

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАКЛАД ВИЩОЇ ОСВІТИ «ПОДІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»
ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ І ТЕХНОЛОГІЙ
У ТВАРИННИЦТВІ

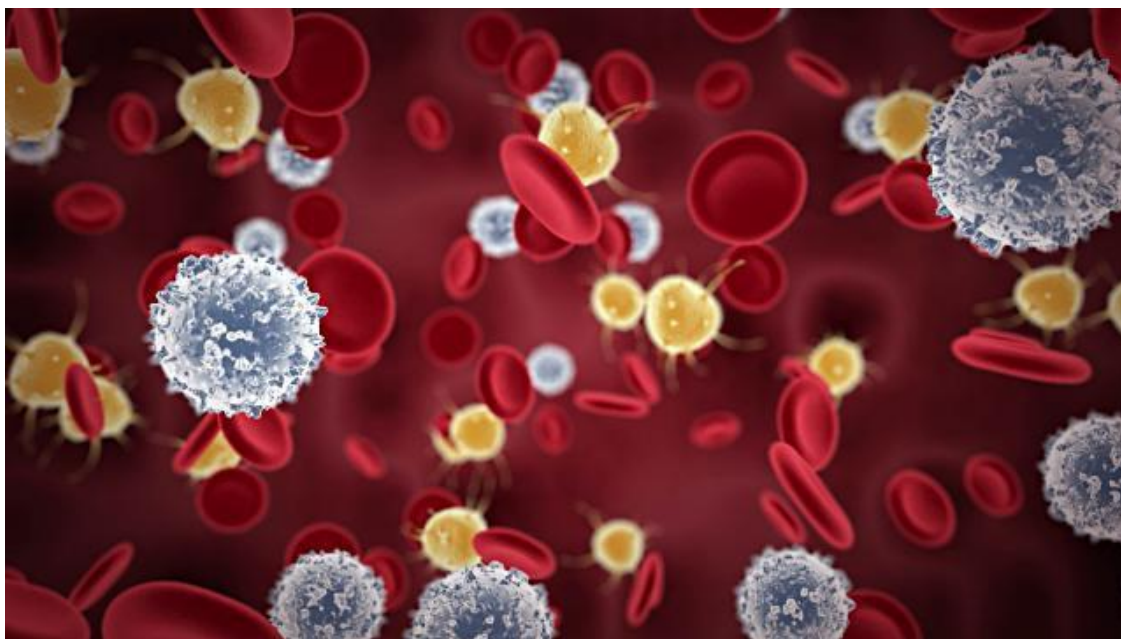
*Кафедра гігієни тварин та ветеринарного
забезпечення кінологічної служби НПУ*

КУРС ЛЕКЦІЙ

з дисципліни

«СУЧАСНІ ІМУНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ»

для здобувачів вищої освіти III (освітньо-наукового) рівня вищої освіти
за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»
освітня кваліфікація: Доктор філософії з ветеринарної медицини



м. Кам'янець-Подільський

2023

УДК 619:616.9

Укладач:

Тетяна СУПРОВИЧ,

доктор сільськогосподарських наук, професор; завідувачка кафедри гігієни тварин та ветеринарного забезпечення кінологічної служби НПУ

*Рекомендовано до друку науково-методичною радою
Закладу вищої освіти «Подільський державний університет»
(протокол № 9 від 21.11. 2023 р.)*

Рецензенти:

Олег ВІЩУР,

доктор ветеринарних наук, професор, завідувач лабораторії імунології Інституту біології тварин НААН, м. Львів.

Юлія ГОРЮК,

доктор ветеринарних наук, доцент, доцент кафедри ветеринарного акушерства, внутрішньої патології та хірургії Закладу вищої освіти «Подільський державний університет»

Курс лекцій з дисципліни «Сучасні імунологічні методи досліджень у ветеринарній медицині» для здобувачів вищої освіти III (освітньо-наукового) рівня вищої освіти за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина». Освітня кваліфікація: Доктор філософії з ветеринарної медицини / Т.М. Супрович. Кам'янець-Подільський, ЗВО ПДУ. 2023. 63 с.

Методичні рекомендації розроблено з метою закріплення теоретичних знань і набуття практичних навичок при визначенні імунного статусу тварин.

© ЗВО ПДУ, 2023

ЗМІСТ

Вступ.....	4
ТЕМА1. Становлення імунології як науки. Найважливіші досягнення сучасної імунології.....	5
ТЕМА2. Імунно-біологічний статус організму тварин.....	14
ТЕМА3. Антигени, їх властивості. Ефекторні функції, опосередковані антитілами	28
ТЕМА 4. Біологічна роль системи гістосумісності. Процесинг і презентація антигенів	38
ТЕМА 5. Імунна відповідь та механізм кооперації імунокомпетентних клітин.....	46
ТЕМА 6. Основні форми порушення імунологічної реактивності ...	53
ТЕМА 7. Імунопатологія.....	59
Список використаних джерел.....	63

ВСТУП

Імунна система – це комплекс біологічних механізмів організму, який спрямований на збереження структурної і функціональної генетичної рівноваги. Імунна система – це сукупність органів, тканин і клітин, що забезпечують генетичну постійність організму. Вона утворює другу лінію захисту від усього чужорідного після факторів неспецифічного захисту. Імунна система є своєрідним «відділом технічного контролю», який слідкує за тим, щоб в організмі зберігалися тільки макромолекули і клітини, які відповідають заданій генетичній програмі.

Біологічна мета імунних реакцій – підтримання індивідуальності конкретного організму на рівні макромолекул, захист його від різних чужорідних агентів.

Завданням курсу є формування у студента як ясного й чіткого розуміння імунології як науки в цілому, так і уявлення про імунну систему в якості однієї з найважливіших систем організму тварин.

Курсі лекцій являє собою стислий огляд структури і функції імунної системи тварин, її вікових особливостей, клітинно-молекулярних механізмів розвитку і функціонування імунної системи, методів імунодіагностики, основних областей імунопатології, сучасних теорій причин виникнення, розвитку і патогенезу хвороб імунної системи, основних методів дослідження в імунології.

Курс лекцій розроблено згідно робочої програми з дисципліни «Сучасні імунологічні методи досліджень у ветеринарній медицині» для здобувачів вищої освіти III (освітньо-наукового) рівня вищої освіти за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина», освітня кваліфікація: Доктор філософії з ветеринарної медицини

ТЕМА 1. СТАНОВЛЕННЯ ІМУНОЛОГІЇ ЯК НАУКИ. НАЙВАЖЛИВІШІ ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

1. Вступ в дисципліну та коротка історія.
2. Імунітет і його види.
3. Функції імунної системи.

1. Вступ в дисципліну та коротка історія

Імунологія є найбільшою галуззю біології, яка внесла величезний внесок у розвиток фундаментальної біології, медицини та сільського господарства.

Імунологія - це наука про органи, клітинах і молекулах, що становлять імунну систему, відповідальну за виявлення і видалення чужорідних речовин.

Імунологія вивчає структуру і функцію імунної системи, її реакцію на збудників захворювань, наслідки імунної відповіді і способи впливу на них.

Латинське слово «*immunitas*» означає «звільнення від хвороби», цей термін закріплений у французькому словнику 1869 р. видання. У міру розвитку імунології традиційне розуміння імунітету як способу захисту від інфекційних мікроорганізмів змінюється. В даний час відомо, що імунні механізми захисту спрацьовують завжди, коли конкретний організм стикається з тим чи іншим чужорідним у антигенному відношенні матеріалом: будь то бактерії, віруси, мутаційно змінені власні клітини тіла, тканинні і органні трансплантати або прості хімічні сполуки, яким надано імуногенні властивості.

Інакше, імунітет є спосіб захисту організму від усіх антигенно-чужорідних речовин як екзогенної, так і ендогенної природи; біологічний сенс такого захисту - забезпечення генетичної цілісності особин виду протягом їх індивідуального життя.

При подібному трактуванні імунітету стає зрозумілим, що він виступає в якості фактора стабільності онтогенезу – необхідна умова передачі спадкового матеріалу від покоління до покоління. Основним предметом досліджень в імунології є пізнання механізмів формування специфічної імунної відповіді організму до всіх чужорідних в антигенному відношенні сполук.

Історія розвитку імунології.

Імунологія як певний напрям досліджень виникла з практичної необхідності боротьби з інфекційними захворюваннями. Її нерідко ділять на класичну (стару) і сучасну (нову). Цей поділ умовний, так як нова імунологія виросла з класичної тієї, яка виготовила щеплення проти віспи, сказу, сибірської виразки тощо.

Є свідчення того, що перші щеплення віспи проводили в Китаї за тисячу років до Різдва Христового. Інокуляція вмісту віспяних пустул здоровим людям з метою їх захисту від гострої форми захворювання поширилася потім в Індію, Малу Азію, Європу, Кавказ і Росію.

На зміну інокуляції прийшов метод вакцинації (від лат. «Vassa» - корова), розроблений в кінці 18 ст. англійським лікарем Е. Денвером. Він справив щеплення коров'ячої віспи 8 - річного хлопчика Д. Фіппсу, а потім через 1,5 місяця заразив його натуральною віспою, як це робилося при інокуляції. Хлопчик не захворів. Через 1,5 місяця Е. Дженер повторно піддав його інокуляції, і знову хлопчик залишився здоровим. Незважаючи на великий практичний внесок Е. Дженера в боротьбу з віспою, його дослідження носили приватний характер і стосувалися лише одного конкретного захворювання.

Ставало зрозумілим, що в результаті контакту зі збудником в макроорганізмі з'являються якісь відсутні до цього захисні фактори. Спрямований пошук таких факторів став основним завданням дослідників, і в 1890 році в інституті Роберта Коха в Берліні Еміль фон Берінг продемонстрував присутність в крові імунізованих правцевими або дифтерійними бактеріями тварин специфічних білків, названих антитоксинами. Введення сироваток крові таких тварин інтактним, ніколи не контактувавшим зі збудниками правця або дифтерії організмам приводило до появи у останніх вираженої стійкості до даних захворювань. Це було першим науковим, експериментально отриманим доказом вироблення організмом специфічних речовин у відповідь на присутність хвороботворних мікроорганізмів, тому ряд авторів пропонують вважати 1890 рік роком заснування імунології як науки про захисні сили організму.

Зародження інфекційної імунології пов'язують з ім'ям видатного французького вченого Луї Пастера. Хоча Пастер розробив принципи вакцинації і успішно застосовував їх на практиці, але він нічого не знав про фактори, включених в процес захисту від інфекцій. У нього було наївне уявлення, ніби введені вперше ослаблені мікроби «виідають» щось потрібне саме цього виду мікробів. Потрапляють вразі мікробам нічого їсти, вонидохнуть, інфекція не розвивається.

До 1890 р завдяки роботам Еміля фон Берінга і Кітазато стало відомо, що у відповідь на впровадження мікроорганізмів або їх токсинів в організмі виробляються захисні речовини, що отримали назву антитіл. Роботи цих учених поклали початок вивченню механізмів гуморального імунітету. Основоположником цієї теорії був німецький фармаколог Пауль Ерліх. У ті ж роки І.І. Мечников виявив феномен фагоцитозу і створив клітинну (фагоцитарну) теорію імунітету.

Французький дослідник Шарль Ріше (1850-1935), вивчаючи вплив токсичних речовин морських безхребетних на собак, встановив, що організм останніх здатний відповідати на повторне введення невеликих доз токсину надзвичайно бурхливо, що не спостерігалось при першому введенні препарату. Він назвав це явище анафілаксією («зворотною профілактикою»).

В ході вивчення з'ясувалося, що випадки небажаних реакцій організмів людей і тварин на профілактичне і терапевтичне введення сироваток, а також

алергічні реакції на різні речовини фактично є проявами анафілаксії. Ця робота була удостоєна Нобелівської премії 1913 року.

Ще одна гілка імунології зародилася в ході досліджень, що мають безпосереднє відношення до захисту від інфекційних захворювань. Вивчаючи в кінці XIX століття в лабораторії Мечникова в Пастерівському інституті механізми лізису бактерій під впливом білків плазми крові, Жюль Борде (1870-1961) не тільки відкрив (спільно з Пфейффером) систему комплементу, а й виявив, що імунна система здатна реагувати на чужі клітини крові так само, як і на хвороботворні мікроорганізми. І хоча сам Борде отримав Нобелівську премію 1919 року за дослідження комплементу, по суті, продовжуючи його дослідження по імунному відторгненню еритроцитів, Карл Ландштейнер (1868-1943) відкрив групи крові людини, за що в 1930 році був також удостоєний Нобелівської премії.

Крім величезного медичного значення, що полягало в розробці безпечної системи переливання крові, ця гілка імунології дала докази існування відмінностей конкретних індивідуумів на клітинному рівні і реагування на ці відмінності імунної системи, що багато в чому визначило розвиток імунології в XX столітті. Фактично проблема відторгнення пересаджуваних тканин і органів ставала проблемою імунологічною. Пітер Брайан Медавар (1915-1987), який займався спочатку пересадками шкіри, отримав широку відомість саме як імунолог. Роботи Медавара і співробітників стали експериментальним підтвердженням опублікованої в 1949 році загальної теорії імунітету Френка Макфарлейна Бернета (1899-1985), згідно з якою імунна система формується в процесі ембріонального розвитку і саме в цей період організм набуває імунної нечутливості (толерантності) до власних молекул і клітин. За дослідження набутої імунологічної толерантності обидва дослідника отримали Нобелівську премію 1960 року.

Продовженням досліджень в цьому напрямку стали роботи Джорджа Снелла (1903-1996). У керованих ним дослідженнях було встановлено, що у мишей є 14 систем генів, які визначають реакції відторгнення при пересадках тканин. Одна з таких груп генів, названа H2-система (від англ. Hystocompatibility - тканинна сумісність), виявилася причетною і до розвитку інших імунних реакцій. Жан Доссе (1916), досліджуючи антигенні властивості лейкоцитів, виявив існування подібних систем генів у людини і назвав їх HLA (від англ. Human Leucocytes Antigens - людські лейкоцитарні антигени). Проведені в різних лабораторіях світу дослідження показали аналогічність H2-системи мишей і HLA-системи людини, і утвердилося уявлення про існування у всіх вищих тварин подібних генетичних систем, які отримали загальну назву «головний комплекс гістосумісності» або скорочено МНС (від англ. Major Hystocompatibility Complex).

Досліджуючи роль генів які входять в МНС, Барух Бенасерраф (1920) і його колеги зуміли встановити причетність продуктів цих генів - специфічних поверхневих молекул клітин вищих організмів не тільки до відторгнення пересаджених тканин, але і до розвитку будь-яких імунних реакцій, в тому числі і тих, які призводять до утворення антитіл. Так було започатковано новий напрямок в імунології, який отримав назву імуногенетики, а його засновники Снелл, Доссе і Бенасерраф стали лауреатами Нобелівської премії 1980 року.

Тоді ж, в 60-х роках ХХ століття, в основному завдяки роботам Родні Портера (1917-1985) і Джеральда Едельмана (1929) вдалося розшифрувати молекулярну структуру антитіл і їх антигензв'язуючих центрів, за що ці дослідники отримали Нобелівську премію 1972 року.

Встановлена ще на самому початку розвитку імунології дуже висока специфічність зв'язування антитіл з викликаючими їх утворення антигенами, з одного боку, в ХХ столітті набула широкого застосування для очищення та ідентифікації органічних молекул, а з іншого боку, стимулювала дослідження, спрямовані на з'ясування причин настільки величезного розмаїття антитіл і клітинних рецепторів, які розпізнають антигени.

Дві Нобелівські премії 80-х років як раз і відображають ці два напрямки в розвитку імунології в середині другої половини ХХ століття. Лауреатами Нобелівської премії 1984 року стали Нільс Ерне (1911-1994), Георг Келлер (1946-1995) і Цезар Мільштейн (1927-2002). Удостоєним такої високої нагороди досягненням цих дослідників було створення методу, який дозволяє отримати суспензії абсолютно однакових по специфічності, так званих моноклональних антитіл, застосування яких в біологічних і медичних дослідженнях виявилось дуже високоефективним. У той же час прогрес молекулярної біології дозволив Сусуму Тонегава (1936) показати, як генетичні перебудови в хромосомах лейкоцитів забезпечують фантастично багате різноманіття антитіл і антигенрозпізнаючих рецепторів, що також було удостоєно в 1987 році Нобелівської премії.

Одна з останніх Нобелівських премій ХХ століття за дослідження в області імунології є своєрідним відображенням злиття інфекційної і неінфекційної імунології, оскільки була присуджена за дослідження, яке описує роль конкретних молекул у взаємодіях клітин імунної системи в період розвитку імунних відповідей на антиген. Її лауреатами в 1996 році стали Пітер Догерті (1940) і Рольф Цинкернагель (1944), які довели участь білків головного комплексу гістосумісності у представленні чужорідних антигенів імунокомпетентним клітинам.

Основні етапи і напрями розвитку сучасної імунології.

Сьогодні ми знаємо якщо не усе, то багато що з механізмів імунного реагування. Нам відомі генетичні основи широкої різноманітності антитіл і

антиген рецепторів, що розпізнають; які типи клітин відповідальні за клітинні і гуморальні форми імунного реагування; значною мірою зрозумілі механізми підвищеної реактивності і толерантності; виявлені молекулярні учасники міжклітинних стосунків (цитокіни); у еволюційній імунології сформована концепція ролі специфічного імунітету в прогресивній еволюції тварин. Проте залишаються невирішеними питання: СНІД. Чому гине тільки Т-клітина? Чи ефективна вакцина? Аутоімунітет. Чи обумовлений він вірусом? Рак. Чи може допомогти імунологія? Макрофаги. Як вони розпізнають чужеродність? Імунодефіцит. Чи стане генна терапія реальністю? Психонейроімунологія. Міф або реальність? Вакцинація. Чи здадуться паразитарні хвороби? Як діє вакцина на основі голої ДНК?

2. Імунітет і його види.

Імунітет - це властивість організму розпізнати чужорідні для нього речовини - антигени, завдяки специфічним рецепторам або антитілам: здатність відторгати або руйнувати ці речовини за допомогою тих чи інших імунологічних реакцій і виробляти по відношенню до них специфічну імунологічну пам'ять. При цьому викликати імунну реакцію організму можуть не тільки антигени збудників заразних хвороб, а й багато інших речовин, в тому числі компоненти деяких клітин власного організму (наприклад, сперматозоїди, антигени відмерлих клітин тощо).

У ролі антигену можуть виступати різні інфекційні агенти (бактерії, віруси і т.д.), білки інших організмів (іноді полісахариди), гельмінти, пересаджені тканини і органи, власні зміни клітин організму (мутованих, пухлинні, старіючі тощо), сперма при заплідненні, ембріон для матері та інші.

Говорячи іншими словами, імунітет підтримує клітинний, білковий і генетичний гомеостаз організму. Тому його розглядають в даний час як одну з регуляторних систем організму людини та інших тварин.

