

## РОЗДІЛ 2. ФАКТОРИ ПРИРОДНОГО ІМУНІТЕТУ

Усі живі істоти постійно зазнають агресії з боку різноманітного світу мікроорганізмів і паразитів, метою яких є колонізація макроорганізму і створення умов для свого існування.

Поряд із цим в організмі внаслідок помилок генетичного апарату, вікових змін, дії різних несприятливих чинників – фізичних ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - і рентгенівське випромінювання), хімічних (мутагени, канцерогени) та біологічних (віруси, токсини) – виникають клітини зі зміненою генетичною програмою, згідно з якою ріст їх виходить з-під контролю організму, вони швидко розмножуються й можуть давати початок утворенню доброякісних або злоякісних пухлин. Крім того, генетично чужорідні клітини та їх компоненти можуть бути штучно введені в організм шляхом трансплантації. Всі ці мікроорганізми, клітини та їх компоненти, що мають різне походження, є для організму носіями чужорідної генетичної інформації. Джерела появи в організмі носіїв чужорідної генетичної інформації наведено на рис. 17.

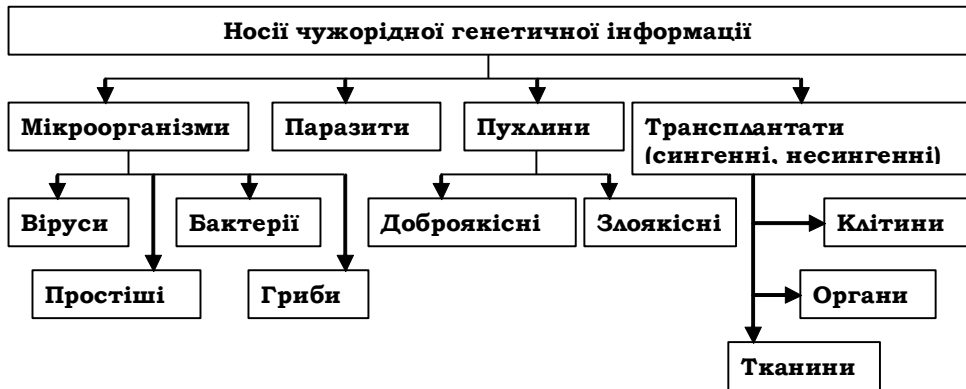
У процесі еволюційного розвитку в живих істотах сформувалась ефективна система захисту організму від вторгнення та розмноження носіїв чужорідної генетичної інформації, яка існує в трьох формах: конституційного імунітету, природної резистентності та адаптивного імунітету.

Природний (природжений, неспецифічний) імунітет, або система резистентності організму, існує в організмі постійно – як до, так і після зустрічі з мікроорганізмами.

Основною особливістю природного імунітету є неспецифічність його захисних факторів і відсутність пам'яті. Ці фактори першими стикаються з мікроорганізмами і в основному знешкоджують їх. І тільки в тих випадках, коли природні захисні сили організму мають певні вади (природжені, а також набуті під впливом різних хвороб, дії фізичних, хімічних, біологічних і механічних чинників) або мікроорганізми мають сильні фактори патогенності, які пригнічують первинні захисні сили макроорганізму, патоген може проникати у внутрішнє середовище організму, інтенсивно розмножуватися і спричинювати інфекційний процес, що призводить або до загибелі макроорганізму, або до видужання внаслідок формування специфічної імунної відповіді та енергійнішої мобілізації й активації природних факторів захисту, або до встановлення рівноваги між захисними механізмами організму і патогенами (хронізація процесу). Заслуговує на увагу той факт, що активність природної резистентності організму значною мірою залежить від багатьох факторів, передусім генетичних, а також від віку, повноцінності харчування, стану здоров'я, екологічних умов тощо.

**Конституційний імунітет.** Особливу роль у системі захисту організмів відіграє конституційний імунітет.

Конституційний (природжений, або спадковий, або видовий) імунітет – це неспецифічна резистентність того чи іншого виду, раси, породи, популяції тварин і людини та окремих індивідів, особин до певних патогенів, яка передається спадково з покоління в покоління й зумовлена анатомічними, фізіологічними, біохімічними та молекулярно-біологічними факторами, що сформувалися впродовж еволюційного розвитку в процесі природного добору, мінливості та адаптації до певних умов навколишнього середовища. Функція цих факторів не залежить від контакту з мікроорганізмами, не змінюється в процесі взаємодії з патогенами, вони не виникають заново, не активуються і є складовими елементами організму. Розрізняють імунітет рас, порід, сортів, популяцій, видовий та індивідуальний імунітет.



**Рис. 17. Джерела появи в організмі носіїв чужорідної інформації**

Конституційний імунітет може виявлятися на рівні організму, окремих органів, тканин, клітин і компонентів клітин.

**Складові природного імунітету.** Слід зазначити, що в подальшому під час розгляду неспецифічних факторів стійкості виходитимемо з того, що організм вперше стикається з носієм чужорідної генетичної інформації і в нього немає специфічних факторів захисту проти цього агента.

Фактори природного імунітету в нормі перебувають в організмі в неактивованому стані (фагоцити, НК, система комплементу) або в невеликій кількості (лізоцим, трансферин, лактоферин), або зовсім відсутні. Однак при отриманні сигналів прояву в організмі чужорідних субстанцій більшість із них активується (фагоцити й НК), що зумовлює появу ряду біологічно активних речовин (БАР) – ІФНів, ФНП та інших цитокінів, продуктів активації системи комплементу тощо.

Фактори природної резистентності можуть виконувати захисну функцію різними способами: перешкоджати проникненню патогенів (механічні бар'єри – непроникність шкіри, слизових оболонок, рух вілок і слизу, кашель); знешкоджувати їх гуморальними (ферментами,

мікробіцидними сполуками різного походження, продуктами перексидного окиснення, факторами активації комплементу) та фізичними (рН, заряди) факторами; поглинати й інактивувати шляхом фагоцитозу; вбивати їх за допомогою НК, макрофагів, мікрофагів; ізолювати аглютинацією або за допомогою фібрино-тромбоцитарної реакції, або локального запалення.

Існує кілька класифікацій факторів природної резистентності, в основу яких покладено різні підходи. Залежно від розміщення ці фактори поділяють на зовнішні (екзогенні) та внутрішні (ендогенні). До зовнішніх належать шкіра, слизові оболонки і представники нормальної мікрофлори на них, виділення потових, сальних і слизових залоз. Внутрішні фактори, у свою чергу, поділяються на гуморальні (неспецифічні імуноглобуліни, лізоцим, система комплементу, лактоферин, трансферин, ІФН, інтерлейкіни, інші лімфокіни, глікопротеїни) й клітинні – фагоцити (макрофаги та ПМЯЛ), неспецифічні клітини-вбивці (НК) та нормальна мікрофлора. У функціонуванні природного імунітету певну роль відіграють еозино- та базофіли, масто- й тромбоцити.

Існує й класифікація факторів природної резистентності залежно від їх природи: механічні, фізичні, хімічні та біологічні фактори. Склад і властивості цих факторів резистентності будуть охарактеризовані докладніше при розгляді місцевого оточення, у формуванні якого вони беруть участь.

**Місцеве оточення.** Навколо місць появи мікроорганізмів активується і частково формується заново так зване місцеве оточення, мета якого – перешкодити прикріпленню мікроорганізмів, їх колонізації та проникненню в тканини або органи. У формуванні місцевого мікрооточення беруть участь фактори резистентності різної природи: механічні, фізичні, хімічні, біологічні.

До **механічних факторів стійкості** належить цілісність волосяного покриву, шкіри, слизових. Слід зазначити, що близько 80 % інфекцій людини починається з колонізації шкіри або слизових оболонок мікроорганізмами. Для більшості мікроорганізмів шкіра й слизова є бар'єром, крізь який вони проникнути не можуть. Крім того, шкіра і слизові мають ще ряд різних захисних факторів, які відіграють значну роль у затриманні та знешкодженні мікроорганізмів. Так, у захисній функції шкіри велике значення має волосся (шерсть), яке затримує різні часточки і яке потім звільняється від них під час руху волосин або знешкоджується дією сонячного ультрафіолетового випромінювання. Іншим важливим захисним фактором є зроговіння верхнього шару епітелію, що робить шкіру ще більш непроникною. Зроговілі клітини постійно злущуються, разом із ними видаляються й мікроорганізми. Захисна функція слизових оболонок підсилюється регулярним виділенням слизу, який обволікає мікроорганізми і не дає їм змоги прикріплюватись до епітелію слизових, а також коливанням війок, що прискорює рух слизу і таким чином сприяє їх виведенню. Швид-

кому звільненню організму від мікроорганізмів допомагають такі явища, як виділення різних секретів (слини, сліз, поту, слизу, сечі та ін.), кашель, чхання, блювання, переміщення бактерій у зони підвищеної мікробіцидної активності завдяки прискоренню перистальтики кишок тощо.



**Рис. 18. Фактори природної резистентності**

До **фізичних факторів стійкості** належать рН, температура, електростатичні фактори. Відомо, що низьке значення рН згубно діє на більшість мікроорганізмів. Так, рН нормальної шкіри дорівнює 3–5, рН шлункового соку – близько 3, рН слизу матки дорослої жінки – 4–4,5. Відповідно в органах із низьким значенням рН майже не виявляють мікроорганізмів. Підвищення температури, з одного боку, згубно діє на мікроорганізми, а з другого – підсилює бактерицидну активність гуморальних і клітинних факторів захисту організму. Від значення електростатичного заряду може залежати здатність мікроорганізмів прикріплюватись до відповідних рецепторів клітин організму.

До **хімічних факторів стійкості** належать кислоти (жирні, молочна, соляна, оцтова та ін.), різні ферменти тощо. Ці речовини ство-

рюються як власне макроорганізмом, так і представниками нормальної мікрофлори.

**Біологічні фактори стійкості** різноманітні, їх можна розподілити на гуморальні й клітинні. Клітинні фактори поділяються на гомологічні та ксеногенні. До останніх належать нормальна мікрофлора та продукти її життєдіяльності.

*Нормальна мікрофлора* є важливим фактором природної резистентності і певною мірою відрізняється від інших факторів. Частина мікроорганізмів у процесі еволюційного розвитку заселяє різні ніші макроорганізму, при цьому вони не чинять негативного впливу на макроорганізм, співіснують із ним, тобто вступають у симбіоз і формують так звану нормальну мікрофлору.

Основними представниками нормальної мікрофлори на шкірі є коринебактерії, коагулазонегативні стафілококи, мікрококи; на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів – дифтероїди, коагулазонегативні стафілококи, нейсерії, негемолітичні стрептококи; на слизових оболонках сечовивідних шляхів – мікобактерії, дифтероїди, лактобактерії; у травному каналі – біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди, ешерихії, ентерококи, протеї, сарцини, клебсієли та ін. Нормальна мікрофлора може бути постійною – "резидентною" або "транзитною", тобто такою, що переміщується. Склад нормальної мікрофлори залежить від фізіологічного стану, якості харчування, віку, емоційного стану індивіда.

Однією з важливих функцій нормальної мікрофлори є сприяння у формуванні імунної системи, особливо місцевої, та підтриманні її в належному функціональному стані. У разі відсутності антигенного подразнення, яке здійснюється представниками нормальної мікрофлори, що спостерігається у гнотобіонтів, виникає значне гальмування дозрівання лімфоїдних органів: зменшується маса пейєрових пляшок і місцевих лімфовузлів, знижується їх функціональна активність, спостерігається зниження рівня  $\gamma$ -глобулінів і активності макрофагів. Іншою важливою функцією нормальної мікрофлори є здатність заселяти всі можливі ніші та зв'язувати більшість рецепторів, унаслідок чого патогенні мікроорганізми не можуть прикріплюватися до епітелію і проходять через цю зону транзитом. Певну роль відіграє й боротьба за поживні речовини – нормальна мікрофлора краще пристосована до певних ніш і ефективніше порівняно з патогенами виснажує середовище існування, що створює несприятливі умови для



а



б

Рис. 19. Фактори макроорганізмів (а) та фактори мікроорганізмів (б),

## що розпізнаються ефекторними клітинами як чужорідні

патогенних мікроорганізмів. Важливу роль у знешкодженні патогенних мікроорганізмів відіграють різні бактерицидні, бактеріостатичні речовини, зокрема антибіотики, які виділяють представники нормальної мікрофлори.

Певну захисну роль відіграє так звана біоплівка – високогідратований поліцукридно-муциновий матрикс. Він формується сумісно факторами хазяїна і факторами мікроорганізмів і містить різні біологічно активні речовини організму: лізоцим, компоненти комплексу, ІФ-Ни, неспецифічні та специфічні імуноглобуліни, особливо секреторні, жирні та інші кислоти, клітинні фактори резистентності тощо, а також продукти представників нормальної мікрофлори: слизоподібні речовини, поліцукриди, ЛПЦ, різні кислоти, бактерицидні та бактеріостатичні речовини. Пошкодження біоплівки створює сприятливі умови умовно-патогенним і патогенним мікроорганізмам, особливо антибіотикостійким, для швидкого й ефективного прикріплення до вільних від біоплівки поверхневих структур епітеліальних клітин, колонізації цих ділянок, швидкого розмноження та індукування інфекційного процесу.

У разі значного зниження резистентності організму внаслідок різних несприятливих умов гальмується ріст нормальної мікрофлори, а умовно-патогенні мікроорганізми можуть бути факторами інфекційних процесів.

Для нормалізації складу мікрофлори травного каналу застосовують препарати живих представників нормальної мікрофлори – простих, які містять по одному виду мікроорганізмів (лактобактерин, біфідумбактерин, бактисубтил), і складних, що містять по два і більше видів представників нормальної мікрофлори – біфіформ (суміш біфідумбактерій і ентерококів), біфікол (суміш біфідумбактерій і кишкової палички), лінекс (суміш біфідумбактерій, лактобацил і стрептокока) тощо.

**Розпізнавання чужого.** Слід зазначити, що всі фактори резистентності діють спільно, доповнюючи, а за потреби замінюючи один одного. Кількість і активність окремих факторів резистентності залежать від органа, тканини, системи органів.

Одним із перших і основних елементів запуску системи неспецифічної резистентності є розпізнавання нею чужорідних субстанцій. Дані про фактори розпізнавання чужорідного наведено на рис. 19. Розпізнавання може здійснюватися шляхом установаження хімічних структур, яких немає на нормальних клітинах цього організму. До цих сполук відносять кінцеві залишки цукридів мембранних глікопротеїнів, бактеріальні ЛПЦ та пептидоглікан. Особливу роль відіграє маноза як кінцевий цукрид, оскільки вона не буває відкритою на мембранних структурах клітинної поверхні макроорганізмів і легко розпізнається ефекторними клітинами. Іншою розпізнавальною субстанцією мікро-

організмів є пептид ФМЛФ – N-форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланін або його аналоги. Цих пептидів немає в еукаріотів і їх поява слугує сигналом наявності в організмі чужорідної генетичної інформації. Важливу роль відіграє компонент комплементу C3b, що має здатність швидко фіксуватися на поверхні будь-яких субстанцій, з якими контактує (клітини макроорганізму мають структури, які перешкоджають контакту їх поверхні з C3b). Ефекторні клітини, що мають рецептори до C3b, зв'язуються з C3b на чужорідних субстратах, пізнають їх і запускають захисні реакції. Розпізнавання індивідуальних бактеріальних антигенів при цьому не відбувається. Подібна реакція розпізнавання здійснюється і щодо власних клітин, які змінили свій антигенний склад у результаті трансформації або старості і на клітинних мембранах яких з'являються нові структури, не характерні для нормальної клітини (детальніше див. розд. 7).

Отже, система природної резистентності є багатоскладовою і забезпечує захист макроорганізму від проникнення в нього носіїв чужорідної генетичної інформації. Характерними ознаками цієї системи є здатність неспецифічно розпізнавати чужорідне і відсутність специфічної імунної пам'яті.

## **2.1. ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ**

Гуморальні фактори стійкості охоплюють велику групу різних за походженням, структурою та дією речовин. Їх об'єднує в основному одна властивість – здатність неспецифічно перешкоджати проникненню й росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Вони трапляються як на зовнішніх покриттях (шкірі, слизових оболонках), так і у внутрішньому середовищі (крові, тканинах, різних порожнинах, секретях). У процесі еволюції гуморальні фактори природної резистентності з'являються вже в безхребетних у вигляді речовин, що синтезуються в целомічній рідині і нейтралізують мікроорганізми.

Кількість гуморальних факторів неспецифічної стійкості велика і ще до кінця не визначена. За характером дії їх можна розподілити на дві великі групи: фактори прямої, безпосередньої дії і фактори допоміжної, непрямой дії (регульовальні). Вплив факторів прямої дії спрямований безпосередньо на чужорідні субстанції. Це речовини цитотоксичної дії – лізуючі фактори системи комплементу, фактори некрозу пухлин (ФНП), онкостатин, лейкемієінгібітний фактор (ЛІФ), деякі інтерлейкіни, лізоцим, лейкоїни, лізин, катіонні білки; фактори бактеріостатичної дії – трансферин, лактоферин.

До факторів непрямой дії належать речовини, які активують фагоцитоз і цитоцидну активність ПК – компоненти комплементу, неспецифічні імуноглобуліни, ІФНі, інтерлейкіни, простагландини, фібрoneктин тощо.

### **2.1.1. Комплемент**



Комплемент – система різних за місцем утворення, структурою та біологічною активністю й функцією компонентів і комплексів, які відіграють одну з основних ролей у захисті організму від проникнення мікроорганізмів та регуляції активності багатьох ланок захисних реакцій організму. Нині відомо 11 основних, різних за фізико-хімічними й біологічними властивостями, компонентів комплементу – C1 (C1q, C1r, C1s) – C9, а всього, враховуючи окремі субодиниці, комплекси, додаткові регулювальні фактори, система комплементу охоплює понад 30 компонентів, характеристику яких наведено в табл. 7.

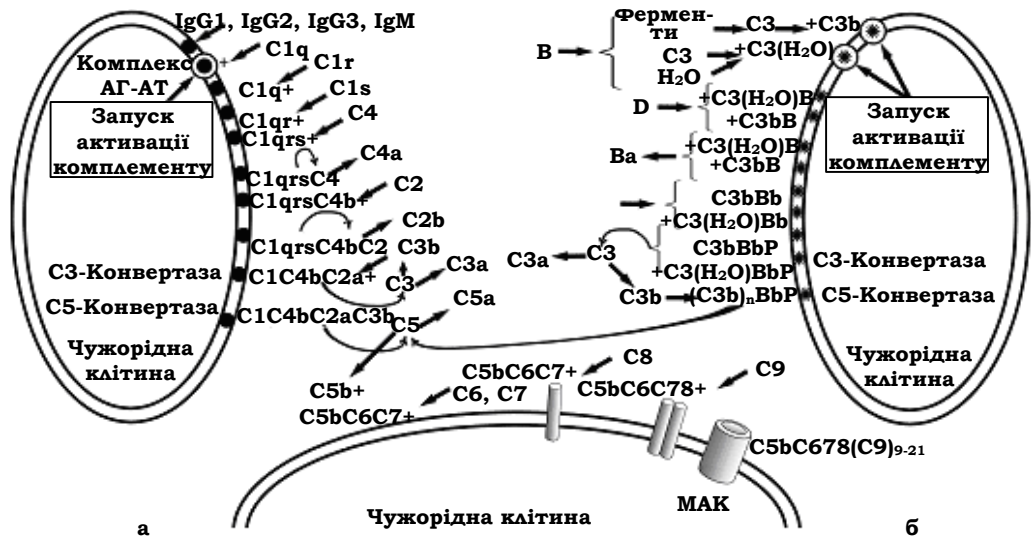
У нормі компоненти комплементу неактивні, однак під час різних патологічних процесів активуються комплексом антиген – антитіло, а також деякими неспецифічними факторами, внаслідок чого індуються різні біологічні ефекти. Винятком є C3-компонент комплементу, який постійно активується в незначній кількості, при цьому зв'язується з певними поверхневими структурами чужорідних клітин, запускаючи в такий спосіб альтернативний шлях активації комплементу.

