

Розділ 15. ПРОТИІНФЕКЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ

Патогени і природний імунітет. Вчення про імунітет історично виникло у процесі пізнання механізмів захисту від інфекційних захворювань і пов'язане з відкриттям вакцин проти віспи й сказу та запровадженням пасивної імунізації проти дифтерії і туберкульозної реакції для діагностики туберкульозу. Ці відкриття сприяли розробленню ефективних методів діагностики, профілактики і лікування інфекційних захворювань, що зумовило різке скорочення їх чисельності та збільшення тривалості життя людей у розвинених країнах. Проте і нині питання, пов'язані з вивченням проти інфекційного імунітету, надзвичайно актуальні у зв'язку з виникненням стійких до антибіотиків та інших антимікробних засобів штамів патогенів, появою нових збудників інфекційних захворювань (хвороби легіонерів, СНІДу, неспецифічної пневмонії тощо) і швидким їх поширенням унаслідок широких контактів людей різних континентів. Для деяких нових збудників характерна значна мінливість антигенної структури, здатність гальмувати захисні функції організму, що зумовлює тяжкий перебіг хвороби та значно стримує створення ефективних лікувальних препаратів і вакцин.

Запобігання проникненню і розмноженню патогенів різної природи є однією з основних функцій імунної системи. Збудниками патологічних процесів в організмі є різноманітні агенти (пріони, віруси, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти), в яких неоднакові розміри, антигенна структура, здатність продукувати фактори патогенності, місця існування. Вони проникають в організм переважно через травми різного походження або шляхом прикріплення до епітеліальних клітин шкіри, слизових оболонок травного каналу, дихальної, сечовидільної й статеві систем. Патогени закріплюються на клітинах лише за умов наявності на них рецепторів до певних лігандів, які можуть маскуватися відповідними факторами - муциновими сполуками, неспецифічними і специфічними імуноглобулінами, представниками нормальної мікрофлори.

Багато патогенів здатні виділяти токсини, які руйнують шар епітелію і таким чином створюють умови для проникнення у внутрішнє середовище. Здебільшого патогени з міжклітинної рідини потрапляють у лімфу і затримуються в лімфатичних вузлах, де індукують специфічну (адаптивну) відповідь. У разі ушкодження кровоносних капілярів або порушення цілісності бар'єрних структур лімфатичних вузлів патогени проникають у кров і розносяться по всьому організму, що призводить до утворення вторинних місць існування і розмноження їх та залучення в імунну відповідь селезінки й інших лімфоїдних утворів. Крім того, деяким патогенам властивий тканинний тропізм.

У захисті від проникнення, розмноження та існування в організмі патогенів на ранньому етапі беруть участь переважно неімунні меха-

нізми (механічні, фізичні, хімічні, біологічні) і фактори природного імунітету, а на пізньому – специфічні імунні фактори.

Функціонування цих захисних факторів організму залежить від генетичного статусу, віку, харчування, впливу на організм несприятливих чинників - фізичних, хімічних, біологічних, а також від властивостей самого патогену - наявності факторів патогенності. При внутрішньоклітинному існуванні одні патогени можуть швидко лізуватися (пневмококи, віруси герпесу тощо), а інші – протистояти захисним факторам клітини й інтенсивно розмножуватися (мікобактерії, лістерії).

Для більшості патогенів однією з перших перешкод на шляху проникнення в організм є цілісність шкіри і слизових оболонок та наявність на їхній поверхні певних захисних факторів (слизу, кислот, лізоциму, нормальної мікрофлори). Після проникнення в тканини патогени зазнають атаки різних місцевих гуморальних і клітинних неспецифічних факторів. Здебільшого проникнення патогенів у тканини пов'язане з механічним пошкодженням клітин і супроводжується виділенням біологічно активних речовин із пошкоджених клітин організму і патогенів та продуктів життєдіяльності останніх, що зумовлює активацію клітин імунної системи, секрецію цитокінів і виникнення опосередкованих цитокінами ефектів.

На кожній стадії взаємодії патогенів з організмом діють відповідні неспецифічні фактори. Більшість факторів природної резистентності діють негайно. Це фагоцити, НК, В1- і Т γ δ-лімфоцити, лізоцим, різні інгібітори, система комплементу.

Одночасно з активацією фагоцитів відбувається активація комплементу лектиновим, альтернативним і класичним шляхами на патогенах завдяки наявності на їхній поверхні певних молекул, які здатні активувати комплемент. Результатом активації комплементу є утворення багатofункціональних біологічно активних компонентів комплементу.

Сукупність бар'єрних факторів та факторів природної резистентності здебільшого знешкоджують патогени. Однак у разі значної вірулентності патогенів або великої його кількості, недостатньої активності факторів природної резистентності індукується запальний процес, мета якого - ізоляція і знешкодження патогену (див. розд. 2).

Ранні захисні реакції факторів природної резистентності в неімунному організмі здійснюються впродовж 3-4 діб і здебільшого знешкоджують патогени, що проникли, однак за певних дефіцитів системи природної резистентності або значної патогенності збудників вони не знешкоджуються, що зумовлює подальший розвиток та ускладнення запального процесу і формування специфічної імунної відповіді.

Адаптивна імунна відповідь. Важливим фактором, що регулює індукування специфічної імунної відповіді певного виду, є місце існу-

вання та розмноження патогенів. Так, при інфекціях, збудники яких розмножуються на поверхні епітеліального покриву, активуються Тх2 і формується переважно місцевий імунітет за участю секреторного IgA і IgE, макрофагів, мастоцитів та еозинофілів. За міжклітинної локалізації патогенів роль АПК в основному відіграють макрофаги і В2-лімфоцити; при цьому активуються Тх2 і запускається гуморальна імунна відповідь із синтезом IgM та IgG. За внутрішньоклітинного існування патогенів основними ефективними факторами їх знешкодження є клітинні фактори; при цьому основними АПК є дендритні клітини, що зумовлює диференціювання Тх0 в Тх1 із синтезом ІЛ-2, ІЛ-12, γ -ІФН і призводить до активації цитотоксичних CD8Т-лімфоцитів, НК та макрофагів. Внутрішньоклітинні патогени знешкоджуються або внаслідок активації бактерицидних систем інфікованих макрофагів цитокінами, або руйнуванням клітин разом з патогеном цитотоксичними лімфоцитами. Слід зазначити, що всі внутрішньоклітинні патогени певний час перебувають поза клітинами, де можуть бути об'єктами для захисних систем організму.

В індукуванні певних захисних реакцій організму основну роль відіграють поверхневі макромолекули патогенів. Для більшості патогенів – це білки і глікопротеїни оболонки, які є тимусзалежними антигенами. Крім того, деякі патогени мають на своїх поверхневих структурах молекули, що належать до тимуснезалежних антигенів (ТНЗА) I і II типів. ТНЗА, з одного боку, сприяють швидкому розвитку гуморальної імунної відповіді без участі Т-клітин, а з іншого, - відсутність участі Т-клітин зумовлює синтез переважно IgM з низьким афінітетом, нездатність "переключати" синтез ізотипів імуноглобулінів, відсутність формування імунної пам'яті, індукування у деяких випадках анергії.

У формуванні протиінфекційної адаптивної імунної відповіді можна виділити кілька фаз: початкову, або проміжну; продуктивну та імунну пам'ять. Початкова антигенспецифічна відповідь, яка займає проміжне положення між природним захистом і адаптивним імунітетом, переважно формується у перші 3-4 доби на місці прикріплення або проникнення патогену. Вона зумовлюється трьома факторами: наявністю Т γ δ-лімфоцитів, CD5B1-лімфоцитів і синтезом антитіл В1-клітинами в процесі тимуснезалежної імунної відповіді.

Т γ δ-Лімфоцити містяться переважно в слизових оболонках і першими розпізнають специфічний антиген подібно до В1-клітин прямим його зв'язуванням без участі АПК. Вони здатні зв'язувати невелику кількість антигенів - здебільшого стресові білки мікобактерій та інфіковані клітини - і лізувати їх. CD5B1-Клітини можуть розпізнавати обмежену кількість антигенних структур без участі Т-клітин поза зародковими центрами без підсиленого мутагенезу V-генів. Вони синтезують IgM антитіла, які здатні нейтралізувати патогени і здійснювати комплемент-залежний цитоліз. Після потрапляння в організм ТНЗА

можуть відразу індукувати синтез специфічних імуноглобулінів місцевими скупченнями організованої лімфоїдної тканини (регіонарними лімфовузлами і пейєровими бляшками). ТНЗА I типу (ЛПЦ) індукують синтез IgM, а ТНЗА II типу - IgM і IgG2. Ці імуноглобуліни з обмеженою захисною функцією мають слабку нейтралізуючу і комплементзв'язувальну активність і можуть взаємодіяти із рецепторами з низькою ефективністю. Мітогенна властивість ТНЗА I типу зумовлює поліклональну активацію В-лімфоцитів і синтез антитіл багатьох специфічностей за рахунок основної специфічності, індукування аутоімунних процесів і анергію. Деякі токсини патогенів є суперантигенами, оскільки неспецифічно активують до 20-30 % Т-лімфоцитів різних клонів без індукування захисних реакцій. Це призводить до надмірного синтезу цитокінів, що спричинює масову загибель Т-клітин унаслідок апоптозу й зумовлює розвиток Т-імунодефіциту.

Продуктивна фаза адаптивної імунної відповіді починає функціонувати через 4-5 діб після проникнення патогену. Такий великий інтервал зумовлюється складним шляхом імунної відповіді - поглинання антигену АПК, у деяких випадках (особливо щодо корпускулярних антигенів) часткове перетравлювання, процесинг антигену і представлення його пептидів на поверхню АПК разом з антигенами МНС класу II, міграція АПК у регіонарні лімфовузли або лімфатичні утвори. Формування імунної відповіді має переважно локальний характер - вона формується на місці прикріплення і проникнення патогену (слизові оболонки, шкіра).

Певні особливості має формування адаптивної імунної відповіді на слизових оболонках. Тут основними АПК є В-лімфоцити і мастоцити та спостерігається локальний синтез ІЛ-4, що зумовлює Тх2-залежну гуморальну, яка супроводжується переважно утворенням антитіл IgA. IgA-утворювальні (плазматичні) клітини формуються в зародкових центрах регіонарних лімфовузлів та лімфатичних фолікулів. Плазматичні клітини заносяться кров'ю під слизовий шар *lamina propria* завдяки здатності їх розпізнавати маркери активованого ендотелію і синтезують IgA. Останні здатні проникати крізь епітеліальні клітини на поверхню слизових, де можуть взаємодіяти з патогенами і нейтралізувати їх, тобто сприяти швидкій елімінації.

Локальний характер інфекції, як правило, триває недовго. Вона або ліквідується захисними силами організму, або поширюється в тканини й органи. При цьому індукується синтез IgM і особливо інтенсивно збільшується продукування IgG, які утворюються в регіонарних лімфовузлах або селезінці.

Захисна дія антитіл різноманітна: вони здатні нейтралізувати патогени внаслідок зв'язування рецепторів, за допомогою яких вони прикріплюються до чутливих клітин, нейтралізувати синтезовані ними токсини, опсонізувати патогени, сприяючи їх фагоцитозу та антитілозалежній цитотоксичності, активувати комплемент, зумовлюючи

їх лізис. Антитіла можуть бути ефективними лише щодо доступних для них патогенів - у крові та в міжклітинному просторі, на поверхні клітин.