Біологічне значення імунітету полягає в тому, що він охороняє біологічну індивідуальність організму в процесі його розвитку, забезпечує сталість його внутрішнього середовища та захист від впровадження в нього чужорідної генетичної інформації, запобігає розмноженню потенційно злоякісних клітин - мутантів, що постійно виникають у нашому тілі.

Види імунітету:

1. Природний пасивний
2. Природний активний
3. Штучний пасивний
4. Штучний активний
5. Неспецифічний клітинний
6. Неспецифічний гуморальний
7. Специфічний клітинний

8. Специфічний гуморальний

Теорії імунітету.

Теорія "виснаження середовища". Теорія "виснаження середовища", запропонована Луї Пастером в 1880 році, була однією з перших спроб пояснити причину виникнення набутого імунітету. Несприйнятність, що настає в результаті перенесеного захворювання, пояснюється тим, що мікроби повністю використовували необхідні для їх життя речовини, що були до захворювання в організмі, і тому не розмножувалися в ньому знову, подібно до того, як вони перестають розмножуватися на штучному поживному середовищі після тривалого культивування в ній.

Фагоцитарна теорія імунітету. Засновником був І.І. Мечников, вона була першою експериментально обґрунтованою теорією несприйнятності. Мечников стверджував, що здатність рухливих клітин безхребетних тварин поглинати харчові частки, тобто брати участь в травленні, є фактично їх здатність поглинати взагалі усе "чуже", не властиве організму: різні мікроби, інертні частки, відмираючі частини тіла. У людини також існують амебоїдні рухливі клітини - макрофаги, нейтрофіли. Але "їдять" вони їжу особливого роду - патогенні мікроби.

Еволюція зберегла поглиняльну здатність амебоїдних клітин від одноклітинних тварин до вищих хребетних, включаючи людину. Проте функція цих клітин у високоорганізованих стала іншою – це боротьба з мікробною агресією. Надалі до неї були внесені уточнення і доповнення.

Гуморальна і рецепторна теорії імунітету. Гуморальну теорію імунітету створили багато великих дослідників, тому зв'язувати її тільки з ім'ям П. Ерліха несправедливо, хоча йому і належать багато фундаментальних відкриттів, пов'язаних з антитілами. Й. Фодор (1887), а потім Дж. Наттолл (1888) повідомили про бактерицидні властивості сироватки крові. Г. Бухнер (1889) встановив, що ця властивість залежить від наявності в сироватці особливих термолабільних "захисних речовин", названих їм алексинами. Однією з найважливіших заслуг П. Ерліха є створення теорії бічних ланцюгів. У основу взаємодії токсинів з антитоксинами і чутливими до токсинів клітинами, так само як і будь-яких антигенів з клітинами і антитілами, був покладений хімічний принцип - наявність особливих специфічних для кожного антигена і антитіла структур - рецепторів, за допомогою яких і здійснюється взаємодія між клітинами, антигенами з антитілами. Були введені поняття про рецептори, фіксувальні речовини - хеморецептори, а також рецептори, фіксувальні антигени. Рецептори, що відокремилися від клітин, являються, на думку П. Ерліха, антитілами.

Інструктивні і селективні теорії імунітету. Інструктивні теорії розглядали антиген як пасивний матеріал - матрицю, на якій формується

антиген зв'язуюча ділянка антитіл. По цій теорії усі антитіла мають одну і ту ж послідовність амінокислотних залишків. Відмінності торкаються третинної структури і виникають в процесі остаточного формування молекули антитіла навколо антигену. З імунологічних позицій вони не пояснювали, по-перше, чому кількість антитіл в молярному відношенні значно більше кількості антигену, що проник в організм, і, по-друге, не відповідали на питання, за рахунок чого формується імунологічна пам'ять. Теорії суперечать сучасним фактам імунології і молекулярної біології і представляють лише історичний інтерес.

Плідними виявилися *селективні теорії варіабельної антитіл*. У основі усіх селективних теорій лежить уявлення про те, що специфічність антитіл зумовлена, і антиген виступає лише чинником відбору відповідних по специфічності імуноглобулінів. У 1955 р. варіант селективної теорії висунув Н. Ерне. За його уявленнями, в організмі постійно присутні антитіла найрізноманітнішої специфічності. Антитіло після взаємодії з відповідним антигеном поглинається мононуклеарами, що фагоцитують, що призводить до активної продукції цими клітинами антитіл початкової специфічності.

Особливе місце в імунології займає ***клонально-селекційна теорія імунітету*** М. Ф. Бернета (1959). Ф. Бернет передбачав, що кожний лімфоцит може продукувати антитіла лише однієї специфічності, і це є генетично запрограмованим процесом. В організмі знаходяться мільйони різних наївних лімфоцитів, які потенційно здатні розпізнавати будь-який антиген. Під час стимуляції наївних лімфоцитів антигеном, до якого вони специфічні, утворюється клон клітин, що несуть антитіла тієї самої специфічності, яку мав їхній попередник. Така експансія активованих антигеном клонів лімфоцитів зумовлює формування специфічного імунітету.

На теорії Бернета ґрунтується сучасне уявлення про природу виникнення специфічних імунних реакцій не лише гуморального, а й клітинного типу, тобто антигеном селекціонуються не тільки клони специфічних В-лімфоцитів, а й клони специфічних Т-клітин.

У сучасному сприйнятті теорія Бернета має одне істотне доповнення. Як з'ясувалося, не всі клітини клону В-лімфоцитів, що утворилися від однієї клітини-попередника, мають однакову афінність рецепторів. У процесі антиген залежної проліферації та диференціювання афінність імуноглобулінових рецепторів може зростати і ставати більшою, ніж була у попередника клону. Цей процес характерний лише для В-клітин, в яких відбувається переключення класів імуноглобулінів IgM на інші ізотипи.

Об'єднуючим моментом усіх цих теоретичних побудов є переконаність в тому, що антиген – лише чинник селекції, але не учасник формування специфічності.

Віхи історії

1798 - Едуард Дженнер (Великобританія) зробив повідомлення про можливість попередження захворювання натуральною віспою шляхом щеплення людям віспяного матеріалу від хворих корів.

1883 - І.І. Мечников (Росія) створив першу експериментально обґрунтовану фагоцитарну теорію імунітету.

1890 - Еміль фон Берінг (Німеччина) запропонував спосіб імунізації антитоксичними сироватками; в 1901 р присуджена перша Нобелівська премія з фізіології або медицини за роботи по сироватковій терапії при лікуванні дифтерії.

1908 - І. Мечников (Росія) і Паул Ерліх (Німеччина) - Нобелівська премія за створення клітинної теорії імунітету.

1913 - Шарль Ріше (Франція) - Нобелівська премія за відкриття анафілаксії (1902).

1919 - Жюль Борде (Бельгія) - Нобелівська премія за відкриття антигенної специфічності.

1960 - Френк М. Бернет (Австралія) і Пітер Медавар (Великобританія) - Нобелівська премія за відкриття штучної імунної толерантності.

1972 - Дж. Едельман (G. Edelman, США) і Р. Портер (R. Porter, Великобританія) - Нобелівська премія за встановлення хімічної будови антитіл.

1980 - Барух Бенасерраф (США), Жан Досс (Франція) і Джордж Снелл (США) - Нобелівська премія за відкриття способу, за допомогою якого можна замінювати дефектні гени і створювати нові популяції імунних клітин.

1984 - Н. Ерне (Данія) - Нобелівська премія за створення новаторської теорії «мереж» в імунології.

1984 - Георг Келлер (ФРН) і Цезар Мільштейн (Великобританія- Аргентина) - Нобелівська премія за відкриття і розробку принципів вироблення моноклональних антитіл за допомогою гібридів.

1987 - Сусуму Тонегава (Японія) - Нобелівська премія за відкриття принципу виникнення антитіл (відкриття генів рецепторів Т-лімфоцитів).

1990 - Дж. Маррі і Е. Томас (США) - Нобелівська премія за відкриття в галузі трансплантації органів і клітин при лікуванні захворювань людини.

1996 - Пітер Догерті (США) і Рольф Цинкернагель (Швейцарія) - Нобелівська премія за відкриття специфічності клітинно-опосередкованого імунного захисту.

1997 - С. Прузінер (США) - Нобелівська премія за відкриття пріонів - нових біологічних принципів інфекцій.

1999 - Блобель Г. (США) - Нобелівська премія за відкриття механізму «внутрішніх сигналів» у білкових молекулах, що в перспективі дозволяє підвищити ефективність препаратів білкової природи, таких як інтерферон.

2001- Хартуелл Л. (США) - Нобелівська премія за відкриття генів, що контролюють життєвий цикл клітини (дослідження механізмів розмноження клітини є дуже важливим для лікування злоякісних новоутворень).

2002 - Бреннер С. (Великобританія) Салстон Дж. (Великобританія), Хорвіц Р. (США) - Нобелівська премія за відкриття механізмів генетичної регуляції росту і розвитку органів і механізму клітинної смерті.

2007 - Капеккі М. (США), Смітс О. (США), Еванс М. (Великобританія) - Нобелівська премія за розробку принципів використання ембріональних стовбурових клітин для виведення генномодифікованих мишей.

2008 - Барре-Сінуссі Ф., Монтаньє Л. (Франція) - Нобелівська премія за відкриття вірусу імунодефіциту людини.

2011 - Стейнман Ральф (США) - Нобелівська премія за відкриття дендритних клітин і вивчення їх значення для набутого імунітету.

2012 - Гердон Джон (Великобританія), Яманака Сін'я (Японія) - Нобелівська премія за роботи в області біології розвитку і отримання індукованих стовбурових клітин.

3. Функції імунної системи

Імунна система, поряд з іншими регуляторними системами – нервовою та ендокринною, відіграє важливу роль в підтримці сталості внутрішнього середовища організму і забезпеченні його адаптації до постійно змінюваних умов навколишнього середовища. На відміну від нервової і ендокринної систем, контролюючих кількісний гомеостаз, імунна система охороняє якісну сталість клітинного і гуморального складу організму.

Імунна система забезпечує:

1. Захист організму від проникнення чужорідних клітин і модифікованих клітин, які виникають в організмі (наприклад, злоякісних).

2. Знищення старих, дефектних і пошкоджених власних клітин, а також клітинних елементів, не характерних для даної фази розвитку організму.

3. Нейтралізацію з подальшим видаленням всіх генетично чужорідних для даного організму високомолекулярних речовин біологічного походження (білків, полісахаридів, ліпополісахаридів і т.п.).

4. Продукцію різноманітних біологічно активних молекул, від найпростіших до дуже складних, що володіють широким спектром ефектів і, на відміну від гормонів, підтримують не гомеостаз а складну реакцію всього організму на проникнення чужорідних клітин, вірусів, імунне ушкодження, а також запалення, репарацію і регенерацію (цитокінів, ростових факторів, медіаторів запалення і т. п.).

5. Залучення для оптимізації реалізованих нею захисних реакцій нервової і ендокринної систем. Імунокомпетентні клітини і фактори, які вони продукують, крім захисної, можуть виконувати в організмі інші функції. Відомо, що

лімфоцити беруть участь у *кишковому травленні* за рахунок великого запасу ліпази, яка в них міститься, беруть участь в *утворенні білків плазми* крові, *здійснюють транспорт ДНК* до тканин.

Контрольні запитання

1. Назвіть засновника науки «Імунології».
2. Назвіть заслуги Л.Пастера
3. Фагоцитарна теорія імунітету.
4. Інструктивні і селективні теорії імунітету
5. В чому суть клонально-селекційної теорії Бернета?
6. Функції імунної системи

ТЕМА 2 . ІМУННО-БІОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ОРГАНІЗМУ ТВАРИН

1. Поняття імунного статусу .
2. Поняття імунної системи.
3. Складові природного імунітету.
4. Адаптивний імунітет.

1. Поняття імунного статусу і його основні характеристики

Характеристику стану імунної системи організму, виражену якісними і кількісними показниками її компонентів, називають імунним статусом (імунограма).

Визначення імунного статусу проводять з метою встановлення вірного діагнозу і підбору методів лікування.

Виявлені зміни імунітету оцінюються не ізольовано, а в комплексі з індивідуальними особливостями стану тварини і даними інших досліджень.

Таким чином, імунний статус визначає в сумі індивідуальну реактивність організму і відображає ті межі взаємодії з навколишнім середовищем, за якими нормальна реакція перетворюється в патологічну. Будь яке гостре захворювання не є наслідком того, що в навколишньому середовищі є всілякі хвороботворні бактерії. Якби це було так, то тварини постійно хворіли б. Але хворіють тільки ті, хто реагує на певний вид бактерій, патологічний для нього.

Якщо виходити з цього, то можна сказати про три рівні реактивності організму, таких як: толерантність, резистентність і імунітет.

Толерантний організм не має захисту від патологічних чинників. Відсутність захисту призводить до руйнування організму і смерті. Це відбувається при імунодефіцитах.

Резистентний організм при зустрічі з патологічним агентом реагує включенням імунної системи для боротьби з ним. Результат цієї боротьби буде залежати від потужності захисних механізмів, кількості і якості патогена. Ця боротьба проявляється як патологічний процес.

Імунний організм взаємодіє зі збудником, і результат його реакції – це знищення збудника на рівні нормального захисту організму. Але такий розподіл дуже умовний і відносний. Наприклад, організм, толерантний до одного антигену, може бути резистентним до іншого і імунним до третього.

Крім того, існують і проміжні види реакцій. Це відноситься до хронічних захворювань, коли захисні сили імунітету не можуть остаточно знищити антиген, але в той же час не надають йому можливості зруйнувати хворий орган або тканину. Ця боротьба йде зі змінними успіхами, тобто періоди ремісії (одужання) змінюються періодами загострення хронічного захворювання.

Таким чином, в боротьбу з патогеном включаються всі вищі рівні організму, в тому числі системи життєдіяльності. Організм в цьому випадку працює на межі. Компенсаторні реакції можуть досягти такої сили, що починають уражатися системи життєзабезпечення.

2. Поняття імунної системи

При вивченні імунної системи як цілого необхідно знати її морфологічні кордону і встановити ті чинники, які визначають властиві тільки цій системі функціональні прояви.

Іоффе і Куртіс (1970) об'єднали лимфоїдну і кровотворну системи в єдиний лімфо-мієлоїдний комплекс. Він являє собою систему органів і тканин, паренхіма яких містить клітини мезенхімального походження. У нього входять: кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, лімфоїдна тканина кишечника і сполучна тканина. Функціональне призначення комплексу – забезпечення кровотворення (мієлопоез) і формування клітин імунної системи (лімфопоезу). Серед органів і тканин комплексу є істинно лімфоїдні освіти, в яких відбувається тільки лімфопоез (тимус, лімфатичні вузли, лімфоїдна тканина кишечника) і «змішані» освіти, де представлений як лімфо-, так і мієлопоез (кістковий мозок, селезінка).

Лімфоцити походять від стовбурових клітин кісткового мозку і диференціюються в центральних лімфоїдних органах: В-лімфоцити в кістковому мозку, Т-лімфоцити – в тимусі. З цих органів вони мігрують по кровоносному руслу в периферичну лімфоїдну тканину – лімфатичні вузли, селезінку, лімфоїдну тканину, асоційовану з кишечником (Пейєрових бляшки, апендикс, мигдалини). Це рух лімфоцитів від центральних органів імунної системи на периферію є головним міграційним шляхом.

Таким чином, імунна система – це сукупність всіх лімфоїдних органів і скупчень лімфатичних клітин тіла. Лімфоїдні органи – це функціональні тканинні

освіти, в яких утворюються імунні клітини і де вони набувають імунну специфічність.

Серед органів імунної системи розрізняють:

1. Центральні: виличкова залоза (тимус), кістковий мозок, бурса (у птахів).
2. Периферичні: кров, лімфа, селезінка, лімфатичні вузли.
3. Система лімфоепітеліальних утворень: скупчення лімфоїдної тканини слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, дихальних і сечостатевого шляхів.

Центральні органи імунної системи.

Кістковий мозок є одночасно органом кровотворення і органом імунної системи. Загальна маса кісткового мозку дорівнює 2,5 - 3 кг. Виділяють червоний і жовтий кістковий мозок. Кістковий мозок локалізована у внутрішній порожнині трубчастих кісток і являє собою тканинне об'єднання ретикулярної стромы, щільно упакованих гемопоетичних і лімфоїдних клітин, а також розгалуженої мережі капілярів.

Основне призначення кісткового мозку - продукція клітин крові і лімфоцитів. За функціональним призначенням в червоному кістковому мозку розрізняють миелоїдну (гемоцитопоетическую) і лімфоїдну тканини, з яких йде утворення клітин крові, моноцитів і В - лімфоцитів.

Розвиток клітинних елементів кісткового мозку починається від поліпотентної стовбурової кровотворної клітини (СКК), яка дає початок шести паросткам диференціювання:

- 1) мегакаріоцитарном, який закінчується утворенням тромбоцитів;
- 2) еритроцитарного, з формуванням без'ядерних, що переносять кисень еритроцитів крові;
- 3) гранулоцитарних, з трьома додатковими напрямками диференціювання, що приводять до утворення трьох самостійних клітинних типів: базофілів, еозинофілів, нейтрофілів; ці клітини беруть безпосередню участь в процесах запалення і фагоцитозу і є, таким чином, учасниками неспецифічної форми захисту від патогенів;
- 4) моноцитарно-макрофагальної; на території кісткового мозку диференціювання в даному напрямку завершується утворенням моноцитів, мігруючих в кров; остаточні зрілі форми у вигляді тканинних макрофагів локалізуються в різних органах і тканинах, де вони отримали специфічні назви: гістіоцити сполучної тканини, зірчасті ретикулоцити печінки, макрофаги селезінки, макрофаги лімфатичних вузлів, перитонеальні макрофаги, плевральні макрофаги, клітини мікроглії нервової тканини;
- 5) Т-клітинному; даний паросток диференціювання на території кісткового мозку проходить тільки початковий етап розвитку –формування від лімфоїдної стовбурової клітини попередника Т- клітин (преТ-кл.); основний процес

дозрівання різних субпопуляцій клоноспецифічних Т-клітин відбувається в тимусі;

б) По-клітинному; на відміну від Т-клітинного напрямки розвитку В-клітинне диференціювання характеризується практично повною завершеністю.

Жовтий кістковий мозок представлений в основному жировою тканиною, яка замінив ретикулярну.

Кровотворні елементи в жовтому мозку відсутні. Але при великих крововтратах на місці жовтого кісткового мозку можуть знову з'явитися вогнища кровотворення за рахунок стовбурових клітин, які надійшли з кров'ю.

