості, зокрема, для розвитку імунобіотехнологій чи моніторингу стану навколишнього середовища. По-третє, порушення імунних реакцій, з одного боку, є причиною багатьох захворювань, а з другого, — практично кожна хвороба впливає на стан імунітету організму, а той, у свою чергу, визначає перебіг захворювання.

Зважаючи на те, що в Україні немає досить повного і сучасного вітчизняного підручника з імунології, який охоплював би новітні досягнення в галузі фундаментальної й медичної імунології, слід вітати велику і плідну роботу колективу висококваліфікованих авторів, які, взявши за основу навчальний посібник А. Ю. Вершигори «Загальна імунологія», фактично повністю переробили його.

Підручник побудовано за таким принципом: спочатку викладено основні відомості про імунну систему, основи імунохімії, структуру і властивості антигенів і антитіл, механізми їх взаємодії; основна частина книги присвячена висвітленню молекулярних основ функціонування імунної системи (розпізнаванню і процесингу антигенів, активації лімфоцитів, передаванню сигналу від рецепторів, контролю клітинного поділу і диференціювання клітин імунної системи); в останній частині книги розглянуто прикладні аспекти імунології - імунопатологію й імунодіагностику, імунокорекцію та імунобіотехнологію. Гадаю, читачі самі переконаються в якостях нового підручника під час його детального опрацювання, оскільки він є закінченою науково-методичною працею, в якій висвітлено основні досягнення сучасної імунології.

**Сергій Комісаренко,**

завідувач відділу молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, академік НАН і АМН України

## УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

Ab *Antibody*

Ат Антитіло

ADCC *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*

АЗКЦ Антитілозалежна клітинна цитотоксичність

AG *Antigen*

Аг Антиген

APC *Antigen-presenting cell*

АПК Антигенпрезентувальна клітина

BCR *B-cell receptor*

ВкР В-клітинний рецептор

CDR *Complementary determining regions*

Ділянки, що визначають комплементарність

CD-маркер *Cluster of differentiation (designation)*

Кластер диференціювання (маркер клітин)

CLA *Cutaneous Lymphocyte associated antigen*

Антиген лімфоцитів, асоційованих зі шкірою

CFU *Colony-forming unit*

КУО Колонієутворювальна одиниця

CR *Complement receptor*

Рецептор до певних компонентів комплементу

CRP *C-reactive protein*

С-реактивний білок

CSF *Colony-stimulating factor*

КСФ Колонієстимулювальний фактор

CTL *Cytotoxic T-cell*

ЦТЛ Цитотоксичний Т-лімфоцит (Т-кілер)

DAG *Diacylglycerol*

ДАГ Діацилгліцерол

DC *Dendritic cell*

ДК Дендритні клітини

DTH *Delayed-type hypersensitivity*

ГСТ Гіперчутливість сповільненого типу

ESL-1 *E-selectin ligand-1*

Е-селектин ліганд-1

Fab-фрагмент *Fragment antigen binding*

Фрагмент імуноглобулінів, що зв'язує антиген

FcR *Fc-receptor*

Рецептор до Fc-фрагментів антитіл

Fc-фрагмент *Fragment crystallizable*

Константний фрагмент імуноглобулінів, здатний до кристалізації

FDC *Follicular dendritic cell*

ФДК Фолікулярна дендритна клітина

GALT *Gut associated lymphoid tissue*

Лімфоїдна тканина кишок

HEV *High endothelial venules*

ВЕВ Венули з високим ендотелієм

HLA *Human leukocyte antigens*

Антигени гістосумісності людини

ICAM *Intercellular adhesion molecule*

Молекула міжклітинної адгезії

IDC *Interdigital dendritic cell*

ІДК Інтердигітальна дендритна клітина

IgG (M, A, E, D) *Immunoglobulins classes G or M, A, E, D*

Імуноглобуліни класу G або M, A, E, D

IL *Interleukin*

ІЛ Інтерлейкін

INF *Interferon*  
ІНФ Інтерферон  
ITAM *Immunoreceptor tyrosine based activation motif*  
Послідовність для активації імунних клітин  
ITIM *Immunoreceptor inhibition motif*  
Послідовність для інгібування імунних клітин  
KIR *Killer immunoglobuline-like receptor (killer inhibitory receptor)*  
Гальмівний рецептор природних кілерів  
LAK *Lymphokine-activated killer*  
ЛАК Лімфокінактивований кілер  
LFA *Leukocyte function antigen*  
Лейкоцитарний функціональний антиген  
LPS *Lipopolysaccharide*  
ЛПС Ліпополісахарид  
MAC *Membrane-attack complex*  
МАК Комплекс, що атакує мембрану  
MadCAM *Mucosal addressin cell adhesion molecule*  
Молекула адгезії ВЕВ слизових оболонок  
MALT *Mucosal associated lymphoid tissue*  
Лімфоїдна тканина слизових  
MBP *Mannose-binding protein*  
Білок, що зв'язує манозу  
MHC I *Major histocompatibility complex I*  
ГКГС I Головний комплекс гістосумісності класу I  
MHC II *Major histocompatibility complex II*  
ГКГС II Головний комплекс гістосумісності класу II  
Mφ *Macrophage*  
Мф Макрофаг  
NF *Nuclear factor*  
Ядерний фактор  
NK *Natural killer*  
НК Натуральний, або природний, кілер  
NKT *Natural killer T-cell*  
НКТ Натуральні кілерні Т-клітини  
PHSC *Pluripotent hematopoietic stem cell*  
СКК Стовбурові кровотворні клітини  
PIP2 *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*  
ФІФ2 Фосфатидилінозитол-4,5-ди-фосфат  
PMNL *Polymorphonuclear leukocytes*  
ПМЯЛ Поліморфноядерний лейкоцит  
PSGL-1 *P-selectin glycolipid-1*  
P-селектин гліколіпід-1  
RSS *Recombination signal sequences*  
Сигнальні послідовності для рекомбінації  
SCID *Severe combined immune deficiency*  
Тяжкий комбінований імунодефіцит  
SLP *Systemic lupus erythematosus*  
СЧВ Системний червоний вовчак  
Src *Kinase of Rous sarcoma*  
Кіназа саркоми Рауса  
V-CAM *Vascular cell adhesion molecule*  
Молекула адгезії судинного ендотелію  
TCR *T-cell receptor*  
ТкР Т-клітинний рецептор  
TGF *Transforming growth factor*  
ТФР Трансформівний фактор росту  
Th1 *T-helper class 1*