У спеціальній літературі активовані компоненти комплементу позначають горизонтальною лінією над їхньою назвою, наприклад активовані C1, C2, C3, C4 позначають  $\overline{C1}$ ,  $\overline{C2}$ ,  $\overline{C3}$ ,  $\overline{C4}$ . Слід зазначити, що прийнятий порядок написання компонентів комплементу зумовлений не черговістю їх вступу в реакцію, а порядком їх відкриття.

Активація комплементу (тобто окремих його компонентів) відбувається в певній послідовності у вигляді каскаду ферментних реакцій, при цьому продукт попередньої реакції є каталізатором або ефектором для вступу в реакцію наступних компонентів. При активації компоненти комплементу стають біологічно активними і набувають функції різних ферментів, активаторів, які відіграють важливу роль в імунному цитолізі, реакції фагоцитозу та інших функціях захисту організму.

Нині відомо два основних шляхи активації (запуску) системи комплементу: класичний і альтернативний, хоча за деяких умов комплемент може бути активований іншими шляхами. Етапи активації комплементу обома шляхами наведено на рис. 20. Слід зазначити, що активація комплементу відбувається лише в місцях утворення комплексу Ag – At та приєднання C3b або C3(H<sub>2</sub>O) до відповідних структур чужорідної клітини.

**Класичний шлях активації комплементу.** Основою активації комплементу класичним шляхом є участь компонентів C1, C4, C2 з утворенням C3-конвертази – C1C4bC2a. Головним механізмом цього процесу є утворення комплексу Ag – At імуноглобулінами IgM, IgG1, IgG3 і IgG2 (рис. 20, а). У складі доменів Cm4, Ca2 цих імуноглобулінів міститься ділянка, що має спорідненість до C1q, однак вона стає доступною тільки після утворення комплексу Ag – At.



**Рис. 20. Схема активації комплементу класичним (а) та альтернативним (б) шляхами (позначення: прямими стрілками – відщеплення або приєднання компонентів комплементу; дуговими стрілками – напрям ферментативної реакції; "+" – поява здатності приєднувати відповідний компонент; МАК – мембраноатакуючий комплекс; активація комплементу відбувається лише в місцях утворення комплексу антиген-антитіло (Аг-Ат) та приєднання С3b або С3(H<sub>2</sub>O) до відповідних структур чужорідної клітини)**

За наявності комплексу Аг – Ат С1q-компонент своєю глобулярною частиною приєднується до СН-домену Н-ланцюга глобуліну в ділянці N-кінцевої половини Fc-фрагмента IgG1, IgG2, IgG3 або IgM. Обов'язковою умовою активації комплементу є наявність у комплексі Аг – Ат не менш як двох молекул IgG, що щільно прилягають одна до одної, або однієї молекули IgM щонайменше з двома валентностями, що прореагували з антигеном. Компонент С1 комплементу людини складається з п'яти субодиниць – однієї С1q, двох С1r і двох С1s і в плазмі крові міститься у вигляді комплексу двох слабовзаємодіючих субодиниць – С1q і тетрамера С1r – С1s<sub>2</sub>. Компонент С1q має зв'язувальний центр для активатора. Окремі субодиниці утримуються разом у вигляді комплексу завдяки наявності іонів Ca<sup>2+</sup>.

Субодиниця С1q – це колагеноподібний білок, що складається з шести комплектів А-, В- і С-ланцюгів. Кожна трійка ланцюгів (А, В і С) у своїй колагеновій частині утворює потрійну спіраль, а на С-кінці ланцюги утворюють загальну глобулярну структуру у вигляді головок, які містять відповідальні за зв'язування з імуноглобулінами одну-три активні ділянки. С1q має значну стійкість і зберігає свою нативність у процесі зв'язування комплементу з імуноглобулінами, звільняється

при руйнуванні комплексу комплемент – антиген – антитіло і може ще до трьох разів зв'язуватися з новими імунними комплексами.

Під час взаємодії C1q з комплексом Ag – Ат відбуваються його конформаційні зміни, в результаті чого C1q набуває активності серинової протеїнази (естерази), субстратом якої є молекули C1r та C1s. Під дією C1q-естерази ланцюги спочатку C1r, а потім C1s розщеплюються на контактні й каталітичні фрагменти, які не вивільнюються в навколишнє середовище завдяки наявності дисульфідних зв'язків. У результаті попарної взаємодії контактних і каталітичних фрагментів C1r та C1s вони вбудовуються в молекулу C1q, що призводить до утворення за наявності іонів Ca комплексу C1q-r2s2 з активністю трипсинової естерази (C1-естерази), який може існувати в розчиненій і зв'язаній на мембрані клітин формі. Специфічність новоутвореного комплексу складається зі специфічностей C1r та C1s, субстратом для C1r є C1s, а для C1s – C4 і C2.

При розщепленні C4-компонента утворюється два фрагменти: легкий C4a зі слабкою анафілактичною активністю та важкий C4b. Фрагмент C4b дуже нестабільний, він швидко, впродовж мілісекунд, зазнає атаки різних ферментних груп, однак має властивість швидко зв'язуватися з аміно- та гідроксигрупами на клітинній мембрані й таким чином стабілізуватися. Компонент C4 існує в двох ізотипах: C4A та C4B, які кодуються тандемно розміщеними генами MHC. У процесі активації C4A зв'язується з аміногрупами білків, а C4B – з гідроксигрупами вуглеводів. C4b взаємодіє з комплексом C1qr2s2, внаслідок чого C2 може зворотно зв'язуватися з C4b і стає субстратом для естерази C1s. Внаслідок дії C1-естерази від C2 відщеплюється менший фрагмент C2b, а більший фрагмент C2a, що залишився, є трипсиноподібною протеазою. Магнієзалежний комплекс C1qrs4b2a є C3-конвертазою – ключовою ланкою класичного шляху активації комплементу.

Комплекс C1qrs4b2a здатний ковалентно фіксуватися на клітинній мембрані завдяки наявності в структурі C4b тіоскладно-ефірного зв'язку між залишками цистеїну та глутаміну. Не зв'язаний комплекс C12a4b швидко інактивується.

Мішенню для C3-конвертази є C3-компонент комплементу. Під дією C3-конвертази від N-ділянки  $\alpha$ -ланцюга C3-компонента комплементу відщеплюється фрагмент C3a і залишається фрагмент C3b. До фіксованого комплексу C14b2a приєднується C3b-компонент, унаслідок чого формується C5-конвертаза – C14b2a3b. Компонент C3a залишається в рідинній фазі, має хемотаксичну активність. Розщеплення C3-компонента комплементу з утворенням C3b-фрагмента є найважливішим і загальним процесом як для класичного, так і для альтернативного шляхів активації системи комплементу.

Незв'язаний фрагмент C3b швидко розщеплюється в рідинній фазі з утворенням ряду біологічно активних фрагментів C3-компонента комплементу – і C3b, C3d, C3c, C3e, C3q, які мають певну біологічну активність, проте швидко інактивується в сироватці крові.

C5-Конвертаза – C14b2a3b – відщеплює від N-кінця  $\alpha$ -ланцюга C5 фрагмент C5a, який має значну анафілактичну активність і швидко (як і інші анафілатоксини – C4a, C3a) інактивується ферментом крові карбоксипептидазою N. Більший фрагмент C5b, який може зв'язуватися з комплексом C14b2a3b на клітинній мембрані або перебувати в розчині, є ініціатором самозбирання мембраноатакуючого комплексу, яке відбувається без участі ферментів як на клітинних мембранах, так і в рідинній фазі. Компонент C5b може безпосередньо фіксуватися на комплексі C1423, внаслідок чого виникає здатність приєднувати C6, а потім C7 і утворювати гідрофобний комплекс C567.

За допомогою  $\beta$ -ланцюга C7-компонента комплекс C567 приєднується до клітинної мембрани недалеко від місця первинної активації комплементу, стабілізується й набуває здатності приєднувати C8-компонент. Комплекс C5678 набуває незначної літичної активності завдяки здатності його пронизувати наскрізь мембрану і формувати пори діаметром 3 нм, що забезпечує проникнення в клітину низькомолекулярних речовин. Крім того, комплекс C5–8 набуває здатності зв'язувати і вбудовувати в клітинну мембрану кількох (від 12 до 21) молекул компонента C9, що збільшує літичну дію комплексу в тисячу разів. C9-Компонент є особливим білком, гомологічним перфоруїну, здатним полімеризуватися при контакті з фосфоліпідними структурами. Еліпсоїдальні молекули C9 набувають витягнутої форми, пронизують наскрізь двошарову ліпідну мембрану клітин і формують лійкоподібний канал діаметром 8–12 нм. Через канал надходять іони  $H^+$ ,  $Na^+$  і вода (але не білки), що спричинює розрив мембрани і загибель клітини. Зовнішня поверхня літичного комплексу утворена гідрофобними, внутрішня – гідрофільними структурами. Фактично комплекс C5–8 є каркасом, на якому будується літична конструкція з молекул C9.

**Активация комплементу класичним шляхом без участі комплексу Ag – Ат.** У процесі еволюції виробилися механізми активації комплементу класичним шляхом без участі комплексу антиген – антитіло як захисна реакція при різних хворобах, під час яких відсутні чужорідні антигени (неінфекційні хвороби) або відбувається сильне пригнічення антитілоутворення (при вираженій патогенності збудника), або є інші причини, пов'язані з відсутністю комплексів антиген – антитіло. Цілий ряд факторів активують комплемент за участю C1-компонента без комплексу Ag – Ат за класичним шляхом.

*Агреговані імуноглобуліни.* У процесі агрегації імуноглобулінів унаслідок різних захворювань, під впливом різних ліків, токсинів у них

з'являються зони, які можуть приєднувати C1q-компонент, що індукує активацію комплементу за класичним шляхом.

*C-Реактивний білок (СРБ)* з'являється в організмі при патологічних станах. На СРБ у процесі взаємодії з фосфохолінами мікроорганізмів і фосфоліпідами ушкоджених власних клітин фіксується C1-компонент, що сприяє активації системи комплементу.

*Продукти активації системи згортання крові, фібринолітичної та хінінової систем* здатні зв'язувати C1-компонент і в такий спосіб запускати активацію комплементу без участі комплексу антиген – антитіло.

*Лізосомальні ферменти лейкоцитів.* У здоровому організмі їх у вільному стані майже не буває. Під час різних патологічних процесів їх кількість збільшується внаслідок зростання продукування та виділення лізосомальних ферментів або руйнування лейкоцитів. Лізосомальні ферменти можуть фіксувати C1-компонент і активувати комплемент.

*РНК-вмісні віруси* (вірус лейкозу Молоні, вірус везикулярного стоматиту) та мікоплазми можуть приєднувати C1-компонент і запускати активацію комплементу.

Відомі також способи активації комплементу класичним шляхом без участі комплексу антиген – антитіло та компонентів комплементу C1, які зумовлені манозозв'язувальним білком і реактивним фактором Ра.

*Манозий шлях* активації комплементу зумовлений наявністю на мембранах бактеріальних клітин кінцевих манозних груп і манозозв'язувальних лектинасоційованих серинових протеаз 1 і 2, гомологічних за структурою C1r- і C1s-компонентам комплементу. У плазмі крові існує манозозв'язувальний білок. Слід зазначити, що на клітинних мембранах макроорганізмів манозних груп немає або вони замасковані залишками сіалових кислот. У разі появи в організмі бактерій манозозв'язувальні білки взаємодіють із манозними залишками, що призводить до ініціювання здатності манозозв'язувальних лектинасоційованих серинових протеаз активувати C4- і C2-компоненти комплементу і запускати активацію комплементу.

Ра-Реактивний фактор, виявлений в організмі всіх хребетних, розпізнає ЛПЦ стінки грамнегативних бактерій і після приєднання до них може активувати C4 та C2, запускаючи активацію комплементу.

*Ліпополіцукриди (ендотоксини)* грамнегативних бактерій можуть активувати комплемент і за класичним шляхом зі зв'язуванням C1q-компонента за допомогою ліпиду А, і за альтернативним, зумовленим здатністю поліцукриду фіксувати C3(H<sub>2</sub>O).

**Альтернативний шлях активації комплементу.** За альтернативним (обхідним, пропердиновим) шляхом активація комплементу розпочинається з активації C3-компонента без участі комплексів Ag – At і компонентів C1, 2, 4 (див. рис. 20, б). Цей шлях ініціюється речовинами й факторами, які можуть фіксувати C3-конвертазу (C3bBb) і активувати C3-компонент за наявності пропердину без залучення ранніх компонентів C1, C2, C4. Це деякі речовини клітинної поверхні

бактерій (глюкан, зимозан, мураміл-пептид, поліцукриди, ЛПС), поліцукриди рослинного походження, деякі речовини на вірусних частинках, інфікованих вірусом клітинах, пухлинних клітинах, паразитах, комплекси Ag – Ат IgA і IgE (які не мають ефекторних центрів до C1q), агреговані IgG і комплекси F(ab)<sub>2</sub>-фрагментів антитіл з антигеном, еритроцити кролів (але не інших тварин), патогенні білки (нефротичний фактор), отрута кобри.

Однією з умов ініціювання альтернативного шляху активації комплекменту є виникнення активованого C3, тобто C3b-компонента, що з'являється постійно в невеликій кількості внаслідок розщеплення C3 протеолітичними ферментами, які циркулюють у крові, або через спонтанний гідроліз тіоефірного зв'язку в молекулі C3, яка тимчасово може мати розгорнуту конфігурацію. При цьому відбувається взаємодія тіоефірного зв'язку з водою, що зумовлює гідроліз зв'язку і стабілізацію розгорнутої конформації. У результаті цього відбувається спонтанна активація C3 з утворенням незначної кількості активної C3b-подібної сполуки – C3(H<sub>2</sub>O), яка може запускати активацію комплекменту. За наявності іонів магнію до C3(H<sub>2</sub>O)-компонента, який може перебувати в рідинній фазі або бути фіксованим на поверхні клітин, приєднується фактор В і утворюється комплекс C3(H<sub>2</sub>O)В.

Фактор В (проактиватор C3) – це одноланцюгова β-глобулінова серинова протеаза. У людини він кодується геном у 6-й хромосомі, який тісно пов'язаний із геном для компонента комплекменту C2. За розміром, будовою, природним субстратом (C3) і механізмом дії сам фактор В подібний до C2-компонента. У результаті зв'язування фактора В із C3 (H<sub>2</sub>O)-комплексом ділянка молекули фактора В оголюється, внаслідок чого стає доступною для протеолітичної дії фактора D.

Фактор D – це одноланцюговий глікопротеїн із серин-естеразною активністю; у сироватці він може циркулювати в неактивному й активному стані й активуватися під дією трипсиноподібних ферментів лейкоцитів та пропердину. Внаслідок протеолітичної дії фактора D від фактора В у складі комплексу C3(H<sub>2</sub>O)В відокремлюється фактор Ba, а в комплексі залишається Vb-фактор. Новоутворений бімолекулярний комплекс C3(H<sub>2</sub>O)Vb діє як C3-конвертаза і фіксується на вуглеводних структурах клітинної поверхні. Ферментативна активність комплексу C3(H<sub>2</sub>O)Vb зумовлена Vb-компонентом. C3(H<sub>2</sub>O)Vb утворюється в незначній кількості, однак ініціює фазу ампліфікації шляхом розщеплення C3 і утворення C3b, який після приєднання Vb формує комплекс C3bVb. Під дією на C3 комплексу C3bVb (C3-конвертази) прискорюється утворення C3b-компонента. У розчині комплекс C3bVb швидко інактивується фактором H (він витісняє Vb із комплексу) і фактором I, який розщеплює α-ланцюг C3-компонента. Основним фактором, який стабілізує C3bVb-комплекс, є пропердин (P). За наявності пропердину складання цього комплексу прискорюється, а

після приєднання він захищає його від дії фактора Н. Захищають також комплекс C3bBb від інактивації фактором Н розташовані на поверхні бактеріальних клітин ліпополісахариди, полісахаридні токсини, зимозан та інші структури. Пропердин здатний зв'язуватися зі структурами клітинної мембрани і сприяти фіксації на ній C3-конвертази. При фіксації надлишку C3b-компонентів утворюються комплекси PC(3b)nBb, які є C5-конвертазами альтернативного шляху активації комплементу. Ферментативна активність C5-конвертаз пов'язана з фрагментом Bb.

C3- і C5-Конвертази альтернативного шляху активації комплементу розщеплюють компоненти комплементу C3 і C5, внаслідок чого утворюються біологічно активні речовини, які за своєю функцією однаково як для класичного, так і для альтернативного шляхів активації комплементу. Кінцевий етап альтернативного шляху активації комплементу – утворення мембраноатакуючого комплексу МАК-C56789.

**Регуляція процесу активації комплементу.** На різних етапах активації комплементу в ній беруть участь різноманітні регулювальні фактори (табл. 7). Певну роль у регуляції відіграє те, що всі компоненти комплементу містяться в крові у формі неактивних попередників, які здатні активуватися тільки за наявності відповідних субстратів, а також висока лабільність і короткоживучість активованих компонентів і комплексів комплементу. Крім того, в плазмі крові та на клітинних мембранах існує кілька факторів, які регулюють активність багатьох компонентів і комплексів комплементу.

**Таблиця 7. Регуляція процесів активації і функціонування системи комплементу**

Регулятор → об'єкт		Ефект
C1q1 I	→ Ag – At	Перешкоджають C1q приєднуватися до комплексу Ag – At
MC1q I	→ Ag – At	
C1 I (інгібітор C1-естерази)	→ C1qr	Перешкоджає приєднанню C1s і формуванню C1-естерази
C4bp (білок, який зв'язує C4b) → C1qrs4b		Перешкоджає приєднанню C2 до комплексу C14b
		Гідроліз α-ланцюга C4b і C3b
C4bp →	Фактор I → C4b	
CR1 →	Фактор I → C3b	
DAF (у складі конвертаз) (фактор, який прискорює розщеплення конвертаз)		Прискорює розщеплення конвертаз

	→ C2a, Bb → C4b → C3b	Перешкоджає утворенню конвертаз
Фактор I + Фактор H C3b → iC3b	→	Перешкоджає утворенню конвертаз
Карбоксипептидаза N	C3a → C4a C5a	Інактивує анафілактичну і (крім C5a) хемотаксичну активність
S-Білок (вітронектин) Ліпопротеїни низької щільності	→ C5b67 → C5b67	Утворюється комплекс, нездатний фіксуватися на мембрані клітин
S-Білок (вітронектин) Ліпопротеїни низької щільності	→ C5b6789 → C5b6789	Відмінюють здатність утворювати канал у мембрані чужорідної клітини
Протекти C8bp Глікофорин	→ C5b6789 → C5b67	Лімітує приєднання C9 Інгібує приєднання до мембрани клітин

На перших етапах в активації комплементу класичним шляхом беруть участь два інгібітори C1q: розчинний C1qI та мембранний MC1qI, які можуть блокувати зв'язування C1q-компонента з комплексом антиген – антитіло.

На етапі утворення C1-естерази регулятором є інгібітор C1-естерази, C1I, який перешкоджає необмеженій дії C1-естерази на C4 і C2 в рідинній фазі. Цей глікопротеїн зв'язується з активним центром активованих C1r і C1s і пригнічує їх протеазну активність. Нестача цього інактиватора призводить до появи захворювання, відомого як природжений ангіоневротичний шок.

