

## РОЗДІЛ 20. АУТОІМУННІ ПРОЦЕСИ

**Аутоімунні процеси** – це такий стан організму, при якому здійснюється продукція антитіл або сенсibiliзованих лімфоцитів до нормальних антигенів власного організму. Аутоімунні реакції в організмі можуть відігравати фізіологічну роль, а також бути причиною аутоімунних захворювань.

Прояви аутоімунітету були відомі дослідникам ще наприкінці XIX ст. Ж. Борде показав можливість появи ізоантитіл, що аглютинують еритроцити, у мурчаків. У людини утворення антитіл проти еритроцитів власного організму виявили Донат і Ландштейнер у 1904 р. У 1900 р. аутоімунну реакцію було відмічено українським патологом В.К. Ліндеманом у дослідах з утворенням нефро- та сперматотоксинів у тварин після введення їм гомологічних тканин. Аналогічні експерименти були відтворені лише в 1933 р. японським дослідником Мазугі, з ім'ям якого і пов'язують розвиток вчення про імунопатогенез нефриту. Аутоімунне захворювання вперше описано Ріверсом і Швенткером у 1933 р., яким вдалося відтворити алергічний енцефаліт у мавп повторним введенням тканин мозку, попередньо оброблених за допомогою автолізу. В період проведення експериментальних досліджень було показано, що за умов використання ад'ювантів викликати аутоімунні реакції значно легше, завдяки чому ад'юванти почали широко використовувати у клінічній імунології.

Формування механізмів ауто толерантності організму розпочинається ще в період онтогенезу. Контрольна функція належить тимусу, який є первинним місцем надбання репертуару антигенспецифічних Т-клітинних рецепторів і диференціювання Т-лімфоцитів. Презентація аутологічних пептидів в тимусі сприяє відбору лімфоцитів, які здатні розпізнати аутоантиген в комплексі з молекулами МНС. Механізми негативної селекції лімфоїдних клітин в тимусі призводять до апоптозу аутоспецифічних Т-лімфоцитів. Однак відомо, що серед Т-клітин, які приходять з тимуса на периферію, завжди присутні аутореактивні клони. Стимування реактивності таких клітин в периферичних лімфоїдних органах реалізуються завдяки різним механізмам, одним з яких є індукція анергії, що реалізується за участю цитокінів, медіаторів, клітин-супресорів, ідіотип-антиідіотипічних взаємодій, простагландинів, гормонів, тощо.

Негативній селекції в процесі дозрівання піддаються і В-лімфоцити. Вважають, що індукція ауто толерантності також відбувається як за рахунок загибелі, так і анергії аутореактивних В-клітин. Це залежить від ефективності зв'язування аутоантигена і В-клітинного рецептора. Якщо зв'язок сильний, вискоефективний, то це призведе до елімінації аутореактивної В-клітини. Слабке перехресне зв'язування аутоантигену навпаки індукує толерантність або анергію В-лімфоцита. Якщо аутореактивні В-лімфоцити збереглися в процесі диференціювання, то можливість розвитку аутоімунної відповіді

потребує підтримки аутореактивних Т-хелперів. Відсутність коstimуляції з боку Т-хелперів сприяє загибелі аутоспецифічних В-лімфоцитів в зародкових центрах. Анергія В-клітин пов'язана зі зниженням експресії ІgМ-рецепторів. Недостатня активність анергічних В-клітин може бути відновлена під дією цитокінів та поліклональних стимуляторів.

Таким чином, не всі аутореактивні Т- і В- клітини елімуються в процесі диференціювання, багато аутореактивних клітин завжди присутні в організмі. Доказом цього є експериментальні дослідження з введенням тваринам аутоантигенів разом з ад'ювантами, що викликає розвиток аутореактивності у здорових тварин, аутореактивні Т-клітини з крові здорових донорів можна активувати відповідним аутоантигеном в комплексі з ІЛ-2, а за допомогою процедури клонування отримані клони Т-клітин, які розпізнають аутологічні антигенні пептиди.

## **20.1. АУТОАНТИГЕНИ**

Аутоантигени – речовини власних нормальних тканин, а також будь-яка тканина організму, що змінила свої фізико-хімічні властивості. Антитіла, що утворилися до таких антигенів, називаються аутоантитілами.

По класифікації А.Д. Адо аутоантигени були названі "ендоантигенами" і поділені на 2 групи: природні, первинні – антигени імунологічно забар'єрних тканин (кришталик, нервова тканина та ін.); набуті, вторинні – антигени (патологічні тканини), які, в свою чергу, поділяють на неінфекційні ( утворюються під дією таких фізичних факторів як тепло, холод, іонізуюче випромінювання та хімічних факторів) та інфекційні (виникають при дії на тканини мікробних, вірусних, грибкових, паразитарних агентів).

Аутоантигенами є ті, які в ембріональному періоді не контактували з імунокомпетентними клітинами: головного мозку, кришталика, яєчок, щитовидної залози, сперми, віднесені до забар'єрних. До таких аутоантигенів імунологічної толерантності немає, оскільки органи, що їх містять, відділені гістогематологічними бар'єрами, через які лімфоцити не проникають. Якщо екстракт з тканин мозку чи яєчок парентерально ввести сингенним тваринам, то синтезуються антитіла, а при парентеральному введенні екстрактів з ад'ювантом виникають аутоімунні ураження.

Найчастіше аутоантитіла утворюються до власних тканинних компонентів, що змінені під дією лікарських речовин, токсинів і ферментів бактерій, антигенів вірусів. Аутоантигени можуть з'явитися внаслідок денатурації власних білків організму під дією фізичних факторів, таких як холод, висока температура, опромінення а також при порушенні синтезу білків та утворенні аномальних білків (амілоїдоз). Часто першопричина, яка викликала утворення антитіл, залишається

непоміченою і процес набуває патологічного самопідтримувального характеру.

Аутоантитіла можуть виникати і до власних незмінених тканинних антигенів. При аутоімунному тиреоїдиті виявляються антитіла, спрямовані проти нормального тиреоглобуліну, а при аутоімунній гемолітичній анемії – проти нормальних власних еритроцитів.

## 20.2. АУТОАНТИТІЛА

Довгий час аутоімунні процеси пов'язували головним чином з присутністю аутоантитіл, при цьому виявлення аутоантитіл розглядалося в більшості випадках як патологічний процес. Однак виявлення аутоантитіл ще не є показником аутоагресії. Дослідникам вже в 40-х роках ХХ ст. було відомо, що аутоантитіла виявляються не тільки при захворюваннях (інфекційних, неінфекційних), але і при багатьох фізіологічних станах у здорових людей.

Нормальні аутоантитіла визначаються навіть в сироватках у новонароджених. Для пояснення наявності аутоантитіл в організмі без проявів патології були вироблені критерії, що визначали аутоімунну природу захворювання. У хворих:

- повинні визначатися антитіла;

- може бути ідентифікований і виділений антиген, з яким вони реагують;

- показана можливість індукції антитіл до аутоантигена у експериментальних тварин і розвиток симптоматики, аналогічної при спостереженні за відповідним захворюванням у людини.

Такі критерії були сформульовані Е. Вітебським.

**Нормальні аутоантитіла.** Аутоімунні процеси існують в організмі в нормальних фізіологічних умовах і тому нормальні аутоантитіла виявлені в сироватці всіх хребетних, що синтезують антитіла, і майже до всіх органів та тканин. В сироватці крові у всіх людей в невеликих кількостях присутні аутоантитіла, які реагують з ДНК, компонентами цитоскелету, мієліном, актином, тубуліном, сироватковим альбуміном, тиреоглобуліном, цитохромом С, колагеном, кардіоліпіном, трансферіном, з компонентами клітин серця, нирок, еритроцитами, фібробластами. З віком титр цих антитіл наростає. Показано, що у людини з віком підвищується сенсibilізація лімфоцитів до основного протеїну мозку, що корелює з титрами циркулюючих антитіл. Їх наявність, можливо, індукується внаслідок руйнування клітинних та субклітинних структур, для видалення яких і призначені утворювані антитіла.