Деякі збудники, переважно внутрішньоклітинні, індукують клітинну імунну відповідь, у процесі якої генеруються цитотоксичні Т-клітини й активуються макрофаги, що сприяє лізису клітин, інфікованих внутрішньоклітинними бактеріями, найпростішими, грибами, вірусами, або знищенню патогенів самими інфікованими клітинами.

Наслідком розвитку гуморальної і клітинної імунної відповіді є виникнення протективного імунітету, який триває 2-3 міс. і захищає організм від повторного захворювання впродовж однієї епідемії та формуванням імунної пам'яті. У протективному імунітеті в процес знешкодження патогенів можуть залучатися фактори, які відсутні або відіграють незначну роль у процесі первинної інфекції. Так, під час первинних інфекцій, входними воротами яких є слизові оболонки, наявні на них секреторні IgA не становлять значної перешкоди прикріпленню і проникненню патогенів, але за наявності протективного імунітету специфічні секреторні IgA ефективно знешкоджують патогени. Це характерно і для специфічних IgE, які в комплексі з відповідними антигенами можуть активувати мастоцити та еозинофіли й швидко зумовлювати розвиток запальної реакції через виділення гістаміну та лейкотрієну для знешкодження патогену.

Тривалість адаптивного імунітету значною мірою залежить від збудника. В одних випадках його тривалість невелика (грип, ящур), в інших - зберігається впродовж усього життя (кір, коклюш, віспа).

Імунітет може бути системним і місцевим (у певних органах і тканинах).

Відомо, що носіями імунної пам'яті є окремі субпопуляції В- і Т-лімфоцитів. Ефективність і напрям вторинної імунної відповіді залежить від відносного вмісту серед Т-клітин пам'яті клітин з детермінованими потенціями для диференціювання в напрямі Th1 або Th2. Імунна пам'ять зумовлює швидку мобілізацію специфічних гуморальних і клітинних факторів захисту, що сприяє швидкому розпізнаванню патогену і розвитку специфічної імунної відповіді. Формування імунної пам'яті є основою вакцинації - імунітет індукується антигенами збудника для профілактики захворювань.

Однак у деяких випадках імунна пам'ять після інфекцій не формується. Це зумовлюється такими факторами, як індукування інфекційного процесу тимуснезалежними антигенами (інфекції, спричинені пневмококами, патогенними ентеробактеріями та ін.), значна мінливість протективних антигенів, що зумовлює при

повторному інфікуванні зустріч організму фактично з новим патогеном (віруси грипу, ящуру), або висока агресивність патогену, який гальмує формування імунної відповіді (особливо небезпечні інфекції - чума, холера та ін.).

15.1. ІМУНІТЕТ ДО БАКТЕРІЙ

Природні фактори стійкості при бактеріальних інфекціях. Основні механізми захисних реакцій організму після вторгнення бактерій описано в загальній характеристиці дії природних факторів стійкості та формування адаптивної імунної відповіді. Однак для деяких патогенів є певні особливості формування захисних реакцій.

Ефективність захисних механізмів організму під час бактеріальних інфекцій залежить як від стану організму, так і від складу та будови клітинної стінки бактерій, способу їх існування та здатності продукувати фактори агресії. За способом існування бактерії поділяють на позаклітинні та внутрішньоклітинні, а за будовою клітинної стінки - на грампозитивні, грамнегативні та мікобактерії. Грампозитивні бактерії мають у складі клітинної стінки товстий прошарок пептидоглікану, тейхоєві кислоти, вуглеводи та білки. Пептидоглікан захищає бактерії від дії комплементу, тому основними факторами захисту організму проти грампозитивних бактерій є фагоцити. У грамнегативних бактерій зовнішня мембрана клітинної стінки містить ЛПЦ (ендотоксини), які визначають антигенну специфічність і є високотоксичними речовинами для організму. ЛПЦ та ряд субстанцій клітинної стінки грампозитивних бактерій здатні активувати комплемент альтернативним шляхом, а ліпід А у складі ЛПЦ - ще й класичним без участі антитіл, унаслідок чого утворюються опсоніни (С3Ь, С4Ь), хемотаксичні фактори (С3а, С5а, С5Ь67) та інші медіатори запального процесу на ранніх етапах інфекції. Отже, проти грамнегативних бактерій основними факторами захисту є фагоцити, опсоніни та система комплементу.

Мікобактерії, на відміну від інших бактерій, у клітинній стінці мають значну кількість ліпідів і є кислотостійкими. Компоненти мікобактеріальної стінки індукують сильну імунну відповідь - клітинну, в тому числі реакцію гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ), і гуморальну, але остання значної захисної ролі не відіграє. До антибактеріальних захисних механізмів належать клітинні - специфічні Т-ефекторні клітини та активовані макрофаги.

Основним механізмом антибактеріального захисту є фагоцитоз. Більшість поглинених фагоцитами бактерій швидко руйнується бактерицидними факторами. Ефективність фагоцитозу на ранніх етапах підвищується опсонінами - наявними в організмі природними антигілами та компонентами С3Ь, С4Ь, а пізніше фагоцити активуються під впливом цитокінів.

У разі неповного знешкодження бактерій формується запальний процес, в якому беруть участь продукти руйнування клітин та життєдіяльності бактерій, фагоцити, НК, лімфоцити, компоненти комплементу, різні цитокіни, продукти обміну арахідонової кислоти тощо. Під час розвитку запального процесу формується специфічна імунна

відповідь, яка зумовлює утворення протективного імунітету та імунної пам'яті.

Особливості формування адаптивної імунної відповіді. Тип імунної відповіді та протективний ефект її механізмів залежить від локалізації бактерій і факторів їх патогенності. Протективний імунітет може формуватися як антибактеріальний, так і антитоксичний. Останній індукується під час інфекцій, зумовлених бактеріями, основними факторами патогенності яких є токсини (дифтерія - збудник *Corynebacterium diphtheriae*, правець - збудник *Clostridium tetani*), і забезпечується антитілами, що нейтралізують токсини. Тому для специфічної терапії цих інфекційних захворювань використовують антитоксичні сироватки (протидифтеріну, протиправцеву), що містять специфічні антитіла - антитоксини, а для імунопрофілактики - анатоксини, що є знешкодженими (позбавлені отруйних властивостей) токсинами, які індукують синтез антитоксинів.

При інфекціях, спричинених нетоксигенними, але високоінвазивними бактеріями, що здатні проникати в тканини, а іноді й у клітини та розмножуватися в них, зумовлюючи їх ушкодження, формується антибактеріальний імунітет (переважно клітинний), який не завжди забезпечує повну елімінацію збудника. Класичним прикладом є туберкульозна інфекція, для профілактики якої використовують отриману Кальметом і Гереном вакцину BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) з атенуйованого (з ослабленою вірулентністю) штаму мікобактерій туберкульозу бичачого типу (*Mycobacterium bovis*). Механізми імунітету при туберкульозній інфекції описано в розд. 11. Важливу роль в імунітеті проти мікобактерій відіграють активовані T_H1-клітинами макрофаги та цитотоксичні Т-клітини.

У разі інфекцій, спричинених бактеріями, які характеризуються локальною інвазивністю та локальною токсигенністю і здатністю продукувати ферменти, що руйнують міжклітинну речовину сполучної тканини, створюється антибактеріальний і антитоксичний імунітет. У знищенні патогенів беруть участь і гуморальні (антитіла), і клітинні фактори імунітету. До цієї найчисленнішої групи бактерій належить збудник різних локальних гнійно-запальних процесів *Staphylococcus aureus*, який крім токсинів продукує широкий спектр ферментів агресії (гіалуронідазу, лецитиназу, фібринолізин, ДНКазу), що забезпечують йому поширення та існування в міжклітинному просторі. У створенні протистафілококового імунітету беруть участь антитіла, що інактивують токсини і ферменти, та антитіла, що опсонізують бактеріальні клітини, а також фагоцити, які поглинають опсонізовані бактерії і руйнують їх. Імунітет після перенесеної стафілококової інфекції є ненапруженим і нетривалим, що зумовлюється виділенням стафілококом великої кількості різних токсичних факторів, здатних гальмувати функції клітин імунної системи та руйнувати їх, а також інгібувати функціонування більшості факторів природної резистентності й

адаптивної імунної відповіді. Ефективної вакцини для створення штучного імунітету немає. Стафілококовий анатоксин здебільшого не захищає від появи інфекції.

Для інфекцій, що асоціюються зі слизовими оболонками, незалежно від того, чи супроводжуються вони колонізацією бактеріями епітелію (*Vibrio cholerae*), чи проникненням і розмноженням в епітелії (*Shigella dysenteriae*), чи обмежуються лише проникненням їх крізь епітелій (*Salmonella typhi*), велике протективне значення мають секреторні IgA (sIgA), які, зв'язуючись з адгезинами на поверхні бактерій, блокують прикріплення останніх до епітеліальних клітин. Протективний ефект sIgA реалізується у разі повторного інфікування. З урахуванням цього створення протективного штучного імунітету до ентеральних інфекцій можна досягти введенням очищених адгезинів бактерій, що підтверджено в експериментах з використанням тварин.

У разі поширення бактерій за межі епітеліального бар'єра і втягнення в імунну відповідь регіонарних лімфовузлів і селезінки зростає роль антитіл класу G, які сприяють видаленню патогенів унаслідок їх опсонізації та нейтралізації токсинів, що ними виділяються. Крім того, IgG (ізотипів IgG1 і IgG3) та IgM, запускаючи активацію комплементу класичним шляхом, сприяють лізису бактерій компонентами комплементу. Однак чутливість до мембранолізуювального комплексу виявляють лише деякі грамнегативні бактерії, які за будовою зовнішньої мембрани подібні до клітин організму.

Якщо антитіла є основними факторами захисту від бактерій, що існують у позаклітинному просторі, то захист від внутрішньоклітинних патогенів (*M.tuberculosis*, *L.monocytogenes*) забезпечують клітинні імунні реакції: реакція ГСТ та цитотоксична реакція лімфоцитів.

Фактори, що гальмують формування антибактеріального імунітету. Формування протективного імунітету під час бактеріальних інфекцій має свої особливості. Виявлено фактори бактерій, що гальмують формування ефективного захисту. Найвідоміші з них наведено нижче.

Наявність капсули і капсулоподібних речовин захищає бактерії від дії факторів природної резистентності та антитіл - перешкоджає опсонізації і фагоцитозу.

У деяких бактерій протективні антигени характеризуються високою гетерогенністю і поліморфізмом, що ускладнює формування ефективної імунної відповіді на велику кількість антигенів. Антигенний склад бактерій може змінюватися навіть упродовж однієї епідемії. Так, стрептокок - збудник пневмонії (*S.pneumoniae*), має понад 80 серотипів; М-білок, що є фактором вірулентності стрептококів, характеризується варіабельністю антигенного профілю.

Утворення гранульом (при туберкульозі, лепті) сприяє виживанню бактерій упродовж тривалого часу (див. розд. 11).

Певну роль у формуванні малоефективної імунної відповіді та індукування ушкоджень організму імунною системою відіграють антигени, спільні для бактерій і певних клітин організму. Прикладом цього явища є аутоімунний процес при ревматизмі, зумовлений антитілами до епітопу β -В-N-ацетилглюкозаміну - спільного для стрептокока і клітин синовіальної оболонки суглобів, м'язів і клапанів серця. Відомі й інші випадки спільних антигенних детермінант для бактерій і клітин макроорганізму.