Tx1 T-хелпер I типу

Th2 *T-helper class 2*

Tx2 T-хелпер II типу

TNF *Tumor necrosis factor*

ФНП Фактор некрозу пухлин

## ВСТУП

Імунологія зародилася у надрах медичної мікробіології як учення про несприйнятливність до інфекційних захворювань. Наукові основи імунології було закладено у 70-80-х роках XIX ст. геніальним французьким ученим Луї Пастером, який відкрив явище атенуації (ослаблення патогенності) збудників інфекційних захворювань і розробив загальний принцип створення специфічних засобів (вакцин) для їх профілактики. Відтоді і майже впродовж усієї першої половини XX ст. імунологія займалася, і досить успішно, переважно вирішенням прикладних завдань інфекційної патології - розробленням методів діагностики та засобів специфічної профілактики і терапії інфекційних захворювань. У цей період розвивалася в основному інфекційна імунологія, і вчення про імунітет викладали у вищих навчальних закладах як один із розділів медичної мікробіології.

Імунологія вийшла за межі медичної мікробіології й утвердилася як самостійна біологічна наука лише у другій половині минулого століття, коли сформувався нове розуміння імунітету як біологічного явища та його ролі в житті багатоклітинних організмів.

Повне переосмислення функцій і призначення імунітету відбулося в 60-х роках XX ст., коли було відкрито здатність лімфоцитів розпізнавати генетично чужорідний матеріал навіть за мінімальних ознак чужорідності. Цю унікальну здатність лімфоцитів було виявлено в проведених під керівництвом англійського імунолога Пітера Медавара експериментах з трансплантації клітин і тканин на мишах інбредних (у тому числі конгенних) ліній, в яких клітини розпізнавалися як чужорідні й елімінувалися навіть за умови відмінності їх від клітин реципієнта за одним геном. Стало зрозумілим, що система імунітету розпізнає й елімінує не тільки інфекційні агенти, а й штучно трансплантовані генетично чужорідні та генетично змінені власні клітини.

Нове визначення поняття імунітету як механізму розпізнавання «чужого» внаслідок диференціювання від «свого» запропонував видатний австралійський учений Френк Бернет у створеній ним теорії імунітету. На його думку, основним призначенням імунітету є підтримання генетичної сталості внутрішнього середовища організму.

Останнім часом сформувався розуміння імунітету як підтриманого еволюційним процесом механізму захисту організму від біологічної агресії екзогенного (інфекційні агенти) та ендогенного (змінені та пухлинні клітини) характеру. Захист забезпечується здійсненням контролю за сталістю фізико-хімічної структури соматичних клітин організму, виявлення серед них клітин з ознаками «чужого» та розвитку реакцій, спрямованих на їх елімінацію.

Матеріальною базою розгортання реакцій і формування ефекторних механізмів є спеціалізована система захисту організму, яку називають імунною системою. Відповідно до сучасних уявлень, *імунна система* - це багатфакторна система, що має багаторівневу структуру і здійснює захист організму послідовним залученням різних еволюційно закріплених механізмів, функціонування та взаємодія яких чітко регулюються. Ця система включає клітинні та гуморальні фактори. За механізмами розпізнавання, ізоляції та знешкодження носіїв чужорідної генетичної інформації фактори імунної системи поділяють на природні та набуті.

До клітинних факторів імунної системи належать різні типи ядровмісних клітин крові, розсіяних по всьому організму та здатних переміщуватися в ньому, які, взаємодіючи між собою й іншими клітинами, продукують різні біологічно активні речовини - гуморальні фактори імунітету.

До природних клітинних факторів відносять моноцити-макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, мастоцити, а до гуморальних - систему комплементу, лізоцим, білки гострої фази, інтерферони та інші цитокини, ряд ферментних систем тощо, які створюють першу лінію захисту. Вони формуються у процесі розвитку організму незалежно від наявності чужорідних, зокрема інфекційних, агентів, передіснують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків знешкоджують їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають *природним*, або *природженим*.