Нормальні аутоантитіла – це переважно низькоафінні поліспецифічні IgM, в той час як при хворобах найчастіше продукуються високоафінні IgG. Вважають, що CD5<sup>+</sup>-В1-лімфоцити, які виробляють "природні" поліспецифічні IgM антитіла у передімунних тварин, є першою лінією захисту проти патогенних організмів. У нормі функція аутореактивних Т- та В- лімфоцитів не виходить за певні рамки (кількість ау-

тоантитіл завжди невелика). Дослідники вважають, що природні аутоантитіла можуть виконувати в організмі функцію транспортних білків і видаляти продукти клітинної деструкції, бути факторами регуляції імунного гомеостазу, синтезу антитіл, приймати участь у тканинній репарації та ін.

Типовим прикладом фізіологічної і регуляторної ролі аутоантитіл є існування антиідиотипових антитіл. Розпізнання унікальних детермінант варіабельних регіонів В- чи Т-клітинних рецепторів і паратопів секретованих імуноглобулінів відіграє важливу роль в механізмах імунорегуляції. Антитіла, що при цьому синтезуються, є фактично аутоантитілами, які регулюють розвиток імунної відповіді – гуморальної чи клітинної.

Таким чином, *аутоімунні процеси в організмі є проявом нормально-го функціонування імунної системи*. Присутність аутоантитіл є недостатнім для розвитку аутоімунного захворювання. Доказом цього є наявність, як правило, невеликої кількості аутоантитіл до різних тканинних антигенів субстанцій у здорових людей, поява їх при деяких патологічних станах, що не належать до аутоімунних, наприклад інфаркті міокарда, інфекційних хворобах, гострих запальних процесах, де воно має тимчасовий характер та не є причиною деструктивних явищ. Введення нормальним тваринам аутологічних білків (без ад'ювантів або підсилювачів імунної відповіді), а також пошкодження тканин, яке супроводжується вивільненням аутоантигенів в циркуляцію, не супроводжується розвитком аутоагресії.

**Аутоантитіла при патологіях.** Аутоантитіла виявляють при багатьох синдромах і захворюваннях (табл. 53, 54). Вони можуть утворюватися до різних аутоантигенів: антигенів клітинної поверхні та клітинних рецепторів, цитоплазматичних та ядерних антигенів, до стромальних позаклітинних речовин, імуноглобулінів, розчинних антигенів (фосфоліпіди, міозин, протромбін, тромбопластин) та інших. Підтвердженням патологічної дії антитіл на тканини можуть слугувати експериментальні дослідження по штучному перенесенню аутоагресії за допомогою сироватки від хворих або при пасивному надходженні аутоантитіл від вагітної матері до плоду. Зумовлені аутоантитілами пошкодження виникають у результаті реакції антиген-антитіло та реалізації відомих механізмів гіперчутливості – цитотоксичного (при гемолітичній анемії та інших аутоімунних пошкодженнях клітин крові) та імунокомплексного (наприклад, при системному червоному вовчаку) (табл. 54). При деяких захворюваннях спостерігається стимулюючий чи пригнічуючий вплив антитіл. Наприклад, при тиреотоксикозі (хвороба Грейвса) аутоантитіла до рецепторів стимулюють вироблення тиреоїдних гормонів, а при перніціозній анемії запобігають всмоктуванню вітаміну В12, що обумовлює розвиток анемії.

Дані про взаємозв'язки титрів аутоантитіл з вираженими патологічними змінами суперечливі: є дані як про пряму, так і зворотно залежність. При аутоімунних процесах у сироватці крові виявляють повні і неповні аутоантитіла. Серед типових аутоантитіл є антитіла класу М і G. Останні часто бувають неповні і можуть проникати крізь плаценту. До них належать неповні гемаглютиніни – протиеритроцитарні антитіла, які виявляють при гемолітичних анеміях. Існують теплові (оптимум реагування при 37 °С) і холододові (оптимум близько 4° С) аутоантитіла. При аутоімунних захворюваннях крові та при інфекційних захворюваннях значно частіше і в більш високих титрах зустрічаються холододові антиеритроцитарні антитіла, що є повними аглютинінами класу М.

Аутоантитіла виявляють у сироватці крові і в тканинах при всіх аутоімунних захворюваннях. Для типового аутоімунного захворювання системного червоного вовчак (СЧВ) характерні різноманітні антитіла, які позначають загальним терміном LE – фактор (від латинського *Lupus erythematoses*). Вони взаємодіють з ДНК та іншими структурами ядерних і цитоплазматичних компонентів клітин. При СЧВ звичайно уражуються нирки в зв'язку з наявністю аутоантитіл до базальних мембран ниркових клубочків. Антиядерні фактори при СЧВ можуть належати до імуноглобулінів усіх трьох основних класів. У кістковому мозку та в крові виявляють LE –клітини – фагоцити, що поглинули пошкоджені ядра клітин.

При ревматоїдному артриті у синовіальній рідині суглобів виявляють нейтрофіли з гранулами у цитоплазмі, що містять ревматоїдний фактор, який вивільняється при руйнуванні нейтрофілів. Такі клітини називають RA – клітинами.

В організмі людини часто виявляють аутоантитіла класу М, які, очевидно, утворюються у відповідь на нестійке пошкодження. При хронічних інфекційних процесах і спонтанних аутоімунних захворюваннях постійно виявляють аутоантитіла, що належать до класу G. Як при експериментальних аутоімунних процесах, так і при аутоімунних захворюваннях аутоантитіла виявляють різними способами: у реакції зв'язування комплекменту з тканинними антигенами, реакції аглютинації еритроцитів, що навантажені тканинними антигенами, методом імуофлюоресценції зрізів тканин, імуоферментними, радіоімунними методами (табл. 54).

### **20.3. МЕХАНІЗМИ ВКЛЮЧЕННЯ АУТОІМУННИХ ПРОЦЕСІВ**

Сьогодні існує багато концепцій механізмів розвитку аутоімунних процесів. При цьому всі існуючі теорії розглядають можливі механізми індукції аутоімунних процесів або з точки зору порушень функціонування імунної системи чи її регуляторних механізмів, або з точки зору змін властивостей клітин-мішеней, локалізації і властивостей аутоантигенів. Розвиток аутоагресивних імунних реакцій в організмі

найчастіше пов'язаний з реалізацією декількох механізмів індукції аутоімунітету.

**1. Активність "заборонених" клонів лімфоцитів.** Аутоімунні процеси в організмі запускаються в результаті активації "заборонених клонів" лімфоцитів. Гіпотеза ґрунтується на клонально-селекційній теорії Бернета (1971), який вважав, що подібні клони виникають в організмі в результаті мутацій в лімфоцитах. Накопичення мутантних клітин приводить до формування аутореактивних клонів і розвитку імунної відповіді на власні антигени. Згідно із сучасними поглядами існування "заборонених" клонів в організмі можливе не тільки завдяки мутаційним процесам, але і в результаті нормального диференціювання і дозрівання в тимусі і кістковому мозку аутореактивних лімфоцитів, які не піддаються негативній селекції.