Інактиватор C4b/C3b, або фактор I, пригнічує утворення C3-конвертази шляхом перетворення C3b на iC3b, який не може брати участі в наступних етапах активації комплементу. На мембрані клітин фактор I розщеплює C4b, а в рідинній фазі він може розщеплювати C4b тільки за наявності C4b-зв'язувального білка C4bp. Після приєднання до C3-конвертази (C4b2a) C4bp сприяє її дисоціації.

У процесі активації комплементу утворюється ряд анафілатоксинів (C4a, C3a, C5a), які можуть зумовлювати каталітичні процеси. Вони інактивуються карбокси-пептидазою N внаслідок відщеплення від C-кінця аргінази. При цьому лише в C5a зберігається хемотаксична активність.



При активації комплементу альтернативним шляхом фактор Н ініціює дисоціацію комплексу C3bBb відщепленням Bb-компонента, а також є кофактором фактора І при розщепленні  $\alpha$ -ланцюга С3.

Важливу роль в обмеженні активності мембраноатакуючого комплексу в рідинній фазі відіграє S-білок, який при приєднанні до C567 гальмує його здатність проникати в подвійний ліпідний шар і брати участь у формуванні структури мембранного каналу.

Виявлено зворотний зв'язок у регуляції синтезу C3-компонента комплементу продуктами його розпаду. Такий механізм регуляції активності комплементу є особливо важливим при хронічних захворюваннях, в умовах підвищеної активації комплементу. Одним із важливих способів регуляції активності комплементу є дія імуноконглоутинів, тобто аутоантитіл до прихованих детермінант комплементу, які оголюються тільки в процесі їх активації.

#### **Біологічна активність окремих компонентів комплементу.**

При активації комплементу заново утворюється значна кількість речовин із різними біологічними властивостями.

Біологічна активність системи комплементу зумовлена наявністю на чутливих клітинах відповідних рецепторів до окремих компонентів комплементу. Дані про основні рецептори до компонентів комплементу на клітинах людини наведено в табл. 9.

Коротко охарактеризуємо основні біологічні активності системи комплементу та окремих компонентів.

*Лізис клітин* – комплекс C56789 і з меншою ефективністю C5678.

*Хемотаксична активність* – основний фактор C5a, менш виражена здатність у C3a, C567, Ba; при зв'язуванні з фагоцитами вони активують їх.

*Опсонізуюча активність* – найбільш виражена у C3b, менше – у C4b, iC3b, C5b, C2; вони також сприяють виділенню лізосомних

**Таблиця 8. Рецептори для компонентів комплементу на клітинах людини**

Назва	Ліганди	Експресуючі клітини	Молекулярна маса	Біологічні функції
CR1 (CD35)	C4b, C3b, iC3b	Ер, Мон/Мф, Нф, Ео, В, ФДК, епітелій ниркових клубочків	250	Опсонізація, розщеплення C3 та iC3, кліренс ІК, разом із C2 активація В-лімфоцитів
CR2 (CD21)	iC3b, C3d, C3dg, $\alpha$ -ІФН,	В,Т, НК, ФДК, епітелій	140	Імунорегуляція, зв'язування ВЕБ

CR3(CD11b/CD18)	ВЕБ iC3b, зимозан, фібриноген, ICAM-1, деякі бактерії	шийки матки і носоглотки Мон/Мф, Нф, НК, ФДК	170 /95	Опсонізація, розщеплення iC3b, лектиноподібна активність, активація фагоцитозу
CR4(CD11c/CD18)	C3b, iC3b, 3dg, фібриноген,	Нф, Мц, тканинні Мф	150 /95	Опсонізація
C3aR	C3a	Мц, Бф, Мон/Мф, Нф		Звільнення медіаторів
C4aR		Мц, Бф		-
C5aR	C4a	Мц, Бф		-
C3eR	C5a	Нф	40	Викид Нф із депо

Примітка. Бф – базофіли; ВЕБ – вірус Епштейн-Бар; Ео – еозинофіли; Ер – еритроцити; ШК – імунні комплекси; Мф – макрофаги; Мон – моноцити; Мц – мастоцити; Нф – нейтрофіли; НК – природні кілери; ФДК – фолікулярні дендритні клітини.

ферментів із макрофагів.

*Підвищення проникності судин* – C5a, C3e.

*Посилення лейкоцитозу* – C3e.

*Стимуляція внутрішньоклітинних процесів* – C5a, C3b.

*Анафілактична активність* – C3a, C5a, C4a, C4d, C4dg; найвища у C5a-компонента. Вони активують мастоцити, а також індукують агрегацію і дегрануляцію тромбоцитів. У результаті цього в навколишнє середовище виділяється багато біологічно активних речовин (гепарин, гістамін, хемотаксичні речовини, продукти активації арахідонової кислоти тощо), які можуть зумовлювати різні біологічні ефекти – розширення кровоносних капілярів, активацію тромбоцитів тощо. При нанесенні на шкіру вони спричиняють почервоніння.

*Активація фагоцитозу* – Clq, C3b.

*Стимуляція експресії рецепторів* до C3b–C5b. На фагоцитувальних клітинах є великий пул латентних рецепторів до C3b і при стимуляції поліморфноядерних лейкоцитів компонентом C5b їх кількість збільшується з 5 до 10 тисяч.

*Регуляція імунної відповіді.* C3a пригнічує продукування імуноглобулінів (шляхом індукції супресорів CD8) на ранніх стадіях імунної відповіді, а C5a підсилює імунну відповідь унаслідок взаємодії з Ia+макрофагами, які мають поверхневі рецептори для C5a, в результаті чого виділяється ІЛ-1. Разом із тим C3b підсилює синтез ДНК у В-лімфоцитах мишей та ІЛ-2-залежну проліферацію Т-лімфоцитів.

*Антипухлинна дія.* C3d і C3b людини значно підсилюють цитоліз клітин-мішеней збільшенням продукування ІЛ-2. C3 активує макрофаги, і вони набувають цитотоксичності до пухлинних клітин. C5a

зв'язується з макрофагами мишей через специфічний рецептор та індукує секрецію ІЛ-1, який сприяє руйнуванню пухлинних клітин.

*Нейтралізація вірусів.* С4b самостійно здатний нейтралізувати вірусні частинки. При субоптимальній концентрації С4b в реакцію вступають С2 і С3, які зв'язуються з поверхнею вірусних частинок і блокують рецептори, що відповідають за проникнення вірусу в клітинні-мішені.

**Фактори захисту клітин від власного комплементу.** У процесі еволюційного розвитку в організмі виробилася система захисту власних клітин від дії активованих компонентів комплементу як розчинних, так і фіксованих на клітинних мембранах.

Фактор, який прискорює дисоціацію С3-конвертази, – CD55 (DAF) взаємодіє з С3b-компонентом, що призводить до дисоціації С3/С5-конвертази на С2а і С4b. Мембранний кофакторний білок CD46 зв'язується з С3b і С4b і стимулює їх деградацію фактором І.

Рецептор комплементу 1 типу CD35(CR1 зв'язує С3b і С4b і тим самим пригнічує зв'язування С2 з С4b, прискорює дисоціацію С4b2а і стимулює руйнування С4b і С3b під дією фактора І.

Деякі білки плазми крові під час взаємодії з незв'язаними мембраною комплексами С5b67 запобігають їх фіксуванню на мембрані клітин. До цих білків належать ліпопротеїни низької щільності та регуляторний S-білок (вітронектин). При утворенні комплексів цих білків із С5b67 до них можуть ще приєднуватися С8- і С9-компоненти комплементу, однак новоутворені комплекси не здатні фіксуватися на клітинній мембрані, формувати мембранний канал і лізувати клітини.

Певну роль у захисті власних клітин від приєднання мембраноатакуючого комплексу відіграють деякі видоспецифічні мембранні глікопротеїди, названі факторами гомологічної рестрикції. Один із них – білок CD59, або протектин, MAC-інгібітор – при зв'язуванні з С5b678 та з С9 обмежує кількість молекул С9, які здатні зв'язуватися з комплексом, та інгібує занурення С9 у ліпідний шар.

Аналогічну активність має і С8-зв'язувальний білок (8bp) та фактор гомологічної рестрикції, але з меншою активністю. Трансмембранний глікопротеїд глікофорин А інгібує приєднання комплексу С5b6 до клітинної мембрани.

Стійкість клітин до дії власного комплементу може бути зумовлена також здатністю клітин активно вилучати мембраноатакуючий комплекс шляхом ендо- й екзоцитозу фрагментів мембрани з активними компонентами комплементу.

На клітинних мембранах макроорганізму захисну роль відіграють залишки сіалових кислот, без яких інгібітор Н неактивний і дія якого спрямована на дисоціацію фіксованих на поверхні клітин комплексів С3bBb.

**Методи виявлення активації комплементу і дефіциту компонентів комплементу.** Кількісне визначення рівня окремих компоне-

нтів комплементу проводять за допомогою імуноферментних методів, методами радіальної імунодифузії, ракет-імуноелектрофорезу або лазерної нефелометрії з широким застосуванням моноклональних анти-тіл. Проте визначення концентрації компонентів не дає інформації про функціональну цілісність молекул компонентів або системи комплементу. Для цього визначають загальну гемолітичну активність класичного шляху активації комплементу CH50; її немає в разі дефіциту будь-якого компонента комплементу, за винятком компонента C9. Низьке значення рівня CH50 може бути зумовлене природним дефіцитом окремих компонентів комплементу або дефіцитом, зумовленим неправильним зберіганням і зв'язуванням деяких компонентів у процесі згортання крові. Вид дефіциту комплементу визначають за допомогою очищених компонентів комплементу, які додають у гемолітичну систему.

### **2.1.2. Білки гострої фази**

Важливу захисну роль на початкових етапах виникнення інфекційного процесу відіграють так звані білки гострої фази. Після проникнення в організм патогенів продукти їхньої життєдіяльності та руйнування стимулюють синтез макрофагами і природними кілерами ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , які індукують вироблення печінкою білків гострої фази. Основними представниками цих білків є С-реактивний білок (СРБ), манозозв'язувальний білок (МЗБ), амілоїди сироватки А і Р, фібриноген,  $\beta$ -глобуліни, транспортні білки, компоненти системи комплементу та ін. Ці білки інтенсивно синтезуються впродовж перших двох діб інфекційного процесу і при інтенсивних запальних процесах їх концентрація може збільшуватися в десятки і сотні разів. Вони мають різну біологічну активність, основна з яких – нейтралізація і знешкодження патогенів, відіграють надзвичайно важливу роль на перших етапах формування захисних реакцій, коли ще відсутні специфічні імуноглобуліни та клітинні фактори.

**С-Реактивний білок** належить до родини пентраксинів (білків, до складу яких входять п'ять однакових субодиниць) і володіють властивостями С-лектинів – здатні зв'язувати вуглеводи. У нормі концентрація СРБ становить близько 1 мкг/мл, під час гострого запалення – до 1–2 мг/мл сироватки. СРБ має спорідненість до фосфорилхоліну будь-яких клітин. Фосфорилхоліни клітинної мембрани макроорганізму, що входять до складу фосфоліпідів, перебувають у формі, що не розпізнаються СРБ. У більшості патогенів, особливо у грампозитивних бактерій, фосфорилхоліни відкриті. При фіксації СРБ на фосфорилхоліні мікроорганізмів чи пошкоджених клітин оголюються ділянки, здатні взаємодіяти з комплементом і запускати його активацію за класичним або альтернативним шляхом. СРБ під час зв'язування з мікроорганізмами можуть відігравати роль хемоатрактантів для

ПМЯЛ і опсонинів – для фагоцитів. Певну роль в активації фагоцитозу відіграють фрагменти молекул СРБ, що звільняються після взаємодії з фосфорилхоліном.

Амілоїд Р сироватки за структурою подібний до СРБ і може активувати комплемент. Амілоїд сироватки А – ліпопротеїн, володіє функціями хемоатрактантів ПМЯЛ, моноцитів, лімфоцитів.

**Манозозв'язувальний білок** – лектин С-типу – належить до родини колектинів, має подібну до Clq структуру ("букет тюльпанів"), але не гомологічний йому і має спорідненість до манози. Маноза часто трапляється на поверхні мікроорганізмів, але вона відсутня або замаскована на поверхні клітин макроорганізму. МЗБ може також зв'язуватися із залишками фукози, глюкозаміну. У сироватці крові в нормі його концентрація становить 0,1–1,0 мкг/мл, при гострому запаленні вона збільшується в 5–10 разів. Під час приєднання МЗБ до манози активується зв'язана з МЗБ серинова протеаза, яка розщеплює С4 і С2 і таким чином запускає активацію комплементу класичним шляхом без участі С1-компонента комплементу.

До родини колектинів належать білки сурфактанту легень, які, можливо, беруть участь в опсонізації *Pneumocystis carinii*.

Певну захисну роль відіграють білки сироватки крові, що регулюють транспорт іонів металів – трансферин, лактоферин, церулоплазмін, які зв'язують вільні іони металів, і вони стають недоступними для мікроорганізмів. Крім того, церулоплазмін прямо гальмує проникнення вірусів у клітини внаслідок утворення комплексів із глікопротеїнами віріонів, що утруднює їх проникнення.

Такі протеїни, як  $\alpha$ -антитрипсин,  $\alpha$ -2-макроглобулін,  $\alpha$ -1-кислий глікопротеїд, по-різному модулюють активність імунних клітин та цитокінів.

Деякі з інгібіторів протеаз крові (антитрипсин, антихімотрипсин, макроглобулін) та СРБ під час гострих запалень здатні перешкоджати руйнуванню тканин протеазами нейтрофілів.

### **2.1.3. Цитотоксичні фактори**

Клітини імунної системи, а також соматичні клітини під час їх активації можуть продукувати різні цитотоксичні фактори. Так, активовані лімфоцити та макрофаги синтезують цитокини з антипухлинною активністю (ФНП- $\alpha$  і ФНП- $\beta$ , лімфотоксин бета, онкостатин М, ЛІФ, ІЛ-2, -12, -15, -18, -24). Детальніше ці фактори описано в розд. 10. Активовані лімфоцити продукують нормальний глобулін людини (нормальний глобулін людини-3, людський антипухлинний фактор) із тумороцидною активністю, моноядерні фагоцити продукують аргіназу – протеазу з вираженою цитоцидною активністю до клітин пухлинного походження. Відомі й інші цитотоксичні фактори, які синтезуються соматичними клітинами. У процесі здійснення позаклі-

тинного фагоцитозу, а також під час руйнування фагоцитів і природних кілерів у міжклітинний простір потрапляють різні цитотоксичні фактори, зокрема і лейкоїни – термостабільні білки, які з'являються в організмі після руйнування поліморфноядерних лейкоцитів.

Важливими цитотоксичними факторами є  $\beta$ -лізини (вивчені ще мало) та лізоцим.  $\beta$ -Лізини – це низькомолекулярні пептиди з молекулярною масою 6 кД, термостабільні, витримують нагрівання до 60–65 °С впродовж 30 хв, найбільш активні при рН 5,7–5,8 за наявності іонів кальцію. Очевидно, вони синтезуються в супроптічному і паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса, потім надходять у гіпофіз, де і всмоктуються в кров. У крові вони здебільшого депонуються в тромбоцитах. При активації тромбоцитів або їхньому руйнуванні  $\beta$ -лізини знову потрапляють у кров, де і виявляють свою бактерицидну активність. Основна мішень  $\beta$ -лізинів – цитоплазматична мембрана переважно спороутворювальних грампозитивних бактерій.  $\beta$ -Лізини незалежні щодо утворення і дії від макрофагів, ПМЯЛ, лімфоцитів і стоять осторонь від системи імунітету. Кількість їх свідчить про загальний стан гомеостазу – збільшення її в сироватці спостерігається в разі перевтоми, під час пологів, при різних болях тощо.

**Лізоцим (мурамідаза).** Лізоцим виявив П. Лащенко у 1909 р. у яйцях курей. Потім лізоцим виявили у слизі, в слині, носовій порожнині, мокротинні, крові, молоці людини і тварин. Він є одним із найдавніших у філогенезі факторів протимікробного захисту. За хімічною структурою лізоцим – це поліпептид, який містить близько 180 залишків амінокислот. Молекулярна маса – 15–29 кД, стійкий до високої температури, витримує короткочасне кип'ятіння. Добре розчиняється в слабкокислому середовищі. У новонароджених рівень його значно вищий; цим, напевне, компенсується недостатня активність інших факторів резистентності (фагоцитарної реакції, системи комплементу). Синтезується лізоцим макрофагами та моноцитами, надходить у рідинні субстрати – слиз, слину, кров, молоко і накопичується в ПМЯЛ. Виводиться через нирки. Основою механізму дії лізоциму є його здатність розщеплювати мурамову кислоту, одну з важливих субодиниць пептидоглікану, який є основою клітинної стінки грампозитивних бактерій. У результаті цього порушується цілісність клітинної стінки бактерій і вони стають чутливими до осмотичного шоку. Літична дія лізоциму значно підсилюється компонентами комплементу та гістонами.

#### **2.1.4. Природні імуноглобуліни**

У сироватці крові здорових людей і тварин постійно виявляються неспецифічні, так звані природні, нормальні антитіла за відсутності антигенної стимуляції. Основну частину природних імуноглобулінів становлять антитіла, які постійно синтезуються в організмі, і їхня

специфічність спрямована в основному проти антигенів власного організму. Вони належать до імуноглобулінів класу M, G і A, однак у дорослих більшість із них належать до класу IgG. Природні антитіла класу IgM виявляються вже в пуповинній крові новонароджених, і спектр їхньої активності зберігається впродовж усього життя. Усі природні антитіла умовно можна розподілити на три групи. Імуноглобуліни *першої групи* містяться в крові у високій концентрації (понад 1 мкг/мл), мають, як правило, вузьку специфічність, належать в основному до IgM. До цієї групи відносять ізоаглютиніни, антитіла до антигену Форсмана, до аутологічних IgG та ін.

До імуноглобулінів *другої групи* належать антитіла до ДНК, пептидів, білків цитоскелета, сироваткового альбуміну, різних білків, ферментів, фосфоліпідів, серотоніну та інших сполук. У крові вони містяться в невеликій концентрації і, що характерно, мають виражену поліспецифічність. Так, природні антитіла до багатьох власних антигенних структур (актину, міоглобуліну, альбуміну та ін.) поліспецифічні, разом із тим індуковані антитіла до актину суворо вузькоспецифічні. Це свідчить про наявність поліспецифічності в антитіл, а не наявності загальних епітопів у перехреснореагуючих антигенів. Очевидно, активні центри природних антитіл мають багато паратопів до різних епітопів.

До *третьої групи* природних антитіл належать антиідіотипічні антитіла.

Встановлено, що більшість природних антитіл є продуктами ембріональних V $\mu$ -генів, що свідчить про універсальний характер їх утворення, а індуковані антитіла є продуктами мутованих генів. Показано, що природні антитіла є в основному аутоантитілами і виявлені фактично до всіх груп ендогенних антигенів – нуклеотидів, ДНК, білків цитоскелета й сироватки крові, ферментів, фосфоліпідів, рецепторів та інших структур.

Підвищений вміст таких антитіл може свідчити про наявність захворювання аутоімунного характеру. За даними деяких авторів, важливу роль у спонтанному синтезі природних антитіл відіграють B-1-лімфоцити (CD5<sup>+</sup>B-лімфоцити), які спонтанно здатні продукувати природні антитіла до певних бактеріальних антигенів і багатьох клітинних антигенів. У людини CD5<sup>+</sup>B-лімфоцити часто виявляють у крові новонароджених, у мишей – у черевній порожнині.

