

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**  
**МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА ГОСПІТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**

**Рішко М. В., Вантюх Н. В., Лемко О. І., Лазур Я. В.**

Методичні рекомендації із самостійної підготовки до  
практичного заняття **“Теоретичні основи клінічної  
імунології: фактори неспецифічної резистентності та  
набутого імунітету”** для студентів V курсу спеціальності  
7.12010001 «Лікувальна справа»  
з навчальної дисципліни **«Клінічна імунологія»**

Ужгород - 2021

УДК 378.091.5:615.37:612.017(072)(075.8)

М54

**Методичні рекомендації з навчальної дисципліни «Клінічна імунологія» для студентів V курсу спеціальності «Лікувальна справа» медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» / М.В. Рішко, Н.В. Вантюх, О.І. Лемко, Я.В. Лазур. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», медичний факультет, 2021. 64 с.**

Методичні рекомендації розроблені для самостійної роботи студентів при підготовці до практичних занять з навчальної дисципліни «Клінічна імунологія», складені відповідно до освітньо-кваліфікаційних характеристик, затверджених Наказом МОЗ України № 221 від 18.06 2002 року та навчального плану, що розроблений на принципах Європейської кредитно-трансферної системи (ECTS) і затверджений наказом МОЗ України № 539 від 08.07.2010 року.

Відповідають вимогам типової програми з даної дисципліни для студентів спеціальності 7.12010001 “Лікувальна справа”.

Автори: проф., д.м.н. Рішко М.В., доц., к.м.н. Вантюх Н.В., проф., д.мед.н. Лемко О.І., доц., к.м.н. Лазур Я.В.

Рецензенти:

**Лемко І.С.** – д.м.н., професор, директор ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України

**Сірчак Є.С.** – д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

*Затверджено та рекомендовано до друку  
на засіданні методичної комісії медичного факультету УжНУ  
протокол № 5 від 16 грудня 2021 р.  
та засіданні вченої ради медичного факультету УжНУ  
протокол № 3 від 17 грудня 2021 р.*

© Рішко М.В., Вантюх Н.В.,  
Лемко О.І., Лазур Я.В., 2021

© ДВНЗ «Ужгородський  
національний університет»,  
медичний факультет, 2021

## ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ВИВЧЕННЯ ПРЕДМЕТУ КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ, НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ.....	5
1.1. Клінічна імунологія як клінічна дисципліна. Предмет і завдання клінічної імунології .....	6
1.2. Хронологія розвитку клінічної імунології як науки.....	7
РОЗДІЛ 2. ПОНЯТТЯ ПРО ІМУНІТЕТ.....	8
2.1. Рівні захисту від патогенів.....	9
2.2. Відмінності у розпізнаванні антигенів факторами природженого і набутого імунітету. ....	11
2.3. Рецептори шаблонного розпізнавання. ....	12
РОЗДІЛ 3. БУДОВА І ФУНКЦІЇ ФАКТОРІВ ПРИРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ.....	14
3.1. Гуморальні фактори природженого імунітету .....	14
3.1.1. Лізоцим.....	15
3.1.2. Комплемент.....	15
3.1.3. Калікреїн-кінінова система.....	19
3.1.4. Гострофазові білки.....	20
3.1.5. Природні антитіла.....	22
3.1.6. Інтерферони.....	22
3.1.7. Ендогенні пептиди-антибіотики.....	23
3.1.8. Ейкозаноїди.....	23
3.2. Клітинні фактори природженого імунітету.....	24
3.2.1. Будова і функції макрофага.....	24
3.2.2. Лейкоцити і їх роль у неспецифічному захисті.....	26
3.2.3. Дендритні клітини.....	28
3.2.4. Природні кілери.....	30
3.2.5. Тромбоцити.....	31

3.2.6. Еритроцити.....	31
3.3. Переваги і недоліки неспецифічного захисту організму.....	32
РОЗДІЛ 4. БУДОВА І ФУНКЦІЇ ФАКТОРІВ НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ.....	32
4.1. Органи імунної системи. ....	33
4.2. Етапи диференціювання лімфоцитів.....	34
4.3. Клітинна і гуморальна ланки набутого імунітету.....	36
4.3.1. Будова і функції Т-лімфоцитів.....	37
4.3.2. Будова і функції В-лімфоцитів.....	40
4.4. Будова і функції антитіл. Класи імуноглобулінів.....	41
4.5. Поняття про циркулюючі імунні комплекси.....	44
4.6. Цитокінова система організму.....	45
4.7. Система головного комплексу гістосумісності.....	48
4.8. Кооперація факторів імунітету для забезпечення специфічної імунної відповіді.....	51
Навчальні тести (вхідний і вихідний рівні).....	54
Словник необхідних для розуміння предмету імунологічних термінів .....	58
Список використаної літератури.....	61
Матеріали, необхідні для самопідготовки .....	62