**2. Недостатність індукції толерантності до власних антигенів імунною системою.** Формування ауто толерантності обумовлено процесом знищення аутоімунних клонів при розвитку лімфоцитів, що визначається як негативна селекція. Патологія може бути на рівні формування ауто толерантності в тимусі або в периферичному відділі імунної системи. Вирішальне значення для збереження ауто толерантності відіграє тимус, оскільки він є первинним місцем Т-клітинної диференціації і генерації репертуару Т-клітинного рецептора. Порушення процесів апоптозу в тимусі, недостатність дендритних клітин може сприяти надходженню аутореактивних клітин на периферію. Показано, що у мишей, що мають мутантні гени Fas-рецептора та Fas-ліганда, формується системна аутоімунна патологія: вовчаковий синдром з васкулітами, накопиченням аутоантитіл (в тому числі до ДНК), пошкодженням нирок. В периферичній лімфоїдній тканині накопичується багато незвичних Т-лімфоцитів з відсутністю рецепторів CD4 та CD8.

**3. Недостатність супресії аутореактивних лімфоцитів.** Аутореактивні клони існують в організмі, але їх активність стримується супресивними механізмами. Вважають, що аутоімунні захворювання виникають через недостатність активних процесів ауторегуляції. Супресія здійснюється за допомогою різних механізмів, які включають дію супресорних клітин, цитокінів, гормонів (наприклад, стероїдів), продуктів макрофагів, ідіотип-антиідіотипічної взаємодії, неспецифічних медіаторів, простагландинів, тощо. Для виникнення аутоімунної реакції повинно бути порушено не один, а декілька елементів супресорної сітки. Зрив толерантності клітин відбувається при недостатності різних регуляторних механізмів.

У тканинах людини та тварин на різних стадіях ембріогенезу знаходяться клітини з супресорними властивостями, які підтримують толерантність до власних антигенів. Зниження функції або кількості супресорних клітин спостерігається при багатьох патологіях - СЧВ, ревматоїдному артриті, множинному склерозі, ювенільному діабеті та

інших аутоімунних патологіях. Супресорні клітини належать до різних субпопуляцій клітин. Наприклад, субпопуляція регуляторних хелперних клітин CD4<sup>+</sup>, яка присутня у молодих здорових мишей лінії NOD, може перешкоджати переносу захворювання при пересадці спленоцитів від тварин з діабетом мишам NOD з комбінованим імунodefіцитом; у дорослих тварин ця субпопуляція регуляторних клітин зникає.

**4. Порушення балансу цитокінів.** Цитокіни - пептидні гормони, медіатори імунітету, запалення, клітинної диференціації, проліферації та ін. В експериментальних дослідженнях показано, що порушення балансу цитокінів може слугувати причиною аутоімунних реакцій. Так, введення трансгену ІФН- $\gamma$  в бета-клітини острівців підшлункової залози призводило до аутоімунної деструкції цих клітин у тварин, а введення трансгену фактора некрозу пухлин мишам гібридної лінії NZB/NZW знижувало прояви аутоімунного процесу. Дослідниками встановлено, що при експресії трансгену ІФН- $\gamma$  посилюється експресія молекул МНС класу II на клітинах острівців підшлункової залози. Експресія цих молекул в органах спостерігається при інсулінозалежному цукровому діабеті, тиреотоксикозі, аутоімунному гепатиті. В тому випадку, коли клітини тих чи інших органів починають експресувати молекули МНС класу II, вони стають потенційною мішенню для власної імунної системи. ІФН- $\gamma$  Може індукувати експресію молекул МНС класу II. В усіх таких випадках індукується аутоімунний процес клітинного типу.

**5. Зміна фізико-хімічних властивостей аутоантигенів під впливом неінфекційних і інфекційних агентів.** Модифікація власних білків організму може здійснюватись під впливом різних факторів хімічної та фізичної природи: лікарських препаратів, вільних радикалів, низьких та високих температур, ультрафіолетового та іонізуючого випромінювання та інше. Аутоантигени можуть з'явитися внаслідок порушення синтезу білків та утворенні аномальних білків (амілоїдоз). Хімічний чи фізичний агент пошкоджує певну тканину, яка набуває антигенних властивостей й стимулює продукування антитіл. Останні фіксуються на тій самій тканині і викликають її подальше пошкодження, процес стає самопідтримувальним і циклічним. Іноді взаємодія екзогенного гаптену з білком організму хазяїна призводить до перехресного розпізнання нормальних аутоепітопів і індукції аутоімунних реакцій. Деякі власні тканини можуть набувати антигенних властивостей під дією медикаментів, які зв'язуються з білками клітин, що викликає продукування антитіл щодо утвореного комплексу медикамент-тканина. Такий механізм має місце при розвитку гемолітичної анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії у відповідь на застосування ліків.

Аутоантитіла утворюються до власних тканинних компонентів, що змінені під дією інфекційних агентів. Наприклад, вірус грипу, що адсорбується на еритроцитах, руйнує поверхневі полісахаридні субстанції, що приводить до оголення структур, які мають антигенність. Після перенесеного грипу в сироватці крові іноді з'являються антиеритроцитарні антитіла. Вірус гепатиту утворює антигени, що змінюють мембранні структури гепатоцитів і індукують аутоагресію. Аутоантигени утворюються в деяких видах клітин, що інфіковані мікробами, які паразитують внутрішньоклітинно. Позаклітинні паразити можуть модифікувати білки організму завдяки виділенню ферментів, токсинів та інших метаболітів.

**6. Порушення ізоляції забар'єрних тканин.** Аутоімунні процеси можна викликати введенням у кров'яне русло тварині "забар'єрних" тканинних антигенів. Імунологічна толерантність до таких антигенів відсутня і при наявності доступу лімфоїдних клітин до таких антигенів (основний білок мієліну, тиреоглобулін, кристалін та інші) розвивається аутоімунна відповідь, що викликає пошкодження відповідних органів. Наприклад, сперматозоони утворюються в організмі вже після дозрівання імунної системи, в зв'язку з чим вони чужорідні в антигенному відношенні. Однак у нормі проти них аутоімунна реакція не розвивається, оскільки вони захищені від зустрічі з імунокомпетентними клітинами гематотестикулярним бар'єром. При порушеннях останнього утворюються аутоантитіла до сперматозоонів, що може призвести до безпліддя чоловіків.

При порушенні ізоляції таких "імунологічно привілейованих" органів і тканин - центральної нервової системи, внутрішнього середовища ока, статевих залоз, фолікулів щитовидної залози та інших - розвивається аутоімунна реактивність організму.

Особливо це показово при первинному пошкодженні або травмуванні одного з парних органів. Це пошкодження здорового ока при розвитку запального процесу в травмованому оці або пошкодження обох яєчок при аутоімунному орхіті, який ініційований травмуванням одного з них. Еферентна ланка імунної системи (гуморальна) спрацьовує: аутоантитіла пошкоджують парний здоровий орган.

В усіх розглянутих випадках має місце ситуація, коли для індукції аутоімунного процесу потрібна імунізація "забар'єрним" антигеном.

**7. Наявність перехресно реагуючих антигенів у мікробів і організму хазяїна, перехресна реактивність антитіл (молекулярна мімікрія).** Аутоімунні процеси в організмі можуть бути викликані перехресно реагуючими антигенами мікробів, коли антитіла продукуються і до мікробних антигенів і до аутологічних антигенних детермінант. На теперішній час існують багаточисленні приклади подібності антигенів мікроорганізмів та хазяїна, перехреснореагуючі антигени виявлені у багатьох бактерій. Антитіла до пневмококового полісахариду перехресно реагують з антигенами серця та нирок людини, ан-



тигени ієрсиній з рецептором тиреотропного гормону, антигени клебсієл з ацетилхоліновим рецептором, антигени менінгокока групи В з антигенами ЦНС, антигени тріпаносом з нейронним антигеном, антигени деяких штамів кишкової палички з антигенами епітеліальної тканини кишечника. Виявлена перехресна реактивність між молекулами HLA-B27 і компонентами клітин деяких штамів клебсієл, а також при багатьох патологіях встановлена перехресна реактивність між бактеріальними білками теплового шоку і молекулами DR.