Тимуснезалежні антигени (поліцукриди, ЛПЦ) можуть індукувати поліклональну активацію В-лімфоцитів, що призводить до синтезу великої кількості імуноглобулінів різної специфічності за рахунок специфічних.

Деякі компоненти бактерій (білок А стафілокока, М-білок стрептокока, ЛПЦ, корд-фактор туберкульозної палички, деякі антигени збудників кишкових інфекцій) здатні інактивувати лізоцим, імуноглобуліни, компоненти комплементу, ІФН, пригнічувати фагоцитоз та інші ланки захисних сил організму. Так, протеїназа гонококів руйнує IgA, а білок А стафілокока та білок G стрептококів зв'язують антитіла. Крім того, грамнегативні бактерії використовують найрізноманітніші способи для уникнення літичної дії комплементу: зв'язування СЗЬ на відстані від зовнішньої мембрани, злуццювання лізуючого комплексу С5Ь-С9, розщеплення фіксованого комплементу ферментами або стимуляція зв'язування СЗЬ з факторами Н і J хазяїна, що призводить до його інактивації, тощо.

Реакція організму проти бактерій може призводити до ушкодження тканин, зумовленого імунними механізмами. Як уже зазначалося (див. розд. 11), під час туберкульозної інфекції спостерігаються ушкодження тканин, які виникають унаслідок імунного запалення (реакція ГСТ), основою якого є активація макрофагів цитокінами, що продукуються Тхі-клітинами. Активовані макрофаги можуть виділяти велику кількість цитокінів, які, очевидно, частково відповідають за ушкодження. Під час інфекцій, що спричинюються грамнегативними бактеріями, надмірна секреція цитокінів може призвести до розвитку шоку. Ініціатором викиду цитокінів найчастіше є бактеріальний токсин (ЛПЦ), з чим пов'язана назва цього стану - ендотоксичний шок. Наслідком розвитку шоку є геморагічні некрози, що найчастіше виражені у слизовій травного каналу. Ключову роль у розвитку шоку відіграють прозапальні цитокіни ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-12, ІФН- γ , які зумовлюють пошкодження ендотелію, відкладання фібрину, накопичення і дегрануляцію нейтрофілів і тромбоцитів. Деякі бактеріальні екзотоксини, зокрема стафілококовий ентеротоксин, є суперантигенами, здатними поліклонально активувати Т-лімфоцити, що зумовлює масовий синтез цитокінів, які спричинюють апоптоз значної кількості Т-лімфоцитів і є причиною виникнення Т-залежного імунодефіциту.

15.2. ПРОТИВІРУСНИЙ ІМУНІТЕТ

Особливості вірусного інфекційного процесу. Формування захисних реакцій макроорганізму у відповідь на агресію вірусів залежить від стану імунної системи й особливо від структури і біологічних властивостей вірусів. Віруси проникають в організм крізь слизові оболонки, шкіру або через кров під час укусів комах і тварин, розмножуються в епітеліальних клітинах покривів, а після потрапляння в кров - у інших клітинах, у тому числі в імунокомпетентних і в нервових.

Віруси характеризуються різними структурами, складом і розміром молекул нуклеїнових кислот (від кількох генів у геномі РНК-вірусів до 200 генів у деяких ДНК-вірусів), наявністю або відсутністю певних компонентів, що формують капсид і оболонку віріонів. Серед царства вірусів виділяють такі основні чотири групи: РНК-віруси; ДНК-віруси; віроїди (у рослин) - вірусна нуклеїнова кислота без білкових молекул та пріони - "інфекційні білки", що є збудниками повільних інфекцій. Незважаючи на різноманітність форм існування, віруси мають низку спільних ознак. Вони є суворо obligatними внутрішньоклітинними патогенами і виявляють свою життєдіяльність лише всередині інфікованих клітин унаслідок "переключення" в клітинах процесу метаболізму, морфофункціональних структур, ферментних систем для забезпечення репродукування нового покоління віріонів з гальмуванням внутрішньоклітинних процесів і можливим руйнуванням інфікованих клітин.

Від характерних ознак вірусних інфекцій певною мірою залежить формування захисних реакцій організму - короткий інкубаційний період для більшості збудників, швидка репродукція вірусних часток і поширення віріонів кровотоком по всьому організму, гальмування активності та руйнування клітин імунної системи, ушкодження тканин і органів, індукування запальних процесів. Останні характеризуються, на відміну від таких при бактеріальних інфекціях, активною участю не ПМЯЛ, а моонуклеарних клітин - лімфоцитів, моноцитів-макрофагів.

Інфікування вірусами клітин зумовлює зміни в структурі клітинної мембрани внаслідок заміни глікопротеїнів клітинної оболонки вірусіндукованими білками, порушення структури клітинної оболонки, що зумовлює появу нехарактерних антигенних структур, індукування експресії на поверхні клітин чужорідних антигенів, зокрема пухлинних.

На формування противірусного захисту переважно впливають такі фактори: внутрішньоклітинний тип репродукції вірусів з використанням клітинних механізмів синтезу макромолекул; еволюційна стійкість віріонів до дії ферментних систем макроорганізму та деяких агресивних факторів зовнішнього середовища; здатність вірусів мо-

дифікувати клітинну мембрану інфікованих клітин. Отже, захисні реакції організму проти вірусів мають бути спрямовані на розпізнавання, нейтралізацію і знешкодження як самих віріонів, так і інфікованих ними клітин.

Природні фактори противірусного захисту. Якщо під час бактеріальних інфекцій первинними й основними факторами запобігання проникненню і поширенню бактерій в організмі є система комплементу, лізоцим, фагоцитарні клітини, нормальна мікрофлора, то під час вірусних інфекцій вони не мають великого значення. Основними противірусними факторами макроорганізму на перших етапах інфекції є інгібітори вірусів, НК та фагоцитарні клітини, температурна реакція, ІФНі. Антивірусну активність мають α - і β -інгібітори. α -Інгібітори (термостабільні речовини, які належать до α -глобулінів) перешкоджають адсорбції вірусів на клітинах, а β -інгібітори (належать до β -глобулінів, термолабільні) пригнічують розмноження орто- і міксовірусів. Нейрамінідаза орто- і параміксовірусів руйнує β -інгібітори.

Певну роль у запобіганні проникненню деяких вірусів у клітини відіграє система комплементу. Деякі онкогенні РНК-віруси здатні фіксувати C1-компонент комплементу і запускати активацію комплементу класичним шляхом без участі комплексу антиген-антитіло. Інші віруси можуть активувати комплемент через C-реактивний білок та альтернативним шляхом. Слід зазначити, що комплементозалежний цитоліз інфікованих вірусом клітин можливий лише за високої щільності експресії вірусних антигенів на клітинній мембрані — не менш як $5 \cdot 10^6$ на клітину. Компоненти комплементу під час приєднання до віріона здатні гальмувати його адсорбцію до відповідних рецепторів і його проникнення в клітину. Крім того, компоненти комплементу можуть зумовлювати агрегацію віріонів за допомогою конглютининів і таким чином нейтралізувати їхні патогенні властивості.

Після проникнення вірусів у клітини індукується утворення антивірусних факторів - інтерферонів I типу - α - і β -ІФНів і виділення їх за межі клітин. У нормі ІФНі в організмі не продукуються. В сироватці крові практично здорових людей вони відсутні або виявляються у невеликій кількості (до 8 од/мл). Під час активації НК і макрофаги та сенсibilізовані Т-лімфоцити продукують інтерферон II типу - ІФН- γ , який має не лише антивірусну активність, а й широкий спектр регуляторної дії щодо мобілізації і підвищення ефективності різних ланок природної та специфічної імунної відповіді. ІФНі α діють на ранніх етапах вірусної інфекції, а ІФН- γ продукується переважно ефекторними клітинами. У перші години вірусної інфекції здебільшого спостерігається значне підвищення рівня циркулюючого ІФНу. Одночасно індукуються та активуються ІФН-залежні внутрішньоклітинні механізми противірусного захисту. Загалом перебіг і кінець хвороби залежать від швидкості включення системи ІФНу в процес формування

протівірусного захисту. Внаслідок взаємодії ІФНів з клітинами в них індукується синтез антивірусних субстанцій - протеїнкінази з молекулярною масою 67 кД і 2', 5'-олігоаденілатсинтетази.

Протеїнкіназа фосфорилує α -субодиницю, що ініціює трансляцію фактора eIF, що призводить до інактивації його і блокади синтезу вірусних білків, 2', 5'-олігоаденілатсинтетаза активує латентну ендонуклеазу, яка руйнує вірусну РНК. Існують й інші механізми протівірусної дії ІФНів. Так, під час грипозної інфекції ІФНи α і β активують ген М, внаслідок чого продукується білок Мх, який інгібує первинну транскрипцію генів вірусу грипу, але не впливає на транскрипцію інших вірусів.

У результаті адсорбції вірусу на клітинній мембрані, зміни структури клітинної мембрани, появи вірусіндукованих білків на поверхні клітин модифікується структура клітинної стінки, що зумовлює розпізнавання її факторами природної резистентності та специфічними цитолітичними Т-лімфоцитами з наступним поглинанням інфікованих клітин або кілерним ефектом щодо них і руйнуванням їх разом з вірусами.

Одну з основних функцій у природному протівірусному захисті, зумовлених клітинами, відіграють НК, які масово з'являються через дві доби після інфікування. Вони швидко розпізнають та вбивають інфіковані вірусом клітини, які в результаті інфекції втрачають антигени МНС I і стають чутливими до дії кілерних клітин. Знешкодження інфікованих клітин здійснюється двома способами - перфорин-гранзимовим літичним механізмом та індукуванням апоптозу.

Моноцити і макрофаги також є важливою ланкою у протівірусному захисті - вони розпізнають інфіковані вірусом клітини, поглинають їх і переважно інактивують. Однак у деяких випадках фагоцити не здатні інактивувати вірус і поглинені віруси певний час можуть зберігати свою життєздатність, навіть розмножуватися. Моноядерні фагоцити мають специфічні рецептори до певних вірусів, що полегшує проникнення в них патогенів. Під час міграції такі інфіковані фагоцити можуть бути джерелом поширення вірусів. Одна з важливих функцій моноядерних фагоцитів у антивірусному захисті - це здатність утилізувати імунні комплекси вірус-антитіло та інактивувати вірус. При цьому можливі й негативні наслідки - у фагосомах за низьких значень рН комплекс Аг-Ат дисоціюється, а живий вірус може проникати в цитоплазму і там репродукуватися.

Певну роль на ранніх етапах вірусної інфекції відіграють $\gamma\delta$ -клітини, як кілери і продуценти ряду цитокінів, та CD5B1-лімфоцити, як продуценти природних антитіл.

Формування адаптивної імунної відповіді. У разі неспроможності неспецифічних факторів резистентності нейтралізувати віруси інфекційний процес прогресує, при цьому формується специфічна

імунна відповідь, основними компонентами якої є специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити та специфічні антитіла.