Інша група клітин представлена різними за функціональною активністю субпопуляціями лімфоцитів, які створюють другу лінію захисту. Вони залучаються до захисту



лише тоді, коли природні фактори з тих чи інших причин виявляються неспроможними знешкодити чужорідні агенти, але підготовляють їхні певні компоненти для представлення лімфоцитам. Лімфоцитарні ефекторні механізми формуються вже в процесі реагування на появу «чужого» впродовж життя організму, тобто вони є індукційними. Імунітет, що забезпечується лімфоцитарними механізмами, є пристосовною реакцією організму на втручання в його внутрішнє середовище «чужого» і має назву *набутого*, або *адаптивного*.

Ці два типи імунореактивності (природний і набутий імунітети) чітко різняться за механізмами розпізнавання «чужого», специфічністю ефекторних факторів щодо нього та здатністю формувати пам'ять про контакт із ним.

Першою та однією з основних функцій імунної системи є розпізнавання «не свого». Основа природного імунітету - прості механізми розпізнавання ознак «чужого», які є спільними для багатьох інфекційних агентів, наприклад певних хімічних угруповань, що входять до складу клітинної стінки різних видів патогенів, а у власних клітинах вони відсутні або замасковані (екрановані різними сполуками). Головні розпізнавальні рецептори системи природного імунітету мають у своєму складі лектинові або лектиноподібні домени, які взаємодіють з вуглеводними залишками у складі глікокон'югатів патогенів або власних клітин, незрілих чи старих, в яких ці залишки неекрановані внаслідок незрілості чи старіння або дії фізичних, хімічних та біологічних факторів.

Механізми розпізнавання індивідуальних ознак «чужого», що притаманні лише конкретному інфекційному агенту і визначаються структурою його макромолекул, є основою адаптивного імунітету.

Ефекторні фактори природного імунітету неспецифічні щодо кожного конкретного патогену, тоді як ефекторні фактори адаптивного імунітету характеризуються чітко вираженою специфічністю. Тому природний імунітет ще називають *неспецифічним*, а набутий - *специфічним*. Свідченням специфічності є здатність формувати і зберігати пам'ять про конкретного чужорідного агента, з яким імунна система вже контактувала і на якого вона реагувала. Це виявляється інтенсифікацією реакцій у разі повторної зустрічі з ним (вторинна імунна відповідь). На відміну від набутого імунітету повторна зустріч з тим самим агентом не зумовлює підвищення рівня природного імунітету. Специфічність та імунна пам'ять - головні характеристики адаптивного імунітету, а здатність формувати специфічні механізми та імунну пам'ять - властивість, притаманна лише лімфоцитам - головним функціональним клітинам імунної системи. Саме тому деякі автори розглядають поняття «імунітет» як імунітет лімфоцитарний.

Обидві складові імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції - захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, передусім інфекційних агентів. Однак їхнє становлення відбувалося на різних етапах філогенезу. Система природного імунітету виникає у філогенезі з появою перших багатоклітинних безхребетних організмів і зберігається, ускладнюючись та вдосконалюючись, на всіх етапах еволюційного розвитку. Система набутого імунітету як організована лімфоїдна тканина з'являється лише у хребетних тварин і вдосконалюється від хрящових риб, в яких вона має досить примітивну організацію, до ссавців, у яких досягає найвищого рівня організації. У вищих хребетних тварин, в яких у зв'язку зі збільшенням кількості диференційованих клітин підвищився ризик виникнення мутованих, у тому числі злоякісно трансформованих клітин, імунна система крім протиінфекційної функції взяла на себе також функцію протипухлинного захисту. У процесі здійснення протиінфекційної та протипухлинної функції системи природного і набутого імунітету тісно взаємодіють, що підвищує ефективність захисту.

Клітини імунної системи зароджуються, розвиваються і найефективніше реалізують захисні функції у складі спеціальних тканин та органів, які називаються лімфоїдними і разом формують *лімфоїдну систему*. У ссавців лімфоїдна система має складну структуру й організацію і представлена інкапсульованими органами (кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли) та структурованими лімфоїдними утворами слизових оболонок, сполученими між собою кровоносними і лімфатичними судинами, що забезпечує обмін клітинами між ними. Лімфоїдні органи розглядають як основні органи

системи імунітету і з урахуванням виконуваних ними функцій поділяють на первинні (центральні) та вторинні (периферичні).

До первинних органів належать кістковий мозок і тимус, до вторинних - усі інші органи й структурні утвори. Периферичні лімфоїдні органи формувалися на шляхах проникнення чужорідних агентів: лімфатичні вузли - на шляхах течії лімфи, селезінка - на шляхах течії крові, а лімфоїдні утвори - у слизових оболонках. Імунні реакції відбуваються у вторинних лімфоїдних органах, де створюються необхідні для їх реалізації умови. Первинні лімфоїдні органи забезпечують постійне утворення клітин - головних (лімфоцити) та допоміжних (дендритні клітини, макрофаги та ін.), що беруть участь в імунній відповіді.

Клітини імунної системи утворюються зі стовбурових кровотворних клітин, що містяться в кістковому мозку і є спільними попередниками усіх клітин крові. Розвиток попередників може відбуватися або шляхом лімфопоезу - з утворенням лімфоцитів, або шляхом мієлопоезу - з утворенням інших типів лейкоцитів. Усі клітини, що беруть участь у захисних реакціях, за основними виконуваними функціями поділяють на групи, хоча багато функцій «перекриваються», що особливо характерно для клітин мієлоїдного ряду.