Тимус (вілочкова залоза, зобна залоза) розташований в грудній порожнині, позаду верхньої частини грудини. Складається з двох неоднакових за формою і розміром долів, які щільно притиснуті один до одного. Зовні він покритий капсулою зі сполучної тканини. Вглиб органу від неї відходять тяжі -перетинки. Вони ділять всю тканину залози на маленькі часточки. У вілочкової залозі розрізняють зовнішню більш темну кіркову речовину, де панують лімфоцити, і центральну, світлу мозкову речовину, де розташовуються залозисті клітини.

Корковий шар побудований з фолікулів Кларка, як з окремих «цеглинок». Щільно упаковані лімфоцити і розташовані серед них макрофаги оточені епітеліальними клітинами, утворюючи разом елементарну структурно-гістологічну одиницю.

У медулярній зоні спостерігаються вільні від лімфоцитів округлі скупчення епітеліальних клітин, що отримали назву тілець Гасаля.

Клітинний склад тимуса повністю оновлюється за 4 -6 днів. З тимуса в периферичні лімфоїдні тканини мігрує близько 5% новоутворених лімфоцитів. Для більшості інших клітин, що утворюються в тимусі, він же стає «могилою»: клітини гинуть протягом 3 - 4 днів. Причина загибелі розшифровано.

Бурса (сумка Фабриціуса) є центральним органом імунної системи у птахів. У ссавців і людини цієї сумки немає. Бурса являє щось подібне до людського апендикса, сліпому відростку кишечника. Сумка Фабриціуса - лімфо-епітеліальний орган, розташований в задній частині клоаки у птахів. Просвіт сумки вистелений циліндричним епітелієм, подібно епітелію кишечника. Основним структурним елементом сумки служить лімфоїдний вузлик з корковою і мозковою зонами. Коркова зона містить кілька щільних шарів лімфоцитів. Під ними розташований базальний епітеліальний шар. У центральній частині серед ретикулоцитів знаходяться переважно малі лімфоцити.

По периферії мозкової зони розташовані менш зрілі базофільні клітини лімфоїдного ряду.

Периферичні органи імунної системи.

Селезінка - кровотворний орган, а також периферичний орган імунної системи, розташовується зліва від шлунка, в лівому підребер'ї, на шляху течії

крові по головним магістральних судинах. Щодня через неї проходить близько 800 мл крові. Це потужний фільтр для чужорідних білків, які загинули формених елементів і мікроорганізмів, що потрапили безпосередньо в кровотік. Селезінка є головним джерелом антитіл при внутрішньовенному введенні антигену. Саме в селезінці раніше, ніж в будь-якому іншому органі, у відповідь на введення антигенних часток починається синтез JgM. Селезінка здатна продукувати фактори, що стимулюють фагоцитоз лейкоцитами і макрофагами.

Селезінка зовні оточена-тканинної капсулою, від якої всередину відходять підтримують перегородки - трабекули. Характерною рисою будови селезінки є наявність двох гістологічно добре розрізняються ділянок - червоної і білої пульпи. Біла пульпа (мальпігіїв тільця) являють собою скупчення лімфоцитів навколо ексцентрично розташованого артеріального каналу. Червона пульпа є місце локалізації великої кількості еритроцитів, а також макрофагів, мегакариоцитів, гранулоцитів, які прямують сюди з білої пульпи лімфоцитів. Чітких кордонів між червоною і білою пульпою немає, і між ними відбувається частковий клітинний обмін.

Для аналізу імунологічних ситуацій найбільший інтерес представляють біла пульпа і прикордонні області між білою і червоною пульпою. Саме тут локалізуються Т- і В-ліфоцитів. Т- клітини розташовуються навколо артеріол, утворюючи периартеріальні муфти. В-клітини входять до складу зародкових центрів, які розташовані в прикордонній, маргінальною зоні. У червоній пульпі також зустрічаються лімфоцити і плазмоцити, однак вони не утворюють в цій зоні морфологічно оформлених скупчень. Лімфоцитами червоної пульпи є Т-клітини, які вилітають із селезінку через венозні синуси. Плазмоцити цієї зони є ті завершили диференціювання В-клітини, які вийшли з зародкових центрів.

Лімфатичні вузли - виконують роль біологічних фільтрів. Вони розташовані на шляху проходження лімфи по лімфатичних судинах від органів і тканин до лімфатичних протоках. Вони знаходяться в добре захищених місцях і в області суглобів. Розміри вузлів у людини в умовах норми коливаються від 3 до 30 мм. Зовні вузол покритий сполучно-тканинної капсулою. Від капсули всередину вузла відходять перегородки - трабекули. Безпосередньо під капсулою знаходиться крайової синус, куди надходить лімфа, що приносить лімфоцити з периферії. З крайового синуса лімфа з клітинами проходить в проміжні синуси, які пронизують всю товщу органу, і потім збирається в еферентної (виносного) посудині. Місце виходу судини називається воротами вузла. Через ворота всередину вузла проходять кровоносні судини. Лімфоїдна тканина вузла ділиться на корковий шар (кору) та мозкову речовину (медула).

3. Складові природного імунітету.

Усі живі істоти постійно зазнають агресії з боку різноманітного світу мікроорганізмів та 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 (α -, β -, γ - 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 і 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.

У процесі еволюційного розвитку в живих істотах сформувалась ефективна система захисту організму від вторгнення та розмноження носіїв чужорідної генетичної інформації.

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 та 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 та 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.

Фактори природного імунітету в нормі перебувають в організмі у 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 ПК), що зумовлює появу ряду біологічно активних речовин (БАР) – ІФНів, ФНП та інших цитокінів, продуктів активації системи комплементу тощо.

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, розміщені на них представники нормальної мікрофлори, виділення потових, сальних і слюзових залоз. Внутрішні фактори, в 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.

До *фізичних факторів стійкості* належать рН, температура, електростатичні фактори. Так, низьке значення рН згубно діє на більшість мікроорганізмів. Нормальна шкіра має рН = 3...5, рН шлункового соку – близько 3, слиз матки дорослої жінки має рН = 4...4,5. Відповідно в органах з низьким значенням рН майже не з'являють мікроорганізмів. Підвищення температури, з одного боку, прямо згубно діє на мікроорганізми, а з другого боку, 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. Вони утворюються 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 ксеногенних факторів стійкості належать нормальна мікрофлора та продукти її життєдіяльності.

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

Основними представниками нормальної мікрофлори на шкірі є коринобактерії, 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 тією, 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 бляшок і місцевих лімфовузлів, знижується їх функціональна активність, спостерігається зниження рівня γ -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 патогенних мікроорганізмів. Важливу роль у знешкодженні патогенних мікроорганізмів відіграють різні бактерицидні, бактеріостатичні речовини, зокрема антибіотики, які виділяють представники нормальної мікрофлори.

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. Розпізнавання може здійснюватися шляхом установлення хімічних структур, яких немає на нормальних клітинах цього організму. До цих сполук відносять кінцеві залишки цукридів мембранних глікопротеїнів, бактеріальні ЛПЩ та пептидоглікан. Особливу роль відіграє мапоза як кінцевий цукрид, оскільки вона не трапляється відкритою на мембранних структурах клітинної поверхні макроорганізмів і легко розпізнається ефекторними клітинами. Іншою розпізнавальною субстанцією мікроорганізмів є пептид ФМЛФ – М-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 СЗЬ, що має здатність швидко фіксуватися на поверхні будь-яких субстанцій, з якими контактує (клітини макроорганізму мають структури, які перешкоджають контакту їх поверхні з СЗЬ). Ефекторні клітини, що мають рецептори до СЗЬ, зв'язуються з СЗЬ на чужорідних субстратах, пізнають їх і запускають захисні реакції. Розпізнавання індивідуальних бактеріальних антигенів при цьому не відбувається. Подібна

реакція розпізнавання здійснюється і відносно 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

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.

КЛІТИННІ ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

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

ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Гуморальні фактори стійкості охоплюють велику групу різних за

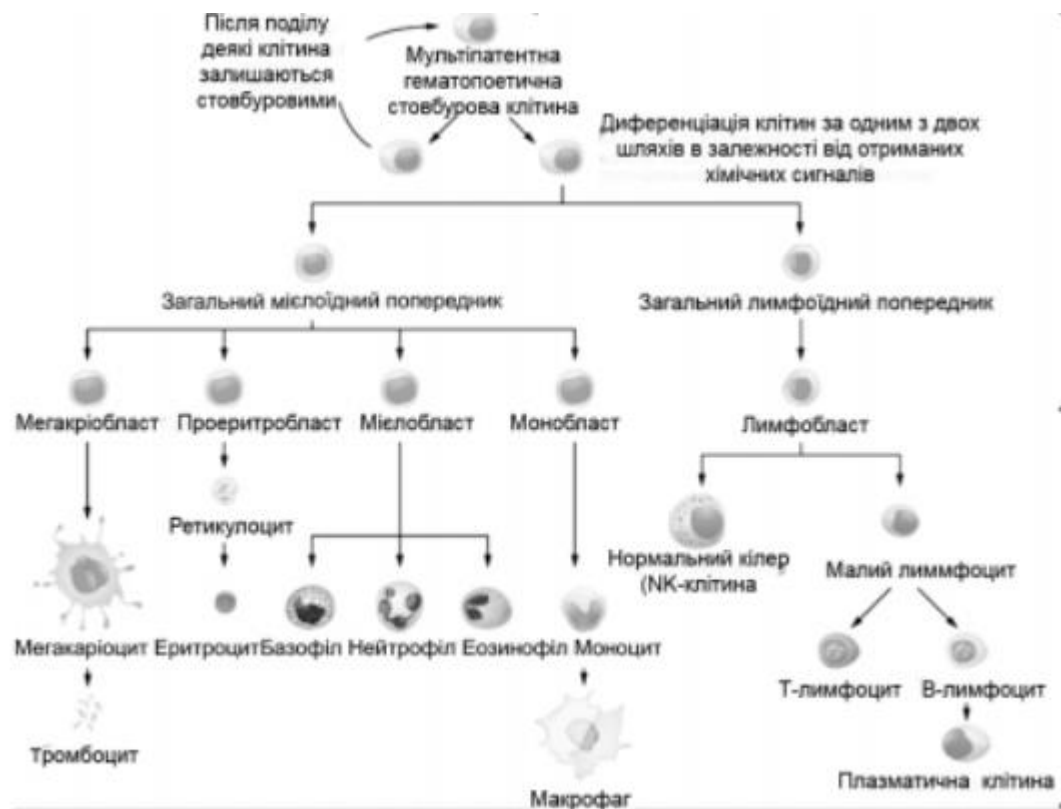


Рис.1 Основні елементи імунної системи

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, секретах). У процесі еволюції гуморальні фактори природної резистентності з'являються вже у 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 (регулювальні).

Дія факторів прямої дії спрямована безпосередньо на чужорідні субстанції. Це речовини цитотоксичної дії – лізуючі фактори системи комплементу, фактори некрозу пухлин (ФНП), онкостатин, ЛІФ (лейкемієінгібівний фактор), деякі інтерлейкіни, лізоцим, лейкіни, лізин, катіонні білки; фактори бактеріостатичної дії – трансферин, лактоферин.

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

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 – С1 (C1q, C1s, C1r) – С9, а всього, враховуючи окремі субодиниці, комплекси, додаткові регулювальні фактори, система комплементу охоплює понад 30 компонентів.

У нормі компоненти комплементу неактивні, однак під час різних патологічних процесів активуються комплексом антиген - антитіло, а також деякими неспецифічними факторами, внаслідок чого індукуються різні біологічні ефекти. Винятком є С3-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.

Активація комплементу (тобто окремих його компонентів) відбувається у 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.

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-а, які індукують вироблення печінкою білків гострої фази. Основними представниками цих білків є С-реактивний білок (СРБ), манозозв'язувальний білок (МЗБ), амілоїди сироватки АіР, фібриноген, β -Глобуліни, транспортні білки, компоненти системи комплементу та ін. Ці білки інтенсивно синтезуються впродовж перших двох діб інфекційного процесу і за інтенсивних запальних процесів 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, а за гострого запалення — до 1-2 мг/мл сироватки.

Цитотоксичні фактори

Клітини імунної системи, а також соматичні клітини під час їх активації можуть продукувати різні цитотоксичні фактори. Так, активовані лімфоцити та макрофаги синтезують цитокіни з антипухлинною активністю — ІЛ-2, -12, -15, -18, -24). Активовані лімфоцити продукують нормальний глобулін людини, 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 позаклітинного фагоцитозу, а також під час руйнування фагоцитів і природних кілерів у міжклітинний простір потрапляють різні цитоцидні фактори, зокрема і лейкоїни — термостабільні білки, які з'являються в організмі після руйнування поліморфноядерних лейкоцитів.

Важливими цитотоксичними факторами є β -лізини та лізоцим. β -Лізини вивчені ще мало, 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 йонів кальцію. Очевидно, вони синтезуються в супроптичному і паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса, потім надходять у гіпофіз, де і всмоктуються в кров. У крові вони здебільшого депонуються в тромбоцитах. За активації тромбоцитів або їх руйнування β -лізини знову потрапляють у кров, де і виявляють свою бактерицидну активність. Основна мішень β -лізинів — цитоплазматична мембрана переважно спороутворювальних грампозитивних бактерій.

β -Лізини незалежні щодо утворення і дії від макрофагів, лімфоцитів і стоять осторонь від системи імунітету. Кількість їх свідчить про загальний стан гомеостазу — збільшення її в сироватці спостерігається у разі перевтоми, під час

пологів, при різних болях тощо.

Лізоцим (мурамідаса). 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. 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 гістоаминами.

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 їх специфічність спрямована в основному проти антигенів власного організму. Вони належать до імуноглобулінів класу M, G I A, однак у дорослих більшість із них належать до класу IgG. Природні антитіла класу IgM виявляються вже в пуповинній крові новонароджених, і спектр їх активності зберігається впродовж усього життя.

Встановлено, що більшість природних антитіл є продуктами ембріональних Vh-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 ауто-імунного характеру.

Фізіологічну роль природних антитіл недостатньо вивчено, 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.

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; трапляється 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, 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. Афінність 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 йонів феруму в процесі утворення біоцидних форм кисню.

Основна функція цих білків – унікальна властивість зв'язувати практично всі йони феруму, що робить його недоступним для патогенів.

4. Адаптивний імунітет.

Імунна система включає в себе не тільки перераховані вище малоспецифічні компоненти, але й елементи, що визначають високу специфічність імунних реакцій. Специфічність імунної реакції визначається лімфоцитами і специфічними імуноглобулінами, які ними продукуються.

Вміст лімфоцитів в крові людини в середньому становить $1-4 \times 10^9$ клітин в 1 л крові. Є два основних типи лімфоцитів, що володіють різними функціями: Т-лімфоцити, що забезпечують клітинний імунітет і В-лімфоцити, відповідальні за утворення антитіл. На відміну від інших імунокомпетентних клітин лімфоцити, що циркулюють в кровотоці, здатні до інтенсивної проліферації і диференціації у відповідь на антигенний стимул. Лімфоцити, що циркулюють в крові, є в основному зрілими клітинами, диференційованими на субпопуляції: Т-хелпери (помічники), Т-супресори, Влімфоцити та ін. У відповідь на антигенне подразнення лімфоцити можуть, осідаючи в лімфоїдній тканині, активно розмножуватися і диференціюватися в кінцеві ефекторні клітини (в плазматичні клітини з В-лімфоцитів і цитотоксичні – з Т-лімфоцитів).

Після зникнення антигену клітини специфічних клонів гинуть, однак частина таких специфічних лімфоцитів, які представляють собою клітини, що живуть тривалий час, залишається. Ці лімфоцити обумовлюють імунологічну пам'ять до даного антигену та забезпечують при вторинній появі його в організмі більш інтенсивне за швидкістю розмноження специфічних імунних клітин.

Існування набутої імунологічної пам'яті підтверджується наступним прикладом. Після первинного введення кролику правцевого анатоксину (бактеріальний екзотоксин, що втратив токсичність) проходить кілька днів, перш ніж в крові будуть виявлені антитіла, потім кількість їх зростає до максимуму і далі падає. При вторинному введенні препарату динаміка імунної відповіді різко змінюється: спостерігається швидша і інтенсивна продукція антитіл. Ця вторинна відповідь є результатом того, що лімфоцити можуть проліферувати значно швидше під впливом антигену.

Основна властивість набутого імунітету – його специфічність – обумовлена здатністю розпізнаючих ділянок молекул антитіл розрізняти антигени.

Антитіла, які реагують з анатоксином, не зв'язуються, наприклад, з гемаглютиніном вірусу грипу, і, відповідно, антитіла до вірусу грипу не взаємодіють зі правцевим анатоксином.

Ця здатність розпізнавати єдиний антиген і виділяти його серед інших має фундаментальне біологічне значення для розпізнавання «свого» та «чужого». Нездатність відрізнити «своє» від «не свого» може призвести до синтезу антитіл, взаємодіючих з компонентами власного організму (аутоантитіла), а це закінчується виникненням важких патологічних процесів.

М. Бернет і Ф. Феннер припустили, що організм людини має механізм, що розрізняє «своє» і «не своє». На їхню думку, цей механізм полягає в тому, що компоненти організму, що циркулюють та потрапляють в лимфоїдну систему, яка розвивається в пренатальному періоді, «запам'ятовуються» як «свої».

Потім по відношенню до них виникає постійна нездатність до імунної відповіді, або толерантність. Це означає, що після завершення дозрівання імунної системи нездатність реагувати на «свої» компоненти стає нормою.

Контрольні запитання

1. Назвіть центральні органи імунної системи.
2. Назвіть периферичні органи імунної системи.
3. Назвіть фізичні, хімічні та біологічні фактори резистентності організму.
4. Назвіть складові природнього імунітету.
5. Назвіть клітинні фактори природнього імунітету.
6. Назвіть гуморальні фактори природнього імунітету.
7. Назвіть складові адаптивного імунітету.
5. Назвіть клітинні фактори адаптивного імунітету.

ТЕМА 3. АНТИГЕНИ, ЇХ ВЛАСТИВОСТІ. ЕФЕКТОРНІ ФУНКЦІЇ, ОПОСЕРЕДКОВАНІ АНТИТІЛАМИ

1. Повні і неповні антигени, антигенність та імуногенність.
2. Особливості структури і функції антитіл різних класів.
3. Роль Fc- рецепторів в реалізації біологічних функцій антитіл.

1. Повні і неповні антигени, антигенність та імуногенність

Хімічна природа антигенів. Антигени – це біополімери, що входять до складу структурних елементів клітин або відділені від них, які здатні зумовлювати імунні реакції: синтез антитіл, активацію клітинного імунітету, підвищену чутливість, імунну пам'ять або імунологічну толерантність.

Антигенами є органічні речовини мікробного, рослинного й тваринного походження. Хімічні елементи, прості та складні неорганічні речовини антигенність не виявляють. Антигенами є віруси, бактерії, гриби, найпростіші, клітини й тканини, що потрапили в організм унаслідок інфекції, ін'єкції або трансплантації, а також клітинні стінки, цитоплазматичні мембрани, рибосоми, мітохондрії, окремі біополімери, що входять до їх складу, мікробні токсини, екстракти гельмінтів, отрути змій та комах, природні білкові речовини, деякі поліцукриди мікробного походження, рослинні токсини тощо.