**Змістовий модуль 1**  
**«Клінічна імунологія та алергологія»**  
**Методичні рекомендації для проведення заняття зі студентами**  
**Практичне заняття №1**  
**”Теоретичні основи клінічної імунології. Фактори неспецифічної**  
**резистентності людського організму ” – 2 год.**

**1. АКТУАЛЬНІСТЬ ВИВЧЕННЯ ПРЕДМЕТУ КЛІНІЧНОЇ**  
**ІМУНОЛОГІЇ, НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ**

Імунна система – це система контролю, яка забезпечує індивідуальність та цілісність організму шляхом захисту від чужорідного впливу внутрішнього і зовнішнього середовища завдяки притаманній тільки їй функції розпізнавати та відрізняти власні структури організму від генетично чужих. Здійснюється вона за рахунок різних компонентів природженого та набутого імунітету. Основними функціями імунної системи є протиінфекційний захист, імунологічний нагляд (контроль онкогенезу, проліфераційних та мутаційних процесів), на основі чого виникає генетична індивідуальність, а в майбутньому генетична ідентифікація. Порушення роботи імунної системи приводить до пошкодження механізмів регуляції всіх фізіологічних та патологічних процесів, послаблення імунологічного контролю та, врешті, до порушення в роботі всіх органів і систем, включно із алергічними хворобами, онкопатологією та системними захворюваннями [1-5].

**Навчальні цілі:**

- o поглибити розуміння поняття ”імунітет”, охарактеризувати його види;
- o вивчити призначення, будову та функції імунної системи;
- o охарактеризувати основні фактори клітинної ланки природженого імунітету;
- o охарактеризувати фактори гуморальної ланки природженого імунітету.

**Задачі для самостійної роботи під час підготовки до заняття:**

- Клінічна імунологія як клінічна дисципліна. Предмет і завдання клінічної імунології.
- Роль механічних бар’єрів та їх фізіологічних функцій в імунітеті.
- Роль шкіри, слизових оболонок ШКТ, дихальних шляхів сечостатевої системи та їх фізіологічних функцій в імунітеті.
- Призначення та класифікація факторів природженого імунітету.
- Переваги і недоліки вродженого імунітету в порівнянні з набутиим.
- Роль системи комплементу в імунному захисті організму.

- Роль калікреїн-кінінової системи в імунному захисті організму.
- Роль лізоциму, інтерферонів, ейкозаноїдів, природних антибіотиків та антитіл в імунному захисті організму.
- Поняття про циркулюючі імунні комплекси (ЦК) та порушення в організмі, які призводять до їх накопичення.
- Гострофазові білки та їх роль в неспецифічному захисті.
- Будова і функції гранулоцитів, тромбоцитів і еритроцитів в імунному захисті організму.
- Будова і функції макрофага в імунному захисті організму.
- Будова і функції дендритної клітини в імунному захисті організму.
- Будова і функції природних кілерів (CD16, CD56) в імунному захисті організму.

#### **Що повинен знати студент:**

- Визначення та види імунітету. Будова і функції імунної системи (центральні і периферичні органи імунної системи).
- Фактори природженого імунітету (клітинні, гуморальні). Антигени та їх характеристика.

#### **Що повинен вміти студент:**

- Володіти імунологічною термінологією.
- Орієнтуватися у структурі факторів неспецифічної резистентності;
- Вміти аналізувати, які клінічні та інфекційні прояви свідчать про відхилення у роботі неспецифічного захисту організму.

### **1.1. Клінічна імунологія як клінічна дисципліна. Предмет і завдання клінічної імунології**

Вчення про імунітет займає одне з центральних місць у підготовці лікарів, адже імунна система забезпечує антигенний гомеостаз організму. Неприятливі екологічні умови, перенесені інфекційні захворювання, стрес, порушення харчування, деякі лікувальні препарати, оперативні втручання та інші чинники сприяють формуванню імунних розладів.