Найважливішими вірусними антигенами, які індукують ефективну імунну відповідь, є капсидні білки безоболонкових вірусів і глікопротеїни вірусних оболонок. Усі вірусні антигени - Т-залежні. В одних випадках АПК (макрофаги, дендритні клітини) презентують вірусні антигени, зв'язані з антигенами МНС класу I, CD8 Т-лімфоцитам, із яких утворюються специфічні Т-кілери, в інших - вірусні антигени, зв'язані з антигенами МНС класу II - CD4 Т-хелперами (Тх2), які індукують синтез антитіл до вірусних антигенів - спочатку IgM, а потім IgG.

В адаптивному противірусному імунітеті важливу роль відіграють клітинні фактори, насамперед, Т-лімфоцити. У разі наявності дефектів Т-системи макроорганізм стає дуже чутливим до вірусних інфекцій і перебіг їх відбувається дуже тяжко. Ранніми специфічними факторами захисту проти вірусів є $\gamma\delta$ Т-лімфоцити з кілерною активністю та CD5B-лімфоцити, які можуть секретувати ранні специфічні антитіла.

У процесі формування специфічної противірусної імунної відповіді першими (вже через дві доби після інфікування) з'являються клітинні фактори - цитотоксичні Т-лімфоцити з фенотипом CD8, які розпізнають модифіковані вірусами антигени клітинної мембрани через антигени МНС класу I та лізують інфіковані вірусами клітини. Слід відзначити роль Т-хелперів, які індукують диференціювання і проліферацію цитотоксичних CD8 Т-лімфоцитів, а під час деяких інфекцій, зокрема кору, індукують утворення цитотоксичних клітин з фенотипом CD4, продукування антитіл В-лімфоцитами, мобілізують та залучають у процес моноцити і макрофаги. Певну роль у противірусному захисті відіграє антитілозалежна цитотоксичність НК через рецептор CD16. Літичний ефект переважно здійснюється внаслідок продукування перфोरину.

Специфічні імуноглобуліни виявляють захисну функцію по-різному. Найефективнішими є антитіла до вірусних глікопротеїнів. Одна з найважливіших функцій антитіл - нейтралізація вірусних частинок. Цю функцію в секретах одночасно з вірусними інгібіторами виконують ізоанти IgA, IgG2, які після приєднання до вірусів змінюють просторову організацію антигенів вірусу і позбавляють їх можливості долати мембранний бар'єр та послаблюють зв'язок вірусів зі слизовими оболонками, що сприяє швидкій евакуації патогенів. Нейтралізацію віріонів у міжклітинному просторі переважно здійснюють IgG, а в крові - IgM. Приєднання до вірусних частинок антитіл класу IgG1, IgG3, здатних зв'язуватися з FcR ефекторних клітин, зумовлює одночасно з нейтралізацією вірусів прискорення фагоцитозу та розщеплення патогенів. Приєднання антитіл до вірусних частинок змінює

просторову структуру капсиду або поверхневих глікопротеїнів у процесі формування комплексу Ag-At, що перешкоджає вірусам взаємодіяти з клітинними рецепторами або блокує звільнення вірусного геному після проникнення нуклеокапсиду в цитоплазму. Така взаємодія антитіл з вірусами відбувається в разі відсутності в структурі вірусів компонентів, здатних фіксувати комплемент, та за відсутності або дефектів комплементу.

Важлива роль імуноглобулінів класів G і M у противірусному захисті зумовлюється здатністю цих антитіл опсонізувати віріони або інфіковані клітини, формувати імунні комплекси і таким чином сприяти їх поглинанню фагоцитарними клітинами, фіксувати комплемент у процесі утворення комплексу антиген - антитіло та індукувати активацію комплементу, що сприяє активному їх поглинанню фагоцитарними клітинами і знешкодженню бактерицидними факторами й активованими компонентами комплементу. В умовах наявності імунної пам'яті ефективним специфічним захисним фактором слизових є секреторні IgA-антитіла.

Тривалість активного противірусного імунітету становить від кількох місяців до кількох років, а то й довічно (вірус кору, поліомієліту). Пасивний імунітет зберігається впродовж кількох тижнів.

Імунодефіцити, зумовлені вірусами. У разі інфікування вірусами імунокомпетентних клітин індукується порушення їх функціональної активності, внаслідок чого можуть виникати імунодефіцитні стани. Найхарактерніші з них наведені нижче.

Руйнування Т-хелперів вірусом ВІЛ та вірусом лімфоцитарного хориомеїнігиту (родини аденовірусів) призводить до значного зниження кількості CD4 Т-хелперів, внаслідок чого спостерігається різке зниження активності цитотоксичних CD8Т-лімфоцитів.

Деякі віруси (віруси Денге, грипу, герпесу простого, кору, поліомієліту) здатні інфікувати імунокомпетентні клітини та змінювати їхню активність, унаслідок чого порушується кооперація Т- і В-лімфоцитів, що призводить до гальмування певних ланок формування імунної відповіді.

У деяких випадках антитіла на віріонах (вірус Денге) можуть сприяти їх проникненню в клітини внаслідок зв'язування Fc-фрагментом з Fc-рецептором клітини. Окремі віруси індукують виділення інфікованими клітинами розчинних факторів, здатних інактивувати антитіла. Так, ВІЛ індукує виділення інфікованими лімфоцитами білка gp120, що блокує вірусспецифічні антитіла.

Інфіковані вірусом клітини можуть продукувати фактори, які пригнічують активність CD4 Т-лімфоцитів. Наприклад, вірус Епштейн-Барр виділяє ІЛ-10-подібну речовину, а цитомегаловірус прискорює синтез ІЛ-10, що зумовлює пригнічення активності Тх1-клітин. Багато вірусів (вірус Денге, вірус кліщового енцефаліту) неспецифічно активують супресорні клітини, отже, гальмують формування специфічної

імунної відповіді. Віруси грипу, кору, аденовіруси та інші здатні індукувати апоптоз деяких популяцій Т-хелперів, що спричинює дисбаланс Тх1 і Тх2.

Механізми стійкості вірусів до захисних факторів організму.

В процесі еволюційного розвитку віруси виробили механізми, що захищають їх від дії факторів природної і специфічної резистентності організму. Один із них - інтеграція вірусного геному в геном клітини. При цьому відбуваються невеликі зміни геному клітин та експресується незначна кількість вірусних антигенів, чим і зумовлюється уникнення імунного нагляду. В інших випадках віруси можуть зберігатися тривалий час у певних анатомічних місцях без видимих ознак їх наявності, але після дії несприятливих факторів вони можуть швидко розмножуватися і спричинювати певні ушкодження (наявність вірусу герпесу простого в трійчастому нерві). Фактором захисту вірусів від захисних механізмів організму є здатність деяких вірусів (параміксовірусів, герпесвірусів, ВІА) переходити з клітини в клітину без видимої вірусемії; при цьому нерідко спостерігається злиття клітин та утворення гігантських багатоядерних клітин. Деякі віруси, особливо ретровіруси, ВІА, віруси ящуру, грипу та інші, часто змінюють свій антигенний спектр і раніше утворені антитіла не здатні розпізнавати віріони зі зміненими антигенами. Виділяють поступову (антигенний дрейф) і різку (антигенний шифт) зміну антигенів.

Деякі клітини організму (нейрони, клітини кришталика та ін.) не експресують антигени МНС класу I і фактично не розпізнаються клітинами імунної системи. У нормі ці клітини ізольовані і в разі порушення їх ізоляції у них можуть активно розмножуватися віруси.

Багато вірусів під час інфікування клітин виділяють ряд інгібіторів окремих ланок імунної відповіді. Так, поксвіруси виділяють фактори, що блокують активність ІФНів і ФНП- α , а вірус віспи індукує синтез інгібітора С4 компонента комплементу, який здатний блокувати класичний шлях активації комплементу. У процесі репродукції вірусу гепатиту В синтезуються поверхневі антигени (HBsAg), які завдяки зв'язуванню специфічних антитіл сприяють утворенню щита, що захищає віріони від дії противірусних факторів.

Окремі віруси містять гени, що кодують білки, подібні до цитокінових рецепторів або до самих цитокінів і порушують зумовлену цитокінами захисну дію. Деякі віруси продукують короткі відрізки РНК, що конкурують за протеїназу і таким чином пригнічують активність цього ферменту - фактора прояву активності ІФНу.

Нещодавно виділені збудники повільних вірусних інфекцій нервової системи (губчастого енцефаліту, Куру, Крейцфельдта-Якоба, скрепі) - пріони, тобто інфекційні білкові молекули. Будь-яких захисних факторів і реакцій при цих захворюваннях не виявлено.

15.3. ІМУНІТЕТ ДО ГРИБІВ

Природні фактори захисту. Мікози здебільшого є опортуністичними захворюваннями, оскільки виникають переважно через певні вади імунної системи (тяжкі імунodefіцити, СНІД, аплазія тимуса тощо). Першою та надзвичайно важливою і нерідко основною ланкою захисту макроорганізму від мікозів є природні фактори захисту. Особливе значення серед гуморальних факторів у природному захисті проти грибів має система комплементу. Про важливу роль системи комплементу в антимікозному імунітеті свідчать дані значного зниження захисних реакцій, що призводить до тяжкого перебігу захворювання, навіть до летальних наслідків, після інфікування кандидами експериментальних тварин з дефектами комплементу. Ряд компонентів клітинної стінки грибів здатні активувати комплемент альтернативним шляхом, манани клітинної стінки активують комплемент класичним шляхом без участі специфічних антитіл, що має велике значення на перших етапах взаємодії грибів з макроорганізмом за відсутності специфічних антитіл. Показано, що опсонізація *C. albicans* (найбільш патогенного штаму) може здійснюватися лише за наявності іС3b та С3d, рецептори до яких є у макрофагі, ПМЯЛ і НК.

Значну роль у природному захисті проти грибів відіграють клітинні фактори - фагоцити, НК, $\gamma\delta$ T-лімфоцити, В1-лімфоцити, еозинофіли, епітеліальні та ендотеліальні клітини. Захоплення фагоцитами грибів ускладнюється великими розмірами патогенів, при цьому в поглинанні грибів беруть участь кілька фагоцитів. Клітини *Candida* можуть безпосередньо адгезуватися до макрофагів лише через манозозв'язувальний рецептор за участю іонів Ca^{2+} , а до нейтрофілів - лише через опсоніни - через рецептор до Fc-фрагмента імуноглобулінів або через CR1- і CR3-рецептори. Експресія цих рецепторів підвищується за дії ІЛ-15 та ІЛ-4 і знижується після викиду активних речовин фагоцитами. Важливою фунгіцидною дією фагоцитарних клітин є кисневозалежна активність, яка зумовлена пероксидазою. Дефіцит мієлопероксидази є одним з основних факторів, що спричинює виникнення кандидозу. Важливу роль у фунгіцидному ефекті фагоцитів відіграє індукцибельна синтетаза іNOS та оксид нітрогену (II) NO_2 . Некисневі фактори цитоцидності (дефензини, лізоцим, лактоферин, гранзими, перфорини) беруть активну участь у знешкодженні грибів. Певну регуляторну роль відіграють цитокіни -ГМ-КСФ, ІЛ-15, ІФН- γ , які підвищують кисневозалежну, а ФНП- α та ІФН- γ -азотзалежну цитоцидність.

НК здатні розпізнавати інфіковані грибами клітини і лізувати їх. При цьому в процесі взаємодії з грибами вони активуються і продукують регульовальні цитокіни - ІЛ-2, ІФН- γ , ФНП- α .