Вірусні частинки, бактеріальні й тваринні клітини містять у своєму складі велику кількість різних за хімічною природою біополімерів, а тому є дуже складними в антигенному відношенні. Різноманіття антигенів у природі зростає завдяки тому, що багато неантигенних субстанцій набувають антигенних властивостей у суміші або при сполученні з іншими речовинами.

Оскільки природні антигени, як правило, досить складні за хімічною структурою, вони викликають одночасно не один, а кілька видів специфічної імунної відповіді, хоча зазвичай у нормальних тварин домінує один із них.

Існує поділ антигенів на *повні антигени* – ті, що здатні самотійно індукувати синтез специфічних антитіл і взаємодіяти з ними *in vitro* та *in vivo*, та *неповні антигени* – гаптени.

Найбільш вираженими антигенними властивостями характеризуються *білки*. Це дає змогу отримати специфічні до них імунні сироватки з високими титрами антитіл імунізацією тварин високими дозами анатоксину. Порівняно з білками *поліцукридами* у чистому вигляді рідко притаманні антигенні властивості. Поліцукриди виявляють антигенні властивості у складних сполуках з білками та ліпідами, а очищені поліцукриди поводять себе як гаптени. *Ліпіди* в очищеному вигляді, очевидно, не антигенні, однак деякі білково-ліпідно-поліцукридні комплекси втрачають антигенність у разі відщеплення ліпідів. Деякі стероїди й фосфоліпіди можуть бути гаптенами.

Нуклеїнові кислоти, як правило, не імуногенні, однак антитіла до нуклеїнових кислот можна отримати при імунізації тварин нуклеопротеїдами або нуклеїновими кислотами, ковалентно зшитими з білком-носієм.

Генетична чужорідність антигенів. Кожній особині властива генетично детермінована специфічність і стабільність фізико-хімічної будови макромолекул речовини, а отже, і набору антигенів. Імунна система є своєрідним «відділом технічного контролю», який стежить за тим, щоб в організмі зберігалися лише макромолекули й клітини, що відповідають заданій генетичній програмі. Р. В. Петров (1976) визначав антигени як речовини, що мають ознаки генетично чужорідної інформації і при введенні в організм зумовлюють імунні реакції, а імунітет – як спосіб захисту організму від живих тіл і речовин, що мають ознаки чужорідної генетичної інформації. Механізм такого захисту полягає в тому, що імунна система організму толерантна до власних структур, а екзогенні речовини, що потрапили в організм, так само як і власні макромолекули, змінені внаслідок мутацій, генетичних помилок і ушкоджувальних впливів, є для неї чужорідними, а тому вони руйнуються і видаляються. Отже, першою умовою антигенності речовини є її чужорідність у генетичному відношенні.

Макромолекулярність. Антигени – це, як правило, високомолекулярні речовини, молекулярна маса яких становить десятки і сотні тисяч дальтон. Антигенні властивості притаманні білковим речовинам з молекулярною масою, як правило, вищою за 10 000, і з її збільшенням антигенність білків підвищується. У прямій залежності від молекулярної маси антигенної речовини перебуває її валентність. Валентність антигену – це кількість детермінант на молекулі антигену або, кількість молекул антитіл, які можуть з нею сполучатися. Антигенність речовин залежить від складності їхніх молекул та кількості детермінантних груп.

На індукцію синтезу антитіл впливає також агрегатний стан антигенів: розчинні антигени стимулюють менш інтенсивну імунну відповідь, ніж агреговані. високо-імуногенної фракції.

Жорсткість структури. поверхневі угруповання. Антигенність білків залежить від наявності в їхніх молекулах ароматичних амінокислот, що визначають жорсткість структури, та від розміщення на поверхні молекули полярних груп. Для прояву антигенності має значення не лише хімічний склад білків, а й їхній фізичний стан. Так, білки антигенні лише в колоїдному стані.

Специфічність антигенів. Під специфічністю антигенів розуміють здатність їх індукувати виникнення сенсibilізованих лімфоцитів і синтез антитіл, комплементарних до цього антигену, які активніше взаємодіють з цим антигеном порівняно зі спорідненим.

– *видова специфічність.* Антигени, що виявляються лише у тварин одного виду, називають *видовими*. Вони містяться в усіх тканинах і органах.

– *гетероспецифічність.* Антигени, які мають однозначну антигенну специфічність і виявляються у представників філогенетично віддалених видів,

називають *гетерофільними*. Спільні антигени часто містять тканини тварин і мікробні клітини.

– *органна специфічність*. Органоспецифічні антигени виявлено в легенях, печінці, нирках, у щитоподібній та підшлунковій залозах, нервовій тканині й кришталику ока. Водночас ті самі органи різних видів тварин мають антигени однакової специфічності. Тому імунні сироватки до тканин одного виду тварин реагують з тканинами того самого органа інших видів.

Детермінанти специфічності. Специфічність антигену – це здатність вибірково реагувати з індукованими певним антигеном антитілами або сенсibiliзованими лімфоцитами. Вона визначається активною хімічною групою, яку називають *детермінантою специфічності*, або *антигенною детермінантою*. Антигенні детермінанти – це ділянки молекули антигену, які розпізнаються рецепторною зоною антитіла (його активним центром) і зв'язуються з нею. Їх ще називають *епітопами*.

З однією молекулою антигену одночасно може сполучатися кілька молекул антитіл. Кількість детермінантних груп на молекулі антигену може перевищувати кількість молекул антитіл, здатних з'єднатися з молекулою антигену. Результати вивчення валентності синтетичних антигенів свідчать, що білкова молекула має в середньому 5-15 детермінантних груп, однак їх кількість може досягати кількох сотень.

Проникнення антигенів в організм. Віруси, бактерії, гриби, найпростіші мають змогу долати фактори природного захисту макроорганізмів. Чужорідні субстанції виявляють свої антигенні властивості, як правило, при потраплянні в організм парентеральним шляхом, оскільки речовина зберігає специфічну чужорідну хімічну структуру лише тоді, коли вона не зазнає ферментативного руйнування. Надходячи в організм через рот, білки та поліцукриди зазвичай розщеплюються пепсином, трипсином, амілазою та іншими ферментами порожнини рота і травного каналу до простих, не антигенних сполук. Однак антигенні властивості можуть зберігатися за умови швидкого всмоктування речовини до її розщеплення травними ферментами.

Крізь слизові оболонки травного каналу і верхніх дихальних шляхів у кров проникають бактерії та інші види мікроорганізмів. У внутрішнє середовище організму мікроби потрапляють, проникаючи в міжклітинники самостійно, разом із фагоцитами, що їх поглинули, крізь пошкоджений епітелій і ходи в епітелії. Проникність слизових оболонок для мікробів залежить від фізіологічного стану макроорганізму і біологічної активності певного виду або штаму мікробів. Крізь слизову оболонку кишок у деяких випадках у кров можуть також всмоктуватись, не втрачаючи антигенних властивостей, білки й поліцукриди рослинного походження.

Персистенція антигенів. Білкові антигени, кількість яких поступово зменшується, зберігаються в крові протягом 2-3 тижнів, а в тканинах внутрішніх органів – від кількох місяців до двох років. Збереження антигену в організмі

залежить від його молекулярної маси, характеру діючих на нього ферментів, стану макроорганізму.

Локалізація. Розподіл антигену в організмі залежить від місця чи способу його введення. При внутрішньовенному введенні антиген спочатку потрапляє в легені, де частина його затримується. Потім з течією крові антиген надходить у серце і розноситься по всьому організму. Найбільша кількість його накопичується у печінці, нирках, кістковому мозку, селезінці, оскільки в цих органах міститься найбільше макрофагів.

Після підшкірного введення антигени накопичуються в регіонарних лімфатичних вузлах. Фіксація парентерально введеного антигену спостерігається в макрофагах мозкової речовини лімфатичних вузлів, де він розщеплюється в лізосомах макрофагів. При внутрішньошкірному введенні антиген надходить у дренуючі регіонарні лімфовузли. Антигени, що проникають через травний канал і верхні дихальні шляхи, потрапляють у лімфатичні тканини слизових оболонок, де індукують синтез IgE і IgA.

Антигенна структура бактерій надзвичайно складна і гетерогенна за хімічною природою. Залежно від локалізації у бактерій виділяють кілька груп антигенів. Антигенні речовини капсул називають *капсульними (К-антигени)*. Вони мають поліцукридну, білкову, поліпептидну або змішану хімічну природу. Яскраво виражені антигенні властивості має білок флагелін, з якого складаються бактеріальні джгутики. Це так званий *джгутиковий (H-антиген)* бактерій. Для антигену цього типу характерна термолабільність. Клітинна стінка бактерій містить кілька типів макромолекул з високою антигенною активністю. Найвідоміший *соматичний (O-антиген)* грамнегативних бактерій з добре вираженими антигенними, протективними, а також токсичними властивостями. Для антигенів мікроорганізмів характерна антигенна мінливість, що може настати внаслідок мутацій.

2. Антитіла. Молекулярна структура і біологічні функції

Уявлення про антитіла та антигени, що викликають їх продукцію почало формуватися в кінці XIX століття. Основоположними стали проведені в 1890 році дослідження Еміля фон Берінга і Ш. Кітазато, які довели наявність в плазмі крові ссавців особливих речовин, здатних нейтралізувати згубну дію токсинів бактерій. Такі речовини були відсутні в крові спочатку і з'являлися в організмі як відповідь на дію токсину.

Подальші дослідження показали, що подібну відповідь можуть викликати різні агенти, що вводяться в кров. Причому речовини, що з'являються в крові володіють специфічністю, тобто взаємодіють лише з агентом, що викликав відповідь. Стало зрозуміло, що запропонований Е. Берінгом і Ш. Кітазато термін «антитоксинів» занадто вузький, і його замінили на термін «антитіла». Так

сформувалося уявлення про антитіла як про речовини, що забезпечують захист від дії чужорідного агента, і антигени як чужорідних агентів, які викликають утворення антитіл.

Однак про хімічну природу антитіл стало відомо лише в середині ХХ століття. У 1937 році Х. Тізеліусу і У. Кабатову із застосуванням методу електрофорезу вдалося встановити приналежність антитіл до гамма-глобулінової фракції плазми крові, що і призвело до появи терміну «імуноглобуліни». Детально структуру імуноглобулінів вивчили в кінці 50 - середині 60 років в лабораторіях Р. Портера і Д. Едельмана. У ці ж роки в цитологічних дослідженнях було показано, що дані молекули виділяються в плазму В-клітинами крові.

Це дозволило сформулювати нинішнє уявлення про антитіла, як про глікопротеїни гамма-глобулінової фракції плазми крові вищих тварин і людини, які здатні специфічно взаємодіяти з антигеном, який викликав їх утворення і які продукуються В-лімфоцитами.

Антитіла – це γ -глобуліни, які здатні специфічно зв'язуватися з антигеном. Такі γ -глобуліни називають *імуноглобулінами*. До імуноглобулінів належать білки тваринного походження, які мають активність антитіл, а також імуноглобулінові рецептори лімфоцитів.

Антитіла виконують багато біологічних функцій, спрямованих на елімінацію чужорідного антигену з організму: розпізнають і зв'язують антиген, допомагають у його презентації макрофагам і лімфоцитам, лізують клітини, що містять специфічні антигенні субстанції, зумовлюють опсонізуючу дію, активують систему комплементу.

Первинна функція антитіл – взаємодія з комплементарною структурою антигену – антигенною детермінантою, а вторинні (ефекторні) – фіксація комплементу, опсонізуючий вплив, цитотоксична, імуnoreгуляторна дії тощо. Зв'язування антитіл з антигеном прискорює елімінацію чужорідної високомолекулярної речовини, сприяючи руйнуванню її ферментними системами організму. Таке зв'язування зумовлюється високою специфічністю, яка виявляється як здатність комплементарних з фізико-хімічного погляду структур активного центру молекули антитіла та антигенної детермінанти антигену сполучатися між собою.

Структура антитіл. Р. Портер запропонував схему структури IgG, згідно з якою молекула імуноглобулінів складається з чотирьох ланцюгів – двох важких H (hard) і двох легких L (light). Важкі ланцюги, сполучені між собою та з легкими ланцюгами дисульфідними зв'язками. Зв'язки між важкими ланцюгами локалізуються приблизно посередині, в ділянці, яку називають шарнірною. У шарнірній ділянці молекула імуноглобуліну розпадається на три фрагменти – два однакових Fab-фрагменти, які складаються з легкого і приблизно половини

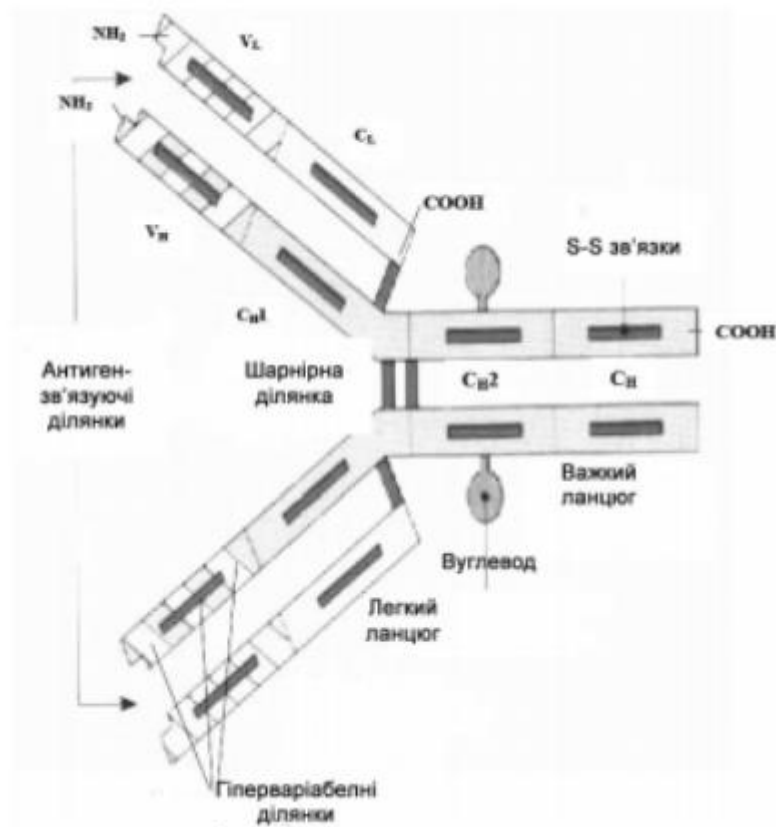


Рис.2. Загальна схема будови імуноглобулінів (Песнякевич А.Г., 2007)

важкого ланцюга, сполучених S-S-зв'язком, і один Fc-фрагмент, що складається з двох половинок важких ланцюгів, сполучених S- S-зв'язком. За складом і послідовністю амінокислот у константній частині важких ланцюгів розрізняють імуноглобуліни п'яти класів: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD.

Активним центром (або *паратопом*, *антидетермінантою*, *рецепторною зоною*) називають ділянку молекули антитіла, структура якої комплементарна детермінантній групі антигену (епітопу). Активний центр – це щілина, утворена варіабельними ділянками легкого й важкого ланцюгів.

Імуноглобуліни становлять близько 40% білків, які продукуються плазматичними клітинами. Плазмоцит синтезує до 2000 молекул антитіл за секунду. Антитіла, які виділяються з клітин, потрапляють у кров, лімфу й тканинну рідину. Половина всіх імуноглобулінів знаходиться всередині судинного русла, а друга половина – у міжклітинній рідині та сполучній тканині.

Взаємодія антитіл з антигенами ґрунтується на принципі комплементарності. Це загальнобіологічний принцип, що зумовлює взаємодію біоорганічних молекул. Здатність до специфічного взаємного розпізнавання, як вважав М. Ф. Бернет, є найважливішою первинною властивістю живої матерії. Достатній ступінь комплементарності молекул, що взаємодіють, створюється різними способами: відповідністю поверхонь (виступ - заглибина), протилежними електричними зарядами

(проти позитивного розміщується негативний), комбінацією електростатичної та конформаційної комплементарності і розміщенням одна навпроти одної неполярних гідрофобних груп.

Афінність антитіл – це ступінь міцності, або величина взаємозв'язку, між одновалентним лігандом і одним антиген-зв'язувальним центром антитіл.

Авідність (авідитет) – здатність антитіл міцно зв'язуватися з антигеном. Авідність залежить як від афінності, так і від кількості активних центрів на одну молекулу антитіла.

Система IgM – найбільш рання як філогенетично, так і онтогенетично. У плода і новонародженого синтезуються переважно IgM. Імунна відповідь на введення багатьох антигенів розпочинається з продукування IgM, а до деяких антигенів утворюються переважно антитіла класу M. Імунна відповідь реалізується швидко, однак імунна пам'ять у клонів клітин, що синтезують IgM зберігається слабо або її зовсім немає. Тому синтез IgM при повторному введенні того самого антигену здійснюється за первинним типом імунної відповіді. Молекулярна маса IgM становить 900 000. Через великі розміри молекули IgM не дифундують у тканини, а перебувають у кров'яному руслі. Молекула IgM включає п'ять субодиниць, сполучених дисульфідними зв'язками. На поверхні еритроцита може адсорбуватися 90 000 молекул IgM і 600 000 молекул IgG.

Молекула IgM має десять активних центрів і здатна зв'язувати десять детермінантних груп, тобто є десятивалентною. Антитіла класу M мають більш виражені аглютинувальні й літичні властивості.

Наступний, вищий етап гуморальної імунної реактивності – утворення молекул IgG. Цей клас імуноглобулінів синтезується впродовж тривалішого часу після антигенного стимулу і зв'язує вже не лише корпускулярні, а й розчинні антигени. Афінність IgG зростає в тисячі й десятки тисяч разів. Наявність імунної пам'яті щодо антитіл цього класу дає змогу організму в разі потреби різко збільшувати продукування їх упродовж короткого періоду часу, тобто вже є можливість зберігати імунітет тривалий час і забезпечувати вищий його рівень. IgG – основний клас антитіл і становить у людини близько 70% усіх імуноглобулінів.

Значна кількість IgG синтезується у відповідь на вторинний антигенний стимул. У процесі імунної відповіді відбувається переключення синтезу IgM на IgG. Переключення з IgM на IgG потрібне і з метою регулювання рівня продукування специфічних антитіл, оскільки IgM, на відміну від IgG, не виявляє гальмівного впливу на синтез імуноглобулінів класу M. Молекулярна маса IgG найменша серед усіх імуноглобулінів і дорівнює 150 000. IgG термостабільні.

За структурою розрізняють три типи *імуноглобулінів класу A*.