*Ефекторні клітини* - клітини, що специфічно розпізнають антигени і за допомогою секретованих ефекторних молекул (антитіл, цитокінів) зумовлюють нейтралізацію та елімінацію їх за участю різних механізмів: Т- і В-лімфоцити.

*Антигенпрезентувальні клітини* - клітини, що поглинають, переробляють антиген і презентують його лімфоцитам у доступній для розпізнавання формі: дендритні клітини, макрофаги, В2-лімфоцити.

*Фагоцитарні клітини* - клітини, що неспецифічно розпізнають чужорідні агенти і знешкоджують їх за допомогою фагоцитозу: нейтрофіли, моноцити, макрофаги.

*Цитотоксичні клітини* - клітини, що неспецифічно розпізнають чужорідні клітини-мішені та елімують їх за механізмом цитолізу (кілінгу): природні, або натуральні, кілери (НК-клітини), нейтрофіли, макрофаги, моноцити, еозинофіли, мастоцити.

*Прозапальвальні клітини* - клітини, що зумовлюють запалення через виділення прозапальних медіаторів: нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли, базофіли, мастоцити.

Усі клітини імунної системи можуть відігравати певну роль у регуляції імунних реакцій, однак професійними *регуляторними* клітинами є Т-хелпери і дендритні клітини, які здійснюють цю функцію як унаслідок безпосереднього міжклітинного контакту, так і дистантно, за допомогою цитокінів. Крім того, в імунорегуляції беруть участь також клітини строми та мікрооточення: епітеліальні (зокрема, ендотеліальні) клітини та фібробласти.

Розвиток клітин імунної системи зі стовбурових кровотворних клітин у дорослих людей і тварин завершується в основному в кістковому мозку. Винятком є Т-лімфоцити, які розвиваються в умовах мікрооточення тимуса, та В-лімфоцити, що проходять останні стадії дозрівання в селезінці.

Розвиток лімфоцитів у центральних лімфоїдних органах (Т-лімфоцитів у тимусі, В-лімфоцитів у кістковому мозку) відбувається постійно, незалежно від антигенних стимулів, у результаті багатоетапного шляху диференціювання в різних їх компартментах і супроводжується змінами експресії поверхневих маркерів та набуттям імунних функцій.

Найважливішою подією в розвитку Т- і В-лімфоцитів, яка характерна лише для клітин лімфоїдного ряду і визначає їхню імунну специфіку, є поява на їхній поверхні рецепторів для розпізнавання «чужого». Лімфоцитарні рецептори розпізнають «чуже» за структурою молекул біополімерів, передусім білків, які, як відомо, є індивідуальними для кожного виду живих істот і навіть для кожної особини у межах виду. Саме за структурою біополімерів імунна система виявляє генетичні відмінності між різними видами патогенів і відрізняє їхні молекули від власних молекул організму. Ці рецептори здатні виявляти відмінності між амінокислотним складом чужорідних і власних білкових молекул навіть тоді, коли вони відрізняються лише за однією амінокислотою. Всі ці молекули, що визначаються як «чуже» і специфічно розпізнаються рецепторами лімфоцитів, мають загальну назву *антигени*, а рецептори, що їх розпізнають, називають *антигенрозпізнавальними*, або *антигенспецифічними*. Антигенами для конкретного організму можуть бути не тільки чужорідні, а й змінені власні структури.

Головною біологічною властивістю антигенів є їхня здатність зумовлювати при потраплянні у внутрішнє середовище організму імунну відповідь (тоді вони виявляють себе як імуногени) і вироблення імунних факторів, що специфічно взаємодіють з тим антигеном, який індукував їх синтез.

Імуногенні властивості відображені у визначенні поняття «антиген». *Антигени* - це біополімери, що входять до складу структурних елементів клітин або відокремлені від них, які здатні спричинювати розвиток специфічних імунних реакцій: синтез антитіл, клітинну реактивність, підвищену чутливість, імунну пам'ять та імунну толерантність.

Однак є багато субстанцій, як правило, низькомолекулярних, які не здатні самостійно індукувати імунну відповідь, але зв'язуються з рецепторами лімфоцитів чи антитілами, які були специфічно індуковані. Такі неімуногенні антигени (гаптени) набувають властивостей імуногенів після кон'югації з імуногенним білком-носієм. Це спостерігається при потраплянні в організм деяких антибіотиків, лікарських препаратів, наркотиків, окремих хімічних радикалів, які сполучаються з білками хазяїна й індукують імунні (часто алергічні) реакції.

Кожний лімфоцит, як вважають, має рецептори однієї специфічності, здатні розпізнавати лише один з антигенів (точніше, одну певну просторову конфігурацію макромолекул), а популяції як Т-, так і В-лімфоцитів здатні розпізнати всі можливі антигени, з якими може зустрітися організм упродовж усього життя. Це досягається завдяки клональному розподілу лімфоцитів. У ссавців в організмі кожної особини формується  $10^7$ -  $10^8$  клонів (нащадків однієї клітини) лімфоцитів, що відрізняються за специфічністю.

Формування різноманітності антиген-специфічних рецепторів відбувається внаслідок кількох складних унікальних механізмів, серед яких найважливішими є перебудова (реаранжування) генів (кількох сотень варіабельних генів за незмінності константних) рецепторів Т- і В-лімфоцитів та соматичні гіпермутації генів (у гіперваріабельних ділянках) рецепторів В-лімфоцитів.