У людини цей імунний механізм визначає також патогенез ревматизму та хронічного нефриту: детермінанти бета - гемолітичного стрептокока мають антигенну подібність з тканинними антигенами серця, а 12-й тип стрептокока – з антигенами базальної мембрани ниркових клубочків. Антитіла до названих антигенів мікроорганізмів при стрептококових інфекціях реагують з тканинними антигенами серця чи нирок, викликаючи патологію цих органів.

**8. Ад`ювантна роль компонентів мікроорганізмів, поліклональна активація лімфоцитів.** При хронічних інфекціях розвиток аутоімунних процесів може бути зумовлений ад`ювантною дією бактерій та їх метаболітів, внаслідок чого формуються імунні реакції до субстанцій, до яких у нормі існує толерантність. У патології людини роль ад`ювантів та поліклональних активаторів В- і Т- клітин можуть відігравати такі компоненти, як ліпополісахариди, туберкулін, компоненти паличок кашляюку і бруцельозу, мікобактерії. В експерименті після стимуляції В-лімфоцитів мітогенами з`являється здатність утворювати антитіла до власних еритроцитів. Дією цих механізмів можна пояснити наявність холододових аутоантитіл до еритроцитів у хворих на сифіліс, аутоантитіла до легеневої тканини при туберкульозі, холододових аглютининів при мікоплазмовій пневмонії.

Активацію аутореактивних лімфоцитів можуть викликати суперантигени бактерій, які активують велику кількість клонів лімфоцитів незалежно від антигенної специфічності. Суперантигенами можуть бути токсини деяких бактерій (стафілококкові ентеротоксини, стрептококкові токсини А, В, С, D та інші). Активація клітини здійснюється шляхом неспецифічного зв`язування молекули суперантигену з молекулами МНС II класу та специфічного антигенів`язувального рецептора. Суперантигени не піддаються процесінгу в антигенпрезентувальній клітині і безпосередньо формують зв`язок з бета ланцюгом Т-клітинного рецептора та молекулою МНС II класу.

#### **20.4. АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Якщо аутоімунні процеси викликають в організмі порушення структури та функції органів і тканин, то кінцевим результатом є розвиток аутоімунного захворювання. Захворювання аутоімунної природи поділяють на **органоспецифічні** та **неорганоспецифічні** (системні). При органоспецифічних захворюваннях аутоантитіла індукуються проти

одного або групи компонентів одного органу. До цієї групи захворювань відносяться: хвороба Адісона, перніціозна анемія, тиреоїдит Хашімото, первинна мікседема (тиреотоксикоз), аутоімунний атрофічний гастрит, інсулінозалежний діабет (тип I) та інші. При неорганоспецифічних хворобах аутоантитіла реагують з різними тканинами даного або навіть іншого виду організму. До таких патологічних процесів відносять системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, дерматоміозит (склеродермія). Так, при СЧВ і ревматоїдному артриті виявляють аутоантитіла до антигенів багатьох тканин і клітин: сполучної тканини, нирок, серця, легень. Аутоімунні захворювання супроводжуються типовими клінічними симптомами, морфологічними пошкодженнями та специфічними імунологічними проявами. В деяких випадках розвиток аутоімунного процесу може бути первинним в розвитку захворювання, в інших, особливо при хронічних довготривалих захворюваннях (наприклад, хронічному пієлонефриті, панкреатиті, гепатиті, пневмонії, міокардиті та інших) – вторинним наслідком захворювання, який дуже обтяжує протікання хвороби.

Морфологічні зміни визначають або депонуванням у тканинах імунних комплексів з включенням системи комплементу, що викликає лізис клітин, або запальною реакцією або деструкцією тканин під впливом цитотоксичної дії кілерних клітин і макрофагів. Клітинні та молекулярні механізми запального процесу аналогічні тим, що супроводжують і інші форми імунної реактивності. По механізмам імунологічних процесів, що включені в розвиток аутоімунних патологій їх можна розподілити на:

- захворювання, що обумовлені патогенною дією аутоантитіл до антигенів клітин або міжклітинного матриксу;
- захворювання, викликані патогенною дією імунних комплексів;
- захворювання, що обумовлені патогенною дією аутоспецифічних Т-лімфоцитів.

Клітинні механізми аутоімунної відповіді залежать від того, який тип ефекторних Т-клітин активується. Активація CD8Т-кілерів призводить до реалізації цитотоксичного механізму пошкодження, який обумовлює більш локалізований і менш деструктивний тип пошкодження (наприклад, при інсулінозалежному цукровому діабеті). Активація CD4Т-хелперів типу 1 приводить до розвитку гіперчутливості сповільненого типу. Процеси, які супроводжуються розвитком ГСТ, мають виражені процеси пошкодження тканин за рахунок активації клітин запалення, перш за все макрофагів. З активністю реакцій клітинного імунітету (IV тип гіперчутливості) пов'язані захворювання ревматоїдним артритом, експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом, множинним склерозом.

Можливі типи імунопатології при різних аутоімунних хворобах відображені в таблиці 1.

Отримано багато даних, які свідчать про патогенетичну роль аутоантитіл в розвитку аутоімунних захворювань у людини. При аутоімунних захворюваннях виявляють різні аутоантитіла (табл. 54). Одним з найбільш типових аутоімунних захворювань, що обумовлене патогенною дією антитіл, є **аутоімунна гемолітична анемія** та інші аутоімунні патології клітин крові (**ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, ідіопатична лейкопенія** та ін).

У 1904р. Донат і Ландштейнер у хворих на пароксизмальну холододову гемоглобінурію виявили аутоантитіла, які з'єднувались з еритроцитами за низьких температур. При низькій температурі антитіла активували комплемент і викликали лізис еритроцитів. Це було перше спостереження захворювання з наявністю аутоантитіл у людини. У результаті адсорбції аутоантитіл на поверхні еритроцитів відбувається руйнування цих клітин – основи аутоімунної набутої гемолітичної анемії. Антиеритроцитарні аутоантитіла належать до двох груп: активних при температурі тіла та при низьких температурах (4-10°C). Багато антитіл специфічні щодо різних Rh –антигенів. Аутоантитіла до антигенів клітин крові або безпосередньо лізують клітини в присутності комплементу, або комплекс клітина-антитіло захоплюється і пошкоджується фагоцитарними клітинами. Пошкодження ядровмісних клітини розвивається також завдяки механізму антитілозалежного клітинного цитолізу.