Фізіологічну роль природних антитіл вивчено недостатньо, привертає увагу їхня роль як факторів "упізнавання", а також гомеостатична (захисна) і патогенетична ролі. На перших етапах формування імунної відповіді природні антитіла можуть виступати як опсоніни і таким чином сприяти фагоцитозу. Вони також можуть бути джерелом появи в організмі різних біологічно активних речовин, що виникають під дією на імуноглобуліни деяких ферментів. Однією з відомих таких речовин є тафтсин – продукт розщеплення трипсиноподібними фер-

ментами природних антитіл. Тафтсин є сильним стимулятором фагоцитозу. Утворення тафтсину тісно пов'язане із селезінкою, оскільки в сироватці крові спленектомованих тварин він не виявляється.

### 2.1.5. Кініни, ейкозаноїди, кейлони

Важливу роль у регуляції природної резистентності та специфічної імунної відповіді відіграють продукти активації кінін-калікрейнової системи, арахідонової кислоти, продукти деградації мастоцитів, тромбоцитів.

**Кініни** (найвідоміші представники – брадикінін і калідин) утворюються в плазмі крові внаслідок розщеплення кініногенів протеазою – калікреїном плазми при згортанні крові. Нейтрофіли синтезують кініногенази, які генерують утворення кінінів у плазмі. Вони також продукують кіназу, що інактивує брадикінін. Кініни беруть участь у реалізації запалення – розширюють венули, підвищують проникність судинних стінок, що сприяє набряку та міграції лейкоцитів, підсилюють синтез арахідонової кислоти й утворення ейкозаноїдів.

**Продукти метаболізму арахідонової кислоти (ейкозаноїди)** – лейкотрієни та простагландини беруть участь у регулюванні функціонування певних ланок природної резистентності та багатьох інших функцій організму. Схему метаболізму арахідонової кислоти наведено на рис. 21.

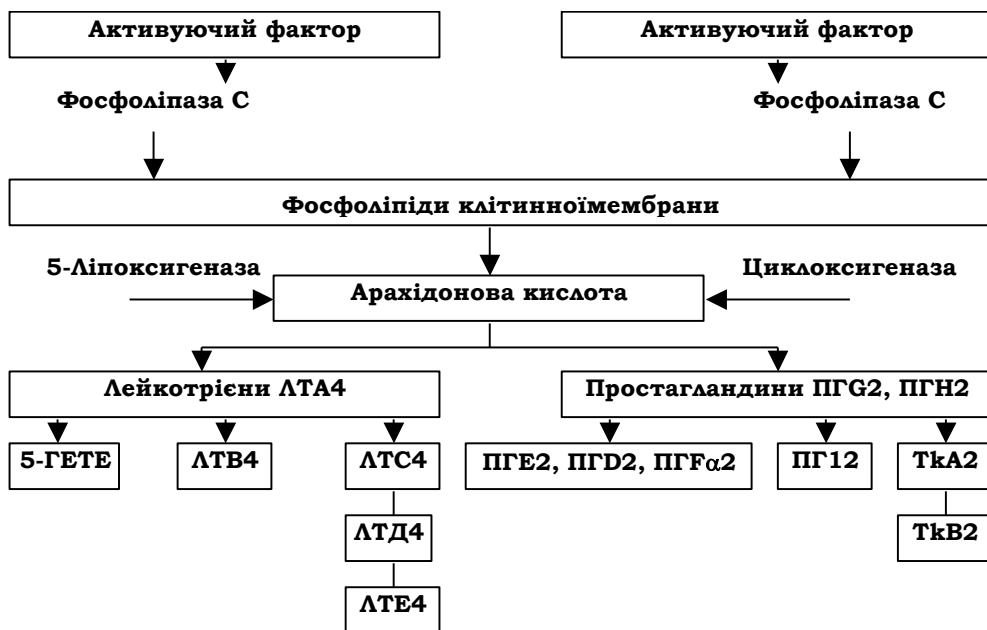


Рис. 21. Метаболізм арахідонової кислоти



У процесі активації різних типів клітин, особливо тих, що беруть участь у запаленні, – ендотеліальних, макрофагів, мастоцитів, базофілів, нейтрофілів фосфоліпази А і С набувають здатності індукувати утворення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинної мембрани. Арахідонова кислота, у свою чергу, зазнає дії двох ферментів – циклоксигенази та ліпоксигенази, що призводить до утворення лейкотрієнів, простагландинів і тромбоксанів. Лейкотрієни й простагландини за своїми фізіологічними ефектами мають нерідко протилежні активності.

**Лейкотрієни** (ЛТА<sub>4</sub>, ЛТВ<sub>4</sub>, ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub>) продукуються активованими мастоцитами, макрофагами, нейтрофілами, базофілами. Вони виділяються в навколишнє середовище через 5–10 хв після активації клітин. ЛТД<sub>4</sub>, ЛТС<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub>, ЛТВ<sub>4</sub> здатні підвищувати проникність судин, мають хемотаксичну активність, яка найбільше виражена в ЛТД<sub>4</sub>.

**Простагландини** (ПГГ<sub>2</sub>, ПГН<sub>2</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>, ПГД<sub>2</sub>, ПГЕ<sub>α2</sub>, ПГ<sub>12</sub>) з'являються в місці запалення значно пізніше – через 6–24 год після активації і продукуються макрофагами, нейтрофілами, мастоцитами й ендотеліоцитами. Вони здатні знижувати цитоцидну активність нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, природних кілерів, продукування цитокінів, сприяють диференціюванню незрілих лімфоцитів, інгібують агрегацію тромбоцитів. ПГ<sub>12</sub> разом із брадикініном зумовлюють відчуття болю при запаленні.

**Кейлони** – низькомолекулярні пептиди, які продукуються окремими клітинами і пригнічують їх ріст – зупиняють ці клітини в мітотичному циклі. Вони виявлені в більшості клітин. Кейлони бувають двох типів, що діють на різні фази клітинного циклу – одні у фазі G<sub>1</sub>, другі у фазі G<sub>2</sub>. Дія кейлонів чітко тканиноспецифічна, однак не видоспецифічна. Вони не ушкоджують клітинні мембрани, а діють місцево, дифузно. Кейлони продукуються також пухлинними клітинами, проте ця функція в них певною мірою інгібована, що й сприяє росту пухлин. В експериментальних умовах кейлони гальмують ріст різних пухлин, але ця активність є чітко тканиноспецифічною.

### **2.1.6. Роль транспортних білків крові та мікроелементів і вітамінів у неспецифічній резистентності**

**Трансферин, лактоферин.** Певну роль у захисті організму від проникнення й розмноження мікроорганізмів відіграють залізов'язувальні білки – трансферин і лактоферин, які відповідають за транспорт заліза в організмі. Трансферин – білок крові, глікопротеїн β-глобулінової фракції сироватки, становить близько 3 % загального вмісту білка в сироватці; виявляється також в інших рідинах організму. Синтезується в печінці. Трансферин – досить поліморфна система білків сироватки крові, відомо близько 20 його варіантів.

У молоці виявлено інший залізов'язувальний білок – лактоферин (лактосидерофілін). За електрофізіологічною рухливістю, молекулярною масою (90 кД) та функцією лактоферин подібний до трансферину, проте ці ферменти різняться за структурою та антигенними властивостями. Лактоферин виявляється в біологічних рідинах – молоці, бронхіальному секреті, специфічних гранулах нейтрофілів, макрофагах, синтезується апінозними клітинами молочної, слинних і бронхіальних залоз, епітелієм ендометрія та спермовивідних проток. Афіність лактоферину до заліза в лужному середовищі значно вища, ніж трансферину. При руйнуванні нейтрофілів лактоферин надходить у міжклітинний простір разом з іншими ферментами гранул і є джерелом іонів феруму в процесі утворення біоцидних форм кисню.

Основна функція цих білків – унікальна властивість зв'язувати практично всі іони феруму, що робить його недоступним для патогенів. Одна молекула трансферину може зв'язати 2, а лактоферину – 2–6 атомів феруму. Трансферин здатний також зв'язувати іони інших металів:  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ .

**Залізо** (ферум) потрібне для нормального функціонування будь-якої живої клітини, особливо для синтезу ДНК. Зв'язуючи залізо, трансферин і лактоферин пригнічують або зовсім гальмують розмноження мікроорганізмів як *in vitro*, так і *in vivo* і таким чином здійснюють свою бактеріостатичну дію.

Слід зазначити, що в процесі еволюції деякі мікроорганізми виробили певні системи для забезпечення своїх потреб у залізі. Так, одна група патогенних бактерій може синтезувати агенти-сидерофори, які хелатують залізо і які здатні "віднімати" його в цих білків, завдяки чому створюються сприятливі умови для розмноження бактерій. Інші мікроорганізми (стафілокок, стрептокок, вірус гепатиту тощо) в процесі проникнення й розмноження виділяють фактори, які руйнують багаті на залізо клітини (еритроцити, що містять гемоглобін, клітини печінки, що містять феритин та ін.), у результаті чого в крові з'являється певна кількість доступного для мікроорганізмів заліза.

Лактоферин також бере участь у реакції утворення одного з бактерицидних метаболітів кисню – гідроксильного радикала  $\text{OH}\cdot$ , оскільки іони  $\text{Fe}^{3+}$ , зв'язані з лактоферином нейтрофілів, у 500–1000 разів ефективніші під час формування гідроксильного радикала, ніж іонів  $\text{Fe}^{3+}$ , що входить до складу  $\text{FeCl}_3$ .

**Церулоплазмін.** Певну захисну роль у природній резистентності відіграє церулоплазмін. Це глікопротеїд  $\beta$ -глобулінової фракції сироватки крові, синтезується в печінці. Він виконує дві важливі функції: транспортування й утилізацію міді і є ферооксидазою – переводить двовалентний ферум (недоступний для трансферину і лактоферину) в доступний тривалентний. Він також має антиоксидантну активність і бере участь у регуляції рівня біогенних амінів.

З'являється багато інформації про вплив на природну резистентність організму деяких мікроелементів, таких як Zn, Co, Cu, Mn та ін. Більшість із них входить до складу активних центрів ферментів, гормонів та інших біологічно активних речовин, і їх нестача призводить до зниження природної резистентності.

**Вітаміни.** Важливу роль у підтриманні нормального функціонування системи природної резистентності організму відіграють вітаміни. Підвищення вмісту вітаміну А підсилює природну резистентність організму проти багатьох інфекцій, а зменшення його – знижує її. Вітаміни А і Е, як антиоксиданти, підвищують ефективність ІФНу при лікуванні онкологічних захворювань у 4–14 разів. Вітамін С активно підсилює бактерицидність фагоцитів.

## **2.2. КЛІТИННІ ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ**

Основними клітинними факторами неспецифічної резистентності є фагоцитарні клітини та природні кілери.

### **2.2.1. Фагоцитоз і фагоцитарні клітини**

Однією з найважливіших захисних реакцій організму з розпізнавання, ізоляції та знешкодження носіїв чужорідної генетичної інформації та підтримання гомеостазу організму є фагоцитоз. *Фагоцитоз* – загальнобіологічне неспецифічне явище, властиве тією чи іншою мірою всім живим клітинам. Найбільш виражена фагоцитарна й біоцидна активність, що має захисне значення, притаманна мононуклеарним фагоцитам – моноцитам, макрофагам, ДК, поліморфноядерним лейкоцитам (гранулоцитам), зокрема нейтрофілам та еозинофілам. Еозинофіли переважно здійснюють позаклітинний фагоцитоз.

Власне явище фагоцитозу (фаго – пожирання, поглинання, цито – клітина), тобто поглинання клітинами, відоме з середини ХІХ ст. У багатоклітинних організмах було виявлено спеціальні клітини, здатні поглинати й виводити з крові бактерії та різні чужорідні речовини.

Загальновизнаний внесок у вивчення фагоцитозу та його ролі в захисних реакціях зробив І.І. Мечников – автор фагоцитарної теорії імунітету.

Одночасно П. Ерліх створює гуморальну теорію імунітету, основою якої є положення про те, що головну роль у захисті організму відіграють розчинні гуморальні фактори – антитіла. У 1908 р. за розробку питань імунітету сумісно І.І. Мечникову і П. Ерліху було присуджено Нобелівську премію. Цим самим було підтверджено однакову роль обох учених у вивченні імунітету.

У 10–20-х роках минулого століття ряд відкриттів про роль у захисних реакціях організму антитіл, розвиток вакцинації серотерапії тощо дали привід більшості вченим дійти висновку, що основними факторами імунітету є гуморальні, тобто антитіла, а фагоцитам відводилась роль "санітарів" організму – поглинати й перетравлювати чужорідні

речовини. І лише з початку 60-х років ХХ ст. було показано важливу роль макрофагів в індукції, формуванні та прояві імунних реакцій (як специфічних, так і неспецифічних).

Роль фагоцитарних клітин у захисних реакціях організму багатогранна. Основні характеристики фагоцитів наведено в табл. 9. З одного боку, вони виконують функцію санітарів організму: розпізнають, поглинають і знешкоджують або лізують без захоплення різні чужорідні агенти, а також власні клітини, що змінили свій рецепторний склад. З іншого – макрофаги і моноцити беруть участь не лише в руйнуванні чужорідних клітин, а й після часткового перетравлювання експресують їхні антигени на своїй поверхні для представлення лімфоцитам для індукування імунної відповіді. Крім того, макрофаги беруть участь у регулюванні багатьох життєво важливих функцій: репаративних процесів, проліферації та диференціювання багатьох клітин, синтезу ряду біологічно активних речовин. Макрофаги відіграють також важливу роль у детоксикації бактеріальних токсинів і продуктів некрозу тканин.

**Походження фагоцитів.** Незважаючи на те що про існування макрофагів відомо ще з кінця ХІХ ст., їх походження стало відомим лише в другій половині ХХ ст., коли в 1968 р. було встановлено, що макрофаги походять із циркулюючих у крові моноцитів. Фагоцитарні клітини є найдавнішими факторами захисту організму від вторгнення чужорідних агентів. Вони першими виникають у філогенезі. Так, у безхребетних немає імуноглобулінів і лімфоцитів, і всі захисні функції виконують макрофагоподібні клітини. У період нормального ембріогенезу в процесі онтогенезу, до початку лімфопоезу макрофагам властивий примітивний механізм пізнавання та елімінації аберантних клітин. І вже в пізнішому періоді ембріонального та постембріонального розвитку, коли з'являються Т- і В-лімфоцити, макрофаги кооперуються з ними для індукування специфічної імунної відповіді.

**Таблиця 9. Основні характеристики фагоцитів**

<b>Властивості</b>	<b>Нейтрофіли</b>	<b>Макрофаги</b>
Розмір клітин, нм	10–15	20 і більше
Тривалість життя, днів	2–3	14–20 і більше
Відповідь на активацію	Швидка	Шість місяців
Тривалість активації	Коротка (хвилини)	Повільна Тривала (години, дні)
Регенерація мембран	Відсутня	Можлива
Реутилізація фагосом	--	--
Здатність до піноцитозу	Помірна	Висока
Горизонтальна гетерогенність	Майже відсутня	Висока
Повторне відновлення функціональної активності		

Здатність представляти антиген		+
Синтез de novo біологічно активних речовин	-	+
Рецептори до IgG (FcγR1, CD64)	-	+
Рецептори IgM	-	+
Рецептори до IgE (FcεRII, CD23)	-	+
Рецептори до C3e	-	+
Рецептори до C5	+	-
	-	+

Усі клітини крові походять із плюрипотентної гемопоетичної (кровотворної) стовбурової клітини. Під впливом ряду сигналів плюрипотентна клітина може ставати частково детермінованою і давати початок диференціюванню клітин у двох великих напрямках: лімфопоезу і мієлопоезу.

Клітини – попередники мієлопоезу диференціюються в клітини – попередники гранулоцитів, макрофагів, еритроцитів і мегакаріоцитів. На сьогодні відомі фактори, що спричинюють диференціювання клітин – попередників мієлопоезу: МГ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, еритропоетин і тромбоцитопоетин та інші цитокіни.

Під впливом колонієутворювальних факторів попередники гранулоцито-макрофагального ряду диференціюються в напрямі ПМЯЛ або макрофагів.

**Диференціювання макрофагів.** Під впливом М-КСФ та інших цитокінів у кістковому мозку утворюється комітована стовбурова клітина, з якої формується монобласт. Клітинний цикл монобласта становить 12 год. Монобласт перетворюється на промоноцит. Після ряду перетворень він упродовж 12–19 год у мишей і 29–48 год у людини перетворюється на моноцит і надходить в кров'яне русло. За своєю морфологією та функціональною активністю монобласт і промоноцит є малозрілими клітинами порівняно з моноцитами і в нормі виявляються тільки в кістковому мозку. Лише під час деяких патологічних процесів монобласти й промоноцити виявляються в кров'яному руслі, що є діагностичною ознакою. Моноцити крові також є малозрілими клітинами, циркулюють у крові недовго – 24–72 год і виходять через кровоносні капіляри в навколишнє середовище: міжклітинний простір, різні органи, тканини й порожнини (перитонеальну, плевральну, суглобів), на поверхню слизових і стають тканинними макрофагами.

В організмі людини міститься  $81 \cdot 10^6$  моноцитів на 1 кг маси тіла. З них  $18 \cdot 10^6$  клітин циркулює в крові, а  $63 \cdot 10^6$  клітин на 1 кг становить маргінальний пул, який у нормі не бере участі в циркуляції, а прилягає до внутрішньої стінки мікросудин. У нормі баланс між кількістю моноцитів, які мігрують із кісткового мозку в кров, та їх виходом із кров'яного русла в тканини з подальшим диференціюванням у

макрофаги постійно підтримується. Позасудинний пул моноядерних фагоцитів у 25 разів перевищує циркулюючий.

У процесі дозрівання клітин одноядерних фагоцитів (промоноцит кісткового мозку, моноцит крові, макрофаг тканин) відбуваються деякі зміни – морфологічні, структурні, біохімічні, функціональні. Розміри клітин у процесі цих перетворень збільшуються до 25–30 мкм, ядерно-цитоплазматичне відношення становить менше одиниці, збільшується кількість нерівностей на зовнішній поверхні, ускладнюється структура лізосомально-вакуолярного апарату, підвищується активність лізосомальних ферментів, поступово знижується кількість і активність пероксидази. За активністю пероксидази можна робити висновок про ступінь диференціювання моноядерних фагоцитів – багато гранул цього ферменту містять промоноцити, менше – моноцити, а в макрофагах пероксидаза виявляється в незначній кількості, причому не в гранулах, а в мембрані ендоплазматичного ретикулула.

Макрофаги існують більше місяця, а за даними деяких авторів можуть існувати понад 6–12 місяців.

**Диференціювання ПМЯЛ.** Із комітованих стовбурових клітин утворюються мієлобласти. З мієлобластів під впливом факторів диференціювання Г-КСФ та інших цитокінів утворюються попередники гранулоцитів – промієлоцити, з яких формуються мієлоцити. Мієлоцит перетворюється на ПМЯЛ – нейтрофіли, еозинофіли, базофіли. Тривалість дозрівання гранулоцитів у кістковому мозку – 8–14 діб. Нейтрофіли мають характерне паличкоподібне або полісегментарне ядро зі специфічною зернистістю в цитоплазмі. Розмір клітин – 9–15 мкм.

Зрілі ПМЯЛ затримуються в синусах кісткового мозку 3–4 доби. Близько 95 % нейтрофілів міститься в кістково-мозковому пулі і створюють так званий кістково-мозковий резерв.

Частина зрілих нейтрофілів мігрує в кров'яне русло і формує циркулюючий і маргінальний (пристінковий) пули, які перебувають у динамічній рівновазі. Тривалість циркуляції нейтрофілів у крові становить 6–7 год. У кров'яному руслі нейтрофіли тісно взаємодіють з ендотелієм і створюють пристінковий пул. Особливо багато нейтрофілів, а деякі автори вважають, що й більшість їх знаходиться в пристінковому пулі кровоносних судин легень. Контактуючи з ендотелієм, нейтрофіли постійно мігрують у тканини і перебувають там 2–5 діб, після чого гинуть. Міграція в тканини незворотна. Під час запальних процесів нейтрофіли з кістково-мозкового й пристінкового пулів швидко надходять у кров, звідти в місце запалення, де й виконують свої захисні функції. Щодня з кісткового мозку в кров виходить приблизно  $10^9$  нейтрофілів, а під час гострих запальних процесів – у 10–20 разів більше; при цьому можуть з'являтися й незрілі клітини.