Продукти перебудованих варіабельних і незмінних константних генів експресуються на поверхні лімфоцитів, формуючи антигенрозпізнавальний рецептор. Рецептор В-лімфоцитів (В cell receptor) є чотириланцюговою молекулою імуноглобуліну, а рецептор Т-лімфоцитів (Т cell receptor) - димером у двох формах ( $\alpha\beta$  або  $\gamma\delta$ ), що має імуноглобуліноподібну будову.

Рецептори лімфоцитів зв'язують не всю молекулу антигену, а лише окремі її ділянки, які називають *антигенними детермінантами*, або *епітопами*. Антигенні детермінанти - це певна послідовність амінокислот або моноцукридів у поліпептидному чи поліцукридному ланцюзі (послідовні, або секвенційні, детермінанти) або структура певної просторової конформації цих ланцюгів, що утворилася у процесі просторового складання молекул (конформаційні детермінанти).

Активні центри (ділянки, що безпосередньо зв'язують антиген) Т- і В-клітинних рецепторів мають подібну організацію, але різняться за механізмами розпізнавання антигену. В-Клітинні рецептори розпізнають антигени в нативній конформації як у вільному стані, так і асоційовані з мембранами клітини або фіксовані на штучному інертному носіїві, і потенційно здатні взаємодіяти з антигенами будь-якої хімічної природи. Їхні активні центри зв'язуються як з послідовними, так і з конформаційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори  $\alpha\beta$ -типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкових антигенів - короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та вбудови в молекулу головного комплексу гістосумісності (ГКГС, або МНС, - від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (еталоном) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають «змінене своє», змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутування власних клітин. Необхідність асоціації антигенних пептидів з молекулами МНС власного організму для їх розпізнавання, що є унікальною особливістю Т-рецепторів, називають *МНС-рестрикцією* (обмеженням за МНС), а розпізнавання за таким механізмом - *подвійним розпізнаванням*. У процесі розпізнавання



утворюється потрійний комплекс: Т-рецептор-Т-епітоп-МНС, усі компоненти якого взаємодіють між собою. Т- і В-клітинні рецептори експресуються на поверхні клітин поряд з допоміжними молекулами: CD3 у Т-лімфоцитів та CD79 $\alpha$  (Ig $\alpha$ ) і CD79 $\beta$  (Ig $\beta$ ) - В-лімфоцитів, формуючи з ними комплекси, які іноді називають *антигенрозпізнавальними*. Ці молекули безпосередньої участі у розпізнаванні антигену не беруть, але відіграють важливу роль у передаванні індукованого ним сигналу всередину клітини.

Розпізнавання антигену є основою функціонування імунної системи і необхідне як для ініціювання імунної відповіді, так і для прояву ефекторних механізмів. Для виконання своєї головної функції імунна система має чітко відрізнити «своє» від «не свого» й елімінувати чужорідні антигени, що з'являються в організмі, залишаючи недоторканими свої власні. Цю унікальну властивість лімфоцити набувають у процесі диференціювання в центральних лімфоїдних органах у результаті двохетапного відбору - скринінгу (перевірки) на правильність будови антигенрозпізнавального рецептора. У процесі дозрівання лімфоцитів формується репертуар Т- і В-рецепторів, спроможних розпізнавати як чужорідні, так і свої власні антигени й розвивати реакції проти них. Тому в процесі відбору на першому етапі підтримуються для подальшого виживання всі клітини з правильно побудованими рецепторами, а на другому - вибраковуються ті з них, що потенційно здатні розвивати реакції проти власних тканин (аутореактивні клітини), тобто відбувається відбір лімфоцитів на ауто толерантність. Відібрані лімфоцити, здатні розпізнавати лише чужорідні антигени, розмножуються й утворюють клони різної специфічності, які в сукупності становлять популяції Т- і В-лімфоцитів.

Одночасно з формуванням рецепторного репертуару відбувається розподіл лімфоцитів на функціональні субпопуляції (типи клітин у межах антигенспецифічних клонів), здатні виконувати певні імунні функції. Цей процес супроводжується експресією мембранних молекул, що є маркерами, за якими можна ідентифікувати лімфоцити з певними функціями.

Т-Лімфоцити з рецепторами типу  $\alpha\beta$  розподіляються в тимусі на дві субпопуляції: Т-хелпери (Т-помічники) з поверхневим маркером CD4 та Т-кілери (цитотоксичні Т-лімфоцити, ЦТЛ) з маркером CD8. Обидва маркери (CD4 і CD8) відіграють певну роль у процесі імунного розпізнавання, зв'язуючись з молекулами МНС відповідно класів II і I.

Рецептори  $\gamma\delta$ -типу Т-лімфоцитів за здатністю розпізнавати антиген більш подібні до В-клітинних рецепторів. Вони можуть розпізнавати антигени різної хімічної природи (переважно бактеріальні фосфоліпіди, карбогідрати, протеїни), нативні (непроцесовані) незалежно від класичних молекул МНС або асоційовані з некласичними молекулами МНС, наприклад CD1.  $\gamma\delta$ Т-Лімфоцити, як і  $\alpha\beta$ Т-клітини, можуть виконувати цитокінсекреторну і/або цитотоксичну функцію.