1. Сироваткові IgA, що мають мономерну структуру молекули з важкими ланцюгами всіх підкласів IgG, але не реагує з важкими ланцюгами всіх інших класів.

2. Сироваткові димерні IgA, у складі молекули яких є ще додатковий J-ланцюг,

спільний для IgM та IgA.

3. Секреторний IgA₁ молекули якого складаються зі сполучених між собою за допомогою J-ланцюга і секреторного фрагмента (S-компонента) кількох (частіше двох) мономерних молекул IgA.

IgA становлять близько 10-20% усіх сироваткових імуноглобулінів. Молекулярна маса мономерного IgA - 160 000, димерного - 380 000. Гіпотетична структура секреторного IgA така. Дві молекули мономерного IgA обернені одна до одної COOH-фрагментами і сполучені між собою за допомогою вставленого між ними J-ланцюга. Секреторний IgA становить близько 1% усього сироваткового IgA, але є основною масою імуноглобулінів, які виділяються на поверхню слизових оболонок і містяться в слині, кишковому соку та інших секретах.

Секреторний IgA міститься в слизовій оболонці носа, рота, бронхів, кишок, піхви, каналців нирок, сечового міхура, слинних залоз як здорових, так і хворих на різні захворювання людей.

Отже, існують дві відносно незалежні системи IgA - сироваткова і слизових оболонок.

Імуноглобуліни класу E. Синтез IgE відбувається переважно в лімфоїдній тканині шкіри, дихальних шляхів, кишок і лімфатичних вузлах, які їх дренують.

IgE є глікопротеїном з молекулярною масою 190 000. IgE зв'язується з рецепторами тканинних базофілів. Наступне зв'язування адсорбованими антитілами антигену супроводжується виділенням мастоцитами гістаміну, який підвищує проникність судин, що сприяє виникненню місцевої запальної реакції, видаленню з організму імунних комплексів та антигену.

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

Імуноглобуліни класу D. Концентрація IgD у сироватці крові не постійна і зазвичай не перевищує 1%. Молекулярна маса IgD становить 184 000, константа седиментації – 7S. Молекула IgD, як і молекули імуноглобулінів інших класів, складається з двох легких і двох важких поліпептидних ланцюгів, сполучених дисульфідними містками.

У відносно більшій кількості IgD міститься в судинах, ніж екстравакулярно, що пояснюється, очевидно, низьким коефіцієнтом дифузії. У 100% здорових людей IgD не виявляється, тоді як в окремих особин їх вміст може досягати 0,4 г/л при нормі 0,01-0,02 г/л. Концентрація IgD зростає у вагітних та під час приймання оральних протизаплідних препаратів. Клітини, що синтезують IgD у великій кількості, виявляються в слизовій оболонці товстої кишки при колітах. Однак роль

IgD остаточно ще не з'ясовано. Рівень IgD підвищується при мієломній хворобі та хронічних запальних процесах. З цього можна зробити висновок, що вони можуть бути причетними до розвитку аутоімунних процесів.

Функції окремих ділянок (доменів) молекули імуноглобулінів.

Так, відомо, що специфічність вже сформованого антитіла до антигену не змінюється навіть після осадження антитіл з розчину іонами солей або органічними розчинниками. Виходячи з цього, можна вважати, що взаєморозташування легких і важких субодиниць імуноглобуліну є максимально стабільним, ймовірно, внаслідок структури не тільки варіабельних, але й константних доменів.

Фактично роль доменів CH1 і CL і полягає в підтримці антигензв'язуючих ділянок і його паратопа в незмінному стані (рис. 3). Крім того, для домену CH1 імуноглобулінів показана здатність зв'язуватися з білком C4b з системи

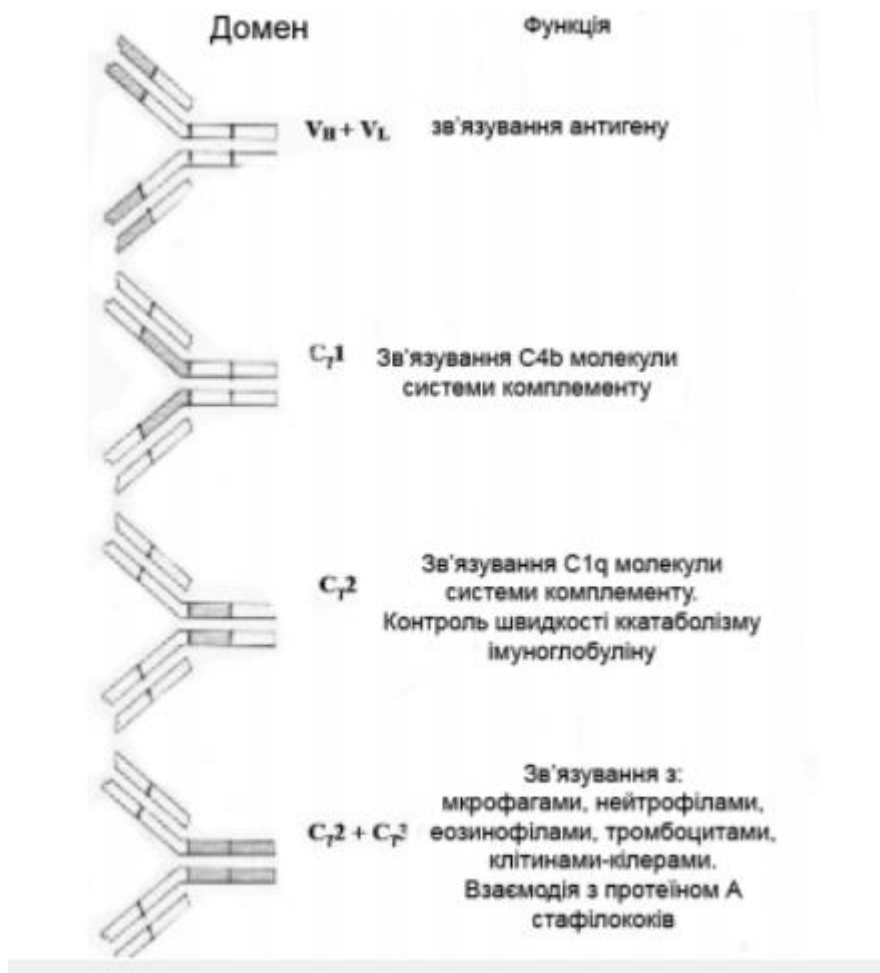


Рис.3. Функції доменів імуноглобулінів IgG людини
(Песнякевич А.Г., 2007)

комплементу.

Істотно, що два несучих паратопа фрагмента молекули можуть займати в просторі практично будь-яке положення щодо її Fc-частини. Це забезпечується шарнірними ділянками важких ланцюгів.

Вважається, що рухливість Fab є однією з умов, важливих для просторового поєднання антигенних детермінант і антигензв'язуючих ділянок антитіл.

Наступною за шарнірною ділянкою другий константний домен у імуноглобулінів всіх класів грає роль у визначенні часу існування антитіл в плазмі крові і тканинній рідині. Показано, що катаболізм антитіл пов'язаний розщепленням цих молекул протеазами саме в районі домену CH2 і що на швидкість катаболізму впливає стан розташованих тут вуглеводних компонентів. Передбачається, що і розташовані в інших доменах бічні олігосахаридні ланцюги можуть мати відношення до катаболізму, хоча функція вуглеводів в молекулах імуноглобулінів ще не з'ясована повністю.

Найважливішою функцією CH2-домену є його здатність зв'язувати білок з системи комплементу і тим самим запускати класичний шлях її активації. Встановлено, що ділянка зв'язування утворена бічними ланцюгами залишку глутаміну в положенні 318 і двох залишків лізину в положеннях 320 і 322. Розташування цієї ділянки в даній частині молекули, як думають, не є випадковим. Передбачається, що молекула імуноглобуліну, яка вільно рухається в плазмі крові або тканинної рідини, внаслідок постійного переміщення в просторі її Fab-частини сайт зв'язування стає недоступним для взаємодій.

Коли ж імуноглобулін зв'язується з антигенами на поверхні чужорідної клітини, рух Fab обмежується і має можливість розпочати активацію. Тим самим комплемент не може запускатися вільними, не зв'язаними з антигенами антитілами, постійно присутніми в значній кількості в крові.

Подібний механізм, ймовірно, реалізується і при запуску активації системи комплементу імуноглобулінами класу M.

Домени CH2 і CH3 антитіл визначають і ще одну найважливішу функцію - взаємодію з рецепторами на поверхні лейкоцитів і клітин стінок кровоносних судин плаценти. Саме завдяки цьому здійснюється

Контрольні запитання

1. Що таке антиген?
2. Повні і неповні антигени.
3. Дайте визначення антигенності та імуногенності.
4. Що таке антитіло?
5. Яка будова антитіл?
6. Особливості структури і функції антитіл різних класів.
7. Яка роль Fc- рецепторів в реалізації біологічних функцій антитіл?

ТЕМА 4. БІОЛОГІЧНА РОЛЬ СИСТЕМИ ГІСТОСУМІСНОСТІ. ПРОЦЕСИНГ І ПРЕЗЕНТАЦІЯ АНТИГЕНІВ

1. Організація головного комплексу гістосумісності.
2. Функції молекул класу I і II ГКГ.
3. Особливості будови антигензв'язувальної порожнини МНС.
4. Функції антигенів гістосумісності

1. Організація головного комплексу гістосумісності.

Головний комплекс гістосумісності (ГКГС) (англ. МНС - Major histocompatibility complex) – це система генів, яка була ідентифікована за здатністю визначати сумісність чи несумісність тканин за умов внутрішньовидової трансплантації. Гени, що входять до складу МНС, назвали генами гістосумісності, а їх продукти – антигенами гістосумісності. Більшість антигенів гістосумісності – це глікопротеїнові молекули, розміщені на клітинних мембранах, завдяки чому вони можуть індукувати реакції відторгнення трансплантатів. За відкриття цього комплексу Бару Бенецераф, Жан Доссе і Джордж Снелл у 1980 р. отримали Нобелівську премію. Комплекс гістосумісності представлений значною кількістю генів і має розмір приблизно 4 млн пар нуклеотидів. Головну систему гістосумісності мишей називають системою H-2 (від англ. Histocompatibility), а в людини – системою HLA (від англ. Human leukocyte antigens). Хоча історично антигени гістосумісності були ідентифіковані саме за здатністю індукувати відторгнення трансплантата, виявилось, що вони виконують в організмі також інші важливі імунобіологічні функції. Можна сказати, що МНС є головною генетичною системою, що визначає функціонування системи клітинного імунітету. Основною, первинною, функцією антигенів гістосумісності є презентація так званих антигенних пептидів – фрагментів чужорідних або власних білкових антигенів для розпізнавання Т-клітинами. Молекули МНС є поверхневими маркерами "свого" в разі, якщо вони презентують фрагменти власних білків організму, і маркером "чужого", якщо вони з'являються в комплексі із фрагментами білків, які в нормі не характерні для організму. Варто зауважити, що Т-клітини (як Т-кілери, так і Т-хелпери) здатні розпізнавати чужорідні антигени тільки в тому разі, якщо їх пептидні фрагменти представлені на поверхні клітин у комплексі з власними молекулами МНС. Було показано, що Т-кілери, які специфічно знищують уражені вірусом клітини власного організму, не здатні знищувати уражені цим вірусом клітини іншого організму того самого виду. Це явище отримало назву МНС-рестрикції імунної відповіді, тобто "обмеження" імунної відповіді за генотипом МНС. За відкриття явища МНС-рестрикції Пітер Догерті і Рольф Цинкернагель у 1996 р. також отримали Нобелівську премію. Завдяки здатності представляти антигени для розпізнавання Т-клітинами МНС зумовлює

спроможність імунної системи розпізнавати "своє" і "чуже", відторгати уражені вірусами або перероджені клітини, відповідати на Т-залежні антигени взагалі. Крім того, можливо, МНС визначає генетично зумовлений ступінь прояву спадкових хвороб і схильність до інфекційних захворювань. Продукти генів МНС поділяють на три класи (I, II і III). Власне функцію презентації антигенів виконують молекули МНС класів I і II (далі МНС I та МНС II). Крім того, саме ці молекули беруть участь в індукуванні реакцій відторгнення трансплантатів. Однак виявилось, що всередині локусу генів гістосумісності знаходяться й інші гени, продукти яких не беруть безпосередньої участі у презентації антигенів. Історично такі гени було віднесено до генів МНС класу III, проте слід зазначити, що їхні продукти відрізняються один від одного і від МНС I та МНС II за будовою і можуть виконувати зовсім інші функції, не пов'язані з презентацією антигенів. Наприклад, до МНС III відносять ряд генів, що кодують білки системи комплементу, деякі цитокіни тощо.

2. Будова молекул МНС I та МНС II

Продукти генів МНС класів I і II мають деякі спільні особливості, що визначаються їхніми функціями. По-перше, вони складаються з двох поліпептидних субодиниць, тобто є гетеродимерами. Ці субодиниці об'єднані нековалентними зв'язками. На мембранах клітин ці молекули представлені у формі глікопротеїнів, тому що вони мають залишки цукрів, приєднаних у певних сайтах до поліпептидних ланцюгів. По-друге, антигени гістосумісності мають "активний центр" – місце зв'язування антигенного пептиду. Антигенний пептид власне і є результатом процесингу антигену – попередньої обробки антигенної інформації в клітинах, що експресують МНС. Докладніше процесинг антигенів буде описано в наступному розділі. Деталі структурної організації МНС I та МНС II дещо різняться.

Будова молекул МНС I. Антигени МНС I – це комплекси, що складаються з важкого α -ланцюга (43 кД) і легкого ланцюга – β 2- мікроглобуліну (11 кД). Важкий α -ланцюг перетинає мембрану, а β 2- мікроглобулін розміщений тільки в позаклітинній частині МНС (рис. 36, а). Внутрішньоклітинна С-кінцева ділянка α -ланцюга має розміри не більше 30 амінокислотних залишків, а трансмембранна частина складається приблизно з 20 гідрофобних амінокислот. Позаклітинна частина α -ланцюга складається з трьох доменів – α 1, α 2 і α 3, серед яких домени α 1 і α 2 утворюють порожнину, що зв'язує антигенний пептид ("активний центр" МНС I). β 2-Мікроглобулін представлений лише одним доменом, що містить дисульфідний зв'язок, і нековалентно приєднується до домену α 3. Вважають, що β 2-мікроглобулін стабілізує просторову структуру антигенів МНС I. Домен α 3 і домен β 2-мікроглобуліну за будовою дуже подібні до константних імуноглобулінових доменів. Вони достатньо консервативні, тоді як домени α 1 і

$\alpha 2$ варіабельні і мають будову, що відрізняється від будови імуноглобулінових доменів (рис. 1).

Будова молекул МНС II. Продукти генів МНС II теж є гетеродимерами і складаються з ланцюга α (34 кД), який містить два домени – $\alpha 1$ і $\alpha 2$, та ланцюга β (28 кД), який також містить два домени $\beta 1$ і $\beta 2$.

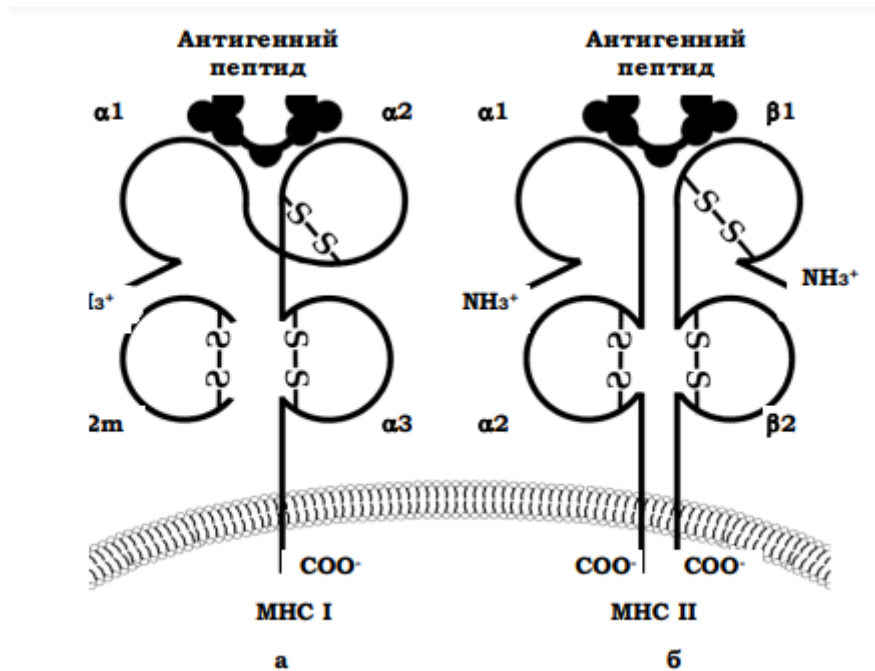


Рис.1. Схематична будова білків МНС I (а) і МНС II (б)

Кожний ланцюг перетинає мембрану і має невеликий цитоплазматичний С-кінцевий хвіст. Домени $\alpha 2$ і $\beta 2$, які розміщені ближче до мембрани, є консервативними і належать до імуноглобулінової суперродини, а домени $\alpha 1$ і $\beta 1$ є варіабельними й утворюють місце зв'язування антигенного пептиду ("активний центр" МНС II) (рис. 2).

Отже, незважаючи на відмінності в субдиничному складі МНС I та МНС II, тривимірна структура антигенів гістосумісності обох класів дуже подібна. Антигени МНС складаються з чотирьох доменів, два з яких належать до імуноглобулінової суперродини, характеризуються високою консервативністю і розміщені біля мембрани клітини.

Функціональна спеціалізація різних доменів антигенів гістосумісності.

Консервативність примембранних доменів МНС має велике значення для взаємодії з Т-клітинами, оскільки існують високоспоріднені до цих доменів

структури – так звані корецептори Тклітин: корецептор CD4 у Т-хелперів і корецептор CD8 у Т-кілерів.