**Таблиця 53. Особливості імунопатології аутоімунних захворювань.**

Захворювання	Аутоантиген	Тип імунопатології	HLA-Зчеплення
Аутоімунна гемолітична анемія	I-Антиген системи Rh	II	-
Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура	Інтегрин gpII:IIIa	II	-
Тиреоїдит Хашимото	Тиреоглобулін	IV, II	DR5
Тиреотоксикоз (хвороба Грейвса)	Рецептор тиреоїдстимулювального гормону	II, IV	DR3
Мікседема	Мембранні й мікросомальні антигени, колоїдний антиген CA2	II (?)	-
Міастенія гравіс	Альфа-ланцюг ацетилхолінового рецептора	II	DR3
Інсулінзалежний цукровий діабет	Антиген бета-клітин	IV	DR3, DR4
Синдром Гудпасчера	Колаген IV типу	II	DR2
Множинний склероз	Основний білок мієліну	IV	DR2

Первинний біліарний цироз печінки	Антиген мітохондрій	IV, II	-
Перніціозна анемія	Внутрішній фактор Касла	II	-
Виразковий коліт	Бактеріальний ліпополі- цукрид	IV, II	-
Синдром Шегрена	Антигени епітелію слинних залоз, клітин щитоподібної залози, антигени ядер і мітохондрій	IV, II	
Ревматоїдний артрит	Fc-Фрагмент IgG, антиген синовіальної порожнини, колаген, ядерний антиген RANA, MHC класу II	IV, II, III	DR4
Склеродермія Дерматомиозит	Ядерні антигени, IgG	III, IV	-
Системний червоний вовчак	ДНК, гістони, рибосоми, рибонуклеопротеїни, кардіоліпін	III, IV	DR3

Аутоімунні захворювання з наявністю патогенних аутоантитіл до позаклітинних аутоантигенів матриксу зустрічаються рідко, але мають несприятливий перебіг і прогноз.

**Таблиця 54. Види аутоантитіл та їх основне діагностичне значення при різних захворюваннях** (Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М., 2002).

Аутоантитіла до антигенів	Захворювання	Методи визначення антитіл
I - до клітинної поверхні: еритроцитів	Гемолітична анемія	Проби Кумбса, аглютинація за 4 °С, гемолітичні тести
тромбоцитів	Тромбоцитопенія	Реакції аглютинації, лізис тромбоцитів, РЗК, ІФА
лейкоцитів	Лейко- та нейтропенія	Лейкоаглютинація, імунофлуоресценція, мікроцитотоксичний тест
лімфоцитів	T- і B-лімфоцитопенії	Мікролімфоцитотоксичний тест, при-гнічення Е-РУК, імунофлуоресценція, пригнічення ЗКА
гладких м'язів		Імунофлуоресценція
епітелію залоз	Склеродермія (дермато-миозит) Синдром Шегрена	— » —

<p>II - до клітинних рецепторів і диференційних антигенів (анτιрецепторні антитіла):</p> <p>тиреотропінових</p> <p>інсулінових</p> <p>бета-2-адренергічних</p> <p>допамінових, ацети- холі- нових</p> <p>андрогенових</p> <p>Fc-рецепторів</p>	<p>Тиреотоксикоз</p> <p>Інсулінзалежний цукровий діабет</p> <p>Бронхіальна астма</p> <p>Хвороба Паркінсона, міастенія гравіс</p> <p>Системний червоний вовчак</p> <p>— » —</p>	<p>Блокування зв'язування клітинами мічених лігандів після преінкубації в сироватці крові хворих</p> <p>Блокування зв'язування міченого тиреотропного гормону</p> <p>Блокування зв'язування міченого інсуліну</p> <p>Блокування зв'язування мічених бета-2-антагоністів</p> <p>Блокування зв'язування мічених лігандів</p> <p>Блокування зв'язування мічених лігандів</p> <p>Блокування Fc-рецепторів нейтрофілів і лімфоцитів</p>
<p>III - до цитоплазматичних антигенів:</p> <p>рибосомальної РНК</p> <p>мітохондрій</p> <p>мікросом</p> <p>центромер цитоскелета</p>	<p>Системний червоний вовчак та ін. Первинний біліарний цироз печінки</p> <p>Системний червоний вовчак</p> <p>Склеродермія Системний червоний вовчак</p>	<p>Імунофлуоресценція, преципітація та ін.</p> <p>Імунофлуоресценція, РЗК з гомогенатом печінки та нирок щурів, преципітація, РІПА та ін.</p> <p>Імунофлуоресценція, преципітація та ін.</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p>
<p>IV - до ядерних антигенів: нуклеопротейду</p> <p>нативної ДНК</p> <p>денатурованої ДНК</p> <p>гістонів</p> <p>полі(АДФ)-рибози</p>	<p>Системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит</p> <p>Системний червоний вовчак</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p>	<p>Імунофлуоресценція, наявність БЕ-клітин, РІПА, РЗК, радіоімунні методи, ІФА, імуноблотинг, латекс-аглоїтинація</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p>

Аутоантитіла до антигенів	Захворювання	Методи визначення антитіл
<p>V - до стромальних позаклітинних антигенів: базальних мембран</p>	<p>Синдром Гудпасчера, пухирчатка</p>	<p>Імунофлуоресценція тканин, виявлення С1-, С3- та С4-компонентів комплекменту</p>
<p>колагену</p> <p>протеоглікану</p> <p>основного білка мієліну</p>	<p>Ревматоїдний артрит</p> <p>Поліхондрит</p> <p>Множинний склероз</p>	<p>Імунофлуоресценція</p> <p>— » —</p> <p>РЗК, РІПА, ІФА та ін.</p>
<p>VI - до імуноглобулінів та їх фрагментів: Fc-фрагмента денатурованого IgG</p>	<p>Ревматоїдний артрит, синдром Шегрена та ін. Ревматоїдний артрит та ін.</p>	<p>Тести аглоїтинації, ІФА, імунофлуоресценція, радіоімунні методи</p> <p>— » —</p>

<p>VII - до різних розчинних антигенів (білків, ферментів, медіаторів, гормонів):</p> <p>білка теплового шоку hsp 65</p> <p>гормонів щитоподібної залози</p> <p>міозину</p> <p>фосфоліпідів</p> <p>протромбіну</p> <p>тромбопластину</p>	<p>Атеросклероз</p> <p>Тиреоїдит Хашимото, первинна мікседема, тиреотоксикоз, синдром Шегрена</p> <p>Поліміозит</p> <p>Системний червоний вовчак</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p>	<p>Радіоімунні, ІФА</p> <p>Реакція преципітації, РПГА, ІФА, радіоімунні методи, імуофлуоресценція, радіоімуноелектрофорез</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p> <p>— » —</p>
<p>VIII - до міжвидових антигенів:</p> <p>кардіоліпіну</p>	<p>Системний червоний вовчак та ін.</p>	<p>Реакція Васермана, ІФА</p>

До цієї групи захворювань віднесені такі захворювання як пухирчатка, синдром Гудпасчера, поліхондрит, ревматоїдний артрит та інші. При **синдромі Гудпасчера** формуються аутоантитіла до колагену IV типу. Розвивається системний капілярит з пошкодженням мембрани ниркових клубочків, легень та судин. Захворювання починається гостро, швидко прогресує і призводить до смерті хворого. В дослідках з пасивним переносом антитіл було продемонстровано патогенетичну дію цих антитіл. Антитіла, що отримали елюцією з нирки хворого на синдром Гудпасчера, вводили приматам і спостерігали розвиток типової картини гломерулонефриту, що приводив до загибелі тварин.

Певну групу захворювань складають захворювання, при яких аутоантитіла продукуються до клітинних рецепторів або подібних структур. Такі аутоантитіла здатні посилювати активність клітин-мішені, або перешкоджати їй нормальному функціонуванню. Наприклад, при аутоімунному тиреоїдиті (**хвороба Грейвса**) утворюються антитіла до рецептору для тиреоїдстимулюючого гормону на клітинах щитовидної залози. Аутоантитіла, що взаємодіють з рецептором до тиреоїдстимулюючого гормону стимулюють продукцію цього гормону. В результаті порушення рівноваги підвищується продукція тиреоїдних гормонів і виникає гіпертиреоз. Аутоантитіла належать до класу IgG, вони проходять крізь плаценту і обумовлюють феномен неонатального тиреотоксикозу у дітей, які народилися від хворих на тиреотоксикоз матерів. Ця природна модель пасивного переносу антитіл також свідчить про патогенетичну роль аутоантитіл. Через деякий час після розпаду антитіл дитина одужує.