В-Лімфоцити також розподіляються на субпопуляції - В1- і В2-клітини, які різняться за наявністю чи відсутністю поверхневого маркера CD5, але розподілення їх відбувається ще на рівні попередників, а диференціювання здійснюється у різних органах. В1-Клітини дозрівають не в кістковому мозку, як В2-клітини, а на периферії (плевральна і черевна порожнини, сальник), куди мігрують їхні попередники в ембріогенезі і де популяція їх самопідтримується. Репертуар ВКР В1-клітин більш обмежений, ніж В2-клітин, хоча кожний ВКР В1-клітин може зв'язати ширший спектр антигенів.

Після дозрівання в центральних лімфоїдних органах предетерміновані до виконання певних імунних функцій так звані наївні Т- і В-лімфоцити (які не контактували з антигеном) мігрують до периферичних лімфоїдних органів та утворів, де поселяються у відносно відособлених спеціалізованих ділянках - Т- і В-клітинних зонах. При цьому вони заселяють не лише вісцеральні органи (селезінка, лімфатичні вузли), а й бар'єрні тканини (шкіра, слизові оболонки), що контактують із зовнішнім середовищем - основним джерелом чужорідних антигенів і насамперед їх носіїв - інфекційних агентів.

Периферичні лімфоцити не є осідлими клітинами. Вони виходять з органів з лімфою, потрапляють через грудну протоку в кровотік і знову повертаються з кров'ю в лімфоїдні органи. Цей процес, названий *рециркуляцією*, здійснюється постійно. Повернення лімфоцитів у лімфоїдні органи забезпечується завдяки механізму «хомінгу», основою якого є взаємодія комплементарних молекул адгезії, що експресуються на поверхні лімфоцитів, та клітин судинного ендотелію, через який лімфоцити потрапляють усередину органів і тканин. Адгезивні молекули опосередковують вихід лімфоцитів із кров'яного русла через

стілки судин (процес називають *екстраеазацією*) та переміщення їх у тканині органа (*хемотаксис*), де лімфоцитарні молекули адгезії взаємодіють зі спорідненими компонентами міжклітинного матриксу. Завдяки процесу рециркуляції забезпечується можливість контакту мізерної (0,001 %) кількості клітин кожного з антигенспецифічних клонів з будь-яким із численних антигенів, що з'являються у внутрішньому середовищі організму, та для його розпізнавання.

Розпізнавання антигену лімфоцитами є початковим етапом активації та залучення до імунної відповіді специфічних до нього клонів лімфоцитів з наступним утворенням специфічних ефекторних механізмів, за допомогою яких здійснюється безпосередня елімінація антигену. При цьому формування специфічних лімфоцитарних механізмів ефективно відбувається на фоні активації факторів природного імунітету в зоні індукованого патогеном запалення.

Отже, захисна реакція організму на появу в його внутрішньому середовищі чужорідного агента (патогену або пухлини) складається з двох компонентів, що розвиваються імунною системою послідовно: неспецифічної щодо конкретного агента та специфічної до його антигенів реакцій - природної та адаптивної ланок імунної відповіді. Завдяки послідовному залученню зазначених механізмів досягається економічніше витрачання захисного потенціалу імунної системи та обмеження небажаних надмірних проліферативних процесів в організмі.

Основою природної ланки імунної відповіді є запальна реакція, що розвивається імунною системою на шляху проникнення чужорідних, в основному інфекційних, агентів. Запалення виникає у тканинах, де локалізуються чужорідні агенти, наприклад у покривних, через які ззовні проникають патогени. Розвиток запалення передує імунному розпізнаванню (розпізнаванню лімфоцитами антигену). Його організовують неімунні активовані клітини (епітеліоцити, кератиноцити, нейтрофіли, макрофаги, мастоцити). Саме тому цей запальний процес іноді називають *доімунним запаленням*.

*Запалення* - комплекс судинних і клітинних реакцій, що індукуються субстанціями чужорідних агентів та виділюваними ними продуктами, а також компонентами ушкоджених тканин і спрямовані на локалізацію патогену для запобігання його поширенню в організмі та його елімінацію. Важлива роль запальної реакції полягає в залученні й активації лейкоцитів (нейтрофілів, моноцитів та ін.) і розчинних медіаторів природного імунітету (білків плазми крові) до місця локалізації патогенів та елімінації останніх за допомогою неспецифічних механізмів, серед яких найістотніше значення має фагоцитоз. Одночасно відбувається активація системи комплементу за так званим альтернативним шляхом (механізм природного імунітету), компоненти якого зв'язуються з поверхнею патогенів і сприяють активному поглинанню їх фагоцитами (*процес опсонізації*) або зумовлюють їх лізис. Елімінація патогенів здійснюється також унаслідок позаклітинного цитолізу фагоцитами та опосередкованого природними кілерами цитолізу.

У процесі формування запальної реакції відбувається активація лімфоцитів та індукція адаптивної ланки імунної відповіді, основою якої є специфічна реакція на антиген. При цьому в запуску специфічної реакції беруть безпосередню участь продукти клітин, що були задіяні в запальній реакції (процесовані антигени та цитокіни). В результаті запальної реакції створюються умови для розпізнавання антигену лімфоцитами і розвитку специфічної реакції.