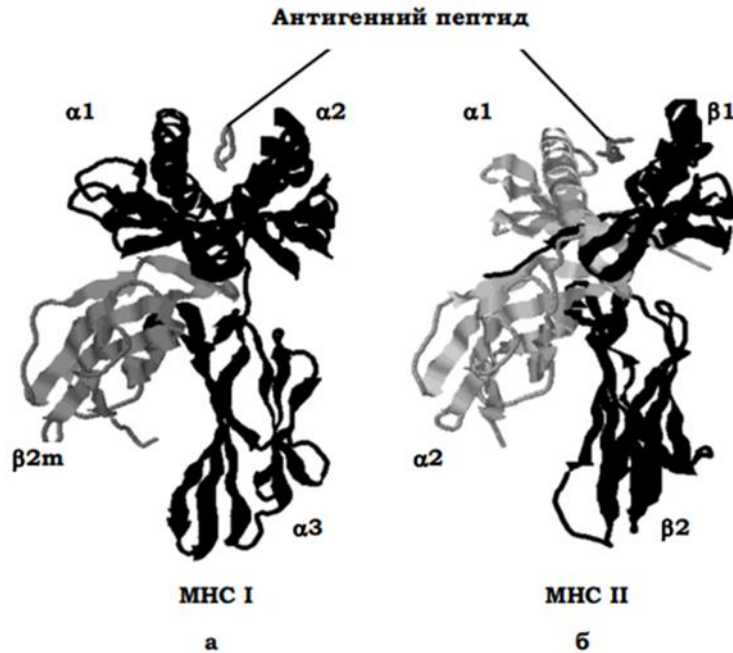


Рис.2. Тривимірна будова білків МНС I (а) і МНС II (б)

Взаємодія константних доменів МНС із корецепторами Т-клітин (МНС I з корецептором CD8 Т-кілерів, а МНС II – з корецептором CD4 Тхелперів) є однією з важливих властивостей антигенів гістосумісності. Ця властивість забезпечує здатність Т-лімфоцитів розпізнавати саме ті клітини, з якими вони функціонально взаємодіють, тобто здатність Т-кілерів взаємодіяти, у разі потреби, з будь-якими ураженими вірусом клітинами організму, а Т-хелперів – із дендритними клітинами, макрофагами і В-лімфоцитами, які поглинули чужорідний антиген. Взаємодія між корецептором Т-клітин і антигенами МНС підвищує надійність розпізнавання клітин – партнерів по взаємодії та сприяє активації Т-клітин і реалізації ними ефекторних функцій.

Два інших, віддалених від мембрани, домени мають будову, що принципово відрізняється від будови імуноглобулінових доменів. Вони утворюють сайт зв'язування антигенного пептиду – пептидзв'язувальну порожнину або "активний центр" МНС. Ця частина молекул МНС характеризується найбільшою варіабельністю, тобто серед усіх відомих алелів МНС найбільше амінокислотних замін спостерігається саме в цій ділянці. Антигенспецифічний рецептор Т-клітин здатний розпізнавати розташований в "активному центрі" МНС антигенний пептид разом із частиною молекули МНС, що його оточує.

3. Особливості будови антигензв'язувальної порожнини МНС.

Будова "активних центрів" МНС I та МНС II принципово подібна, але відрізняється деякими особливостями, які чинять певний вплив на довжину пептидів, що з ними зв'язуються. Характерними ознаками варіабельних доменів

МНС є наявність α -спіралей, якими вони оточують пептидзв'язувальну порожнину (рис. 3). Антигенний пептид зв'язується з порожниною, яка утворена варіабельними доменами, за допомогою нековалентних взаємодій. Амінокислотні залишки, що входять до складу цієї порожнини, є найбільш варіабельними, оскільки біологічною функцією МНС є представлення якомога більшої кількості різних пептидів.

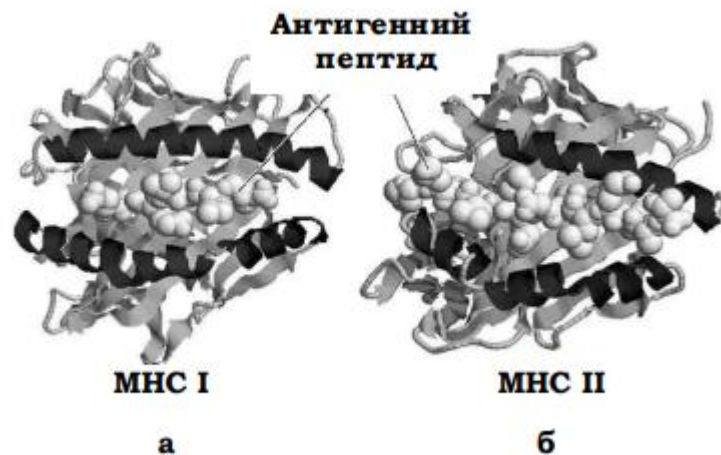


Рис. 3. Форма порожнини, що зв'язує антигенний пептид, у білках МНС I (а) і МНС II (б)

Порожнина для зв'язування пептиду в молекулі МНС I є стабільною, щільною і замкненою з боків, оскільки вона утворена двома доменами, які належать до одного поліпептидного ланцюга. Зв'язаний із МНС I пептид повністю розміщується в порожнині, а його N- та С-кінцеві залишки не виходять за краї порожнини й утворюють найміцніші зв'язки саме з краями цієї порожнини. Ці амінокислотні залишки пептиду назвали якірними залишками, оскільки, як вважають, вони ніби "заякорюють" пептид у порожнину молекули МНС I, завдяки чому відіграють важливу роль в утворенні комплексу пептид – МНС. Довжина пептиду, що зв'язується в порожнині МНС I, становить 8–10 амінокислотних залишків, а якірні залишки знаходяться, як правило, на кінцях пептиду. Порожнина молекули МНС II для зв'язування пептиду, навпаки, є менш щільною, незамкненою, оскільки вона утворена варіабельними доменами двох різних поліпептидних ланцюгів. Тому краї такої порожнини відкриті, а зв'язаний пептид може виходити за її межі. Це і пояснює той факт, що зв'язані з МНС II пептиди завжди довші, ніж пептиди, які зв'язані з МНС I. Теоретично довжина таких пептидів може бути будь-якою, однак найстабільнішими є комплекси МНС II з пептидом, що складається з 12–17 амінокислотних залишків. Молекула МНС II утримує пептид у порожнині завдяки взаємодії з якірними амінокислотними залишками, які знаходяться не на кінцях (як у випадку МНС I), а всередині пептиду.

4. Функції антигенів гістосумісності

Як видно зі структури антигенів гістосумісності класів I і II, головною їх функцією є зв'язування антигенних пептидів. Антигенні пептиди – це фрагменти таких білкових антигенів, для розвитку імунної відповіді на які потрібна участь Т-клітин. Отже, антигенні пептиди являють собою епітопи Т-залежних антигенів (Т-епітопи). Для того щоб рецептори Т-клітини могли розпізнати антиген, Т-епітопи цього антигену мають бути представлені належним чином на поверхні АПК.

Саме цю функцію презентації антигенних пептидів і виконують молекули МНС. Для презентації антигенів різним субпопуляціям Тклітин потрібні різні молекули МНС (МНС I – для презентації антигенів Т-кілерам, а МНС II – Т-хелперам). Таким чином, різні класи антигенів гістосумісності мають дещо різну функціональну спеціалізацію.

Функції антигенів гістосумісності класу I. Антигени МНС I кодуються генами локусів H-2K і H-2D/L комплексу H-2 миші та генами локусів HLA-A, HLA-B і HLA-C комплексу HLA людини. Антигени гістосумісності МНС класу I з'являються на клітинах відразу після імплантації зиготи в стінку матки. Продукти генів МНС класу I містяться на поверхні практично всіх типів клітин. Щільність молекул МНС класу I на поверхні лімфоцитів становить близько 10^5 молекул на клітину, що відповідає приблизно 1 % клітинної поверхні.

Проте експресію цих молекул можна підвищити дією інтерферонів. Показано, що антигени МНС I здатні індукувати сильні імунні реакції на алотрансплантати в реципієнтів. Крім того, вони індукують Тклітинну імунну відповідь проти власних клітин, що інфіковані вірусами або злоякісно трансформовані. Антигени гістосумісності I класу презентують антигенні пептиди для розпізнавання Т-кілерами. Тому функція цих молекул тісно пов'язана з функцією цитотоксичних лімфоцитів. Як відомо, Т-кілери захищають організм від власних клітин, які можуть становити небезпеку для організму, тобто клітин, у яких виникли зміни в наслідок мутацій або вірусної інфекції. Антигени МНС класу I забезпечують "контроль якості" власних клітин в організмі. Вони експресуються на поверхні майже всіх клітин організму тому, що практично кожна клітина повинна перевірятися імунною системою на предмет наявності чужорідної генетичної інформації. У нормі ці молекули є "знаком якості" для здорових клітин і можуть стати "маркерами смерті" для клітин, в яких є білки – продукти чужорідної генетичної інформації.

МНС I можуть представляти як фрагменти власних внутрішньоклітинних білків, так і фрагменти чужорідних білків внутрішньоклітинного походження, наприклад білків вірусів чи внутрішньоклітинних бактерій. Клітини, які презентують чужорідні антигенні пептиди в комплексі з МНС I, розпізнаються та знищуються Ткілерами. Отже, молекули МНС I потрібні для того, щоб активовані Ткілери могли виявляти свої клітини-мішені.

Крім того, МНС I необхідні для активації наївних Т-кілерів. Функцію активації наївних Т-кілерів виконують, головним чином, дендритні клітини та активовані макрофаги, в яких підвищена експресія молекул МНС I. Вважають, що уражені клітини-мішені самі по собі не можуть активувати наївні ЦТЛ.

Існує ще одна цікава функція молекул МНС I – гальмування активності природних кілерів. Ця функція притаманна в основному некласичним молекулам МНС I, таким як HLA-E та HLA-G. З молекулами МНС I взаємодіє гальмівний рецептор KIR природних кілерів. Підвищена експресія антигенів HLA-E та HLA-G спостерігається на клітинах трофобласта і плаценти, завдяки чому ці клітини захищені від цитотоксичної дії природних кілерів.

Отже, головною функцією МНС I є забезпечення, у разі потреби, можливості розпізнавання цитотоксичними лімфоцитами всіх уражених та небезпечних клітин організму.

Функція антигенів гістосумісності класу II. Антигени МНС II кодуються генами, які в миші представлені локусами I-A та I-E, а в людини – локусами DR, DP і DQ. Продукти МНС II опосередковують кооперативну взаємодію Т- і В-лімфоцитів у процесах активації антитілоутворення, а також Т-лімфоцитів і макрофагів в активації фагоцитозу. Ці антигени регулюють імунну відповідь і тому відіграють важливу роль у реакціях відторгнення трансплантата. Антигени МНС II також поліморфні, тобто існують у кількох алельних формах. Додатково різноманіття створюється комбінуванням в одній молекулі α - і β -ланцюгів – продуктів батьківських і материнських генів. Молекули МНС II мають значення переважно для регуляції імунних реакцій і слугують для презентації антигенних пептидів рецепторам Т-хелперів. Отже, функція антигенів гістосумісності класу II тісно пов'язана з функцією Т-хелперів. Молекули МНС II експресуються тільки спеціалізованою групою клітин – антигенпрезентувальними клітинами (АПК): макрофагами, дендритними клітинами та В-клітинами. Антигенні пептиди, що зв'язуються з МНС II, походять з антигенів, які були поглинуті АПК. На мембрані кожної субпопуляції АПК експресується лише частина набору антигенів МНС II даної особини. Білки, які кодуються різними локусами МНС II, можливо, виконують різні функції, однак досі ще не з'ясовано, у чому конкретно полягає функціональна відмінність між ними. Очевидно, головна функція антигенів МНС II – презентація Т-залежних антигенів Т-лімфоцитам. У разі відсутності антигенів класу II імунна відповідь на тимусзалежні антигени не "запускається". Важливо, що чужорідні антигенні пептиди не можуть бути специфічно розпізнаними в комплексі з чужорідними молекулами МНС класу II. Так, стимульовані *in vivo* Т-клітини відповідають *in vitro* на антиген лише тоді, коли його представляють АПК, які мають молекули МНС того самого типу, що й донор Т-клітин. Це явище називають рестрикцією клітинної взаємодії за антигенами гістосумісності II-го класу.

Антигенам МНС класу II належить вирішальна роль на всіх етапах функціонування імунної системи. МНС II необхідні для активації В клітин, макрофагів і дендритних клітин активованими Т-хелперами.

Наслідком активації макрофагів є підсилення фагоцитозу, В-клітин – антитілогенез, дендритних клітин – підвищення їх здатності активувати наївні ЦТЛ. Таким чином, від МНС II залежить функціонування всіх ефektorних ланок імунної відповіді. Крім того, молекули МНС II необхідні для активації наївних Т-хелперів на активованих дендритних клітинах. Тобто молекули МНС II потрібні для індукції імунної відповіді на Т-залежні антигени.

Крім В-клітин, макрофагів і дендритних клітин, експресія МНС II незначною мірою виявлена також на активованих Т-клітинах, на клітинах епітелію слизових оболонок та ендотелії судин, а також на фібробластах, кератиноцитах і деяких гранулоцитах, а саме мастоцитах.

Гама-інтерферон підвищує вміст антигенів МНС II на клітинах різних типів. Однак роль експресії МНС II на клітинах, які не належать до класичних АПК, остаточно ще не з'ясовано.

Антигени МНС II беруть участь у реалізації функції імунного розпізнавання та в міжклітинній взаємодії. Функція антигенів МНС II пов'язана з їхньою здатністю взаємодіяти з фрагментами чужорідних білків (антигенними пептидами) та рецепторами власних Т-клітин хелперів. Отже, молекули МНС II можуть виконувати функцію як "первинного розпізнавання" чужорідних субстанцій, так і посередників між субпопуляціями лімфоцитів у кооперативних процесах під час розвитку імунної відповіді. Імунна відповідь на будь-який Т-залежний антиген залежить від наявності відповідних алелів МНС, що здатні взаємодіяти з пептидними фрагментами цього антигену. В особин, в яких відповідь на певний антиген не індукується, АПК не здатні представляти такий антиген, або Т-клітини не здатні розпізнавати комплекси цього антигену з власними МНС II. Отже, у таких особин виявляються дефекти в репертуарі МНС або дефекти в репертуарі рецепторів Т-клітин.

Таким чином, головною функцією МНС II є забезпечення контакту між Т-хелперами та іншими клітинами імунної системи в процесі імунної відповіді.

Методи МНС-типування. Для ідентифікації різних алелів МНС можна використовувати антитіла. Зазвичай антигени гістосумісності визначають цитотоксичним тестом. Суспензію лімфоцитів змішують із сироваткою до певного антигену, додають комплемент та інкубують при 18 °С, потім додають трипановий синій (або еозин) і підраховують відсоток мертвих клітин, забарвлених у синій (або червоний) колір. Антитіла до антигенів МНС можна отримувати від донорів, що зазнали трансплантації органів. Нині для типування МНС дедалі частіше використовують моноклональні антитіла. Значний прогрес у вивченні будови системи HLA відбувся при впровадженні методу полімеразної

ланцюгової реакції (ПЛР), який дає можливість проводити аналіз молекулярного поліморфізму цієї системи, тобто йдеться про молекулярне типування або виявлення алелів HLA на рівні ДНК. Так, за допомогою мікроцитотоксичного тесту в локусі DR виявлено 14 антигенів, тоді як за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції визначено понад 300 алелів. Загальна кількість HLA-алелів, виявлених за допомогою методів ПЛР, на сьогоднішні більш ніж у шість разів перевищує кількість HLAспецифічностей, що виявляються імунологічними методами. Ці дані стали підставою для перегляду номенклатури HLA-системи, і нещодавно прийнято чотиризначне позначення алелів. Так, кожний алель МНС позначають літерою, що відповідає локусу, і чотирма цифрами, наприклад A0101.

Організація комплексу генів МНС подібна в різних видів ссавців.

Контрольні запитання

1. Будова МНС-системи.
2. Опишіть будову і функції молекул класу I ГКГ.
3. Опишіть будову і функції молекул класу II ГКГ.
4. Поліморфізм МНС-системи.
5. Поясніть феномен рестрикції і презентації антигену.

ТЕМА 5: ІМУННА ВІДПОВІДЬ ТА МЕХАНІЗМ КООПЕРАЦІЇ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН

1. Шляхи проникнення антигену в організм.
2. Ефекторні реакції клітинного і гуморального імунітету.
3. Еволюція імунітету.

Імунна відповідь – реакція імунної системи, спрямована на елімінацію чужорідного антигену екзо- чи ендогенного походження, який потрапив у внутрішнє середовище організму. Вона здійснюється клітинами імунної системи (лімфо - та мієлоїдного походження) із залученням інших клітин організму (фібробластів, ендотеліальних клітин, тромбоцитів та еритроцитів), а також розчинних факторів (антитіл, білків гострої фази запалення, комплементу, цитокінів), здатних безпосередньо взаємодіяти з антигеном або регулювати функцію інших клітин.

Розрізняють реакцію системи неспецифічного імунітету на потрапляння антигену (*запалення*), зумовлену лейкоцитами мієлоїдного ряду і низкою

гуморальних факторів, та реакцію системи специфічного імунітету, зумовлену Т- і В-лімфоцитами та їх розчинними продуктами (антитілами і цитокінами) – природну та адаптивну ланки імунної відповіді. Адаптивну ланку імунної відповіді поділяють на *гуморальну* та *клітинну* залежно від типу ефektorних реакцій, спрямованих на елімінацію антигену.

Реакцію запалення без залучення специфічних механізмів можна спостерігати лише у перші години (4 – 10 год.) після первинного потрапляння антигену до організму. Якщо за цей час не відбулося звільнення організму від антигену, то до боротьби з антигеном залучаються клітини специфічного захисту – *адаптивної (специфічної) ланки імунної відповіді* (далі - просто імунної відповіді) на потрапляння антигену у внутрішнє середовище організму.

1. Шляхи проникнення антигенів в організм. Від шляху потрапляння антигену в організм *залежить* перебіг імунної відповіді.

Теоретично можна розмежувати два основні шляхи появи чужорідного антигену в організмі: «виникнення антигену» у внутрішньому середовищі організму і потрапляння антигену із зовнішнього середовища (*ендо-* та *екзогенне* походження антигену).

I

Ендогенне походження антигену. Власні клітини можуть змінюватися під впливом мутагенів (радіаційним опроміненням або хімічними речовинами). Джерелом ендогенних антигенів може бути спонтанна активація латентної вірусної інфекції, зумовленої вірусом, який перебував в організмі у неактивній формі у ядрі або навіть вбудованим у ДНК хазяїна. Прикладом можуть бути вірус герпесу, а також ряд ретровірусів, які можуть потрапляти в організм дитини внаслідок вертикального перенесення від батьків і тривалий час перебувати в неактивному стані.

Екзогенне походження антигенів. Джерелом антигенів можуть бути компоненти їжі та представники нормальної мікрофлори, збудники інфекцій.

Персистенція антигенів. За деяких умов антиген може досить довго перебувати у внутрішньому середовищі організму, незважаючи на достатній розвиток імунної відповіді проти нього. Таке перебування антигену в організмі називають *персистенцією антигену*. Вважають, що персистенція антигену має велике значення для підтримування імунної пам'яті на цей антиген та для довготривалого існування специфічних до нього клітин пам'яті. Основним місцем, де антиген може достатньо довго зберігатися в організмі, є лімфоїдні фолікули. В них антиген міститься переважно в адсорбованому стані на поверхні фолікулярних дендритних клітин.