При **міастенії гравіс** аутоантитіла продукуються до нейром`язових рецепторів, а саме до альфа-ланцюга ацетилхолінового рецептора. В результаті взаємодії аутоантитіл з рецептором порушується проходження імпульсу від нейрона до м`язу. Спостерігається слабкість м`язів, особливо шиї і голови. Захворювання найчастіше зустрічається у жінок у віці 10 – 40 років. Із віком виникає гіперплазія тимусу, у ньому виявляються лімфоїдні фолікули і зародкові центри, а іноді і злоякісні новоутворення. Видалення тимусу в деяких випадках сприяє тимчасовому поліпшенню. Антитіла проти рецепторів ацетилхоліну індукують появу симптомів міастенії у тварин. У хворих на міастенію виявляють ГСТ до нервової тканини. Феномен, аналогічний до тиреотоксикозу, відмічений у матерів, хворих на міастенію. У новонароджених дітей материнські антитіла викликають симптоми м`язевої слабкості.

Інші рецепторні хвороби зустрічаються значно рідше. Наприклад, випадки з присутністю аутоантитіл до рецепторів інсуліну або до самого інсуліну. Сироватка хворих з синдромом Ламберта-Ітона містить антитіла до пресинаптичних кальцієвих каналів, введення її тваринам викликає нейром`язеві порушення. При синдромі Гійєна-Барре в сироватці присутні аутоантитіла до натрієвих каналів.

**Перніціозна анемія** – захворювання, що характеризується порушенням еритропоезу, розвитком анемії. Перніціозній анемії часто передують атрофічний гастрит. В основі захворювання лежить утворення аутоантитіл проти париетальних клітин шлунку і внутрішнього фактору Касла, який приймає участь в транспортуванні вітаміну В12 крізь слизову оболонку кишковика. Сироватка хворих на перніціозну анемію запобігає всмоктуванню вітаміну у здорових людей якщо вона потрапляє в шлунок разом з комплексом вітамін-внутрішній фактор. Показано, що у хворих на перніціозну анемію антитіла продукуються плазматичними клітинами шлунку і виділяються в шлункову порожнину.

Ще одним прикладом аутоімунних захворювань є випадки **чоловічого безпліддя**. Аутоантитіла до сперматозоїдів обумовлюють їх інактивацію.

Особлива форма аутоімунних пошкоджень пов`язана з утворенням імунних комплексів. Прикладом найбільш гострої патології в даному випадку може слугувати **системний червоний вовчак** – найбільш типовий і тяжкий прояв системної аутоімунної патології. Захворювання проявляється ураженням практично всіх внутрішніх органів, нервової системи, залоз внутрішньої секреції. Клінічна симптоматика надзвичайно поліморфна і варіабельна. Гістологічно захворювання характеризується дезорганізацією, деполімеризацією основної речовини сполучної тканини, розвитком фіброзів, лімфоцитарно-плазматичною інфільтрацією і відкладанням імунних комплексів. У сироватці хворих завжди міститься велика кількість антитіл до ши-

рокого спектра власних тканинних антигенів. Це насамперед антиядерні антитіла, що реагують з ДНК та РНК, антиклітинні до лімфоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, антитканинні до тканин серця, мозку, м'язів, колагену. Імунні комплекси депонуються у шкірі, слизових оболонках, стінках судин, нирках, синовіальних оболонках, легенях, серці. При цьому характерне зниження кількості Т-лімфоцитів, зокрема супресорів.

Системним червоним вовчаком найчастіше хворіють люди у молодому віці. Найхарактернішим для захворювання є рецидивуючий поліартрит. Існують експериментальні моделі СЧВ. У гібридів мишей ліній новозеландська чорна (NZB) та новозеландська біла (NZW) спонтанно розвивається СЧВ. Пригнічення імунних реакцій (введення сироватки до CD4) значно полегшує симптоми захворювання.

**Тиреоїдит Хашімото** характеризується функціональною неповноцінністю щитовидної залози. В експерименті на кролях захворювання викликається парентеральним введенням екстракту щитовидної залози в ад'юванті Фрейда і характеризується лімфоцитарною інфільтрацією тканини щитовидної залози та наявністю циркулюючих антитіл до тиреоглобуліну. У людини аутоімунний тиреоїдит Хашімото спостерігається як симптом гіпотиреоїдизму. Залоза при цьому збільшена, інфільтрована лімфоцитами. Патологія розвивається найчастіше у жінок. При цьому виявляють гістопатологічні зміни в тканині щитовидної залози, у сироватці крові містяться аутоантитіла до тиреоглобуліну та цитоплазматичного антигену, який представляє собою фермент - тиреоїдну пероксидазу. При моделюванні цього захворювання у кур лінії OS було встановлено, що в патогенезі захворювання важливу роль відіграють не тільки аутоантитіла, але і Т-клітини, яким належить центральна роль в регуляції патологічного процесу.

Прикладом цитотоксичної дії Т-клітин можуть слугувати процеси при **інсулінозалежному цукровому діабеті**. Це захворювання гістологічно характеризується різким зниженням маси острівців підшлункової залози внаслідок запальної реакції. Уражені острівці інфільтровані лімфоцитами і мононуклеарами, останні – дуже сильно атрофовані. Природа аутоантигенів до кінця не встановлена, "кандидатами" можуть бути внутрішньоклітинна декарбоксилаза глютамінової кислоти і білок р40. Показано, що деструкція бета-клітини панкреатичних острівців, які продукують інсулін, здійснюється специфічними цитотоксичними CD8+ Т-клітинами. Трансплантація хворим діабетом фрагменту залози від ідентичного двійника не дає терапевтичного ефекта. Трансплантат інфільтрується CD8 Т-клітинами хазяїна, які знищують перенесені клітини. При цьому у сироватці крові хворих містяться аутоантитіла до підшлункової залози та інших тканин. За захворювання може бути викликано у експериментальних тварин введенням тканин підшлункової залози.



**Ревматоїдний артрит** – системне аутоімунне захворювання, у розвитку якого беруть участь аутоантитіла та активовані CD4 клітини типу Т-хелперів 1. Т-лімфоцити, сенсibiliзовані до антигенів суглобів, секретують цитокіни, що сприяють надходженню в зону реакції нейтрофілів, макрофагів, які пошкоджують хрящову тканину суглоба. Медіатори макрофагів і синовіальних клітин відіграють провідну роль в формуванні локального запалення, в тому числі гіперплазії синовіальної оболонки і пошкодженні хряща. Спочатку уражуються синовіальні оболонки суглобів, де виникає інфільтрація лімфоцитами і моноцитами, іноді з утворенням вузлових форм. Захворювання зустрічається втричі частіше у жінок, ніж у чоловіків. Найхарактерніша імунологічна ознака захворювання – наявність у синовіальній рідині і в сироватці ревматоїдного фактора, який ідентифікований як антитіла класу М, що реагують з Fc-фрагментами IgG, утворюючи імунні комплекси. Встановлено, що при ревматоїдному артриті порушено глікозування IgG (відсутні кінцеві залишки D-галактози), що обумовлює зміну конформації молекули. Виявляються також інші аутоантитіла – до колагену, ДНК, антигенів цитоскелету та інш. Патогенез захворювання також пов'язаний з формуванням та відкладенням імунних комплексів.