Ініціювання адаптивної ланки імунної відповіді відбувається в периферичних лімфоїдних органах, зокрема в регіонарних лімфатичних вузлах, після проникнення антигену крізь покривні тканини або в селезінці після потрапляння антигену в системну циркуляцію. У лімфатичних вузлах завдяки індукованому запальною реакцією підвищенню кровотоку та рециркуляції через них клітин створюються оптимальні умови для контакту антигену зі специфічними до нього клонами лімфоцитів, кількість яких, як уже зазначалося, серед набору Т- і В-клітин є мізерною. Тут відбувається затримка («арешт») наївних лімфоцитів, що розпізнали антиген (процес має назву *уловлювання*, або *рекрутування*, *клітин* специфічних клонів), активація їх і диференціювання на ефекторні клітини (імунні лімфоцити), здатні виконувати притаманні їм функції. Активація лімфоцитів є наслідком складних міжклітинних взаємодій.

Активація Т- і В-лімфоцитів - ключовий момент розвитку адаптивної ланки імунної відповіді, а головною подією, що відбувається на її початковому етапі, є активація CD4Т-

хелперних клітин, які виконують імунорегуляторні функції. Вони стимулюють імуногенез унаслідок міжклітинних взаємодій у всіх процесах, що є основою імунної відповіді. Наївні Т-хелпери активуються на антигенпрезентувальних клітинах (АПК), роль яких за первинної відповіді переважно виконують дендритні клітини (ДК). ДК першими стикаються з антигеном, що потрапив в організм, фагоцитують його, процесують і представляють антигенні пептиди в комплексі з МНС на своїй поверхні Т-хелперам. Цей процес називають *презентацією антигенів*. Активація відбувається лише за умови встановлення тісного контакту між Т-хелпером і ДК, що є необхідною умовою для індукування і передавання всередину клітини сигналів, які стимулюють активаційні процеси. Сигнали генеруються в результаті розпізнавання і зв'язування Т-клітинними рецепторами комплексів антигенний пептид - МНС та взаємодії експресованих на поверхні Т-хелпера і АПК комплементарних, так званих *костимуляторних молекул*, а також продукованими АПК цитокінами.

Активовані Т-хелперні клітини входять у клітинний цикл, діляться і диференціюються на ефекторні клітини залежно від умов (мікрооточення, наявності певних цитокінів) на Т-хелпери першого типу (Тх1) або Т-хелпери другого типу (Тх2). Тх1 і Тх2 різняться за спектром секретованих ними цитокінів і реалізують властиві їм функції «помічників» у різних формах імунної відповіді: Тх1 стимулюють клітинну відповідь, а Тх2 - гуморальну. Вони надають лімфоцитам, що опосередковують клітинну (CD8Т-клітини) та гуморальну (В-клітини) відповідь і вже розпізнали антиген, необхідну для їх повноцінної активації «допомогу» - сигнали костимуляції, що індукуються міжклітинним контактом і/або цитокінами. В результаті активації Т- і В-лімфоцити проліферують і диференціюються на клітини-ефектори, які за допомогою секретованих ефекторних молекул (цитокінів, антитіл) зумовлюють кінцеві ефекти імунної відповіді, що призводять до елімінації антигенів чи їх носіїв.

Підтримана еволюційним процесом дихотомія диференціювання Т-хелперів на Тх1 і Тх2 та імунної відповіді на клітинну і гуморальну має біологічний сенс і зумовлюється необхідністю захисту від інфекційних агентів з різною локалізацією щодо клітин організму. Тх1 стимулюють диференціювання CD8Т-клітин на Т-кілери, які знищують (унаслідок клінінгу) клітини власного організму, інфіковані внутрішньоклітинними патогенами, передусім вірусами, що паразитують у цитозолі. У разі локалізації інфекційних агентів у клітинних везикулах, наприклад деяких бактерій у фагосомах макрофагів, самі Тх1 виявляють гіперреактивність, функціонуючи як ефектори реакції гіперчутливості сповільненого типу (Т-ефектори ГСТ), і стимулюють мікробоїдну активність макрофагів та знищення ними поглинених патогенів. Крім того, активовані Тх1-клітини беруть участь в елімінації пухлинних клітин та клітин чужорідних трансплантатів.

Тх2 стимулюють диференціювання В-лімфоцитів на плазматичні клітини і синтез та секрецію ними антитіл (молекул імуноглобулінів). Антитіла відіграють провідну роль у захисті від інфекційних агентів з позаклітинним характером паразитизму, до яких належить більшість патогенних бактерій. Захисну функцію антитіла реалізують різними способами: блокуючи адгезію (прикріплення) бактерій до епітелію слизових оболонок, сприяючи фагоцитозу їх та лізису комплементом і природними кілерами, нейтралізуючи токсини.

Отже, на завершальному етапі імунної відповіді утворені специфічні ефекторні клітини (Т-лімфоцити) та молекули (антитіла) самі безпосередньо зумовлюють елімінацію антигену чи його носіїв або залучають до цього ефекторні механізми природного імунітету. Специфічні фактори «вдосконалюють» природні захисні механізми, надаючи їм специфічної цілеспрямованості (антитіла) або стимулюючи їхню активність (цитокіни), що підвищує ефективність імунної відповіді. Залучені для деструкції ушкоджених патогенами тканин різні типи лейкоцитів зумовлюють розвиток запалення, яке називають *імунним запаленням*, оскільки організують його імунні лімфоцити. Іноді імунне запалення сприяє лише локалізації патогену, але не призводить до його елімінації.