Ініціювання імунної відповіді

Залежно від того, як антиген потрапляє в організм, відбувається подальший розвиток імунних реакцій, спрямованих на його виведення. *Важливою умовою для розвитку первинної імунної відповіді на появу антигену, є розвиток місцевої реакції запалення. Саме реакція запалення є пусковим механізмом для розвитку*

специфічної ланки імунної відповіді. Здебільшого, якщо не завжди, без попереднього розвитку процесу запалення формування специфічної реакції стає неможливим.

Місцева запальна реакція у зоні проникнення антигену індукується субстанціями мікробних клітин та виділюваними ними продуктами, а також компонентами пошкоджених тканин. Розвиток реакції супроводжується активацією *комплементу, макрофагів*, вивільненням великої кількості біологічно активних речовин з прозапальною і хемотаксичною дією. Ці речовини зумовлюють підвищення проникності судин та міграцію з крові в осередок запалення спочатку нейтрофілів (клітин гострого запалення), а потім моноцитів і лімфоцитів (клітин хронічного запалення).

В осередку запалення моноцити, що диференціюються у макрофаги, здійснюють *фагоцитоз антигену та апоптичних тілець*, що залишилися від загиблих нейтрофілів, і *продукують цитокіни*, потрібні для подальшого розвитку запалення й індукування специфічних імунних реакцій.

Умова розвитку імунної відповіді – проникнення антигену в лімфоїдний орган. Якщо антиген не був повністю елімінований з осередку проникнення в результаті місцевої реакції та розвитку запальних процесів, частина антигенного матеріалу може потрапити до лімфоїдних тканин, де і починається розвиток специфічної реакції. Відомо, що специфічна реакція може індукуватися лише в спеціалізованій лімфоїдній тканині, зокрема у вторинних лімфоїдних органах, де забезпечуються оптимальні умови для розпізнавання антигену специфічними рецепторами Т-лімфоцитів.

Шляхи потрапляння антигену у вторинні лімфоїдні органи. Залежно від типу антигену, його кількості та місця проникнення в організм він потрапляє в лімфоїдні органи різними шляхами. Антиген може потрапляти до вторинних лімфоїдних органів як *пасивним транспортуванням* – з течією крові, лімфи, тканинної рідини, так і *активним* цілеспрямованим транспортуванням за допомогою антиген-презентувальних клітин.

За пасивного транспортування антигени потрапляють у лімфоїдні органи у нативному вигляді, а за активного транспортування - у переробленому вигляді (у формі комплексів з молекулами МНС на поверхні АПК).

Нативні антигени часто перебувають не у вільному стані, а у формі імунних комплексів з антитілами та деякими компонентами комплементу. Імунні комплекси адсорбуються на поверхні певних клітин, що може призводити до наступного їх фагоцитозу та розщеплення до фрагментів, які також знаходяться з МНС на поверхні фагоцитарних клітин (наприклад, макрофагів крайової зони селезінки).

Залежно від місця проникнення антигену в його розпізнаванні й презентації беруть участь різні АПК.

Презентація антигену, що проник через шкіру, здійснюється ДК. Попередники ДК - клітини Лангерганса (КЛ) знаходяться в шкірі, постійно поглинають позаклітинну рідину з навколишнього середовища (процес називають макропіноцитозом), захоплюють антигени з рідини і презентують після процесингу їхні пептидні фрагменти з молекулами МНС II лімфоцитам.

У разі проникнення антигену через слизові оболонки головну роль у його розпізнаванні та презентації, як вважають, відіграють В-лімфоцити і ДК, що знаходяться в слизових під епітелієм.

У селезінку антиген переважно потрапляє з течією крові, тому основну функцію первинного розпізнавання і захоплення антигену в цьому органі відіграють макрофаги, які ловлять корпускулярні антигени та імунні комплекси й презентують їх пептидні фрагменти на своїй поверхні.

2. Ефекторні реакції клітинного і гуморального імунітету.

Головною функцією різних типів АПК, що презентують антиген у вторинних лімфоїдних органах, є активація Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів, які відіграють основну роль в ініціації та регуляції імунної відповіді. Реалізація цієї функції можлива лише за умови забезпечення контакту Т-хелперів з АПК.

Активовані на АПК Т-хелпери проліферують (кількість їх збільшується), диференціюються і починають виходити з лімфатичного вузла (лімфоїдного органа) на четверту добу після потрапляння антигену в організм.

Клітинний імунітет здійснюється сенсibilізованими (імунними) Т-лімфоцитами проти клітин, які містять на своїй поверхні вірусні або мікробні антигени, алоантигени, специфічні пухлинні антигени. Це імунітет, що здійснюється клітинами проти клітин, тобто реакції клітин імунної системи проти клітин мікробів, трансплантатів, пухлин. Унаслідок клітинних реакцій відбувається елімінація патогенних мікробів, що проникли в організм, деструкція пухлинної тканини, відторгнення трансплантата.

Існує два типи специфічних імунних клітинних реакцій:

- цитотоксична реакція Т-лімфоцитів та
- реакція гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ).

Ці реакції різняться за ефекторними механізмами, що спрямовані на елімінацію клітин, на поверхні яких експресуються чужорідні антигени. Основою механізмів цитотоксичної реакції є індукування та реалізація цитотоксичної функції Т-кілерів, що знищують інфіковані чи злоякісно трансформовані клітини.

У механізмах реакції ГСТ основна роль належить активації продуктами Т-хелперів інфікованих макрофагів, які знищують локалізовані у них патогени.

Цитотоксична реакція Т-лімфоцитів

Клітинна цитотоксичність – важливий механізм захисту при багатьох інфекційних захворюваннях, збудники яких є внутрішньоклітинними

паразитами, а також при злоякісних новоутвореннях. Цей вид реактивності забезпечує захист організму від патогенів, що живуть у цитоплазмі інфікованих клітин – насамперед вірусів, а також деяких бактерій та найпростіших. Оскільки в клітині ці патогени є недоступними для дії антитіл, вони можуть бути еліміновані лише у разі знищення інфікованих клітин.

Цитотоксичність можуть виявляти кілька типів клітин як лімфоїдного, так і мієлоїдного (макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли) рядів. Лімфоїдні цитотоксичні клітини мають спільну назву – *кілерні клітини*.

Т-кілери, або цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ), активуються антигеном і вбивають ті клітини-мішені, що несуть цей самий антиген на своїй поверхні. Антигени розпізнаються ними в комплексі з молекулами МНС.

Переважну більшість ЦТЛ (90 %) становлять Т-клітини з корецептором CD8, які розпізнають антигенні пептиди в асоціації з молекулами МНС I, і лише незначна частина їх представлена CD4 Т-клітинами, які рестриктовані за антигенами МНС II.

Гуморальна імунна відповідь

Гуморальну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розчинними захисними факторами організму. Зумовлений антитілами імунітет називають *гуморальним*, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів - *гуморальною імунною відповіддю*.

Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізувати біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антитіла здатні реалізовувати самостійно.

Інші функції антитіл пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу запалення тощо.

Популяція В-лімфоцитів неоднорідна і поділяється на В1- і В2-субпопуляції, які різняться за морфологічними маркерами та за умовами активації й особливостями синтезу антитіл.

В1-Клітини відповідають на Т-незалежні, а В2-клітини – на Т-залежні антигени. В2-Клітини активуються Т-хелперами і для перетворення на АУК потребують когнатної взаємодії з ними, тоді як В1-клітини активуються безпосередньо антигенами (деякими мікробними субстанціями) і допомоги Т-хелперів не потребують.

Розпізнавання антигену В-лімфоцитами. Наївні В-лімфоцити, що утворилися в кістковому мозку і мігрували з нього на периферію, локалізуються в В-зонах периферичних лімфоїдних органів, де утворюють первинні фолікули.

Наївні В-лімфоцити розпізнають антиген за допомогою своїх рецепторів, які представлені антитілами класу М. Після зв'язування з рецептором В-лімфоцит поглинає антиген і представляє його пептидні фрагменти в комплексі з МНС

класу II. Однак такий В-лімфоцит не може активувати наївні Т-хелпери, лімфоцит у такому стані пасивно представляє антиген, чекаючи на допомогу активованого Т-хелпера, з яким він зможе взаємодіяти.

Активовані Т-хелпером В-клітини проліферують і диференціюються на плазматичні клітини (плазмоцити), які виконують функцію продукування антитіл.

3. Еволюція імунітету.

При вивченні будь-якої біологічної проблеми дослідник мимоволі звертається до її порівняльно-історичним аспектам. Пов'язано це в першу чергу з тим, що вивчення механізмів будь-якого явища тільки у ссавців, стикається з певними труднощами в силу еволюційно склалася багатофакторіальності процесів, що лежать в основі будь-якого біологічного феномена.

Шлях, який допомагає вивчити окремі елементи процесу, встановити їх взаємозв'язок і тим самим прийти до розуміння явища в цілому, - це звернення до філогенетично менш організованим формам життя.

Від здатності амеби розпізнавати свою їжу до складного гуморального і клітинного імунітету ссавців, механізми розпізнавання «свого» і «чужого» неухильно вдосконалювалися, слідуючи все зростаючій потреби організму підтримувати генетичне сталість свого складу.

Виділяють кілька етапів, коли імовірно відбулися і збереглися найбільш важливі зміни захисних механізмів.

Найпростіші - на цьому рівні, мова могла йти тільки про клітинному розпізнаванні «свого» і «чужого», ці примітивні тварини повинні харчуватися, тобто фагоцитировать. Мало відомо про те, як вони розпізнають їжу.

Бактерії - передбачається, що вони виділяють ферменти (рестріктази), службовці для розпізнавання і знищення ДНК вірусу без шкоди для самої бактерії.

Губки - здатні жити як окремо, так і в колоніях, використовуючи видоспецифічні глікопротеїни, щоб розпізнавати «своє» і запобігати утворенню гібридних колоній. Створені штучно, такі колонії піддаються некрозу в контактній зоні і посилено руйнуються при спробі відтворення.

Корали - приймають генетично ідентичні (сінгенні) трансплантати, але слабо відкидають чужорідні (алогенні) з обопільним руйнуванням. Є свідчення, що при цьому створюється специфічна пам'ять про попереднє відторгнення, тобто адаптивний імунітет.

Черви - у вторинно порожнинних черв'яків вже спостерігається спеціалізація клітин. У целомічній порожнини земляного черв'яка виявлено 4 типи фагоцитарних клітин з різними функціями: одні здійснюють відторгнення алотрансплантату, інші виділяють бактерицидні чинники.

Членистоногі та молюски - не відривати трансплантат. У них переважають гуморальні фактори, серед яких можливі і компоненти комплементу (альтернативний шлях активації), що захищають від деяких паразитів.

Іглокожі - відривають трансплантат (клітинний інфільтрат), мають розвинену імунну пам'ять і молекули, подібні до цитокінами (інтерлейкін - 1, фактор некрозу пухлини).

Покривники - володіють такими прогресивними особливостями, як самопідтримання гемопоетичних клітини і єдина система гістосумісності, яка контролює відторгнення чужорідних трансплантатів. Мають клітини, подібні до лімфоцитів.

Безщелепні (круглороті, наприклад міноги). Переломний момент в історії імунітету. Перші вижили хребетні, у яких лімфоцити організовані в центри в області глотки і в інших місцях, і вперше визначаються антитільні імуноглобуліни - лабільні молекули з 4 ланцюгів, що виробляються специфічно у відповідь на різні антигени.

Хрящові риби - вперше з'являються тимус, плазматичні клітини і гуморальна відповідь по вторинному типу. У молекулах імуноглобулінів з'являються дисульфідні зв'язки, а також легкі і важкі ланцюги, які означають поки скоріше полімеризацію, ніж відмінності по класах. Присутні також молекули комплементу.

Кісткові риби - відмінності у відповіді на мітогени і клітинна кооперація в продукції антитіл знаменують початок поділу функцій між Т- і В- лімфоцитами. Виявляються НК-клітини, цитокіни, але ще відсутній ГКГ, характерний для ссавців.

Амфібії - вперше з'являється клас імуноглобулінів IgG та явно виражені антигени ГКГ. Вперше на даній стадії з'являються лімфатичні вузли, гемопоез в кістковому мозку, лімфоїдна тканина, асоційована з кишковиком.

Рептилії - раніше вважалося, що клітини тимуса у рептилій несуть молекули, подібні до сироваткових імуноглобулінів. Ймовірніше, що ці молекули - попередники Т-клітинних рецепторів, і антисироватка, використана для їх виявлення, перехресно реагувала з імуноглобулінами.

Птахи мають спеціальний орган для вироблення В-лімфоцитів - фабрицієвої сумку (або бурсу). У птахів є великий багато часточковий тимус, але відсутні типові лімфатичні вузли.

Ссавці характеризуються великою різноманітністю класів і підкласів імуноглобулінів і антигенів ГКГ.

Таким чином, основні питання еволюційної імунології пов'язані з вирішенням проблем виникнення здатності до специфічного антигенного розпізнавання, тобто появи антиген розпізнавальних рецепторів як молекулярних факторів, визначення шляхів еволюційного походження лімфоцитів.

Контрольні запитання

1. Дайте визначення імунної відповіді.
2. Назвіть екзогенні шляхи потрапляння антигену в організм.
3. Назвіть ендогенні шляхи потрапляння антигену в організм.
4. Завдяки чому відбувається ініціювання імунної відповіді.
5. Умова розвитку імунної відповіді.
6. Еволюція імунітету.

ТЕМА 6: ОСНОВНІ ФОРМИ ПОРУШЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

1. Реакції гіперчутливості.
2. Аутоімунні процеси.
3. Набуті імунodefіцити.

1. Поняття про реакції гіперчутливості.

Певні форми антигену при повторному контакті з організмом можуть викликати реакцію, специфічну в своїй основі, але включає неспецифічні клітинні та молекулярні фактори гострої запальної відповіді. Відомі дві форми підвищеної реактивності: гіперчутливість негайного типу і гіперчутливість уповільненого типу.

Гіперчутливість уповільненого типу вперше спостерігав німецький бактеріолог Р. Кох. Введення туберкульозних бацил в шкіру зараженого туберкульозом тварини викликає через 1-2 доби сильне місцеве запалення з утворенням гранульом. У інтактних тварин така ін'єкція призводить лише до дуже слабкої короточасної реакції. У 1902 р Ріше і Порт'є, вивчаючи антитоксичний імунітет до отрути морської анемони, описали феномен анафілактичного шоку. Повторне внутрішньовенне введення попередньо імунізованим собакам отрути в кількості, значно меншій летальної дози, приводило до розвитку гострої системної реакції, що виявляється в спазмі судин, колапсі і загибелі тварин. Введення отрути в шкіру імунізованим тваринам провокувало тільки місцеву реакцію запалення. У той же час Арт'юс описав одну з форм місцевої алергічної реакції. Дослідник працював з нетоксичними формами антигену. Перша ін'єкція такого антигену в шкіру або не викликала реакції, або була дуже слабка. Повторне введення того ж антигену в ряді випадків призводило до інтенсивної інфільтрації місця ін'єкції поліморфно-ядерними лейкоцитами, геморагічної реакції, некрозу судин

Ще один феномен, пов'язаний з алергічною реакцією, був виявлений при застосуванні кінських антидифтерійної і антистолбнячних сироваток для лікування відповідних захворювань. Введення значної кількості цих сироваток на пізніх етапах лікування іноді призводить до системної реакції, що супроводжується підвищенням температури, висипанням, кропив'янки, а в ряді випадків - ураженням суглобів і нирок. Феномен отримав назву сироваткової хвороби, так як пов'язаний з утворенням антитіл до білків сироватки, що вводиться.

Механізми розвитку гіперчутливості негайного і уповільненого типу різні.

Алергени— це хімічні речовини будь-якої природи, які при попаданні в організм викликають сенсibiliзацію до них. Розділяють на дві великі групи: екзоалергени; ендоалергени.

Екзоалергени діляться на:

1. залежно від механізму проникнення в організм: контактні (через шкіру); інгаляторні (через дихальний тракт); аліментарні (через ЖКТ); парентеральні (через кров);
2. за походженням: побутові (пил, особливо бавовняний); епідермальні (епітелій, пух, шерсть, лупа); пилкові (пилок); хімічні речовини (їх більше 100 000, такі як лаки, фарби, дубильні речовини, розчинники, косметика); лікарські алергени (антибіотики, сульфаніламідні препарати, вакцини, анальгетики); харчові (яєчний білок, риба, лактоглобулін, ягоди і фрукти з помаранчевим пігментом); алергени, якими є мікроорганізми і їх частини.

Ендоалергени виникають в організмі під дією ушкоджувальних чинників (утворення комплексу з клітин власної тканини із сторонньою речовиною не антигенної природи, "алергія на світло" і тому подібне).

Гіперчутливість негайного типу.

Алергія є реакція підвищеної чутливості негайного типу у відповідь на ряд речовин зовнішнього середовища з антигенними властивостями. У зв'язку з характером індукуюваної цими антигенами реакції їх називають алергенами. Алергічні реакції мають широке прояв - від запалення слизової носа і чхання до анафілактичного шоку, що приводить нерідко до летального результату. Незважаючи на різноманітну симптоматику, в основі алергічних проявів лежить загальний механізм.

Перша зустріч з алергеном не призводить до появи будь-яких ознак підвищеної чутливості. Однак проник, наприклад, через дихальні шляхи алерген сенсibiliзує організм через активацію як В-, так і Т-клітин. Продукція антитіл класу IgE починається після розпізнавання алергену В-клітинами і їх взаємодії з хелперними Т-клітинами, що секретують інтерлейкін-4. Цей цитокін забезпечує перемикання внутрішньоклітинного синтезу імуноглобулінів В-клітинами на продукцію IgE.

IgE, що утворився взаємодіє з відповідним рецептором на поверхні тучних клітин. На цій стадії завершується сенсibilізація організму після первинної зустрічі з алергеном. Коли алерген того ж виду знову потрапляє в дихальні шляхи, білки такого алергену проникають через епітелій в подслийку, де вони взаємодіють з попередниками на поверхні тучних клітин IgE. Факт утворення комплексу антиген-антитіло на мембрані огрядних клітин є сигналом до активного викиду медіаторів цими клітинами, що викликає швидкий розвиток симптому.

З метою запобігання алергічних проявів використовується десенсibilізація. Основу цього прийому становить контрольоване по дозі та часу введення специфічного алергену в організм хворого.

Припускають, що додаткова експозиція до алергену забезпечує продукцію антитіл IgG та IgA, які блокують алерген і тим самим перешкоджають його взаємодії з IgE.

Гострота прояву алергічної реакції залежить від дози і способу проникнення алергену в організм. Якщо алерген з тих чи інших причин надходить в організм систематично, то відбувається масована активація клітин цитотільним IgE і в тому числі клітин, які локалізовані в сполучній тканині в безпосередньому зв'язку з кровоносними судинами. Рано чи пізно настає момент, коли рівень сенсibilізації організму досягає певної межі. У цих умовах внутрішньовенне проникнення алергену викличе гостру системну реакцію, що отримала назву *анафілактичний шок*. Ця реакція супроводжується збільшенням проникності судин, що призводить до катастрофічного падіння кров'яного тиску, бронхоспазмом, початковим збудженням і подальшим пригніченням центральної нервової системи. Смерть може наступити в результаті паралічу дихального центру.