Нейтрофіли відіграють визначальну і постійну роль у протиінфекційному захисті. Активність нейтрофілів тісно пов'язана з гранулами, що містять ряд ферментів і біологічно активних речовин. Виділяють

два основних види гранул: азурофільні (первинні) та специфічні (вторинні). Азурофільні гранули виникають у промієлоцитах шляхом відбрунькування з внутрішнього боку апарату Гольджі і містять бактерицидні речовини (мієлопероксидазу, лізоцим, катіонні білки, дефенсини, нейтральні протеази – еластазу, колагеназу, катепсин G кислі гідролази – N-ацетил- $\beta$ -глюкозамінідазу,  $\beta$ -глюкуронідазу та ін.). Специфічні гранули з'являються пізніше, на стадії мієлоцита, відбруньковуючись від зовнішньої опуклої частини апарату Гольджі, і містять лізоцим, колагеназу, лактоферин, білок, який зв'язує вітамін B12, у невеликій кількості катіонні білки й дефенсини. Виділено дуже малі часточки С-часточки, що містять катепсини, серинпротеазу, желатиназу.

**Гетерогенність фагоцитарних клітин.** Макрофаги – це велика, дуже поширена в організмі морфологічно й функціонально гетерогенна група клітин, які існують як вільні, що виявляються в різних органах, тканинах, порожнинах, так і фіксовані, тісно пов'язані з клітинами тих органів, в яких вони локалізуються.

Гетерогенність макрофагів може бути вертикальною й горизонтальною. Вертикальна гетерогенність зумовлена існуванням макрофагів в організмі на різних стадіях диференціювання, що зумовлює різні форми та розміри клітин, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, структуру мембран, кількість пероксидази та її розміщення. Горизонтальна гетерогенність (морфологічна і частково функціональна) макрофагів зумовлена місцевим оточенням. Форма клітин макрофагів нерідко подібна до форми клітин, які їх оточують.

Залежно від місцезнаходження макрофагів розрізняють: макрофаги серозних порожнин, макрофаги легень – альвеолярні, макрофаги сполучної тканини – гістіоцити, макрофаги печінки – купферівські клітини, макрофаги нервової тканини – клітини мікроглії, макрофаги кісткової тканини – остеокласти, макрофаги кісткового мозку в еритропоетичних острівцях – клітини-"няньки", макрофаги лімфовузлів, макрофаги селезінки.

Функціональна гетерогенність макрофагів залежить передусім від місця їхньої локалізації, а також від стадії дозрівання та диференціювання. Так, макрофаги селезінки активні в представленні антигенного матеріалу Т- і В-лімфоцитам, тоді як у альвеолярних макрофагів ця функція слабо виражена, проте вони мають підвищену здатність фагоцитувати й знешкоджувати мікроорганізми. Під час розподілу окремих популяцій перитонеальних макрофагів у градієнтах густини виявлено їх функціональну і морфологічну гетерогенність.

У нормі макрофаги перебувають в неактивному стані і позначаються як "нормальні", "інтактні".

**Резидентні макрофаги** – це клітини, які постійно містяться в певних органах, тканинах, порожнинах неімунних тварин і людини й перебувають у стані спокою. Резидентні макрофаги беруть активну

участь у спонтанній клітинній цитотоксичності. Вони можуть бути фіксованими й вільними.

Під впливом різних факторів – антигенних субстанцій мікроорганізмів, біологічно активних речовин, що виробляються лімфоцитами та іншими клітинами в разі їх активації або в процесі виникнення та формування запального процесу, змінюється морфологія й функціональна активність макрофагів. Такі макрофаги швидко прикріплюються до субстрату і розпластуються. У них збільшуються кількість і розміри лізосом, підвищується метаболічна активність, здатність фагоцитувати, виникає цитотоксична активність до певних клітин-мішеней. Такі макрофаги називають активованими, стимульованими (праймованими, індукованими, запальними), імунними, озброєними.

**Активовані макрофаги** – широкий термін, яким нерідко позначають усі форми фагоцитів із підвищеною функціональною активністю. Проте найчастіше цей термін вживають для позначення фагоцитів із підвищеною функцією різних систем унаслідок дії різних антигенів та біологічно активних речовин.

Слід зазначити, що на перших стадіях активації макрофагів здебільшого з'являється і антимікробна, і протипухлинна активності, однак у процесі дозрівання клітин зберігається тільки антимікробна цитотоксичність.

**Стимульовані макрофаги.** Терміном "стимульовані макрофаги" нерідко позначають усі форми фагоцитів із посиленою активністю, однак частіше його вживають для характеристики стану макрофагів перитонеальної порожнини після індукування стерильного запалення для збільшення кількості фагоцитів.

**Праймовані макрофаги** – це клітини перших етапів взаємодії макрофагів з активаторами, коли в них ще немає антитухлинної цитотоксичності, але підвищена чутливість до імуномодуляторів. У разі подальшої стимуляції цих макрофагів відповідними активаторами в них з'являються антимікробна й протипухлинна цитотоксичності, а за відсутності подразників вони трансформуються в резидентні макрофаги.

**Імунні макрофаги** – це клітини, отримані від імунних донорів. Вони мають підвищену функціональну активність, але в них відсутня специфічність фагоцитозу.

**Озброєні макрофаги** – це клітини, до Fc-рецепторів яких приєднані цитофільні антитіла класів IgG1, IgG3 і меншою мірою – IgM, внаслідок чого вони здатні специфічно розпізнавати відповідні клітини-мішені, в тому числі й пухлинні, і лізувати їх фагоцитозом або апоптозом. Крім того, цитофільні антитіла можуть прикріплюватися до поверхні пухлинних клітин і сприяти таким чином взаємодії з фагоцитами.

**Запальні макрофаги.** Цей термін вживають у двох випадках: для характеристики макрофагів запального процесу і макрофагів стерильного запалення. У першому випадку макрофаги активуються як ба-



ктеріями та продуктами їхньої життєдіяльності, так і цитокінами, які синтезуються різними клітинами в разі їх активації в процесі розвитку запального процесу. У другому випадку макрофаги активуються стерильним подразником; вони слабо активовані і належать до стимульованих макрофагів.

**Індуковані макрофаги** накопичуються в певних місцях унаслідок впливу деяких екстремальних факторів.

Одним із важливих маркерів для ідентифікації мононуклеарних фагоцитів є фермент неспецифічна естераза, вона міститься в цитоплазмі макрофагів дифузно. Другим важливим маркером є лізоцим.

Популяція гранулоцитів також гетерогенна за структурою та функцією, здатністю фарбуватися певними барвниками. За здатністю фарбуватися ПМЯЛ поділяють на нейтрофіли, еозинофіли, базофіли (див. розд. 1). Вони також відрізняються за функціональною активністю, рецепцією. Так, фагоцитарна активність найбільш виражена в нейтрофілів, менше – в еозинофілів і майже відсутня в базофілів. Еозинофілам притаманний позаклітинний фагоцитоз, і вони відіграють важливу роль у протипаразитарному захисті. Популяція нейтрофілів є гетерогенною, однак меншою мірою, ніж у макрофагів. Серед нейтрофілів виявлено гетерогенність за функціональною активністю та рецепцією.

**Рецептори фагоцитів.** Фагоцити мають на своїй поверхні дуже багато рецепторів, які зумовлюють їхню активність. Це рецептори до хемотаксинів (C5a, формілметіонілпептидів, лектинів, протеаз), до речовин, що забезпечують акт поглинання (Fc-фрагмента IgG, IgM, C3b, фібрoneктину, пептидоглюкану, цукридів, ЛПЦ); до речовин, що активують функціональну активність фагоцитів (ІФНів  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , цитокінів), до речовин, що забезпечують кооперативні взаємодії з іншими клітинами для підтримання гомеостазу. Окрему групу становлять рецептори, що контролюють зв'язок мононуклеарних фагоцитів із нервовою та ендокринною системами. Це рецептори до глюкокортикоїдів, гістаміну, інсуліну, естрогенів (стероїдних гормонів), нейропептидів (енкефалінів, ендорфінів та ін.). Деякі автори виділяють рецептори запального процесу – до  $\alpha$ -мікроглобулінів, С-реактивного білка, протеаз та ін.

**Функціональна активність фагоцитарних клітин.** Макрофаги та ПМЯЛ мають широкий спектр біологічної активності. Однак основною їх функцією як факторів природної резистентності є фагоцитарна активність, яка відбувається в кілька стадій: хемотаксис фагоцитів, розпізнавання ефекторними клітинами об'єктів фагоцитозу та адгезія до них, поглинання їх, секреція біологічно активних речовин, інактивація поглинених об'єктів, ферментативне розщеплення та видалення їх залишків.

**Хемотаксис.** Міграція фагоцитів і зустріч їх з об'єктами фагоцитозу може бути спонтанною, яка більш характерна для нейтрофілів, і цілеспрямованою, що зумовлено дією на фагоцити хемотаксичних факторів. Одним з основних пускових механізмів фагоцитарної реакції є розпізнавання хемотаксичних сигналів (сигнали, що спричинюють міграцію фагоцитів) із подальшою індукцією хемотаксису (рухом клітин до місця концентрації хемотаксинів), який може бути позитивним (рух у бік вищої концентрації) або негативним (рух у бік меншої концентрації хемотаксинів). Хемотаксис слід відрізнити від хемокінезу – індукованого хімічними речовинами неспрямованого руху клітин. Основні джерела появи в організмі хемотаксинів наведено на рис. 22.

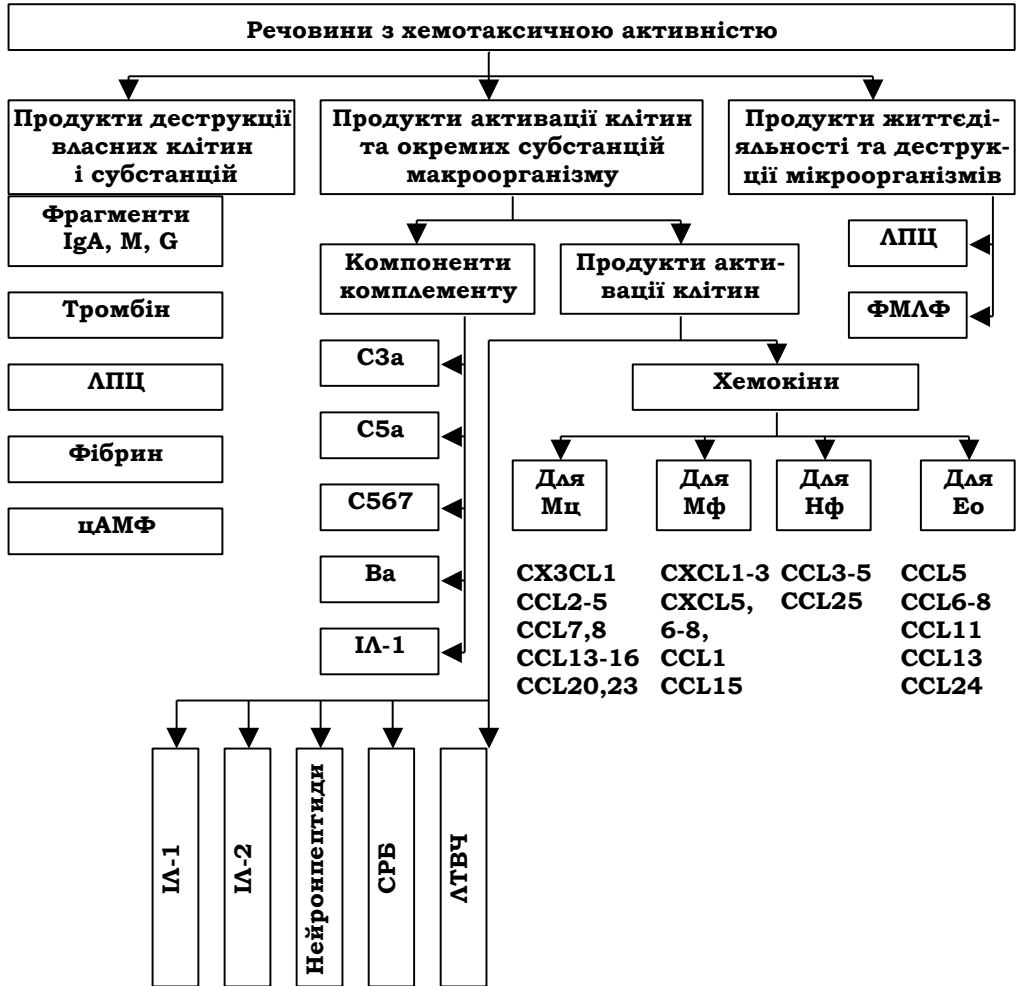
Речовини, які індукують хемотаксис, називають хемотаксинами, або хемоатрактантами, або хемокінами. До цієї групи належить значна кількість різноманітних речовин різного походження.

На поверхні фагоцитів існують відповідні рецептори, які реагують із хемотаксинами. Здебільшого вони належать до білків родини родопсинів. Усі ці рецептори, а також рецептори для ФМЛФ (форміл-*L*-метіоніл-*L*-лейцил-*L*-фенілаланін) і лейкотрієну *B*<sub>4</sub> зв'язані з білком *G*, який бере участь у передаванні сигналу в клітину та її активації.

Найпотужнішим хемотаксином є *C*5а-компонент комплементу, менш ефективний *C*3а. Хемотаксичну активність має *I*Л-1β. Найефективнішими хемотаксинами є хемокіни – короткі поліпептиди з молекулярною масою 8–10 кД (див. розд. 1, 9). Специфічними для моноцитів є хемокіни *CX*3CL1, *CCL*2-5, -7, -8, 13–16, -20, -23; для макрофагів – *CCL* 3–5 та 25; для дендритних клітин – *CXCL*12, *CCL*3, 13, 15 і 25; для нейтрофілів – *CXCL* 1–3, 5–8, *CCL* 1 і 15; для еозинофілів – *CCL* 5,7,8, 11, 13 та 24.

В основі руху фагоцитів лежить активність певних білків цитоскелета – актину й міозину. Форма переміщення фагоцитів амебоподібна. Комплекс хемотаксину з рецептором забезпечує орієнтоване переміщення скоротливих елементів та індукує рух клітини. Локомоторна функція фагоцитів реалізується за допомогою складної системи цитоскелета – густої сітки активних філаментів і зв'язаних із ними білків (фібрилярний *F*-актин та мономерний *G*-актин). Основою рухомості фагоцитів є полімеризація і деполімеризація актину, яка регулюється деякими білками (профілін, гемозолін, акументин, міозин). В основі механізмів запуску та регуляції руху фагоцитів є протеїнкіназа *C*, яка активується інозилтрифосфатом і діацилгліцеролом, активність яких запускається комплексом хемотаксин – рецептор. Протеїнкіназа *C* та іони кальцію ініціюють локомоторну функцію певних білків. Орієнтація руху фагоцитів здійснюється полімеризацією мікротрубочок, а рух – скороченням мікрофіламентів. Руху фагоцитів сприяють інтегрини β<sub>1</sub> і β<sub>2</sub>, які розпізнають мембранні рецептори клітин *ICAM*-1, -2, -3, міжклітинного матриксу ламінін, колаген та ін.

Важливим етапом хемотаксису є вихід фагоцитів із судинного русла в місця появи хемотаксичних сигналів. Цьому передують адгезія фагоцитів на ендотелії судин, яка різко зростає в осередках запалення і зумовлена дією біологічно активних речовин як на власні фагоцити, так і на ендотеліальні



**Рис. 22.** Джерела появи в організмі речовин із хемотаксичною активністю: ІЛ – інтерлейкіни; ЛПЦ – ліпополісахариди; ЛТ – лейкотрієни; СРБ – С-реактивний білок; цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат; ФМАФ – фенілметіоніллізілфенілаланін; Мц – моноцити; Мф – макрофаги; Нф – нейтрофіли; Ео – еозинофіли

клітини. Результатом такої дії є активація ендотеліальних і фагоцитувальних клітин, що індукують на їхній поверхні експресію різних адгезивних молекул – селективнів, інтегринів, адгезивнів суперродини імуноглобулінів, муциноподібних молекул.

**Розпізнавання чужого та адгезія.** Наступним і ключовим етапом фагоцитарної реакції є розпізнавання чужорідних об'єктів і адгезія до них. Прикріплення об'єктів фагоцитозу до мембрани фагоцитів відбувається різними способами. Об'єкти з гідрофобними або позитивно зарядженими поверхнями зв'язуються на мембрані самі, без допомоги рецепторів. У разі контакту з неживими об'єктами фагоцити заздалегідь готують їх до поглинання шляхом виділення та обгортання їх власними продуктами, в тому числі й компонентами міжклітинного матриксу, що сприяє ефективній адгезії та поглинанню. Деякі види бактерій і клітин, глікопротеїни, поліцукриди можуть зв'язуватися прямо з мембраною фагоцитів завдяки лектиноподібній активності білків мембрани і таким чином фагоцитуватись. На живих об'єктах фагоцити за допомогою відповідних рецепторів розпізнають чужорідні хімічні структури або групи структур, які не властиві клітинам цього організму, і адгезуються до них. До цих структур належать бактеріальні ЛПД, пептидоглікани, а також кінцеві цукриди мембранних глікопротеїдів. Особливу роль відіграють манозовмісні структури, які містяться на мембранах більшості бактерій і яких немає на клітинах хребетних. У процесі трансформації або старіння відбуваються конформаційні й структурні зміни на клітинних мембранах, які розпізнаються фагоцитами як чужі. Певну роль у розпізнаванні чужого відіграє метіонін, який у прокариотів, на відміну від еукаріотів, є ініціаторною амінокислотою при трансляції білків і виконує роль простого специфічного сигналу для розпізнавання мікроорганізмів фагоцитами.

Серед рецепторів, що розпізнають чужорідні структури, виділяють лектиноподібні рецептори, в першу чергу манозозв'язувальний білок, селектин (CD62L) та  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -інтегрини. Інтегрини розпізнають, крім рецепторів клітин CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (Mac1), CD54, CD102, також фібрoneктин, ламінін, колаген та інші білки. Проте найважливішими факторами, що сприяють пізнаванню, фіксації та поглинанню фагоцитами об'єктів фагоцитозу, є опсоніни.

**Опсонізація** (від грец. "робити їстівним") – це процес приєднання до об'єктів фагоцитозу речовин, які розпізнаються і зв'язуються відповідними рецепторами фагоцитів, що сприяє їх поглинанню.

Усі опсоніни є біфункціональними молекулами, оскільки одним із своїх фрагментів вони фіксуються на об'єктах фагоцитозу, а іншим зв'язуються з рецепторами фагоцитів, унаслідок чого індукується активація фагоцитуючих клітин. Відомо багато речовин з активністю опсонінів, найважливішими з них є імуноглобуліни G і M (специфічні опсоніни) та похідні комплементу, переважно C3b-компонент (неспецифічні опсоніни).

Найбільш виражена опсонізуюча активність у C3b-компонента, менша – у C4b, C5b, комплексу C5b67, фактора H. Опсонізуюча ак-

тивність С3b різко підвищується після протеолітичної трансформації в іС3b під дією сироваткових протеїназ.