Розвиток імунної відповіді супроводжується активацією, проліферацією та диференціюванням антигенспецифічних клонів лімфоцитів, що призводить до значних змін структури імунної системи. Одночасно спрацьовують різні регуляторні механізми (за участю Т-лімфоцитів і антитіл) переважно супресорної дії, спрямовані на поступове, в



міру вилучення антигену, обмеження імунної відповіді аж до повного її призупинення. Паралельно з виведенням антигену відбувається загибель ефекторних клітин за механізмом індукованого активацією апоптозу (механізм запрограмованої загибелі). Імунна система повертається до вихідного «неактивного» стану, але якісно іншого щодо конкретного антигену. Вона збагачується на довгоіснуючі *клітини пам'яті*, які на відміну від наївних лімфоцитів уже стикалися з антигеном. За повторного проникнення в організм того самого інфекційного агента клітини пам'яті прискорено й інтенсивно розмножуються, утворюється велика кількість ефекторних факторів, які швидко й ефективно його нейтралізують та елімінують. У результаті реалізації *феномену імунної пам'яті* організм виявляється захищеним і вважається несприйнятливим до хвороби, зумовленої цим патогеном. Імунна пам'ять та зумовлений нею імунітет формуються також після штучної вакцинації.

Отже, звільнення організму від чужорідних антигенів та їх носіїв (патогенів) є результатом чітко скоординованої діяльності різних типів клітин імунної системи, які виконують у процесі розвитку імунної відповіді певні ефекторні функції: фагоцитарну, прозапальну, антигенпрезентувальну, антитілопродукувальну, цитотоксичну та регуляторну.

У роботі імунної системи, як і в усіх інших системах, що мають складну структурну організацію, можуть виникати різні порушення, які призводять до імунопатологічних реакцій та розвитку захворювань. Патологія імунної системи може виявлятися як надто сильною, так і надмірно слабкою імунною відповіддю і розвивається за одним із трьох напрямів.

Імунна система за певних умов виявляє підвищену чутливість до зовнішніх (екзогенних) антигенів і розвиває, як правило, за повторного потрапляння їх в організм неадекватну, надмірну імунну відповідь (гіперреактивність) з виникненням запалення й uszkodженням тканин. Клінічними проявами такої надмірної реактивності є алергічні захворювання.

У разі порушення механізмів ауто толерантності (терпимості до «свого») і втрати здатності відрізнити в процесі імунного розпізнавання «своє» від «чужого» імунна система може розвивати реакції проти антигенів власного організму (аутоантигенів). Це може спричинити виникнення аутоімунних захворювань, які характеризуються uszkodженням тканин, що несуть ці антигени.

Вади функції одного або кількох елементів імунної системи призводять до порушень різних ланок імунної відповіді на чужорідні антигени і виникнення *імунної недостатності (імунодефіциту)*. Деякі форми цієї патології є спадковими і зумовлені природженими дефектами генів, що контролюють розвиток та функції Т- і В-лімфоцитів, тоді як інші - набуті імунодефіцити - виникають як наслідок дії на ці клітини різних зовнішніх шкідливих чинників, наприклад опромінення. Клінічними проявами імунодефіцитів є часто повторювані інфекції, що зумовлюються так званими умовно патогенними і навіть сапрофітними агентами (опортуністичні інфекції).

Для корекції порушень імунітету в клініці використовують різноманітні підходи та засоби впливу на імунну систему з урахуванням імунного статусу індивідуально кожного хворого. Оцінка імунного статусу здійснюється комплексним дослідженням різних показників імунітету, що характеризують функціональний стан імунної системи, з використанням адекватних методів імунодіагностики. Точність імунодіагностики і результативність імунокорекції залежать від наявності високоспецифічних діагностичних реагентів та вискоефективних терапевтичних імунотропних засобів. Біотехнологічні основи отримання таких імунних препаратів розробляє імунобіотехнологія.

Наведені короткі відомості про систему імунітету сприятимуть формуванню загального уявлення про її структуру та функціонування і полегшать розуміння та освоєння сучасних імунологічних знань, що детально аналізуються в окремих розділах підручника.

Під час створення підручника було витримано принцип логічної послідовності викладення матеріалу з урахуванням взаємозв'язку і взаємозалежності імунних процесів. Підручник охоплює всі розділи загальної імунології, а також основні розділи клінічної імунології та алергології.

Кожний розділ завершується короткими висновками та контрольними запитаннями. В додатках наведено таблиці, що відображають класифікацію основних поверхневих

маркерів клітин імунної системи (CD-номенклатура) та лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістосумісності людини (HLA-система), є також предметний покажчик.

Пропонована книга - данина світлій пам'яті та вияв глибокої шани учнів до свого вчителя - Аполлінарія Юхимовича Вершигори, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.

Над створенням підручника працювали колеги та учні Аполлінарія Юхимовича, котрі разом з ним розпочинали і нині продовжують підготовку імунологів на кафедрі мікробіології та загальної імунології Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Пропонований підручник є другим переробленим і доповненим виданням підручника «Імунологія», що вперше вийшов в світ у 2005 році.

У процесі написання книги автори використали власний досвід викладання імунології і прагнули подати матеріал з урахуванням новітніх досягнень у всіх галузях імунологічної науки в доступній для сприйняття формі.

Сподіваємося, що підручник допоможе студентам успішно оволодіти основами імунології та буде корисним для широкого кола спеціалістів-біологів і медиків, які займаються проблемами імунології.