Гіперчутливість уповільненого типу - є результат роботи антигенспецифічних CD4 Т-клітин запалення. Прототипом даної форми реагування є туберкулінова проба, яка донині використовується в клініці інфекційних захворювань.

Виділяють кілька етапів, що призводять до прояву реакції:

1. Первинне впровадження антигену в організм призводить до накопичення специфічних CD4 Т-клітин запалення.

2. При повторному підшкірному проникненні антигену відбувається його захоплення регіонально локалізованими тканинними макрофагами. Ці антигенпрезентуючі клітини виводять фрагменти антигену в комплексі з молекулами II класу МНС на свою поверхню.

3. предсуществующей антигенспецифической CD4 Т-клітини взаємодіють з імуногенним комплексом на поверхні макрофагів. Після ці клітини починають секрецію цілого набору цитокінів: фактора, що пригнічує міграцію макрофагів,

макрофагального хемотаксического фактора, інтерферонів, інтерлейкіну-3, ФНП-β, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора.

4. Секретуються цитокіни забезпечують власне реакцію запалення, і, як наслідок, її візуальне прояв.

За 24 - 48 годин всі ці процеси завершуються формуванням запального вогнища.

2. Аутоімунні процеси – це такий стан організму, за якого відбувається продукування антитіл або сенсibilізованих лімфоцитів до нормальних антигенів власного організму.

Здатність організму протистояти розвитку аутоагресивних імунних реакцій формується ще в процесі онтогенезу. Вирішальну роль при цьому відіграє тимус, який є первинним місцем диференціювання Т-лімфоцитів і генерації репертуару Т-клітинних рецепторів. Механізми негативної селекції лімфоїдних клітин у тимусі призводять до програмованої загибелі клітини – апоптозу Т-лімфоцитів, що здатні розпізнавати аутологічні пептиди в складі молекул МНС.

Однак відомо, що серед Т-клітин, які надходять з тимуса на периферію, трапляються аутореактивні клітини. Стримування реактивності таких клітин у периферичних лімфоїдних органах реалізуються за допомогою різних механізмів, одним із яких є індукування анергії, що здійснюється за участю цитокінів, медіаторів, клітин-супресорів тощо.

Негативної селекції в процесі дозрівання зазнають і В-лімфоцити. Вважають, що індукування ауто толерантності також відбувається як у наслідок загибелі, так і анергії аутореактивних В-клітин. Це залежить від ефективності зв'язування аутоантигену і В-клітинного рецептора.

Якщо зв'язок міцний, високоефективний, це зумовить елімінацію 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 стимуляції з боку Т-хелперів призводить до загибелі аутоспецифічних В-лімфоцитів у зародкових центрах. Анергія В-клітин пов'язана зі зниженням експресії IgM-рецепторів. Недостатня активність анергічних В-клітин може бути відновлена під дією цитокінів та поліклональних стимуляторів.

Таким чином, не всі аутореактивні Т- і В-клітини елімінуються в процесі диференціювання, багато аутореактивних клітин завжди наявні в організмі.

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.

Аутоантигенами є антигени «за бар'єрних» тканин (головного мозку, кришталика, яєчок, щитоподібної залози, сперми), які в ембріональному періоді не контактували з імунокомпетентними клітинами. До таких аутоантигенів імунної толерантності немає, оскільки органи, що їх містять, відділені гістогематологічними бар'єрами, через які лімфоцити не проникають.

Найчастіше аутоантитіла утворюються до власних тканинних компонентів, змінених під дією лікарських речовин, токсинів і ферментів бактерій, антигенів вірусів.

Аутоантигени можуть з'явитися внаслідок денатурації власних білків організму під дією фізичних чинників, таких як низькі й високі температури, опромінення, а також у разі порушення синтезу білків та утворення аномальних білків (амілоїдоз). Часто першопричина, що зумовила утворення антитіл, залишається непоміченою і процес набуває патологічного самопідтримувального характеру.

Тривалий час аутоіммунні процеси пов'язували головним чином з наявністю аутоантитіл, при цьому виявлення аутоантитіл розглядалося здебільшого 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), а й при багатьох фізіологічних станах у здорових людей.

Нормальні аутоантитіла визначаються навіть у сироватках крові новонароджених. Нормальні аутоантитіла це переважно низькоафінні IgM, тоді як під час хвороби найчастіше продукуються високоафінні IgG.

Таким чином, аутоіммунні процеси в організмі є проявом нормального функціонування імунної системи. Наявність аутоантитіл є недостатнім для розвитку аутоіммунного захворювання.

3. Набуті імунодефіцити.

Їх ще називають вторинними імунодефіцитами, так як вони з'являються в процесі життя людини і тварини з найрізноманітніших причин. Іншими словами, вони виникають як результати впливу безлічі факторів на організм, який при народженні мав здорову імунну систему.

Цими уражаючими факторами можуть бути:

- 1) несприятлива екологія (забруднення води, повітря і т.п.);
- 2) порушення харчування (нераціональні дієти, що викликають порушення обміну речовин, голодування);
- 3) хронічні захворювання;
- 4) тривалий стрес;
- 5) не повністю вилікувані гострі бактеріальні та вірусні інфекції;
- 6) захворювання печінки і нирок (органів, що забезпечують

детоксикацію організму);

7) радіація;

8) невірно підібрані лікарські засоби.80

Науково-технічний прогрес привів нашу цивілізацію до використання величезної кількості штучних (синтетичних) харчових добавок, ліків, засобів гігієни, тощо. Якщо ці фактори довгостроково впливають на організм, то в крові і лімфі накопичуються отруйні сполуки і продукти обміну речовин в такій концентрації, що можуть розвинутися хронічні захворювання.

В результаті цього деякі види бактерій, які були поглинені макрофагами (фагоцитами), не гинуть, а починають активно розмножуватися, це призводить до загибелі фагоцитів. У нормальних умовах повинні гинути мікроорганізми. Проблема вторинних імунодефіцитів є дуже актуальною для сучасності. Вони можуть серйозно змінювати і обтяжувати хвороби, впливати на їх перебіг і ефективність лікування.

Існують тимчасові порушення імунітету, так звані функціональні порушення. Вони добре піддаються корекції (найчастіше у дітей). Тимчасове зниження активності імунних показників може бути і у здорових людей.

Зазвичай це пов'язано з сезонними явищами (зниженням сонячної активності, вологою погодою), що призводить до епідемічних спалахів простудних захворювань, грипу. При своєчасному втручанні функціональні зміни імунітету легко відновлюються до норми. Якщо вторинні імунодефіцити порушують процеси самоочищення організму, то з часом цей дисбаланс може призвести до аутоімунних захворювань та онкології.

Контрольні запитання

1. Що таке алергени?
2. Класифікація екзо- та ендоеалергенів.
3. Чим обумовлена гіперчутливість негайного типу.
4. Чим обумовлена гіперчутливість уповільненого типу.
5. Чим обумовлені аутоімунні процеси.
6. Що таке набутий імунодефіцит?

ТЕМА 7: ІМУНОПАТОЛОГІЯ

1. Аутоімунні захворювання.
2. Синдром набутого імунodefіциту (СНІД).
3. Шляхи зміцнення імунітету.

1. Аутоімунні захворювання.

Якщо аутоімунні процеси спричинюють в організмі порушення структури та функції органів і тканин, то кінцевим результатом є розвиток аутоімунного захворювання. За захворювання аутоімунної природи поділяють на *органо-* та *неорганоспецифічні* (системні).

При органоспецифічних захворюваннях аутоантитіла індукуються проти одного чи групи компонентів певного органа. До цієї групи захворювань належать: хвороба Аддісона, перніціозна анемія, тиреоїдит Хашимото, первинна мікседема (тиреотоксикоз), аутоімунний атрофічний гастрит, інсулінзалежний діабет (тип I) та ін.

Аутоімунні захворювання супроводжуються типовими клінічними симптомами, морфологічними ушкодженнями та специфічними імунними проявами. В деяких випадках розвиток аутоімунного процесу може бути первинним у розвитку захворювання, в інших, особливо при хронічних довготривалих захворюваннях (наприклад, хронічному пієлонефриті, панкреатиті, гепатиті, пневмонії, міокардиті та ін.), – вторинним наслідком захворювання, який дуже ускладнює перебіг хвороби. Морфологічні зміни визначаються або депонуванням у тканинах імунних комплексів з включенням системи комплементу, що спричинює лізис клітин, або запальною реакцією чи деструкцією тканин під впливом цитотоксичної дії кілерних клітин і макрофагів. Клітинні та молекулярні механізми запального процесу аналогічні тим, що супроводжують й інші форми імунної реактивності. За механізмами імунних процесів, залучених у розвиток аутоімунних патологій, їх можна розподілити на такі групи:

- захворювання, зумовлені патогенною дією аутоантитіл до антигенів клітин або міжклітинного матриксу;
- захворювання, зумовлені патогенною дією імунних комплексів;
- захворювання, спричинені патогенною дією аутоспецифічних Т-лімфоцитів.

Ці захворювання можуть виникнути під впливом несприятливих факторів навколишнього середовища. В основі патогенезу аутоімунних патологій лежить порушення роботи Т-лімфоцитів (супресорів). В результаті імунна система починає проявляти агресію проти власних (здорових) клітин.

Відбувається «самоушкодження» тканин або органів. Аутоімунні захворювання мають спадкову схильність. До цих захворювань відносяться

ревматоїдний артрит, ревматизм, розсіяний склероз і т.п. У всіх аутоімунних захворювань є розвиток за принципом порочного

кола. Схематично це коло можна описати таким чином. Коли чужорідні агенти (бактерії, віруси, грибок) проникають до клітини, то розвивається запальна реакція, що має своєю метою ізолювати, відторгнути шкідливий агент. При цьому власна тканина змінюється, відмирає і сама стає для організму чужорідною, і вже на неї починають вироблятися антитіла, в результаті чого знову розвивається запалення. Коли воно досягає стадії некрозу, то некротична тканина теж стає антигеном, шкідливим агентом, на який знову виробляються антитіла, в результаті чого знову виникає запалення. Антитіла і запалення руйнують цю тканину. І так відбувається нескінченно, утворюється болоче і руйнівне коло. Первинного агента (бактерії, вірусу, грибка) вже немає, а хвороба продовжує руйнувати організм.

2. Синдром набутого імунodefіциту (СНІД).

Наприкінці 1983 р. Л. Монтаньє та інші дослідники з Інституту Л. Пастера, а на початку 1984 р. американський вчений Р. Галл повідомили, що ними виділено із культури Т-лімфоцитів хворих людей досі невідомий вірус, який було позначено символом HTLV (Human T Lymphotropic Virus).

Після детального вивчення було встановлено, що збудник СНІДу належить до родини ретровірусів, які володіють здатністю синтезувати ДНК з РНК завдяки наявності в них ферменту зворотної транскриптази (ревертази). За рішенням Міжнародного комітету з таксономії вірусів (МКТВ) у 1986 р. збудник цього захворювання дістав назву HIV (human immunodeficiency virus), що в перекладі означає вірус імунodefіциту людини (ВІЛ). Збудник ВІЛ-інфекції має сферичну форму, діаметр його сягає до 130 нм. Геном віріону складається з двох ниток РНК, асоційованої з ферментом зворотною транскриптазою. Зовнішній капсид віріону містить подвійний шар ліпідів і глікопротеїдів. ВІЛ репродукується в нормальних лімфоцитах. Збудник гине при температурі 60°C, а також від дії ацетону, етанолу та інших дезінфікуючих речовин.

Хвороба, яку викликає вірус СНІДу, супроводжується глибоким ураженням імунної системи людини. Нині ця хвороба належить до числа найжорстокіших і досі ще невразливих ворогів людства, завдяки чому вона дістала назву «чуми ХХ століття». Збудник ВІЛ-інфекції в природних умовах може передаватися при статевих контактах людей (основний шлях передачі), а також через кров у разі використання брудних шприців, що поширено серед наркоманів, та при переливанні донорської крові. Вірус може передаватися від зараженої матері дитині під час вагітності та відразу після родів.

За даними вчених, кількість людей, інфікованих вірусом СНІДу в світі на кінець 2000 р., становила до 40 млн. чоловік. В Україні у 2000 р. офіційно зареєстровано 61 тис. ВІЛ-інфікованих людей, вчені стверджують, що насправді

інфікованих цією смертельною хворобою у 5 разів більше. За кількістю ВІЛ-інфікованих Україна посіла перше місце серед країн СНД і Балтії. Сучасний загрозливий стан щодо розповсюдження ВІЛ-інфекції в світі викликаний, насамперед, сексуальною розбещеністю, наркоманією, проституцією, гомосексуалізмом та необережністю в повсякденному житті.

У нашій країні розроблено Національну програму профілактики та боротьби зі СНІДом, основною метою якої є обмеження до мінімуму розповсюдження цієї дуже тяжкої й досі невиліковної хвороби.

3. Шляхи зміцнення імунітету.

Вакцинація – найефективніший метод захисту проти інфекційних захворювань, відомий в даний час. Основним принципом вакцинації є те, що пацієнтові вводиться ослаблений або вбитий хвороботворний агент для стимуляції вироблення антитіл, необхідних для боротьби зі збудником захворювання.

Щеплення з успіхом застосовуються для боротьби з вірусами краснухи, кору, епідемічного паротиту, гепатиту В, поліомієліту, грипу або бактеріями (збудниками туберкульозу, дифтерії, коклюшу, правця).

Суть вакцинації полягає в створенні або посиленні штучного імунітету. Існує поняття «колективного» імунітету. Чим більше людей мають імунітет до хвороби, тим менше ймовірність у неімунізованих захворіти і менше ризик виникнення епідемії (тобто за допомогою вакцинації створюється так званий імунний прошарок населення). Вакцинація буває як одноразовою (від кору, паротиту), так і багаторазовою (від поліомієліту АКДС). Кратність показує те, скільки разів необхідно ввести в організм вакцину для утворення імунітету.

Ревакцинація – це захід, спрямований на підтримку імунітету, який створений попередніми вакцинаціями. Зазвичай проводиться через кілька років після вакцинації. При виникненні очагового спалаху якогось інфекційного захворювання для запобігання епідемії проводиться масова вакцинація. Вона являє собою одномоментну початкову вакцинацію, яка використовується для швидкого переривання ланцюга передачі інфекції.

Прикладом такої вакцинації може служити масове охоплення щепленнями населення перед епідемією грипу, яка насувається. Але у вакцинації є і недоліки. Вона проводиться тільки проти певних штамів, можлива її неефективність внаслідок мутації вірусів.

Вакцини бувають різних видів:

- 1) живі вакцини, що містять ослаблений живий мікроорганізм;
- 2) інактивовані («убиті») вакцини;
- 3) хімічні вакцини. Вони містять компоненти клітинної стінки чи інших частин збудника;
- 4) анатоксини (містять неактивний токсин, утворений бактеріями);

5) комбіновані вакцини (що містять кілька компонентів).

У імунокорекцію входить і застосування препаратів для відновлення порушеного імунітету. Це або монотерапія, або застосування імуномодуляторів за певною схемою. Для цього використовують препарати, які заміщають втрачену функцію імунітету (імуноглобуліни, інтерферони), і препарати, що стимулюють знижену функцію імунітету (індуктори інтерферонів, рослинні препарати, неспецифічні імуностимулятори). Універсальних засобів підвищення імунітету не існує.

Імунна система організму людини дуже складна, тому до питань зміцнення і корекції імунітету потрібно підходити розумно, комплексно і індивідуально, спираючись перш за все на пропаганду здорового способу життя. Це і повноцінне, збалансоване харчування, і загартовування організму, і відсутність стресів, і раціональний режим дня (робота, відпочинок, сон), і активний спосіб життя. Все це допоможе зміцнити імунітет і, отже, здоров'я організму.

Все сказане вище про імунітет і його механізми призвело до перегляду питання про роль імунітету в організмі. Захисна роль імунітету по відношенню до патогенних мікроорганізмів і їх токсинів є безсумнівною.

Однак як пояснити відторгнення пересаджених гомологічних органів або еритроцитів несумісною групи крові того ж виду? Адже ці органи і клітини не містять токсинів, не несуть загрози макроорганізму, навпаки, вони рятують цей організм від загибелі. Відповідь на ці питання дає сучасна імунологія, яка за останні десятиліття радикально змінила свій зміст і розширила сферу інтересів. В даний час поняття імунітету означає здатність організму розпізнавати і знищувати чуже. При цьому під чужим розуміють не тільки патогенні мікроорганізми, токсини, перелиту кров або трансплантат, а й мутантні клітини свого ж організму. Як би рідко не траплялися спонтанні мутації, макроорганізми, які складаються з 10^{13} клітин, значна частина яких постійно ділиться, можуть мати близько 10×10^6 мутантних клітин зі зміненим геномом. Деякі з них виявляються життєздатними і в процесі подальшого поділу утворюють тканину зі зміненою, невластивою організму функцією, що може привести до загибелі макроорганізму.

Контрольні запитання

1. Які чинники розвитку аутоімунного захворювання?
2. Синдром набутого імунодефіциту (СНІД).
3. Які шляхи зміцнення імунітету?
4. Що таке вакцина?
5. Яка класифікація вакцин?
6. Що таке ревакцинація?

Список використаних джерел

1. Ветеринарна імунологія [Навчальний підручник] / А.Й. Мазуркевич, Ю.О. Харкевич, В.Б. Данілов, М.О. Малюк, В.В. Ковпак. К.: "НУБіП України". 2018. 334 с.
2. Імунологія: Підручник / А.Ю. Вершигора, Є.У. Пастер, Д.В.Колибо та ін.; за заг. ред. Є.У. Пастер. - К.: Вища шк. 2005. 599 с.
3. Вершигора А.Ю., Пастер Э.У., Колибо Д.В., Віхоть М.Є., Моложава О.С., Михальський Л.О., Позур В.К., Сківка Л.М., Холодна Л.С., Швець Ю.В. Імунологія. ВПЦ «Київський університет», 2011.
4. Іонов І.А. Сучасна імунологія (курс лекцій) / І.А. Іонов, Т.Є. Комісова, О.М. Сукач, О.О. Катеринич О Х.: ЧП Петров В.В., 2017. О 107 с.
5. Імунологія: підручник / Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко та ін.; за ред. Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля». 2013. 565 с.
6. *Влізло В. В.* Лабораторна діагностика у ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізло, І. А. Максимович, В. Л. Галяс, М. І. Леньо. Львів, 2008. 242 с.
7. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині/ В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін. ; За ред. В. В. Влізла. Львів: 2012. 759 с.