Однак найефективнішими опсонізуючими факторами є специфічні імуноглобуліни класів G і M. В опсонізації можуть брати участь неспецифічні імуноглобуліни завдяки перехресному реагуванню. На фагоцитах існують відповідні рецептори як до компонентів комплементу, так і до імуноглобулінів. Крім компонентів комплементу та імуноглобулінів, у ролі опсонінів можуть виступати деякі білки, такі як фібрoneктин, C-реактивний білок,  $\alpha$ -глобулін, аргінінзбагачені гістони, катіонні білки, MCP-1, MCP-2 та ін. У результаті дії хемотаксичних факторів, опсонізації, адгезії до субстрату, розпластування фагоцити активуються, що сприяє поглинанню зафіксованих на поверхні фагоцитів чужорідних об'єктів. Вирішальну роль в активації фагоцитів відіграє білок G, зв'язаний із рецепторами, що беруть участь в індукції хемотаксису, опсонізації, адгезії та розпластуванні фагоцитів.

Фагоцити активуються тією чи іншою мірою вже при отриманні перших сигналів про наявність чужорідних об'єктів в організмі, при виході з кров'яного русла, в процесі хемотаксису, але найбільше – в процесі розпізнавання, адгезії та поглинання.

Механізми активації макрофагів і нейтрофілів подібні, хоча й мають свої особливості. Першим, вирішальним етапом активації фагоцитів є дисоціація білка G при активації зв'язаних із ним рецепторів, що призводить до активації фосфоліпази C. Фосфоліпаза каталізує розщеплення фосфоінозитидів до діацилгліцерину, який активує протеїнкіназу C та інозитол-3-фосфат, який зумовлює мобілізацію іонів  $Ca^{2+}$  із внутрішньоклітинних депо. Важливу роль на перших етапах активації відіграють цитокіни ІФН- $\gamma$  та ГМ-КСФ, які активують протеїнкіназу C без включення іонів  $Ca^{2+}$ , що прискорює активацію фагоцитів ліпополіцукридами.

У результаті активації протеїнкінази C та мобілізації іонів  $Ca^{2+}$  частина білків цитоскелета переміщується до рецепторів адгезії, особливо до інтегринів, і накопичується біля поверхні клітини. Внаслідок цих процесів низькомолекулярний G-актин перетворюється на ниткоподібний F-актин, що стає складовою частиною цитофіламентів псевдоподій, які формуються в процесі взаємодії з об'єктом фагоцитозу. В основі механізму формування псевдоподій, здатності їх захоплювати об'єкти фагоцитозу, інвагінації клітинної мембрани лежить процес желатинізації (зміни в'язкості цитоплазми) та скорочення актинових волокон. Желатинізація здійснюється завдяки здатності білка актиногеліну перехресно зв'язувати актин, що призводить до злиття ниток філаментів і переходу F-актину в желеподібний стан. Завдяки наявності міозину F-актин здатний скорочуватися, і псевдоподії обхоплюють об'єкт фагоцитозу, а зона адгезивного контакту зазнає желатинізації. Об'єкти фагоцитозу разом із частиною мембрани зану-

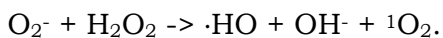
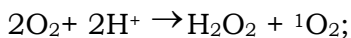
рюються всередину клітини, ізолюються і стають фагосомами. Внутрішня поверхня фагосоми є зовнішнім шаром інвагінованої мембрани. У нейтрофілах фагосоми спочатку зливаються з вторинними гранулами (впродовж 30 с), а невдовзі, через 1–2 хв, з азурофільними гранулами.

**Біоцидні фактори фагоцитів.** Фагоцити мають широкий спектр бактерицидних і бактеріостатичних факторів. Частина з них і в нормі має певну активність, яка різко зростає при взаємодії фагоцитів із чужорідними об'єктами, інша частина з'являється тільки після стимулювання клітин (табл. 10). Розрізняють кисневозалежні й кисневонезалежні фактори біоцидності.

**Кисневозалежні фактори біоцидної активності.** Кожний етап взаємодії фагоцитів із чужорідними об'єктами супроводжується активацією певних ланок захисних і регулювальних систем фагоцитів, що призводить до значного збільшення споживання кисню та глюкози – формування так званого респіраторного (дыхального, кисневого) вибуху (спалаху), внаслідок якого утворюються нестабільні продукти відновлення кисню – супероксидний аніон  $O_2^-$ , пероксид гідрогену  $H_2O_2$ , гідроксильний радикал  $OH\cdot$  та синглетний кисень  $^1O_2$ , які є високотоксичними речовинами для мікроорганізмів і клітин. У нейтрофілах зростання поглинання кисню й утворення його високореактивних метаболітів відбувається через 30–60 с після стимулювання поверхні клітин і не потребують ні фагоцитозу, ні секреції лізосомальних ферментів, хоча всі ці процеси відбуваються одночасно. Кисневі метаболіти виробляють нейтрофіли, моноцити, макрофаги, еозинофіли, базофіли.

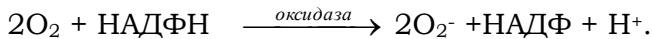
У процесі формування респіраторного вибуху збільшується споживання глюкози за механізмом гексозомонофосфатного шунта за участю НАДФН<sup>+</sup>, у результаті чого вивільняється енергія, що запасується у формі двох сполук – АТФ та НАДФН, і генерується відновна здатність. Стимулювання фагоцитів супроводжується індукуванням фосфорилювальних реакцій у системі протеїнкінази С, що зумовлює активацію НАДФ-оксидази, яка в нормі міститься в азурофільних гранулах і плазматичній мембрані. При утворенні фаголізосом цей фермент виявляється в них.

У результаті спонтанної дисмутації із залученням іонів гідрогену (водню) утворюються агенти з бактерицидною активністю – пероксид гідрогену  $H_2O_2$ , синглетний кисень  $^1O_2$  і гідроксид-радикал  $OH\cdot$ :



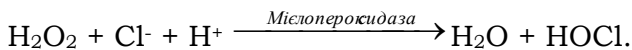
Утворення пероксиду гідрогену внаслідок дисмутації супероксидного аніона відбувається як спонтанно, так і за участю супероксиддисмутази, яка каталізує перенесення електрона з НАДФН на молеку-

лярний кисень. Внаслідок цього утворюється супероксидний аніон  $O_2^-$  – ефективний біоцидний фактор:

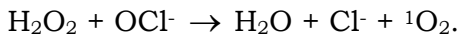
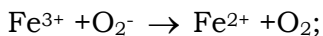
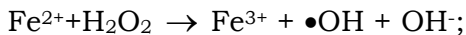


НАДФН-оксидаза своїм НАДФН-зв'язувальним центром спрямована всередину клітини, а  $O_2^-$  - зв'язувальний центр розміщений на зовнішній мембрані клітини.

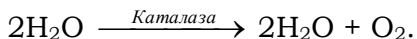
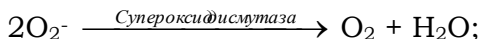
Більш виражену біоцидність мають гіпогалоеїди, які можуть утворюватися як за участю, так і без участі мієлопероксидази. За участю мієлопероксидази в нейтрофілах і моноцитах за наявності галогенів та активних форм кисню можуть утворюватися високотоксичні галогеновмісні сполуки – галіди:



За відсутності мієлопероксидази в макрофагах, а також у фаголізосомах нейтрофілів, що містять мієлопероксидазу, за наявності Fe і галогенів та участі кисневих метаболітів можуть утворюватися високотоксичні речовини ( $\text{OH}^-$ ,  $O_2$ ,  $\text{Cl}^-$ ):



Біоцидні метаболіти кисню здатні не тільки руйнувати мікроорганізми, а й ушкоджувати власні клітини, що є причиною ускладнень при запальних процесах і виникненні інших патологічних процесів. У свою чергу клітини виробили систему захисту від біоцидної дії метаболітів кисню – комплекс антиоксидантних ферментів: каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та ін. Важливу роль як окисники відіграють вітаміни С і Е, а також ненасичені жирні кислоти:



Слід зазначити, що деякі мікроорганізми також мають власні антиоксидантні ферменти, завдяки чому виявляють стійкість до бактерицидної дії кисневих метаболітів. Токсичність утворених вільних радикалів зростає в такій послідовності:  $O_2^- \rightarrow {}^1O_2 \rightarrow \text{OH}^-$ .

**Таблиця 10. Основні компоненти секреторної активності макрофагів**

Група факторів	Підгрупа факторів	Фактори	Вид функціональної активності	Умови секреції
1. Біоцидні й біостатичні фактори	<p>Метаболіти кисню</p> <p>Похідні галогенів</p> <p>Реактивні похідні азоту</p> <p>Ферменти</p> <p>Нейтральні протеїнази</p>	<p>Супероксид, гідроксильний радикал, пероксид водню, синглетний кисень</p> <p>Галоїди</p> <p>NO</p> <p>Лізоцим</p> <p>Аргіназа, катепсин</p> <p>Трансфери</p>	<p>Біоцидність</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>Біостатичність</p>	<p>При активації</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>Спонтанно, збільшено при активації</p> <p>При активації</p> <p>Спонтанно, збільшено при активації</p>
2. Фактори деградації і утилізації	<p>Кислі гідролази</p> <p>Ліпази</p>	<p>Колагеназа, еластаза</p> <p>Активатор плазміногену</p> <p>Протеїназа, глікозидаза, рибонуклеаза, фосфатаза</p> <p>Ліпаза, фосфорилаза</p>	<p>Деградація</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p>	<p>При активації</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p>
3. Фактори, що регулюють імунну відповідь	<p>Цитокіни</p> <p>Гормони</p> <p>Метаболіти арахідонової ки-</p>	<p>ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІФН-<math>\alpha</math>, ІФН-<math>\beta</math>, ФНП-<math>\alpha</math>, ФНП-<math>\beta</math>, ГМ-КСФ, ТФР-<math>\beta</math>, еритропоетин</p> <p>Адренокортикотропний гормон, <math>\beta</math>-ендорфін, тимозин</p>	<p>Регуляція різних ланок імунної відповіді, запального процесу, проліферації, гемопоезу, міжклітинних зв'язків, пухлиноцидності</p>	<p>-</p> <p>-</p> <p>При активації</p> <p>-</p>



	слоти (дейкозаноїди)		-	
4. Система комплементу	-	Циклогексеназні фактори: GE2, PGF1 $\alpha$ , PG12. Тромбоксан A2 Ліпоксигеназні фактори: LTB4, LTC, LTD, LTE Фактор, який активує тромбоцити, 5-НЕТЕ	- - -	- - - Спонтанно, збільшення при активації
5. Фактори згортання крові та фібринолізу	-	C1-C9, фактори B, D, H, I, компоненти C3a, C3b, C5a, Bb, пропердин	Індукування різних ефektorних і регулювальних реакцій у системі гемостазу	Те саме
6. Білки позаклітинного матриксу	-	Фактори V, VII, IX, X. Протромбін. Активатор плазміногену	Регуляція процесів згортання крові та фібринолізу	-
7. Транспортні білки	-	Фибронектин. Желатинозв'язувальний білок. Протеоглікан. Тромбоспондин Трансфери. Лактоферин. Авідин. Транс-кобаламін	Міжклітинний зв'язок, формування міжклітинного матриксу Регуляція обміну заліза, вітамінів та інших речовин, проти-мікробний захист	-

Результатом дії токсичних кисневих метаболітів може бути окиснення мембранних ліпідів, інактивація ферментів та їх інгібіторів, пригнічення синтезу РНК і ДНК. Процеси утворення активних метаболітів кисню та галогенів відбуваються дуже швидко – впродовж кількох секунд, і їх позначають як "вибух"; вони виявляються у фагосомах та на поверхні клітин і можуть виділятися в міжклітинний простір.

Для виявлення стану клітин і ступеня їх активації (у зв'язку з утворенням вільних радикалів) застосовують тест відновлення тетразолію синього та метод хемілюмінесценції.

Привертає увагу азотозалежний механізм бактерицидності фагоцитів, основними компонентами якого є оксид нітрогену NO та його закиснені стабільні продукти ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ). Вирішальну роль в утворенні цих сполук відіграє NO-синтетаза, яка міститься в клітинах, що перебувають у спокої, у двох формах: активній і неактивній – iNO-синтетаза. Неактивна iNO-синтетаза активується продуктами бактеріального походження та запальними цитокінами ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і особливо ІФН- $\gamma$ .

iNO-Синтетаза за участю іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , лейкотрієну  $\text{V}_4$  та НАДФ каталізує розщеплення аргініну до цитруліну, в результаті чого утворюються бактерицидні сполуки азоту. Взаємодія NO-радикала із супероксидом кисню зумовлює утворення високотоксичної вільнорадикальної сполуки – пероксинітриту ONOO $^-$ , який стабільний у лужному середовищі, а при фізіологічному значенні рН швидко розщеплюється, однак виявляє при цьому сильну окисню дію на різні внутрішньоклітинні мішені. Утворені сполуки, що містять нітроген (NO,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , ONOO $^-$ ), мають сильну мікробіцидну та пухлиноцидну активність. Метаболіти азоту особливо важливі для руйнування мікобактерій, стійких до інших бактерицидних факторів. Здатність фагоцитів знешкоджувати мікобактерії корелює з активністю NO-синтетази.

Одним із механізмів протипухлинної активності метаболітів азоту є індукування ними апоптозу як прямим, так і непрямим шляхом, через індукцію проапоптозного білка p53 або індукцію виходу з мітохондрій цитохрому c – ефективного активатора апоптозу.

**Кисневозалежні фактори біоцидності** – це ряд факторів різного походження – лізоцим, аргіназа, катепсин С білок ВРІ, який підвищує проникність бактеріальних стінок. Особливе місце посідають катіонні білки, серед них – дефензини (в основному низькомолекулярні катіонні білки). Лактоферин і трансферин виявляють свій бактеріостатичний ефект через зв'язування вільного заліза, лактоферин також бере участь в активації кисневозалежної біоцидності.

Низьке значення рН (4,5–5) у фаголізосомах, крім прямої бактеріостатичної та бактерицидної дії, сприяє активації значної кількості ферментів фаголізосом, які беруть участь у кілерному ефекті та руйнуванні поглинутих клітин (протеази, нуклеази, ліпази, ферменти, що

розщепляють вуглеводи) та ін. Усього у фаголізосомах виявлено понад 60 різновидів ферментів.

**Секреторна активність фагоцитів.** Секреторна активність лейкоцитів поряд із хемотаксисом і поглинанням є однією з основних функцій фагоцитарної системи. Дані про основні компоненти секреторної активності макрофагів наведено в табл. 10. Механізми синтезу та виділення біологічно активних речовин у макрофагах і ПМЯЛ різні. Макрофаги можуть постійно синтезувати й спонтанно виділяти деякі біологічно активні речовини, однак їх продукування різко зростає після активації.

Зрілі нейтрофіли та еозинофіли, на відміну від макрофагів, здебільшого не здатні синтезувати молекули біологічно активних речовин, вони синтезуються в апараті Гольджі в попередниках лейкоцитів у процесі їх дозрівання в кістковому мозку. Нейтрофіли містять в основному біологічно активні речовини, активність яких спрямована на інактивацію, деградацію та утилізацію чужорідних об'єктів, а макрофаги, крім перелічених факторів, мають ще широкий набір речовин, які беруть участь у регулюванні багатьох ланок діяльності організму, як захисних (формування імунної відповіді та запального процесу), так і тих, що регулюють різні функції багатьох клітин, тканин, органів. Речовини, функція яких спрямована на інактивацію, деградацію та утилізацію поглинутих об'єктів, містяться в основному в гранулах фагоцитів.

Секреція здійснюється або внаслідок дегрануляції, тобто втрати зернистості (трапляється в усіх фагоцитів), або після виділення біологічно активних речовин за участю ендоплазматичного ретикулула й апарату Гольджі, що характерно тільки для макрофагів. Нейтрофіли, як правило, після дегрануляції виснажують свою секреторну здатність і гинуть. Крім цитоцидних факторів, гранули ПМЯЛ та лізосоми макрофагів містять великий набір різних ферментів, здатних деградувати білки, вуглеводи, жири, нуклеїнові кислоти та їхні сполуки багатьох мікроорганізмів, а також інших клітин як усередині фагоцитів, так і зовні.

Специфічні гранули містять ферменти з нейтральним значенням рН. Вони найважливіші в позаклітинних ефектах. Азурофільні гранули містять в основному кислі ферменти, які відіграють ефективну роль у кілінговому ефекті та деградації мікроорганізмів у фаголізосомах та позаклітинному просторі в місцях лізису клітин, тканин і формування гною. У разі значної кількості фагоцитарних стимулів гранули можуть зникати, але не одночасно.

Протеолітичні ферменти беруть участь в утворенні вазоактивних речовин, що зумовлює їх значення у формуванні судинних реакцій під час розвитку запальних процесів.

Звільненню гранулярних ферментів нейтрофілами в позаклітинний простір і прояву їх бактерицидної активності сприяють комплекси

антиген – IgG компоненти комплементу C3а і C5а та деякі інтерлейкіни. Афіність рецепторів нейтрофілів до мономерного IgG дуже низька, однак вона різко зростає до агрегованого або зв'язаного з антигеном. Виділення ферментів зі специфічних гранул відбувається інтенсивніше, ніж з азурофільних. При активації макрофагів і нейтрофілів у них продукуються метаболіти арахідонової кислоти – ейкозаноїди: простагландини, лейкотрієни, тромбоксан, які індуюють хемотаксис лейкоцитів і беруть активну участь у регулюванні функцій фагоцитів та інших клітин.

Деякі протеїнази фагоцитів розщеплюють компоненти комплементу C3, C5 і B на a- і b-фрагменти і беруть участь в утворенні кінінів, активації згортання крові, фібринолізу. Крім того, нейтрофіли та макрофаги мають ще ряд характерних бактерицидних факторів. Так, нейтрофіли містять мієлопероксидазу, катіонні білки – дефензини, які мають виражену біоцидну активність щодо бактерій, грибів, найпростіших. А еозинофіли виділяють головний лужний білок, токсичний для паразитів.

Макрофаги можуть синтезувати й секретувати біологічно активні речовини, які не продукують поліморфноядерні лейкоцити. Серед них певне місце посідають компоненти системи комплементу, білки позаклітинного матриксу й клітинної адгезії – фібронектин, желатинозв'язувальний білок, протеоглікани.

Макрофаги після дегрануляції здатні відновлювати лізосоми, синтезувати біологічно активні речовини та брати участь у презентації антигену імунокомпетентним клітинам. Макрофаги можуть багаторазово активуватися, а також синтезувати й секретувати біологічно активні речовини тривалий період, що є важливим фактором ефективного підтримання захисних сил організму на певному рівні під час затьяжних процесів. Секреція макрофагів пов'язана не лише з бактерицидною та утилізуючою активністю, а й значною мірою з регуляторними функціями як локально (у місцях формування запалення), так і на рівні організму.

При активації макрофаги синтезують і виділяють ряд БАР, таких як інтерлейкіни 1, 6, 8, ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\beta$ , КСФ для ПМЯЛ і макрофагів, трансформівний фактор росту, еритропоетин, фібробластоактивуючий фактор, деякі гормони, зокрема адренокортикотропний гормон,  $\beta$ -ендорфін, тимозин та регулятори біохімічних процесів – інгібітори протеаз:  $\alpha_2$ -макроглобуліни,  $\alpha$ -антитрипсин, інгібітор плазміну, інгібітор активатора плазміногену та ін.

### **2.2.2. Природна клітинна цитотоксичність**

Природна клітинна цитотоксичність – це автономна природна система, не пов'язана з імунізацією, філогенетично – найдавніша система захисту організму від вторгнення носіїв чужорідної генетичної ін-

формації, основними клітинами-ефекторами якої є НК, макрофаги, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли.