У захисних реакціях при мікозах велике значення мають епітеліальні та ендотеліальні клітини. Так, епітеліальні клітини слизових поряд з такими захисними функціями, як механічна перешкода, пос-

тійне виділення слизу і забезпечення його руху, ще продукують дефензини, які ефективно руйнують гриби. Ендотеліальні клітини за допомогою ендотеліальної NO-синтетази виробляють з L-аргінину оксид нітрогену (II) NO, який бере активну участь у деградації патогену. Нерідко у місці локалізації грибів унаслідок виділюваних ними протеаз можуть відбуватися тромбоз кровоносних судин та формування епітеліоїдних грануломатозних реакцій з метою ізоляції патогену.

Усі ці фактори активуються і взаємодіють у процесі формування та функціонування доімунного запалення. Якщо природні фактори стійкості не здатні знешкодити патоген, інфекційний процес продовжує розвиватися і формується специфічна імунна відповідь (хоч і не завжди ефективна), що має свої особливості.

Адаптивний імунітет. Поверхневі антигенні структури деяких грибів мають низьку імуногенність, внаслідок чого антитіла утворюються в низьких титрах, що зумовлює низьку напруженість гуморальної імунної відповіді. Нерідко в таких випадках основну роль у специфічній імунній відповіді відіграють клітинні фактори. Під час мікозів можуть утворюватися антитіла всіх чотирьох класів - M, G, A, E. Першими з'являються IgM і зростаючі або високі титри IgM свідчать про активний характер інфекції. Після приєднання до клітин грибів вони можуть гальмувати їхню адгезію на клітинах макроорганізму. Антитіла класу G переважно виявляються під час інфекції і мають значення як опсоніни (особливо IgG2a) і як активатори комплементу класичним шляхом. Антитіла класу IgA виявляють за всіх форм кандидозу і вони відіграють, особливо секреторні IgA, важливу роль у захисних реакціях - перешкоджають адгезії грибів до епітеліальних клітин слизових оболонок та зв'язують гриби і таким чином сприяють швидкій їх евакуації.

Найефективнішими специфічними захисними факторами при мікозах є клітинні. Велике значення у захисті макроорганізму при мікозах, зокрема при кандидозах, мають T_H1, що продукують ІФН- γ який стимулює поглинальну і фунгіцидну активність фагоцитів, сприяє ефективній презентації антигенів грибів після їх переробки макрофагами імунокомпетентним клітинам. Водночас при активації T_H2 гальмується активність T_H1, що призводить до пригнічення поглинальної та фунгіцидної дії фагоцитів. Нерідко при цьому спостерігається значна стимуляція синтезу антитіл і це часто пов'язано з погіршенням стану дослідних тварин.

Певну роль в антимікозному захисті відіграють CD8T-лімфоцити. Вони здатні розпізнавати і руйнувати фагоцити з поглиненими грибами, а також безпосередньо самі гриби. Крім того, вони продукують ІФН- γ та ІЛ-2, які стимулюють T_H1, НК, фагоцити і пригнічують T_H2. Окрема популяція T-лімфоцитів, яка несе $\gamma\delta$ -рецептори і здебільшого наявна на першій лінії захисту макроорганізму - в тканині шкіри і

слизових оболонках, у тому числі в стінках кишок, тісно пов'язана з елімінацією грибів та одужанням від інфекції.

Вона активно перешкоджає проникненню і розмноженню грибів унаслідок продукування ІНФ- γ , стимуляції фагоцитів, індукування реакції ГСТ та кілерного ефекту. У разі стимуляції супресорних механізмів може виникати анергія - відсутність або слабка ефективність імунної відповіді. При більшості вісцеральних і шкірно-слизових мікозів спостерігається пригнічення клітинного імунітету. Це підтверджується фактами високої частоти мікозів за природжених вад Т-клітин, стимуляції або супресії мікозів під час модуляції Т-клітинної ланки імунної відповіді. Свої особливості у формуванні імунної відповіді мають представники так званої групи опортуністичних мікозів, які індукуються умовно-патогенними грибами при імунодефіцитах, дефектах тканин, органів, або в разі тривалого застосування антибіотиків. Більшість опортуністичних мікозів супроводжується продукуванням IgG та IgE і алергізацією організму.

Значна кількість мікозів характеризується алергізацією макроорганізму. Глибокі мікози і дерматомікози супроводжуються реакцією ГСТ на антигени грибів. Крім того, ураження грибами слизових оболонок дихальних і сечостатевого шляхів зумовлюють виникнення реакцій гіперчутливості негайного типу. Винятком є збудник криптококозу, за якого алергічні реакції виникають дуже рідко. Виникнення гіперчутливості переважно супроводжується формуванням захисних реакцій - повторні захворювання в алергізованому організмі здебільшого мають легкий перебіг. У деяких випадках при легеновому аспергільозі спостерігається різке зростання продукування IgE.

Слід зазначити, що багато представників класу грибів використовують у різних біотехнологічних виробництвах, і в працівників цієї сфери нерідко виникають алергічні захворювання, особливо дихальних систем.

Інфекції, зумовлені грибами, часто супроводжуються зміною імунореактивності організму, що може бути причиною діагностичних помилок унаслідок відсутності шкірних реакцій сповільненого типу або клітинних реакцій *in vitro* під час проведення діагностичних проб (туберкулінової та інших) та сприяти загрозливому розвитку вторинних інфекцій.

Захисні фактори грибів. У процесі еволюції у збудників інфекцій, зумовлених грибами, сформувалася система захисту від дії захисних сил макроорганізму. Ця система включає широкую мінливість антигенної структури, зміну фаз росту, існування за різних температур і кислотності. Гриби здатні синтезувати ряд протеїназ, які можуть розщеплювати імуноглобуліни, фактори комплементу та інші захисні фактори. Наприклад, *S. albicans* має фермент каталазу, яка нейтралізує дію пероксиду гідрогену. Кокцидії, гістоплазмоїди та деякі інші гриби

мають спільні антигенні структури, що зумовлює перехресні реакції з комплементзв'язувальними антитілами класів G та M, а також під час постановки шкірно-алергічних проб. Для діагностики мікозних захворювань використовують реакції зв'язування комплементу, непрямой аглютинації, імунодифузії та шкірно-алергічні реакції. Специфічна профілактика більшості мікозів відсутня, за винятком кандидозів, для профілактики яких інколи застосовують убиті вакцини, зокрема аутовакцини.

15.4. ІМУНІТЕТ ДО НАЙПРОСТІШИХ

До збудників протозойних захворювань людини і тварин належать найдрібніші живі істоти царства еукаріотів, які значно різняться між собою за розмірами, антигенною структурою, способами проникнення в макроорганізм, місцями і формами паразитування.

Найпростіші набагато складніші від бактерій за своєю будовою (більшість має щільну еластичну мембрану - петикули, а інколи і мінеральний скелет) та антигенним складом. Значна частина найпростіших в організмі проходить кілька стадій розвитку, які різняться своєю антигенною будовою, можуть розвиватися в організмі у різних місцях - на слизових оболонках і шкірі (амеби, балантидії, лямблії, трихомонади, лейшманії), внутрішньоклітинно (лейшманії, трипаносоми, плазмодії, токсоплазми, кокцидії), в міжклітинному просторі (балантидії, токсоплазми, амеби), у крові (плазмодії, трипаносоми, амеби) та в кишках, жовчному міхурі, печінці, спинному і головному мозку, м'язах, міокарді. Для певних збудників характерна постійна мінливість поверхневих антигенів. Крім того, продукти життєдіяльності найпростіших мають імуносупресивні властивості. При деяких інфекціях в організмі з'являється велика кількість нових антигенів найпростіших і змінених структур власних клітин унаслідок агресії збудників. Так, під час малярії в організмі з'являється понад тисячу різних нових антигенів. Все це зумовлює формування малоефективної імунної відповіді.

Найпростіші проникають в організм найчастіше через укуси комах, клопів та аліментарним шляхом. Для внутрішньоклітинного проникнення вони використовують різноманітні рецептори. Так, лейшманії проникають у макрофаги за допомогою рецептора до C1q-компонента комплементу, а також за допомогою манозно-фукозного рецептора, збудник малярії проникає в еритроцити завдяки спеціальній органелі - ронтрії та через специфічний на еритроцитах рецептор - антиген Дафі.

Чутливість окремих особин до протозойних захворювань контролюється певними генами імунної відповіді.

Існують спостереження про наявність до деяких найпростіших природженої стійкості організму. Так, більшість дорослих людей стійкі до балантидіозу. Виявлено індивідуальну несприйнятливості окре-

мих осіб до патогенних амеб, яка в деяких випадках спричинюється будовою і функціонуванням стінки кишок. Природна резистентність місцевих жителів Африки до збудників малярії зумовлена двома факторами - відсутністю в еритроцитах ізоантигену Дафі або наявністю серпоподібної форми еритроцитів.

Неспецифічні фактори захисту першими стикаються з найпростішими і переважно знешкоджують патогени. Однак за наявності певних вад системи захисту організму, значної патогенності збудника або здатності його обминати відповідні ланки захисної системи найпростіші здатні закріплюватися на слизових оболонках або проникати у внутрішнє середовище організму й колонізувати деякі тканини, органи, клітини.

Характер і особливості індукування та формування адаптивної імунної відповіді для більшості протозойних захворювань ще мало вивчені. Існує багато спостережень про відсутність формування адаптивної імунної відповіді або дуже низький її рівень при деяких протозойних захворюваннях (лямбліоз, амебіоз, трихомоноз), про що свідчить часте виникнення повторних захворювань. Відомо, що деякі найпростіші зумовляють становлення гуморального та клітинного імунітету, але його роль у захисних реакціях організму неоднакова і здебільшого малоєфективна. Це спричинюється низкою факторів - особливістю антигенного складу, фізіологічними особливостями паразитів, стадіями розвитку та існування, місцями паразитування тощо.

Вид специфічної імунної відповіді залежить від антигенної будови найпростішого, стадій існування та місцезнаходження його. Гуморальна імунна відповідь формується майже за всіх форм паразитування протозойних збудників, але найефективніше вона виявляється в разі перебування паразитів у крові (малярія, трипаносомоз), у міжклітинному просторі певних тканин та органів (лейшманіоз). Внутрішньоклітинна форма існування паразитів сприяє формуванню клітинної імунної відповіді (токсоплазмоз, лейшманіоз). При існуванні на поверхні слизових оболонок (лямбліоз, трихомоноз, амебіоз, балантидіоз) специфічна імунна відповідь формується дуже слабо або й зовсім не виявляється.

Специфічна гуморальна імунна відповідь для кожного збудника формується зі своїми особливостями залежно від антигенної будови збудника, форми існування на певній стадії, здатності до антигенної мімікрії тощо. Так, при токсоплазмозі інтенсивно виробляються антитіла класів G та M, які мають певні захисні функції. При лейшманіозі також продукуються специфічні IgM та IgG, але вони не перешкоджають розмноженню лейшманій і не впливають на розвиток хвороби. Це зумовлено переважно внутрішньоклітинним (внутрішньофагоцитарним і внутрішньоендотеліальним) розвитком лейшманій. Слід зазначити, що лейшманії мають спільні антигени з мікобактеріями і трипаносомами, що ускладнює серологічне їх диференціювання.