**Алергічний енцефаломієліт (АЕМ)** викликається в експерименті повторним введенням екстракту мозкової тканини мавп гвінейським свинкам, кролям, крисам або птахам. Додавання до екстракту мозкової тканини ад'юванта Фрейнда значно збільшує частоту захворювання та скорочує його виникнення з 6-12 міс. до 10-30 днів. Специфічний антиген – основний білок мієлінової оболонки білої речовини. Основні морфологічні зміни – демієлінізація та запальна інфільтрація нервової тканини. Алергічний енцефаломієліт – це Т-клітинозалежне захворювання. Пошкодження викликають CD4Т-хелпери 1. У тимектомованих тварин він не розвивається, однак може бути викликаний у бурсектомованих курчат; пасивно передається Т-клітинами. У патології людини гістологічні порушення, що спостерігаються при енцефаломієліті, виявляють під час **множинного склерозу** – демієлінізуючому захворюванні з різноманітною неврологічною симптоматикою (можлива вірусна етіологія). Відмічений зв'язок з певними алелями HLA II класу.

Гістологічні зміни, що подібні з АЕМ, спостерігаються також при гострому дисемінізованому енцефаломієліті. Первинне пошкодження тканин при цьому захворюванні, очевидно, викликається вірусами, оскільки воно зустрічається як ускладнення різних інфекцій: кору, вітряної віспи, епідемічного паротиту та ін.

## **20.5. РОЛЬ СПАДКОВОСТІ У РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

У виникненні аутоімунних хвороб значна роль належить генетичним факторам. Відомі види тварин, наприклад курчата лінії Obese, миші новозеландської чорної лінії (NZB), миші лінії NOD та інші, в яких дуже висока частота спонтанних аутоімунних хвороб. У людей простежується також спадковий характер аутоімунних процесів. Про це свідчать дані родинного аналізу.

Аутоімунні реакції регулюються генами імунної відповіді, які зчеплені з антигенами головного комплексу гістосумісності. Аутоімунні хвороби часто асоційовані з присутністю певних алелей HLA. Найчастіше це алелі HLA-A та HLA-B та DR. У багатьох хворих на органоспецифічні аутоімунні захворювання виявляють гаплотип HLA-B8. Це узгоджується з існуючою думкою про первинну етіологічну роль інфекції у виникненні аутоімунного захворювання: певний алель зумовлює низьку реактивність, яка сприяє персистуванню інфекційного агента в організмі. Це, в свою чергу, викликає патологічну чи неадекватну імунну відповідь, що не забезпечує елімінацію мікроорганізму, а навпаки, призводить до розвитку патології. При багатьох аутоімунних патологіях спостерігається асоціація з певними локусами HLA-DR. Встановлено, що певні послідовності DR локусів (DR3, DR2, DR4), що кодують амінокислотні послідовності антигензв'язуючих рецепторів, часто асоційовані з багатьма аутоімунними патологіями. Антигенами, в даному випадку, можуть бути білки теплового шоку різних бактерій та антигени вірусів. Це безперечно свідчить про участь перекреснореагуючих антигенів в індукції аутоімунної патології.

У розвитку спонтанних аутоімунних реакцій можуть брати участь фактори, не зв'язані з поліморфізмом генів системи МНС. Аутоімунні захворювання частіше спостерігаються у жінок, ніж у чоловіків. Із віком частота аутоімунних захворювань збільшується. Все це підтверджує уявлення про участь декількох генетичних факторів в розвитку аутоімунних захворювань.

## **20.6. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МОДЕЛІ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Експериментальні моделі аутоімунних захворювань у тварин є дуже важливими з точки зору вивчення механізмів їх формування і розвитку. Аутоімунні реакції можуть бути викликані у тварин в результаті цілеспрямованих впливів на організм (наприклад, в результаті імунізації аутоантигенами), але у тварин деяких ліній можуть виникати спонтанно.

Розвиток аутоімунних реакцій можна індукувати у експериментальних тварин введення аутоантигенів з ад'ювантами. Утворення специфічних антитіл до власного тиреоглобуліну у кролів можна індукувати імунізацією тиреоглобуліном у комплексі з ад'ювантом Фрейнда, а алергічний енцефаломієліт (АЕМ) викликається в експерименті вве-

денням основного білка мієліну з ад'ювантом Фрейнда гвінейським свинкам, кролям, щурам або птахам.

Як модель аутоімунних захворювань із зазначенням факторів, що їх спричинили, використовують мишей лінії новозеландської чорної (NZB) та гібридів ліній новозеландської чорної та білої (NZB x NZW) F1. У мишей цих ліній (найчастіше у самок) спонтанно виникають синдроми аутоімунних захворювань, що подібні з аутоімунною гемолітичною анемією та системним червоним вовчаком у людини. У віці 2-4 місяці з'являються антиеритроцитарні антитіла, збільшується кількість Т- і В- клітин, які здатні зв'язувати різні аутоантигени й створювати на них імунну відповідь. Крім того, знижена здатність проліферувати у відповідь на Т-мітогени, здійснювати РТПХ та відторгати шкірні трансплантанти. Поряд з появою антиеритроцитарних антитіл у більшості мишей лінії NZB у віці 7-15 місяців спостерігається ураження нирок типу вовчакового гломерулонефриту та виявляються антинуклеарні антитіла та аутоантитіла інших специфічностей. Для вивчення вовчакового синдрому найчастіше використовують гібридів (NZB x NZW) F1. Кастрація молодих самців (прерубертатних) лінії (NZB x NZW) F1 призводить до виникнення аутоімунних процесів у більш ранньому віці і до більш тяжкого їхнього перебігу

Крім мишей існують і інші види тварин, у яких розвиваються спонтанні аутоімунні патології. У кур лінії Obese спонтанно з'являються антитиреоїдні антитіла, а щитовидна залоза піддається прогресивній деструкції внаслідок хронічного запалення. В сироватці цих птахів присутні аутоантитіла до тиреоглобуліну. На цій моделі вивчають розвиток патології, яка аналогічна тиреоїдиту Хашімото у людини. Якщо після вилуплення у курчат видалити фабрицієву сумку, то важкість тиреоїдиту значно зменшується. В той же час видалення тимусу призводить до більш тяжкого протікання хвороби. Введення дорослим птахам антисироватки до Т-клітин повністю блокує продукцію аутоантитіл і пошкодження щитовидної залози. Саме тимусу і Т-клітинам належить важлива стримувальна роль в регуляції патологічного процесу при цьому захворюванні. Експериментальний тиреоїдит можна викликати також у мишей, мавп, морських свинок введенням тиреоглобуліну з ад'ювантом.

Моделлю для вивчення цитотоксичної дії аутоантитіл є моношар епітеліальних клітин щитовидної залози, фібробластів, клітин HeLa, які культивують *in vitro*. Додавання до епітеліальних клітин щитовидної залози *in vitro* сироватки хворих на хворобу Хашімото, що містить аутоантитіла до тканинних антигенів залози, припиняє їх поділ і моношар клітин не утворюється. При додаванні сироватки до вже утвореного моношару через кілька хвилин призводить до комплементзалежного лізису клітин. Можна припустити, що патологічна дія антитіл виявляється також *in vivo*.

## 20.7. ДІАГНОСТИКА ТА ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ

Загальним принципом діагностики аутоімунних захворювань є виявлення аутоантитіл або сенсibiliзованих лімфоцитів (табл. 54). Але як було вказано вище присутність цих факторів спостерігається і у здорових і у пацієнтів з аутоімунними розладами без клінічних проявів. Саме тому діагностика таких хвороб має певні труднощі.