**Кілерна активність фагоцитів.** Установлено, що фагоцитарні клітини – макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли – здатні вбивати пухлинні клітини, при цьому основний тумороцидний ефект зумовлений прямим міжклітинним контактом ефекторних клітин із клітинами-мішенями. У тканині пухлин містяться так звані пухлиноасоційовані макрофаги. З одного боку, ці макрофаги шляхом виділення факторів росту можуть сприяти росту пухлин, а з другого – при відповідній активації можуть інгібувати й навіть руйнувати пухлинні клітини.

Виділяють кілька можливих механізмів контакту фагоцитів із пухлинними клітинами. Це неспецифічний контакт, зумовлений взаємодією адгезивних молекул інтегринів, наприклад CD11a/CD18 (LFA-1), CD54 (ICAM-1), CD11b/CD18 (CR3)–CD54 (ICAM-1), або CD50 (ICAM-3).

Іншим механізмом прямої взаємодії фагоцитів із пухлинними клітинами є, можливо, взаємодія Fc- і CR-рецепторів, а також інших рецепторів з опсонізуючими субстанціями на мембранних структурах клітин-мішеней. І, очевидно, найефективнішим механізмом взаємодії фагоцитів із клітинами-мішенями є зв'язування фагоцитами специфічних антитіл до пухлинних клітин. Специфічні антитіла розпізнають відповідні структури на пухлинних клітинах, і фагоцити тісно контактують із клітинами-мішенями.

В основі кілерного ефекту фагоцитів лежить кілька різних механізмів: індукування апоптозу, занурення в мембрану клітин-мішеней цитотоксичних факторів фагоцитів. Певну роль при цьому відіграють біоцидні фактори, що секретуються фагоцитами в міжклітинний простір, зокрема ФНП- $\alpha$ .

Одним із механізмів протипухлинної дії активованих макрофагів є синтез NO<sup>-</sup> з аргініну. Синтез NO<sup>-</sup> корелює з цитолітичною активністю макрофагів. Його синтез регулюють Т-хелпери першого й другого типів через лімфокіни: ІФН- $\gamma$  разом із ФНП- $\alpha$  сприяє посиленню синтезу NO<sup>-</sup> макрофагами, а ІЛ-4 і ТФР- $\beta$  пригнічують цей процес.

Певну роль у кілерному ефекті відіграють еозинофіли, базофіли, мастоцити і тромбоцити. Еозинофіли активно убивають паразитів шляхом позаклітинного фагоцитозу, а в базофілів важливу роль у цитотоксичному ефекті відіграють серотонін та специфічна протеаза.

**Природні, або натуральні, кілери (НК).** НК нині розглядають як основні клітини, що здійснюють протиклітинний, переважно протипухлинний і противірусний, захист. Вони активні фактично проти будь-яких клітин-мішеней – аутологічних, алогенних і ксеногенних, зокрема й мікроорганізмів. Проте найефективніші вони щодо пухлинних і вірусінфікованих клітин. Крім того, НК виконують важливу регуляторну функцію – вони виділяють ряд цитокінів, що мають ши-

рокий спектр біологічної дії, в тому числі беруть участь у контролі проліферації гемопоетичних клітин.

Перші відомості про існування НК з'явилися в 1976 р. після виявлення в лімфоїдній тканині щурів і мишей цитотоксичної активності, яка не була зумовлена імунізацією і виявлялася щодо широкого спектра пухлинних клітин-мішеней. До останнього часу НК виявлено в лімфоїдній тканині майже всіх досліджуваних видів хребетних.

НК належать до групи великих гранулярних (зернистих) лімфоцитів (ВГЛ). Ці клітини виникають у філогенезі, і припускають, що вони є родоначальницями сучасної імунокомпетентної клітини. Так, у дощового черв'яка за відсутності спеціалізованої імунної системи природну цитотоксичну активність виявляють лімфоцитоподібні клітини, морфологічно подібні до ВГЛ.

НК становлять близько 15 % лімфоцитів крові, вони є тимуснезалежними лімфоцитами і не здатні формувати імунну пам'ять. Більшість ВГЛ утворюють кон'югати з клітинами-мішенями. Слід зазначити, що близько 20 % малих лімфоцитів також утворюють кон'югати з такими клітинами, проте лізисного ефекту не спостерігається.

Природну кілерну активність різної ефективності виявлено в різних органах і тканинах. Найяскравіше вона виражена в периферичній крові та селезінці, найменше – у кістковому мозку. Окремі популяції НК виявлено в епітелії кишок і матки. Ці клітини мають високу цитотоксичність, однак найбільш виражений лізис відбувається не через 2–3 год, як у НК крові, а через 18 год. Ця внутрішньоепітеліальна популяція НК захищає організм від виникнення пухлин і проникнення патогенних мікроорганізмів. Можливо, кожний орган чи тканина мають свої популяції НК, які відіграють важливу роль у місцевому імунному захисті. НК у пейерових бляшках не виявлено. У тимусі гвінейських свинок також не виявлено активності НК, а в тимусі нормальних мишей – тільки незначну цитотоксичну активність. Проте в безтимусних мишей кількість НК збільшена.

За морфологією НК подібні до моноцитів: діаметр клітини становить 16–20 мкм, мають ниркоподібну форму ядра, високе значення ядерно-цитоплазматичного відношення. Однак існують і деякі відмінності від моноцитів: нездатність прилипати до скла або пластмаси, відсутність поглинальної активності, неспецифічної естерази, СЗК.

Такі факти, як експресія на НК різноманітних маркерів ранніх попередників Т-клітин і моноцитів, наявність у промоноцитах кісткового мозку мишей високої неспецифічної кілерної активності, а також різке підвищення активності НК за відсутності диференціювання Т-клітин, є підставою для припущення про належність їх до малодиференційованих клітин, які походять із ранніх нащадків плюрипотентних стовбурових кровотворних клітин із припиненням диференціювання на ранніх стадіях.

НК не мають фагоцитарної активності, вони радіорезистентні, на своїй мембрані не мають імуноглобулінів, СЗ-рецептора, МНС II-антигенів, мають слабку афінність до еритроцитів барана, гетерогенні за здатністю прилипати до нейлонової вати.

Активність НК людини контролюється генами, що містяться в 4-й і 17-й хромосомах.

**Маркери природних кілерів і механізми розпізнавання та лізису клітин-мішеней.** Природні кілери – це велика самостійна популяція лімфоцитів, гетерогенна як за функціональною активністю, так і за антигенними маркерами. На поверхні НК виявлено ряд антигенів ранніх стадій диференціювання лімфоїдних клітин. На своїй поверхні вони мають частину спільних антигенів, які виявляються на Т- і В-лімфоцитах, моноцитах і ПМЯЛ. Однак найбільше спільних антигенів НК мають із Т-лімфоцитами й моноцитами. Так, у них виявлено спільні з Т-клітинами лейкоцитарні антигени диференціювання: CD2, CD7, CD8, CD11b, CD16, CD25, CD57, CD45R.

Характерними маркерами для НК є CD16 (FcγRIII-рецептор для Fc-фрагмента IgG), CD56 (NKH-1) і CD57 (HNK-1), CD158. Рецептор CD158 має понад 12 різновидів (CD158 a-k). Клітини з маркером CD57 з'являються в людини в ембріональному періоді і з моменту народження до зрілого віку популяція НК із цим маркером зростає. Проте наявність CD57-антигену не завжди корелює з цитотоксичною активністю НК. Так, у деяких випадках у здорових дорослих осіб або в онкологічних хворих за наявності підвищеної кількості клітин із маркером CD57 виявлено незначну цитотоксичну активність НК, а в новонароджених, навпаки – за значної наявності природної кілерної активності виявлено мало клітин із маркером CD57. Цей маркер виявляється не тільки на поверхневій мембрані, а й у цитоплазмі НК.

Показано також, що в цитоплазматичній фракції ВГЛ є антигени, характерні для Т- і В-лімфоцитів і моноцитів. Ці антигени секретуються ВГЛ у навколишнє середовище, але не експресуються на поверхні клітинних мембран. На клітинній мембрані НК є рецептори до багатьох біологічно активних речовин, зокрема до інтерферонів, інтерлейкінів 1 і 2.

За результатами дослідження антигенного спектра НК можна дійти висновку, що для них характерний фенотип CD16+, CD56+, CD158+.

ПК позбавлені специфічних антигенрозпізнавальних рецепторів, проте мають примітивні функції розпізнавання чужорідного, в основі яких лежить здатність розпізнавати вільні вуглеводи, манозні залишки, що виявляються на юних або старих, а також на вірусінфікованих та злоякісно трансформованих клітинах.

На поверхні НК існує багато рецепторів, які беруть участь у розпізнаванні чужорідності, запуску й регуляції цитолітичної активності та утворенні цитокінів. Найвідомішими рецепторними молекулами є

CD2, CD16, CD44, CD69, NKР-Р1, 2В4, NKр30, NKр44, NKр46, рецептор інгібування рAIRMI. Однак відомо тільки кілька фізіологічних лігандів на клітинах-мішенях, які зв'язуються з певними рецепторами. Це фрагмент FcIgG для CD16, CD58 для CD2, CD48 для 2В4. Інтерес становлять рецептори NKр30, NKр44, NKр46, які розпізнають певні ліганди на деяких пухлинних і, імовірно, є основними активуючими рецепторами НК людини. Крім того, NKр46 розпізнає клітини, інфіковані вірусом грипу, можливо, через пряму взаємодію з вірусними гемаглютинінами.

Однак під час детального дослідження було виявлено, що розпізнавання чужорідного шляхом детекції вільних манозних залишків на клітинній мембрані є недостатнім для індукування кілінгу. Існують ще механізми, які обмежують контакт НК із клітинами-мішенями й інгібують або активують їх літичну дію. Головну роль у регулюванні цитотоксичної активності НК відіграють рецептори, специфічні до лігандів МНС I (HLA-A, -B, -C алелі) або їх структурних гомологів (таких, як MICA, RAF-1, H-60), які виявлені на НК, моноцитах, деяких популяціях Т-клітин та інших гемопоетичних клітинах. Інгібування або активація цитотоксичної дії НК залежить від сигналів, що надходять від клітин-мішеней у процесі взаємодії рецепторів НК із лігандами МНС I клітин-мішеней. Рецептори НК, які зв'язуються з відповідними лігандами HLA-A, -B, -C, належать до двох великих родин білків: суперродини імуноглобуліноподібних білків і родини лектиноподібних рецепторів С-типу. Серед родини Ig-подібних рецепторів, які відрізняються від антитіл та Ig-подібних рецепторів Т-клітин, виділяють Ig-подібні рецептори – KIR (*killing Ig-like receptors*), характерні для НК, і LIR (*leukocyte Ig-like receptors*, або ILT, CD85 a-k), що виявляються на деяких лейкоцитах. Слід зазначити, що на НК людини виявляються в основному Ig-подібні рецептори (KIR-CD258 a-k), а в мишей – лектиноподібні рецептори С-типу (переважно родини Ly49). Цитоплазматичні домени рецепторів можуть бути або довгими (L) з інгібіторною функцією (ці рецептори НК називають кілерінгібівними-KIR), або короткими (S) з активаторною функцією. Інгібіторні рецептори містять одну або дві тирозиновмісні імунорецепторні послідовності з інгібіторною активністю (ITIM). Під час взаємодії з клітинами, що мають нормальну експресію МНС I-залежних структур інгібіторних рецепторів, в останніх фосфорильється тирозин із залученням і активацією SHP-1-фосфатази, що зумовлює виникнення сигналу заборони лізису інтактних клітин. У разі порушень експресії HLA-A, -B, -C алелів МНС I-комплексу, що трапляється при трансформації та інфікуванні клітин вірусами, в процесі взаємодії з KIR-активуючими рецепторами останні нековалентно зв'язуються з молекулами, що містять тирозиновмісний імунорецептор з активуючою здатністю. Це є сигналом для запуску лізису. Інгібівні та активуючі рецептори часто розташовані на НК поряд, і в таких випадках інгібівний сигнал домінує. Про місця



розпізнавання KIR-рецепторами структур у МНС I ще недостатньо відомо. Нещодавно показано, що KIR-рецептори групи 2D розпізнають HLA-C-алель, а 3D – A- і B-алелі; KIR3DL2 (CD158k) розпізнає HLA-A3, а KIR2DS1 (CD158b) – HLA-Cw4.

Процесу зближення НК із клітинами-мішенями активно сприяють деякі адгезивні молекули (CD11a/CD18, CD54, CD50, CD102, CD57, CD2, гангліозиди), а їхньому контакту сприяють рецептори до IgG3 та IgG1 (CD16), які є на більшості НК (понад 75 %) і які розпізнають опсонізовані імуноглобулінами класу G клітини-мішені. У цьому разі відбувається так званий антитілозалежний цитоліз і НК, що беруть у цьому участь, називають К-клітинами.

У процесі контакту з клітинами-мішенями НК активуються, звільняються азурофільні гранули і секретуються деякі цитокіни в ділянці контакту з клітиною-мішенню. Гранули містять дві субстанції, які відіграють головну роль у формуванні ліричного ефекту, – перфорин і гранзими. Перфорин за структурою та механізмом дії подібний до C9-компонента комплементу. Це білок із молекулярною масою 66–70 кД. За наявності іонів  $Ca^{2+}$  він змінює свою конформацію, що призводить до появи гідрофобних ділянок, завдяки яким білок проникає в мембрану клітини-мішені. Рецепторами для перфोरину є молекули фосфорилхоліну. При зануренні в мембрану перфорин полімеризується, в результаті чого утворюються пори в мембрані клітин-мішеней. Об'єднання 3–4 молекул перфोरину в мембрані зумовлює утворення функціонального каналу. Як правило, ефективний канал діаметром 10–20 нм утворюється завдяки об'єднанню й полімеризації 10–20 молекул перфोरину. Утворення такого каналу ще не зумовлює руйнування клітин-мішеней. Ефективний лізис клітин-мішеней відбувається в разі проникнення в них гранзимів. Гранзими, компоненти гранул, це серинові протеїнази – естерази трипсин-хемотрипсинового типу, при проникненні всередину клітини вони активують клітинні цистеїнові протеїнази – каспази. Каспази зумовлюють активацію ендонуклеаз, які індукують апоптоз – розрив ниток ДНК між нуклеосомами, що призводить до деградації ДНК, конденсації хроматину та загибелі клітини. Одночасно зі здійсненням процесу апоптозу реалізуються й механізми руйнування клітин, зумовлені осмотичним ефектом.

Загальна тривалість цитолізу становить 1,5–2 год; з них на формування контакту між клітинами припадає 0,5–1,5 хв, на стабілізацію контакту та здійснення лізису потрібно до 2 год. З максимальною інтенсивністю лізис відбувається при температурі 37 °С.

**Секреторна активність природних кілерів і механізми регулювання їх активності.** НК у процесі активації та взаємодії з клітинами-мішенями виділяють ряд біологічно активних речовин. Найважливіші з них цитокіни ІФНи - $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  і ФНП- $\beta$ , ІЛ-1 та ІЛ-2, колонієстимулювальні й хемотаксичні фактори, а також простаглан-

дини,  $\beta$ -ендорфін, серотонін, мелатонін. Одна з важливих функцій секретованих цитокінів – активація макрофагів, цитокіни яких беруть участь в активації НК на перших етапах появи їх подразників. Основну роль у цьому відіграють ІФН- $\gamma$  і ФНП- $\alpha$ . Слід зазначити, що ІФН- $\gamma$  активує значною мірою і своїх продуцентів – НК, він у п'ять разів прискорює лізис клітин-мішеней. ІФН- $\gamma$  збільшує експресію мембранних протеаз на НК і відновлює цитолітичну активність кілерів для повторного лізису. Крім того, ІФН- $\gamma$  у високій концентрації може брати участь і в зворотній саморегуляції активності НК – інгібувати надмірно активовані клітини.

Активність НК регулюється багатьма факторами: клітинними, гуморальними, нейроендокринними. Одним із найважливіших регулювальних факторів є група ІФНів  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Показано, що чутливість багатьох ліній клітин-мішеней до лізису НК корелює з їх здатністю продукувати ІФНи, які прискорюють процес лізису клітин-мішеней. Так, внесення екзогенного ІФН- $\gamma$  зменшує тривалість лізису клітин у кілька разів.

Слід зазначити, що серед популяції НК існує значна кількість їхніх попередників, які можуть розпізнавати чужорідні клітини, контактувати з ними, однак не здатні здійснювати літичну дію. ІФНи прискорюють диференціювання попередників у зрілі НК із вираженим цитолітичним ефектом.

Крім того, ІФНи можуть змінювати чутливість клітин-мішеней до дії НК. Так, преінкубація з ІФНом нечутливих до дії НК клітин підвищує здатність ефекторних клітин прикріплюватися до цих клітин і лізувати їх. Активуюча дія ІФНу відносно лізису природними кілерами стійких клітин-мішеней зумовлена, очевидно, з одного боку, появою нових рецепторів на клітинах-мішенях, які прискорюють і зміцнюють адгезію НК, а з другого – підсилюють їхню літичну активність.

До факторів, що регулюють лізис клітин НК, належать також деякі біологічно активні речовини, які продукуються активованими макрофагами та лімфоцитами. Так, лейкотрієн В<sub>4</sub>, тромбоцитарноактивуючий фактор стимулюють лізис, а простагландини, інгібітори протеїнази, кортикостероїди, адреналін, прогестерон, циркулюючі імунні комплекси – пригнічують його. Взагалі, фактори, які через  $\beta$ -адренергічні рецептори діють на природні кілери й підвищують рівень внутрішньоклітинного цАМФ, інгібують кілерну активність. Також інгібують активність НК активовані ПМЯЛ і макрофаги.

Надзвичайно важливим фактором, що активує НК, є ІЛ-2, який продукується активованими лімфоцитами, в основному Тх1. ІЛ-2 прямо, без попередньої активації, індукує проліферацію НК, підвищує цитолітичну активність, значно розширює спектр чутливих клітин-мішеней і відмінняє інгібівний ефект розпізнавання аутологічних молекул МНС I класу, які часто містяться на юних і пухлинних клітинах.

Дія ІЛ-2 на НК здійснюється за допомогою рецепторів CD122 ( $\beta$ -ланцюга рецептора для ІЛ-2) і CD132 ( $\gamma$ -ланцюга рецептора для ІЛ-2).

НК, активовані ІЛ-2 і в деяких випадках ІЛ-4, становлять основу так званої фракції лімфокінактивованих кілерів (ЛАК). *In vitro* цю фракцію отримують культивуванням лейкоцитів крові за наявності ІЛ-2 впродовж 3–5 діб. Утворенню фракції ЛАК за допомогою ІЛ-2 сприяють ІЛ-1, ІЛ-3 та ІЛ-7, ГМ-КСФ, ІФНи. Лімфокінактивовані НК характеризуються високою біологічною активністю, насамперед цитотоксичною, збільшеною в 100 разів і більше.

**Біологічна роль природних кілерів.** Біологічні функції, які виконують НК в організмі, різноманітні. Основні з них – знешкодження на ранніх стадіях розвитку клітин зі зміненням фенотипом; контроль за ростом первинних і метастазованих пухлин; ініціювання трансплантаційного імунітету; контроль за мікробними інфекціями; регулювання імунної відповіді; контроль за проліферацією й диференціюванням гемопоетичних клітин; продукування біологічно активних речовин; модуляція розвитку аутоімунних та інших захворювань.

Цитотоксична активність НК найбільше виражена щодо малодиференційованих клітин – пухлинних або нормальних, які походять із кісткового мозку. Штучно індуковане диференціювання пухлинних клітин *in vitro* підвищує їх стійкість до НК. Цитолітична дія НК інгібується молекулами МНС I класу HLA-B та HLA-C, які здебільшого знижують у трансформованих, пухлинних та вірусінфікованих клітинах.

У процесі взаємодії з кілерами інфіковані вірусами клітини-мішені виділяють ІФН, що значно підсилює цитолітичний ефект.