Важливим є процес формування специфічної стійкості до плазмодіїв. При малярії утворюються специфічні антитіла, але у зв'язку зі зміною стадій розвитку паразита в кожному випадку утворені раніше антитіла до попередніх стадій розвитку плазмодіїв малоєфективні до наступних стадій і лише після утворення антитіл до всіх стадій розвитку плазмодіїв формується протективний захист. Тому ефективний протективний імунітет під час малярії формується лише у людей, які тривалий час проживають у цій місцевості, після кількох реінфекцій. При малярії IgG позбавляють здатності активних форм плазмодіїв проникати в еритроцити та сприяють розпізнаванню і фагоцитозу спорозоїтів, вільних мерозоїтів, інвазованих еритроцитів. Масове руйнування еритроцитів і поява великої кількості змінених власних еритроцитарних антигенних структур при малярії сприяє утворенню великої кількості аутоантитіл.

Для більшості протозойних захворювань вирішальну роль у захисних реакціях організму відіграють клітинні фактори імунної відповіді. Специфічна імунна відповідь при протозойних захворюваннях характеризується сенсibiliзацією організму, що зумовлює формування алергічних реакцій, та появою активованих клітин імунної системи, продукуванням ними БАР з різною активністю. Основними ефекторними клітинами імунної відповіді є цитотоксичні Т-лімфоцити - CD8 і CD4 - та клітини з АЗКЦ як результат специфічної імунної гуморальної відповіді. У здійсненні ефекторних реакцій важливу роль відіграють цитокіни, які виділяються Т-хелперами, цитотоксичними Т-лімфоцитами, макрофагами та іншими клітинами під час їхньої активації і здатні самі здійснювати клітинні ефекти (ФНП- α і β) або брати активну участь у регуляції (ІФНи, інтерлейкіни 1, 2, 12, КСФ та ін.).

Про важливу роль клітинної ланки у захисті проти більшості протозойних захворювань свідчать дані про здатність Т-клітин від імунних тварин захищати здорові тварини від збудників ряду протозойних захворювань (трипаносоми, плазмодії), а також дані про нездатність мишей з дефектами Т-клітинної ланки протистояти деяким непатогенним видам трипаносом і плазмодіїв, які у нормальних мишей не спричиняють інфекцій з летальними наслідками.

Роль окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів у захисних реакціях різна і залежить від багатьох факторів - виду паразита, місцезнаходження, стадії його розвитку. Так, малярійний плазмодій паразитує в еритроцитах і в клітинах печінки. Еритроцити і гепатоцити різняться за експресією антигенів МНС - еритроцити експресують антигени МНС класу II, а гепатоцити - класу I. У свою чергу, CD4 розпізнають лише антигени МНС класу II, а CD8 - класу I. Отже, при взаємодії з інфікованими еритроцитами тільки CD4, а при взаємодії з інфікованими гепатоцитами тільки CD8 будуть активуватися і продукувати ІФН- γ .

Останній інгібує розмноження паразитів і руйнує інфіковані гепатоцити.

Хронічні протозойні захворювання часто супроводжуються імуносупресією зі значним зниженням продукування ІФН- γ .

Участь у захисних реакціях T α 1 або T α 2 зумовлюється антигенною структурою збудників та їх місцезнаходженням. Так, після ураження гепатоцитів плазмодіями активується T α 1, внаслідок чого зменшується кількість паразитів завдяки виділенню ІФН- γ . Введення антитіл до ІФН- γ стійким проти малярії мишам спричинює виникнення захворювання після їх інфікування плазмодіями. Водночас T α 2 індують утворення антитіл, беруть активну участь у руйнуванні інфікованих плазмодіями еритроцитів у селезінці за механізмом АЗКЦ.

Роль окремих цитокінів у протипротозойному захисті може бути позитивною і негативною. Так, ІФН- γ і ФНП- α активують внутрішньоклітинну мікробіцидність фагоцитів, тому відбувається швидке їх знищення (лейшманії, трипаносоми, токсоплазми, деякі стадії плазмодіїв). ІЛ-12 стимулює проліферацію T α 1 основного продуцента ІФН- γ і, як наслідок, патоген знешкоджується. ІФН- γ та ІЛ-1, які секретуються макрофагами, підвищують стійкість гепатоцитів до малярійного паразита. Слід зазначити, що ІЛ-4, ІЛ-10, ТФР- β гальмують активацію макрофагів, нейтралізують активувальну дію ІФН- γ , знижують проліферацію T α 1, сприяють виживанню патогену і ускладненню перебігу інфекційного процесу. Після введення ІЛ-3 інфікованим лейшманіями мишам спостерігається загострення і розширення процесу.

У перехворілих на деякі протозойні захворювання (трипаносомоз, кокцидіоз) переважно формується нестерильний малонапружений імунітет. Стійкий імунітет (здебільшого не стерильний) виникає лише після лейшманіозу та малярії у місцевих жителів. При лейшманіозі протективний імунітет зумовлюється в основному клітинними факторами, оскільки введення специфічних антитіл від інфікованих лейшманіями тваринам не захищає їх, а перенесення Т-лімфоцитів від імунних тварин, навпаки, їх захищає. Під час малярії протективний імунітет спричинюється гуморальними й клітинними факторами і є суворо типовим та штамоспецифічним.

Механізм уникнення дії захисних сил організму. В процесі еволюційного розвитку у паразитів сформувалася система уникнення дії захисних сил макроорганізму. Одним із основних факторів захисту від специфічних антитіл є здатність найпростіших існувати всередині макрофагів завдяки наявності систем захисту від дії цитотоксичних систем фагоцитів. Так, лейшманії в макрофагах оточені електронно-щільним матеріалом, який захищає від дії цитотоксичних факторів. Вони також здатні проникати в клітини через рецептор до СRI, тобто уникати дихального вибуху, зменшувати експресію антигенів МНС класу II на поверхні макрофагів, отже, гальмувати здатність макро-

фагів активувати Тх2. Лейшманій, локалізованих усередині фагоцитів, від дії метаболітів кисню захищають фосфогліканова оболонка, яка є пасткою для метаболітів кисню, та супероксиддисмутаза і глікопротеїн фосфогліканової оболонки Grb4, які розміщені на поверхні патогенів і нейтралізують кисневі метаболіти. Токсоплазми здатні зумовлювати модифікацію фагосом і таким чином пригнічувати злиття їх з лізосомами, а патогенні трипаносоми звільняються з фагосом у цитоплазму ще до злиття їх з лізосомами. При малярії в макрофагах накопичується пігмент гемозоїн - продукт розщеплення гемоглобіну, який може пригнічувати функціональну активність фагоцитів. Слід зазначити, що ІФН- γ , ФНП- α та інші цитокіни здатні активувати синтез макрофагами цитоцидних факторів, які знешкоджують внутрішньоклітинні патогени.

Деякі найпростіші (плазмодії, лейшманії, трипаносоми) вивільнюються у навколишнє середовище антигени, які можуть блокувати специфічні антитіла і не допускати їх до патогенів. При лейшманіозах спостерігається пригнічення активності Т-лімфоцитів, унаслідок чого вони не здатні під час активації специфічними антигенами продукувати ІЛ-2 та ІФН- γ . У них знижені продукування ІЛ-2 та експресія антигенів МНС II, тоді як секреція простагландинів (супресорні фактори) підвищена. При малярії і трипаносомозах спостерігається гальмування секреції ІЛ-2 Тх1.

Важливим фактором маскування найпростіших є часта зміна поверхневих антигенних структур, що зумовлюється існуванням різних стадій дозрівання. Це характерно для трипаносом і збудників малярії. Тому наявність при цих захворюваннях повторних нападів спостерігається аж до повного вироблення специфічної імунної відповіді до всіх стадій розвитку паразита.

Окремі представники найпростіших здатні захищатися від комплементозалежного лізису різними факторами. Так, деякі види лейшманій на своїй поверхні мають ліпофосфогліканові структури, які активують комплемент, але в процесі активації його ці структури вивільнюються з клітин і патогени уникають лізису. Ряд трипаносом мають на своїй поверхні глікопротеїн, здатний прискорювати дисоціацію С3-конвертази і протидіяти активації комплементу.

Модифікація найпростішими імунної відповіді. Багато інфекцій, спричинених найпростішими, супроводжуються модифікацією імунної відповіді з супресією різних її ланок. Так, при трипаносомозах рівень ефективності гуморальної і клітинної імунної відповіді становить 5-10 % норми; при цьому спостерігається висока активність супресорів. Збудники лейшманіозів пригнічують тимуснезалежну гуморальну імунну відповідь на будь-які антигени, а збудники малярії, вісцерального лейшманіозу, трипаносомозу здатні поліклонально активувати В-клітини. При цьому можуть масово продукуватися неспе-

цифічні імуноглобуліни, особливо IgE, які можуть зв'язувати відповідні рецептори, блокувати їх і перешкоджати приєднанню специфічних антитіл, що призводить до гальмування ряду специфічних реакцій та формування алергічних реакцій.

Індукування вторинних імунодефіцитів під час деяких протозойних інфекцій може різко підвищувати тяжкість і летальність бактеріальних, вірусних чи інших інфекцій. Однією з причин такого стану є виділення багатьма паразитами імуносупресорних речовин, які можуть гальмувати активність регуляторних та ефекторних клітин і одночасно активувати супресорні клітини, що пригнічує імунні реакції як на антигени найпростіших, так і на будь-які інші антигени. Так, вірус Епштейн-Барр у 90 % людей зумовлює доброякісний перебіг інфекційного мононуклеозу, а на фоні інфікування плазмодіями цей вірус переважно стимулює розвиток лімфоми Беркіта. При імуносупресіях, спричинених протозойними інфекціями, відбувається значне зниження ефективності вакцинації, особливо у дітей. Так, низький рівень поствакцинального імунітету спостерігається у дорослих і дітей, які хворіли на малярію або трипаносомоз, а після виліковування формується нормальна імунна відповідь на вакцинацію.

Слід зазначити, що антигенна мінливість багатьох найпростіших, що паразитують упродовж їхнього існування, наявність окремих стадій розвитку з набором специфічних для них антигенів та превалювання клітинних механізмів імунної відповіді ускладнює створення ефективних вакцин проти збудників протозойних захворювань.

15.5. АНТИГЕЛЬМІНТНИЙ ІМУНІТЕТ

Роль факторів природної резистентності при гельмінтозах.

Способи проникнення, міграція та місця існування гельмінтів в організмі неоднакові. Значна частина їх проникає аліментарним шляхом (яйцями) - збудники аскаридозу, трихуриозу, після укусів комах - збудники філяріатозу, онхоцеркозу, крізь шкіру - збудники анкілостомозу, церкарії шистосом та ін. Вони певний час можуть існувати в крові, кишках, легенях, лімфатичній системі, підшкірній тканині, м'язах, нервовій системі. Гельмінтози переважно виникають в осіб із певними вадами імунної системи, в разі неповноцінного харчування та наявності хронічних захворювань. Деякі особини мають природжену резистентність організму до інвазії гельмінтами. Вона виявляється у швидкій інкапсуляції та руйнуванні личинок після їх проникнення і може бути зумовлена особливістю будови й функціонування слизових покривів і шкіри, наявністю активних протигельмінтних неспецифічних факторів у крові й тканинах, певними фізіологічними особливостями організму.