У лікуванні аутоімунних хвороб на сьогодні існує три підходи. По-перше, потизапальна терапія, щоб зменшити пошкодження тканин, викликані аутоімунною відповіддю; по-друге, імуносупресивна терапія, яка має метою знизити аутоімунну відповідь; по-третє, терапія повинна бути спрямована саме на ту систему органів, яка є враженою захворюванням, наприклад, діабет, який спричинюється імунною атакою на клітини підшлункової залози і лікується інсуліном. Протизапальна терапія аутоімунних хвороб полягає у застосуванні антицитокінових антитіл; анти-ФНП- $\alpha$  антитіла, наприклад, викликають значну тимчасову ремісію при ревматоїдному артриті. Антитіла можуть також бути застосованими для блокування міграції клітин до ділянок запалення, наприклад, анти-CD18 антитіла запобігають щільній адгезії лейкоцитів до судинного ендотелію та знижують ефект запалення у дослідгах на тваринних моделях хвороби.

Кінцева мета імунотерапії аутоімунних захворювань - це специфічне втручання задля відновлення толерантності до аутоантигенів. Існує два експериментальні підходи, які зараз знаходяться у розробці. Перший полягає у блокуванні специфічної відповіді на аутоантигени. Один з шляхів досягти цього - ідентифікувати специфічні клонально рестриковані рецептори Т-клітин або В-клітин, які спричинюють захворювання; а потім зробити на них мітку антитілами, спрямованими проти ідіотипічних детермінант на специфічних Т-клітинах або В-клітинах. Другий підхід полягає у ідентифікації певних молекул ГКГ (МНС) першого чи другого класу, що здатні презентувати білки аутоантигенів, та інгібувати їх антигенпрезентувальну функцію вибірково антитілами або ж блокувальними білками. Цей підхід був успішним при застосуванні на деяких тваринних моделях, наприклад, при експериментальному аутоімунному енцефаломієліті (ЕАЕ). Припускають, що при цьому захворюванні обмежена кількість клонів Т-клітин реагують на сигнальний аутопептид, який спричинює захворювання. Хоча, аутоімунні хвороби людини та більшість тваринних моделей керовані поліклональною відповіддю на аутоантигени як Т-, так і В-лімфоцитів. Саме з цієї причини імунотерапія базована на ідентифікації специфічних рецепторів, що несуть на собі аутоспецифічні лімфоцити навряд чи буде мати успіх. Імунотерапія, що спирається на ідентифікацію певних молекул ГКГ, що запускають аутоімунну відповідь, повинна бути більш ефективною, але така

терапія все одно буде пригнічувати захисну функцію імунної системи і спричиняти імунодефіцит.

Ще один підхід щодо лікування аутоімунних захворювань - це спроба обернути патологічну аутоімунну відповідь на нешкідливу. Цей підхід є експериментальним, оскільки, толерантність до тканинних антигенів не завжди залежить від відсутності реакції Т-клітин; навпаки, вона може активно підтримуватися цитокінами, супресуючи шкідливу, запальну Т-клітинну відповідь. Цитокінова сітка є критичною у визначенні стану індукції аутоімунних хвороб. Маніпулювання експресією цитокінів відкриває шлях до їх контролю. Існує багато методів, відомих під назвою «імунна модуляція», здатних змінити експресію цитокінів Т-лімфоцитами. Вони включають маніпуляцію цитокіновим мікрооточенням, у якому спостерігається активація Т-клітин; або маніпуляцію презентування антигену, що впливає на диференціацію та цитокін-секретуючу активність Т-клітин.

Останні дослідження показали, що набір цитокінів, що синтезуються Т-лімфоцитами дуже складний; поділ Т-лімфоцитів на Th1 і Th2 популяції є занадто спрощеним. Так наприклад, клітини CD4 були ідентифіковані у середовищі, багатому на IL-10, і, в свою чергу, секретували високий рівень IL-10 та малу кількість IL-2 і IL-4. Такий набір секретованих цитокінів є свідченням того, що на ці клітини впливають інші Т-клітини і супресують антигеніндуковану активацію інших CD4 лімфоцитів. Ці клітини були умовно названі Tr1 клітини (Т регуляторні клітини 1).

Додатковою проблемою є складнощі у модуляції імунної відповіді, що вже розвилася. В експериментах на тваринах показано, що антицитокінні антитіла, що вводили вже на час імунізації аутоантигеном, можуть відвертати патологічну аутоімунну відповідь. На противагу цьому, при модифікації розвиненої імунної відповіді значно складніше досягти успіху цим методом, хоча є кілька прикладів вдалих експериментів.

Значний інтерес становить використання синтетичних пептидних антигенів для супресії патологічної відповіді при аутоімунних хворобах. Активація CD4Т-клітин, індукована пептидом, залежить від шляху, яким останній буде презентовано лімфоцитам. Наприклад, білки, що введені орально, переважно активують Th2 клітини, які продукують IL-4,-5,-10 або Th3, які синтезують ТФР-β (без активації Th1- клітин), або індукції продукції великої кількості антитіл. Зазначені імунні реакції, що розвиваються у слизових оболонках, мають відносно низький патогенний потенціал. Зокрема, експерименти на тваринних моделях показали, що вони можуть протидіяти розвитку аутоімунної патології. Оральне введення основного білка мієліну експериментальним тваринам попереджало розвиток алергічного енце-

фаломієліту, а колагену типу II - інгібувало розвиток експериментального артриту у тварин. Спроби використати цей підхід у пацієнтів з множинним склерозом та ревматоїдним артритом дали граничний терапевтичний ефект. Внутрішньовенне введення білків-аутоантигенів також може пригнічувати запальну відповідь, тому що пептид може бути презентованим в іншому вигляді. Коли розчинний пептид уводиться внутрішньовенно, він приєднується переважно до молекул ГКГ класу II на В-клітинах, що знаходяться у стані спокою, і схильні індукувати анергію у T<sub>H</sub>1- клітин. Таким чином, ретельний підбір дози, структури антигену та шляху введення дасть змогу контролювати тип відповіді, що формується.

## **ВИСНОВКИ**

Розрізняють **аутоімунні процеси** і **аутоімунні захворювання**, в основі яких лежить взаємодія компонентів імунної системи з антигенами власного організму. Аутоімунні реакції спостерігаються в нормі у здорових осіб, а також при багатьох патологіях. В першому випадку вони виконують гомеостатичні, регуляторні, захисні функції. В другому випадку аутоімунні процеси відіграють значну роль в патогенезі різних хвороб. **Аутоімунними** називають **захворювання**, основою патогенезу яких є розвиток самопідтримувальної імунної відповіді на власні антигени організму, що призводить до ушкодження клітин і тканин, які мають цей аутоантиген. Вони виникають внаслідок порушення механізмів ауто толерантності, зміни антигенних властивостей білків організму під дією різних факторів інфекційного та неінфекційного походження, порушення фізіологічної ізоляції “забар`єрних” антигенів, імунізації перехресно реагуючими антигенами, порушенні регуляторних механізмів в імунній системі та інш. Аутоімунні захворювання є хронічними. Основою ушкоджень при аутоімунних захворюваннях слугують T<sub>H</sub>1-залежні клітинні або T<sub>H</sub>2-залежні гуморальні імунні процеси. У виникненні аутоімунних хвороб значна роль належить генетичним факторам.

## **Контрольні запитання**

1. Яку роль в організмі відіграють нормальні аутоантитіла?
2. Що зумовлює схильність організму до розвитку аутоімунного захворювання?
3. Які імунні механізми беруть участь у реалізації аутоагресії?
4. Як індукувати аутоімунні реакції в експериментальних тварин?
5. Які існують підходи для лікування аутоімунних захворювань?