Істотну роль у здійсненні ефекторних функцій природних кілерів відіграють іони кальцію, особливо їх рівень усередині клітини. Показано, що чим більше іонів кальцію накопичується в цитоплазмі кілерів, тим міцніший їхній контакт із мішенями та ефективніший лізис.

Цитотоксична активність НК залежить від багатьох факторів, насамперед вона є генетично зумовленою. Так, у мишей різних генотипів виявлено залежність природної кілерної активності від належності до певних ліній.

Виявлено також певну відмінність у чутливості різних ліній клітин, що використовуються як клітини-мішені, до цитотоксичної дії НК. Однією з основних мішеней для НК, крім пухлинних клітин, є інфіковані вірусами або деякими внутрішньоклітинними мікроорганізмами клітини. Природні кілери не діють на віруси прямо, однак розпізнають інфіковані вірусом клітини і швидко лізують їх.

Активність НК швидко підвищується при різних вірусних інфекціях, досягає максимуму вже через 2–3 доби і зумовлена в основному прискоренням перетворення попередників НК на зрілі ефекторні клітини. Введення мишам перед їх інфікуванням вірусом простого герпесу суспензії лейкоцитів, збагаченої НК, захищає тварин від леталь-

ного ефекту, і навпаки, зменшення кількості або активності НК значно прискорює летальний кінець.

Як бачимо, НК відіграють вирішальну роль у лізисі чужорідних клітин, які з'являються в організмі внаслідок різної природи трансформацій, індукції пухлинного росту, вірусних і деяких внутрішньоклітинних інфекцій. Дія НК обмежується молекулами МНС I класу HLA-B і HLA-C, які зникають у трансформованих і пухлинних клітинах, а також під час інфекцій, що індукуються вірусами (аденовіруси, віруси герпесу) та деякими внутрішньоклітинними мікроорганізмами (лістеріями).

### **2.3. ЗАПАЛЕННЯ**

Роль факторів природного імунітету в розпізнаванні чужорідних об'єктів, у захисті організму від вторгнення та розмноження їх, ініціюванні та формуванні специфічної імунної відповіді, взаємодії неспецифічних і специфічних факторів добре простежується під час розгляду індукування та формування запальної реакції.

Запалення – пристосовна захисна реакція організму, спрямована на мобілізацію захисних сил і концентрацію їх у місцях ушкодження й появи патогенів та антигенної стимуляції з метою відновлення порушеного ними гомеостазу.

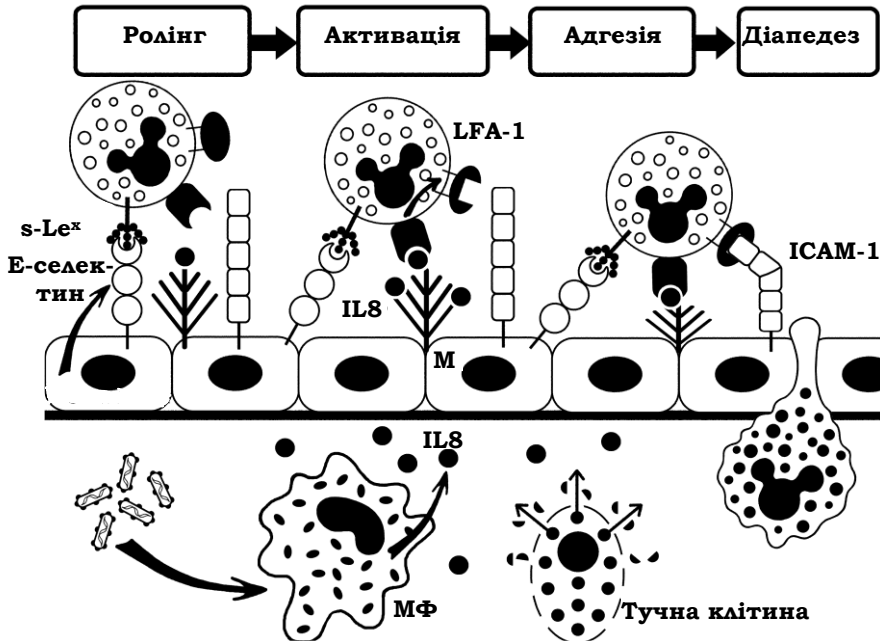
Залежно від природи індуктора відокремлюють стерильне і нестерильне запалення. *Стерильне* запалення індукується при закритих травмах, при потраплянні в тканини й органи чужорідних тіл різної природи (шовний матеріал, штучні замітники певних органів і тканин, пил, деякі лікарські речовини тощо), при аутоімунних процесах. *Нестерильне* запалення зумовлюється патогенами різної природи. За характером перебігу запалення можуть бути *гострими* і *хронічними*. Розрізняють також *доімунне* та *імунне* запалення. Доімунне запалення виявляється від індукції запалення до появи специфічних факторів імунної відповіді, імунне – коли індуковані специфічні гуморальні та клітинні фактори беруть активну участь у знешкодженні індуктора запалення. Основними клітинами – учасниками гострого запалення є нейтрофіли; доімунного – нейтрофіли, макрофаги, НК, ендотеліоцити, еозинофіли; імунного – дендритні клітини, макрофаги, Т- і В-лімфоцити; хронічного – макрофаги, фібробласти, Т- і В-лімфоцити тощо.

Основними компонентами запалення є наявність зони ушкодження та патогенного фактора, зміна кровообігу, переважно мікроциркуляторного, підвищення проникності судин, міграція гуморальних факторів плазми і лейкоцитів у зону ушкодження, активація резидентних і прибулих факторів природного імунітету, поява великої кількості різних БАР. Джерелом БАР є продукти деградації власних клітин і патогенів, продукти життєдіяльності патогенів та активації багатьох клітин і систем у зоні запалення. Вони здатні активувати різні клітини і системи, залучати в зону запалення нові клітини. Осередок запалення пов'язаний із кістковим мозком: БАР активують кровотворення

і стимулюють вихід імунокомпетентних клітин у кров. Вони постійно взаємодіють із нейроендокринною та іншими системами.

Перші етапи запалення характеризуються почервонінням, припухлістю, появою болю, місцевим підвищенням температури. Больовий синдром індукується ліпідним фактором ПМЯЛ разом із брадикініном і простагландином E.

Після ушкодження клітин ендотелію в навколишнє середовище виділяються БАР: активований фактор Хагемана, компоненти комплексу, фактори активації тромбоцитів та інші, які одночасно активують і лейкоцити та спричинюють ушкодження ендотелію. Ушкодження ендотелію активує його і речовини, які сприяють згортанню крові, фібринолізу, активації калікреїн-кінінової системи, що сприяє ізоляції чужорідних агентів. Під впливом БАР активується комплексмент, що зумовлює появу активованих компонентів комплексу, та активується арахідонова кислота з утворенням лейкотрієнів і простагландинів.



**Рис. 23. Стадії трансендотеліальної міграції нейтрофілів в осередок запалення**

БАР є також сигналом для масового надходження ПМЯЛ із депо – кістково-мозкового і легеневого – та збільшення утворення й виходу з кісткового мозку ПМЯЛ, моноцитів, лімфоцитів. Під впливом БАР активуються ендотеліальні клітини, що індукує в них властивості високого ендотелію лімфоїдних органів, унаслідок чого вони можуть взаємодіяти з адгезивними молекулами лейкоцитів і пропускати їх у зону

запалення. Міграція лейкоцитів має кілька стадій: гальмування руху лейкоцитів у капілярах, адгезія на ендотеліоцитах, активація, міграція між клітинами ендотелію і рух у зону запалення (рис. 23). Всі ці процеси регулюються наявними на лейкоцитах інтегринами (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18, CD49d/CD29, селектином CD62L, вуглеводними лігандами, які зв'язуються з відповідними структурами на ендотеліоцитах (селектинами CD62E і CD62P, молекулами суперродини імуноглобулінів CD54, CD102, CD106, а також CD34, MadCAM, GlyCAM). Ефективність міграції залежить як від типу клітини, так і від стадії її диференціації та рівня активації. Взаємодія інтегринів із відповідними лігандами залежить від наявності двовалентних іонів магнію та кальцію. Основними факторами індукції міграції є цитокіни, які продукуються активованими макрофагами – ФНП- $\alpha$  та ІЛ-8. Під впливом ФНП- $\alpha$  у зоні запалення збільшується діаметр судин і посилюється їхня проникність, що призводить до місцевого накопичення рідини, внаслідок чого формується припухлість. Після взаємодії ендотелію з ФНП- $\alpha$  клітини зморщуються, міжклітинні щілини збільшуються. За допомогою молекул інтегрину CD11b/CD18 та CD34 лейкоцити проходять крізь міжклітинні щілини ендотелію в зону запалення. Лейкоцити здебільшого мігрують із венул, а розчинні молекули плазми – з капілярів. Інтегрини в нормі частково розташовані на поверхні клітин, основна їх частина перебуває у внутрішньоклітинних гранулах у неактивному стані. Активація інтегринів відбувається під впливом сигналів, які можуть бути продуктом або самих ендотеліоцитів, або фіксованих на них пептидів, які надходять із навколишнього середовища.

Лейкоцити, що проникли через ендотелій, прямують у поле запалення за градієнтом концентрації, який створюється хемотаксинами. Більшість хемотаксинів вивільняються в зоні запалення, але деякі з них, такі як CXCL8 (ІЛ-8) і хемотаксичний для макрофагів білок CCL2 MCP-1, можуть синтезуватися й ендотеліальними клітинами. Компоненти комплементу C3a і C5a підвищують проникність ендотелію, як хемотаксини активують міграцію фагоцитів і насамперед мобільніших нейтрофілів, сприяють їх концентрації у місцях запалення.

Зазвичай у зону появи подразників першими проникають нейтрофіли з пристінкового пулу і в першу добу становлять понад 90 % клітин запального процесу. Через добу починають надходити макрофаги і лімфоцити. У нейтрофілах активуються ряд бактерицидних факторів – мієлопероксидаза, біоцидні форми кисню, катіонні білки, які переважно знешкоджують й утилізують поглинуті патогени. Частина цитоцидних факторів виділяється за межі клітин і там виявляють свою активність. Реакція нейтрофілів має вибуховий характер. Нейтрофіли з поглинутими і найчастіше вбитими й перетравленими патогенами гинуть на місці й руйнуються впродовж кількох діб. Зі зруй-

нованих лейкоцитів у навколишнє середовище надходить ще більше БАР, що призводить до більш вираженої активації клітин і різних факторів. Активуються простагландинова і кінінова системи. Отже, в осередку запалення накопичується значна кількість регулювальних і біоцидних речовин та активованих клітин, здатних знешкоджувати і руйнувати патогени, а також підвищувати активність клітинних і гуморальних факторів природного імунітету. У разі гострого запалення нейтрофіли й особливо продукти їх деградації можуть зумовити деструкцію прилеглих клітин і таким чином розширювати зону запального процесу та сприяти виходу патогенів за його межі. Одним з елементів гострого запалення є абсцес – ізольована порожнина, заповнена ексудатом, основу якого становлять нейтрофіли та продукти їх деградації. Утворенню абсцесу сприяє недостатнє надходження макрофагів. Заміщення нейтрофілів на макрофаги забезпечує формування репараційного процесу. На слизових важливу роль у функціонуванні запалення відіграють еозино- і базофіли та мастоцити.

Активовані макрофаги, НК, ендотеліоцити та інші клітини виділяють ряд БАР, зокрема цитокіни доімунного запалення – інтерлейкіни 1, 6, 8 та 12, ФНП, ІФН, хемотаксичні фактори – компоненти комплексу (С3а, С5а), хемокіни, білки гострої фази тощо. Істотну роль в ефективності запального процесу відіграють цитокіни ІЛ-1 та ІЛ-6. Вони здатні зумовлювати пірогенний ефект – підвищувати температуру тіла, індукувати синтез білків гострої фази, мобілізувати нейтрофіли. ІЛ-12 та ФНП- $\alpha$  стимулюють секрецію НК ІФН- $\gamma$ , який, у свою чергу, є сильним активатором макрофагів. Компоненти комплексу синтезуються переважно макрофагами і гепатоцитами, але важливе біологічне значення має синтез їх саме макрофагами, оскільки цим забезпечується локальний синтез та активація комплексу в місці ушкодження.

Значну роль у формуванні запалення відіграють Т-лімфоцити субпопуляції CD4T $\times$ 1 – лімфоцити запалення. Диференціюванню так званих "наївних лімфоцитів" CD40 на CD4T $\times$ 1 сприяють продуковані активованими макрофагами й НК ІФН- $\gamma$  та ІЛ-12. Лімфоцити запалення розпізнають антигени на поверхні макрофагів, активуються і самі синтезують цитокіни ІФН- $\gamma$  і ФНП- $\alpha$ . Заново синтезовані цитокіни накопичуються в мікровезикулах T $\times$ 1 і проникають у макрофаги в місці контакту їх із лімфоцитами, зумовлюючи ефективне злиття фагосом із лізосомами, активацію кисневого вибуху, збільшення експресії молекул II класу МНС та рецептора ФНП- $\alpha$ , що сприяє залученню додаткових "наївних" Т-клітин. У процесі взаємодії з макрофагами T $\times$ 1-клітини самі активуються і ще більше сприяють формуванню ефективних захисних реакцій. Активація макрофагів T $\times$ 1-лімфоцитами відіграє вирішальну роль у знешкодженні внутрішньоклітинних патогенів. Крім того, T $\times$ 1 синтезують ряд факторів, важли-

вих для індукування запалення, – ФНП- $\beta$  (лімфотоксин), ІЛ-3, ГМ-КСФ, МХФ, МІФ. Ці фактори сприяють поглинанню бактерій макрофагами, прискоренню диференціювання моноцитів у кістковому мозку, міграції моноцитів із кров'яного русла в зону запалення і накопиченню в ній макрофагів.

Слід зазначити, що в міру усунення негативної дії подразника стає простішим ланцюг індукованих ним реакцій, і навпаки. Після знешкодження патогену зникають подразники, що індують відповідні реакції, і запальний процес набуває зворотного розвитку.

У поєднанні ізольовані чужорідного агента, концентрація в зоні запалення гуморальних і клітинних факторів природного імунітету, фагоцитарна та бактерицидна активність лейкоцитів, активуюча і біоцидна дія здебільшого інактивують патоген та сприяють видужуванню впродовж кількох днів. Однак у деяких випадках, коли патоген протистоїть захисним силам організму завдяки своїй високій вірулентності чи недостатності окремих ланок природного імунітету, запальний процес буде розвиватися далі. Через 24 год в зону запалення мігрують переважно макрофаги та лімфоцити, які активуються БАР у місці запалення. Поява специфічних антитіл можлива вже через 48 год після контакту з антигеном субпопуляції CD5B-клітин. Синтезовані ними антитіла фіксують C1-компонент комплементу і таким чином запускають його активацію класичним шляхом.

У міру заповнення зони запалення моноядерними лейкоцитами макрофаги та інші антигенпрезентувальні клітини представляють антигенні пептиди патогенів Т-і В-лімфоцитам для запуску імунної відповіді. Патогени і макрофаги через лімфу можуть потрапляти в лімфовузли, а з кровотоком – у селезінку, де індують клітинну і гуморальну імунну відповідь. Імунні лімфоцити та деякі АПК продукують велику групу цитокінів – регуляторів імунного запалення – ІФН, ЛТ, інтерлейкіни 5, 9, 10, 12 тощо. Специфічні гуморальні й клітинні фактори безпосередньо включаються в захисні реакції і значно підвищують захисну функцію природного імунітету. Результатом цього може бути або повна інактивація патогенів, і запальний процес розвивається у зворотному напрямі, або відбувається його хронізація.

При рівновазі захисних сил організму і патогенних властивостей збудника запальний процес може набутися затяжного характеру і перейти в хронічну форму.

Активовані Т-лімфоцити виділяють ряд факторів, такі як макрофагоінгібітний і макрофагоагрегуювальний та інші, які залучають і затримують у зоні запалення моноцити-макрофаги та індують їх агрегацію. Цим досягається, з одного боку, концентрація макрофагів у місці запалення та обмеження їх руху, щоб вони не стали джерелом поширення поглинутих ними патогенів, а з іншого – агреговані навколо осередку запалення макрофаги створюють механічний бар'єр,



який протидіє виходу патогену за його межі. Активовані макрофаги, лімфоцити, ендотеліальні клітини виділяють фактори, що сприяють росту фібробластів, ендотеліальних і нервових клітин, і разом з агрегованими макрофагами – ізоляції осередку запалення.

За наявності постійного подразника в зоні запалення формується межа відчуження, основою якого є агреговані макрофаги та багатоядерні клітини. Активовані макрофаги, лімфоцити та інші клітини виділяють речовини, які стимулюють міграцію і розмноження фібробластів, ендотеліоцитів, нервових клітин у зоні відчуження, що сприяє утворенню навколо запалення компактного ізолюваного утвору – гранульоми, яка значною мірою (або повністю) ізолює патогени. Ці утвори можуть звапнюватися. Здебільшого такі утвори зберігаються тривалий час, а в деяких випадках – усе життя. При знешкодженні патогену ці утвори можуть замінюватися фібробластами. Гранульоми, або гранульомоподібні утвори, відіграють і негативну роль – зменшують кількість активних клітин в органах або в тканинах, що знижує їх функціональну активність. Утворення гранульом характерно для багатьох внутрішньоклітинних інфекцій (туберкульоз, лепра, актиномікоз, шистосомози та ін.).

## **ВИСНОВКИ**

Першою і нерідко основною лінією захисту організму від вторгнення і розмноження різних патогенів є фактори природного (природженого) імунітету. Від його стану залежать наслідки взаємодії організму з патогенами – або фактори природного імунітету негайно нейтралізують збудників, або внаслідок певних вад системи природного імунітету чи вираженої патогенності збудників останні не інактивуються, що призводить до активації факторів природного імунітету (активація системи комплементу, фагоцитів, індукування синтезу біологічно активних речовин різними клітинами, індукування міграції гуморальних і клітинних факторів у місця знаходження патогенів). Здебільшого це призводить до знешкодження патогенів. Однак у разі значної патогенності збудника або наявності вад факторів природної резистентності патоген продовжує виділяти агресивні фактори, що зумовлює формування запального процесу, який супроводжується концентрацією та активацією в місцях знаходження патогену гуморальних і клітинних факторів стійкості, стимулюванням синтезу клітинних і гуморальних факторів стійкості, індукуванням формування специфічного імунітету (антитіл та ефекторних Т-клітин). Це переважно сприяє виникненню специфічної ланки імунної відповіді, знешкодженню патогену й розвитку запального процесу в зворотному напрямі. Нездатність природних і специфічних факторів імунітету знешкодити патоген може зумовити такі наслідки: встановлення рівноваги між патогенами і захисними силами організму – хронічна форма інфекції; патоген може бути ізолюваний гранульомами або гранульомопо-

дібними утворами; збудник проникає через бар'єри в кров або міжклітинний простір і поширюється по всьому організму. При цьому можливі максимальна активація всіх факторів імунітету, знешкодження патогенів і одужання або пригнічення захисних факторів, що може призвести до летального кінця.

### **Контрольні запитання**

1. Які складові системи природного імунітету?
2. Що таке місцеве оточення і які його основні фактори?
3. Які є способи активації комплементу та їхні характерні особливості?
4. Які способи регуляції активації комплементу вам відомі?
5. Які біологічні ефекти мають компоненти комплементу?
6. Що таке білки гострої фази і яка їхня функція в захисних реакціях організму?
7. Яка роль у захисних реакціях лізоциму?
8. Що таке природні антитіла, яка їх природа і функція?
9. Яка роль макрофагів і нейтрофілів у захисних реакціях організму?
10. Що являють собою природні кілери? Яку роль вони відіграють у системі природної резистентності?
11. Що таке запалення? Які особливості його формування і роль у захисних реакціях організму?