Для гельмінтів характерна наявність стійкості до природних і специфічних факторів захисту. Ця стійкість характеризується значними розмірами патогенів, наявністю покривів, великої кількості антиге-

нів, стадійністю розвитку, здатністю змінювати свій антигенний склад упродовж свого життя і включати до складу своєї поверхні антигени хазяїна або подібні до них речовини, наявністю спільних антигенів, особливими властивостями деяких антигенів гельмінтів тощо. Важливу роль у захисних реакціях проти гельмінтів відіграють слизові оболонки. Келихоподібні епітеліальні клітини постійно виділяють слиз, який містить низку глікопротеїдів і цитотоксичних речовин. Клітини імунної системи, що містяться в субепітеліальній ділянці слизових, постійно виділяють фактори захисту - цитокіни, компоненти комплементу та неспецифічні антитіла, здатні блокувати рецептори паразита, що відповідають за прикріплення гельмінтів. На поверхню слизових оболонок постійно мігрують макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, мастоцити, кількість яких різко зростає при гельмінтозах. Ці клітини беруть участь у знешкодженні паразитів. Дія цих факторів та постійний рух слизу сприяє швидкій евакуації гельмінтів. У перші чотири години від ефективності дії цих факторів залежить подальший розвиток інвазійного процесу - чи патоген буде знешкоджено, чи він успішно переборе природні захисні сили і ко-лонізує макроорганізм, що призведе до виникнення патологічного процесу.

Фагоцити поглинають невеликі об'єкти і знешкоджують їх. У разі проникнення великих гельмінтів фагоцити можуть включатися в груповий фагоцитоз або здійснювати позаклітинний фагоцитоз. Активовані макрофаги беруть активну участь у руйнуванні трихінеї, шистосом, філярій. Значна роль макрофагів у знешкодженні гельмінтів зумовлюється як поглинальною активністю, так і здатністю продукувати ФНП, синтез якого індукується певними антигенами гельмінтів, а також ІФН- γ , що синтезується НК, та лімфоцитами. Крім прямої дії на гельмінти ФНП стимулює макрофаги, еозинофіли, тромбоцити для їх знешкодження. Про важливу роль макрофагів, що містяться в підшкірному шарі, свідчать дані про значне підсилення сприйнятливості мишей до шистосом у разі експериментального видалення макрофагів, ПМЯЛ та еозинофілів зі шкіри. ПМЯЛ беруть активну участь у знешкодженні гельмінтів у місцях їх проникнення та існування внаслідок виділення в навколишнє середовище кисневозалежних та кисневонезалежних факторів, а під час їх руйнування - комплексу цитотоксичних речовин із внутрішньоклітинних гранул лейкоцитів. Крім того, вони можуть ефективно брати участь в антитілозалежних цитотоксичних реакціях, особливо для знешкодження шистосом і трихінеї. Еозинофіли порівняно з макрофагами й нейтрофілами мають значно меншу поглинальну активність, але вони здатні швидко дегранулюватися під час контакту з паразитами (особливо за наявності ФНП- α , ГМ-КСФ) і виділяти значну кількість цитотоксичних речовин, у тому числі головного основного білка еозинофілів - високоефективно-

го цитоцидного фактора і відіграють важливу роль у знешкодженні багатьох гельмінтів, передусім шистосом і трихінеї.

Деякі поверхневі структури паразитів здатні активувати комплемент за альтернативним шляхом з утворенням лізуючого комплексу, опсонинів і хемотаксичних факторів. Останні подають сигнали фагоцитам та іншим клітинам імунної системи для їх міграції у місця появи патогенів.

За певних вад природних захисних факторів або за здатності гельмінтів обходити їх на місці проникнення патогенів виникає запальний процес і формується специфічна імунна відповідь.

Формування адаптивної імунної відповіді. Гельмінти можуть індукувати гуморальну і клітинну специфічну імунну відповідь залежно від запуску диференціювання T_H0 в T_H1 або T_H2 . Вибір запуску диференціювання і проліферації T_H1 або T_H2 та запуску відповідних реакцій залежить від антигенної будови гельмінта, його здатності індукувати синтез тих чи інших цитокінів та його місцезнаходження, а також від генотипу хазяїна, активності його антигенпрезентувальних клітин і коstimулювальних молекул у місці взаємодії антигену з T_H0 -клітинами. Так, гельмінти, які певний час знаходяться в крові, в міжклітинному просторі або на слизових оболонках, індукують переважно гуморальну імунну відповідь, тоді як гельмінти, для яких характерне внутрішньоклітинне або ізольоване міжклітинне існування, індукують клітинні фактори захисту. Однак здебільшого найефективнішою є спільна дія гуморальних і клітинних специфічних факторів захисту. Про важливу роль Т-клітин у звільненні організму від деяких гельмінтів свідчить ряд експериментальних даних. Наприклад, щури з дефектом Т-клітин не звільняються від нематод упродовж тривалого часу, тоді як нормально розвинені щури звільняються від них у перші 13 діб.

Однією з особливостей гельмінтів є їхня здатність ініціювати імунну відповідь за гуморальним типом - запускати диференціювання T_H0 в T_H2 . Активовані T_H2 продукують ряд цитокінів, які беруть участь у формуванні та реалізації багатьох

ланок захисних реакцій організму. Слід зазначити, що при різних гельмінтозах спостерігається неоднакова роль T_H2 у формуванні захисних реакцій, що зумовлено різними біологічними властивостями

їх активностями антигенів паразитів. Так, за наявності великої кількості T_H2 при шистосоматозах та ехінококозі спостерігається тяжкий перебіг захворювання, тоді як за такого самого рівня T_H2 при трихінельозі та гіменолепідозі відбувається активне звільнення від паразитів.

Роль антитіл у захисті проти гельмінтів. На ранніх стадіях гельмінтозів формується сенсibilізація до антигенів паразита та запускається синтез специфічних імуноглобулінів - насамперед IgE та IgG4, які активно фіксуються на мембрані мастоцитів і еозинофілів. У

процесі розвитку гельмінтів синтезуються також IgM та деякі ізотипи IgG, особливо при аскаридозах, шистосоматозах, цестодозах, філаріозах.

Характерним для гельмінтозів є масивний синтез IgE. Переключенню синтезу імуноглобулінів на IgE сприяє ІЛ-4, а над-лишок цього цитокіну сприяє виробленню великої кількості IgE, що зумовлює формування алергічних реакцій. Основними продуцентами IgE є плазматичні клітини, локалізовані у лімфоїдній тканині слизових оболонок травного каналу і дихальних шляхів.

У міру накопичення IgE він фіксується на мастоцитах і базофілах за допомогою високоафінних FcεRI, які через IgE взаємодіють з антигенами гельмінтів, що зумовлює дегрануляцію цих клітин. Дегрануляція мастоцитів і базофілів відбувається внаслідок перехресного зв'язування двох і більше сусідніх молекул IgE, зв'язаних з FcεRI, і супроводжується виходом з клітин біологічно активних речовин - активних учасників алергічних реакцій і розвитку запалення (гістаміну, серотоніну, брадикініну, хемотаксичних факторів, у тому числі еозинофільного хемотаксичного анафілаксину, цитокінів ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, фактора агрегації тромбоцитів, простагландинів, лейкотрієнів).

До комплексу IgE-гельмінт-мастоцит можуть приєднуватися IgM і IgG, що супроводжується активацією комплементу, внаслідок чого відбувається лізис патогену та утворення хемотаксичних факторів (C5a, C3a). Ці фактори індукують міграцію клітин імунної системи і тромбоцитів у місця знаходження патогену. Клітини, що мігрують, формують навколо гельмінта інфільтрат, основним компонентом якого є еозинофіли. Крім того, IgG та IgM самі фіксуються на гельмінтах та їхніх яйцях і запускають активацію системи комплементу, значно збільшуючи надходження клітин імунної системи. Отже, IgE при гельмінтозах сприяє формуванню як протективної імунної відповіді, так і алергічних реакцій.

Клітинні фактори захисту організму. Важливою, а під час деяких гельмінтозів і головною ланкою захисту організму, є клітинна цитотоксична активність, яка здійснюється активованими в процесі контакту зі збудниками макрофагами, ПМЯЛ, еозинофілами, тромбоцитами, НК, мастоцитами, цитотоксичними Т-клітинами слизових оболонок.

У знешкодженні гельмінтів бере участь АЗКЦ, переважно зумовлена комплексом еозинофіл-антитіло. Майже для всіх гельмінтозів характерна еозинофілія - кількість еозинофілів збільшується до 10 тис. в 1 мл за норми - 150-300 і супроводжується, як правило, ознаками алергії - кропив'янкою, набряком Квінке, пропасницею, еозинофільними інфільтратами. Еозинофіли мають рецептори до IgE (FcεRII), зв'язуючись з якими ІgE сприяють фіксації еозинофілів на паразитах. Еози-

нофіли мають також рецептори і до IgA (FcαRII), які також відіграють певну роль в АЗКЦ.

При гельмінтозах еозинофіли відіграють основну роль як в антитіло-, так і в комплементзалежних цитотоксичних реакціях. На гельмінтах ефективно відбувається активація комплементу альтернативним шляхом. Цитотоксична дія комплементу щодо гельмінтів може відбуватися двома способами - утворенням мембраноатакуючого комплексу або активацією компонентом C3b відповідного рецептора еозинофілів. Активація еозинофілів може бути зумовлена і комплексом антиген - IgG через відповідний рецептор. У результаті активації еозинофіли вивільнюють у навколишнє середовище вміст гранул - головний основний білок еозинофілів, катіонні білки, пероксидазу, катепсину та інші біологічно активні речовини, які чинять пряму токсичну дію на паразитів, або активують цитотоксичну активність іншими способами.

Ефективно знешкоджують молоді личинки трематод комплекси еозинофіл - антитіла IgE до поверхневих антигенів личинок *Schistosoma mansoni*, тоді як дорослі трематоди стійкі до спричиненої цим комплексом цитотоксичності, що пов'язано з наявністю в них неімунногенних або малоімунногенних структур.

Значну роль у протигельмінтних захисних реакціях відіграють базофіли. Вони мають низькоафінні рецептори до IgE (FcεRII), які здатні приєднувати IgE, що зумовлює за наявності специфічного антигену їх активацію і викид низки біологічно активних речовин. Унаслідок цього відбуваються певні неспецифічні протективні реакції (підвищення рухливості кишкової стінки, збільшення продукування слизу келихоподібними епітеліальними клітинами слизових оболонок, злущування епітелію, підвищення проникності капілярів і притоку цитоцидних речовин тощо), що прискорює евакуацію гельмінтів.

У знешкодженні гельмінтів беруть участь тромбоцити, виявляючи цитотоксичну дію щодо трематод, особливо за наявності ІФН і ФНП. Вважають, що при шистосоматозах щурів цитотоксична активність тромбоцитів виявляється ще до появи специфічних антитіл, але лише за наявності в крові білків гострої фази. Завдяки наявності на тромбоцитах поверхневих низькоафінних рецепторів до IgE (FcεRII) вони беруть активну участь в АЗКЦ. Деякі цитокіни, такі як ФНП-α, ІФН-γ, особливо за сумісної їх дії, здатні активувати тромбоцити, а також інші клітини - макрофаги й еозинофіли та знешкоджувати збудників шистосоматозу.

При кишкових формах гельмінтозів важливу роль відіграють Тх2, які у відповідь на дію паразитарних антигенів продукують низку цитокінів, що індукують проліферацію В-клітин і синтез ними антитіл (ІЛ-4, ІЛ-5), проліферацію мастоцитів слизових оболонок (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-9, ІЛ-10), гіперплазію келихоподібних клітин та підвищене проду-

кування ними слизу. Ураження гельмінтів у кишках відбувається специфічними антитілами, продуктами де-грануляції сенсibiliзованих IgE мастоцитів, антитілозалежною цитотоксинністю еозинофілів, макрофагів, нейтрофілів. Продукти дегрануляції мастоцитів можуть зумовити цитотоксичний ефект, підвищувати проникність кровоносних судин, мати хемотаксичну активність, прискорювати скорочення гладких м'язів, підсилювати виділення слизу келихоподібними клітинами, спричинювати злущування клітин епітелію. Взаємодія цих факторів сприяє швидкій евакуації з кишок аскарид і трематод.

Показано також, що цитокини у деяких випадках можуть сприяти розвитку гельмінтів. Так, ФНП- α стимулює відкладання яєць статевозрілими шистосомами, а ІФН- γ стимулює ріст трихінеи.

Індукування гельмінтами алергічних реакцій. Гельмінтози супроводжуються виникненням алергічних реакцій всіх чотирьох типів та аутоімунних процесів. Алергічні реакції виконують переважно патогенетичну роль, але в деяких випадках здійснюють захист - за повторних інвазій прискорюється евакуація гельмінтів, виникають перешкоди для міграції личинок з наступною їх інактивацією. Алергенами є функціональні та соматичні антигени паразитів, до яких виробляються гомоцитотропні антитіла, здебільшого класів IgE, IgG та IgA. Ці антитіла здатні фіксуватися на поверхні клітин хазяїна і запустити алергічні реакції. Ушкодження тканин імунного характеру можуть індукуватися всіма чотирма типами гіперчутливості. Гіперчутливість негайного типу виникає при гострому шистосоматозі, філяріатозному лімфангоїті, трихінельозному міозиті, аскаридозній легеневої патології. Алергічні реакції другого типу - комплемент- і антитілозалежні цитолітичні реакції зумовлюють гемоліз еритроцитів при шистосоматозах. Реакції третього типу імунотоксичної етіології індукуються трихінеями, філяріями. Гіперчутливість сповільненого типу виникає при токсоплазмозі, трихінельозі, трипаносомозах, філяріатозах.

Індукування гельмінтами гранульом. Однією з важливих захисних реакцій організму є утворення і функціонування гранульом. У разі нездатності захисних сил організму знешкодити локалізовані в певних тканинах або органах гельмінти, які постійно виділяють фактори, що індукують виникнення запального процесу з утворенням різних цитокінів, індукується процес ізоляції збудника і формування гранульом. Активовані макрофаги стимулюють утворення гранульом, що має як позитивне (ізоляція патогену), так і негативне (втрата частини функціонально активних клітин) значення. Слід зазначити, що за дефіциту Т-клітин гранульоми не утворюються.

Механізми уникнення дії захисних сил організму гельмінтами. У процесі еволюційного розвитку в гельмінтів сформувалися різні механізми обходу природних і специфічних факторів захисту органі-

зму, щоб забезпечити своє існування. Одним із таких важливих факторів є великі розміри гельмінтів та значна кількість у них поверхневих антигенів. Більшість дорослих трематод містять поверхневі неімуногенні або малоімуногенні структури і стійкі проти антитілозалежної цитотоксичної дії комплексів IgE-еозинофіл. Для деяких гельмінтів характерне формування захисту поверхневих антигенів шаром еритроцитарного глікопротеїну, молекул МНС та IgG хазяїна. Для аскарид характерне формування міцної кутикули та наявність антигенної мімікрії - поверхневі антигени перехресно реагують із колагеном людини, що зумовлює нерозпізнавання захисними факторами антигенів паразита. На інвазійних личинках *T. spirallis* експресуються антигени з детермінантами 33 кД до C1q-рецептора, які зв'язують C1q на епітеліальних клітинах тонкої кишки, що сприяє проникненню личинок.

Деякі гельмінти здатні виробляти антигени, подібні до А- і В-проаглютиногенів крові, тобто сприяти маскуванню паразитів від захисних сил організму. Уникнути дії захисних сил організму гельмінтам допомагають часта зміна і низька імуногенність поверхневих антигенів та включення до складу поверхневих антигенів молекул хазяїна фібронектину, гліколіпідів зі специфічністю антигенів групи крові АВО, ряду глікопротеїнів, що кодуються генами МНС, специфічних і неспецифічних імуноглобулінів. Певну роль у захисті від імунної системи організму відіграє злушчування антитіл з поверхні гельмінтів.

Імуномодулювальні активності гельмінтів. Деякі паразитарні інвазії супроводжуються імуносупресією різних ланок природної та адаптивної імунної відповіді, яка може бути зумовлена, з одного боку, продукуванням гельмінтами різних імуносупресивних речовин, з другого, - індукуванням синтезу і виділенням клітинами імунної системи факторів, що інгібують певні ланки захисних реакцій. Так, *T. hepatica* виділяють цинковмісні цистеїн-протеїнази, які блокують антитілозалежне прикріплення еозинофілів до личинок гельмінтів, а личинки *Onchocerca volvulus*, *A. galli* та інші секретують глутатіон-С-трансферазу, що здатна гальмувати активацію ТхО, і при цьому спостерігається тяжкий перебіг захворювання. Збудники шистосоматозу виробляють низькомолекулярний інгібітор, який гальмує дегрануляцію мастоцитів і проліферацію Т-клітин, та продукують протеїнази, що пригнічують активацію макрофагів і знижують комплементзалежну цитотоксичність.

Показано, що при трихінельозі, шистосоматозі, ехінококозі виділяються фактори, що індукують лімфцитотоксичний ефект. Встановлено також, що сироватка крові хворих на опісторхоз та шистосоматоз *in vitro* пригнічує активність макрофагів. Збудники шистосоматозів пригнічують Т-залежну імунну відповідь на будь-які антигени, в тому числі й паразитарні. Збудники ехінококозу здатні поліклонально активувати В-клітини. При цьому можуть масово продукуватися не-

специфічні імуноглобуліни, особливо IgE і IgG4, які зв'язують відповідні рецептори на мастоцитах та не дають змоги приєднуватися специфічним антитілам і таким чином гальмують специфічні реакції.

Одним із механізмів обходу захисних реакцій організму є здатність гельмінтів індукувати надлишковий синтез IgG4, оскільки цей імуноглобулін не має своїх рецепторів на еозинофілах, але може приєднуватися до FcR2 і блокувати приєднання специфічного IgE, що зумовлює гальмування дегрануляції еозинофілів і активації комплементу альтернативним шляхом.

На фоні розвитку інвазії гельмінтів різко підвищується тяжкість і летальність багатьох бактеріальних і вірусних інфекцій. Так, при кишкових гельмінтозах у 2-5 разів частіше виникають гострі кишкові захворювання бактеріальної і вірусної природи. При опісторхозах у 4 рази частіше виявляється цукровий діабет, частіше реєструється рак печінки і підшлункової залози. Алергізація паразитарними антигенами ускладнює перебіг алергодерматозів і бронхіальної астми.

Наслідком гельмінтозних захворювань є значне зниження ефективності вакцинації, особливо у дітей. Так, при вакцинації дітей і дорослих, які хворіли на онхоциркоз, спостерігався низький рівень формування імунітету. Попередня дегельмінтизація тварин сприяє формуванню нормальної імунної відповіді при вакцинації.

При гельмінтозах у багатьох випадках виявляють антитіла проти еритроцитів, лімфоцитів, ДНК. Наявність перехресних антигенів у гельмінтів і в тканинах хазяїна може бути причиною виникнення аутоімунних патологічних процесів. Надлишкове продукування цитокінів, що індукуються при гельмінтозах, також може спричинювати виникнення деяких патологій (гарячка, анемія, діарея, зміни в легенях), які зумовлюються переважно гіперпродукуванням ФНП- α .

ВИСНОВКИ

Механізми формування захисних реакцій проти патогенів різних груп мають свої особливості. При вірусних інфекціях на ранніх стадіях проникненню збудника в організм та поширенню в ньому протидіють фактори природної резистентності, насамперед інтерферони та природні кілери. Утворені в процесі імунної відповіді антитіла нейтралізують інфекційність вірусів, перешкоджаючи інфікуванню нових клітин, тоді як генеровані ЦТЛ здатні руйнувати інфіковані клітини на ранній стадії репродукції вірусу, запобігаючи тим самим утворенню нових вірусних частинок. Звільнені зі зруйнованих клітин (сформовані) віруси знешкоджуються під впливом нейтралізуючих антитіл. Важливу роль відіграють антитіла у захисті від повторної інфекції.

При бактеріальних інфекціях серед факторів природної резистентності найефективніші фагоцити, які знешкоджують більшість бактерій, як грампозитивних, так і грамнегативних, а деякі з останніх чут-

ливі також до літичної дії комплементу і НК. Антитіла самостійно або разом з комплементом забезпечують захист від патогенів, сприяючи фагоцитозу їх шляхом опсонізації. Бактерії, що пристосувалися до внутрішньоклітинного паразитування, можуть знищуватися самими інфікованими макрофагами після їх активації Тх1 унаслідок продукування цитокінів або руйнуватися разом з інфікованими клітинами цитотоксичними Т-лімфоцитами.

У протигрибному природному захисті важливу роль відіграє система комплементу (компоненти іС3b та іС3d як опсонізувальні субстанції), а також клітинні фактори (фагоцити, природні кілери, Т-клітини, В1-лімфоцити, еозинофіли, епітеліальні та ендотеліальні клітини). Імунітет при мікозах опосередкований переважно клітинами.

Природну стійкість проти паразитарних інфекцій забезпечують різні ефекторні клітини - макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли і тромбоцити, здатні знищувати як найпростіших, так і гельмінтів за допомогою виділення цитотоксичних речовин (метаболітів кисню, оксиду нітрогену (II)), і ця здатність посилюється після активації їх цитокінами. У створенні імунітету проти позаклітинних паразитів провідну роль відіграють антитіла, які самі або в поєднанні з комплементом значно посилюють цитотоксичну (і фагоцитарну) активність ефекторних клітин. В евакуації кишкових гельмінтів особливе значення має цитотоксичність, що зумовлена комплексами еозинофіл - IgE. Захист від внутрішньоклітинних найпростіших пов'язаний з функціонуванням Т-лімфоцитів популяції CD4 (Тх1) та CD8 (ЦТЛ).

Контрольні запитання

1. Назвіть основні фактори патогенності інфекційних агентів - представників різних систематичних груп.
2. Які основні фактори природного імунітету беруть участь у знешкодженні патогенів?
3. Назвіть етапи і особливості формування протиінфекційного адаптивного імунітету.
4. У захисті від яких інфекційних агентів провідна роль належить клітинному імунітету? Схарактеризуйте особливості існування цих патогенів та механізми їх елімінації.
5. Назвіть інфекції, при яких провідну роль у захисті організму відіграють антитіла, та обґрунтуйте механізми їхньої дії.
6. Охарактеризуйте роль клітинних реакцій та антитіл у противірусному імунітеті в різні періоди його розвитку.
7. Які механізми забезпечують імунітет до бактеріальних інфекцій та інфекцій, спричинюваних грибами?
8. Які особливості формування імунітету до паразитарних інвазій?
9. Як уникають дії захисних факторів патогени, що локалізуються внутрішньоклітинно, в крові та міжклітинному просторі?