Лікування імунозалежних захворювань не можливе без урахування імунного статусу хворого. Для грамотної оцінки імунного статусу потрібні знання з клінічної імунології, яку експерти ВООЗ ще у 80-ті роки ХХ ст. виділили як самостійну дисципліну й дали визначення, згідно з яким **клінічна імунологія вивчає захворювання, пов'язані з дисфункціями імунної системи, та захворювання, в яких імунним реакціям належить провідна роль.**

➤ **Клінічна імунологія** є клінічною та лабораторною дисципліною, яка займається дослідженням, діагностикою та лікуванням пацієнтів із захворюваннями або патологічними процесами, що розвиваються внаслідок порушень імунних механізмів, а також тими випадками, коли імунологічні маніпуляції є головними в терапії або профілактиці хвороби. В програму викладання предмету клінічної імунології включені базисна інформація й найсучасніші досягнення в галузі прикладної імунології:

- напрацювання імунних тестів та методів імунологічного обстеження, здатних сприяти кращій діагностиці захворювань та об'єктивному контролю ефективності лікування;
- розширення знань про роль імунних механізмів у розвитку захворювань та розробка методів впливу на систему імунітету, здатних значно змінювати перебіг цих захворювань;
- покращення виявлення хворих з імунодефіцитами;
- виявлення захворювань, пов'язаних з імунними порушеннями на ранніх етапах становлення імунної системи, що важливо для своєчасної імунокорекції та імунореабілітації;
- розширення можливостей терапевтичного впливу на імунну систему хворих, які часто та тривало хворіють, з метою зменшення кількості таких пацієнтів.
- активним розвитком імунореабілітації та появою нових методів, оснований на сучасних уявленнях про функціонування імунної системи [1, 2].

## 1.2. Хронологія розвитку клінічної імунології як науки

Термін **імунітет** ("*immunis*") застосовувався ще в античну епоху. Зокрема, в древньому Римі під імунітетом розуміли звільнення від сплати податків. Перше експериментальне підтвердження наявності захисних механізмів проти інфекції отримав англійський лікар **Дженнер**, здійснивши вдалу вакцинацію проти натуральної віспи. Через це у подальшому під імунітетом розуміли саме захисні механізми від інфекційних агентів (бактерій, а згодом – і вірусів). Суттєвий вклад у розвиток таких уявлень здійснив французький вчений **Луї Пастер**, який розробив теорію вакцинопрофілактики інфекційних захворювань. Фундаментальним виявилось описання **І. І. Мечніковим** явища фагоцитозу. Це було перше відкриття, яке пояснювало механізм знешкодження патогенів імунними факторами. Мечніков також обґрунтував можливість цілеспрямованого відторгнення організмом старих і пошкоджених клітин. Майже одночасно з відкриттям клітинних чинників захисту П. Ерліхом були відкриті гуморальні фактори, які отримали назву антитіл.

Становлення *клінічної імунології* пов'язане з ім'ям **О. Брутона**, який описав випадок спадкової агаммаглобулінемії і вперше довів, що дефіцит імунних факторів може призводити до формування хвороб. Узагальнивши наявні дані, у 50-ті роки ХХ сторіччя **Ф. Бернет** обґрунтував уявлення про імунітет як про систему контролю за сталістю генетичного складу організму. Ф. Бернет запропонував **клонально-селекційну теорію імунітету**, згідно з якою на певний антиген в імунній системі відбувається відбір специфічного лімфоцита, який шляхом розмноження створює клон - популяцію ідентичних клітин [1].

## **2. ПОНЯТТЯ ПРО ІМУНІТЕТ. РІВНІ ЗАХИСТУ ВІД ПАТОГЕНІВ.**

**Імунітет - це спосіб захисту організму від живих тіл і речовин, які несуть у собі ознаки генетичної чужорідності.** Слід зазначити, що сьогодні до власне імунних реакцій відносять лише ті, що здійснюються за безпосередньої участі **імунокомпетентних** клітин (лімфоцитів), оскільки саме ці клітини компетентні у здійсненні специфічного розпізнавання антигену і забезпеченні прицільної спрямованості імунної агресії. **Імунна система** – це система контролю, що забезпечує індивідуальність та цілісність організму. Основна функція імунної системи – імунологічний нагляд, захист організму від екзо- та ендогенних речовин, які несуть ознаки генетично чужорідної інформації [2].

**Антигени, суперантигени і ад'юванти.** **Антигени** - речовини, які при введенні до внутрішнього середовища організму здатні індукувати на себе імунну відповідь у вигляді продукції специфічних антитіл і/або імунних Т-лімфоцитів. **Патогенами** прийнято називати цілісні об'єкти (бактеріальна клітина, вірус, частинка пилу і т. д.), які при надходженні до організму призводять до патологічних змін у ньому. Зазвичай патоген містить безліч антигенів. Антиген - це субстанція, що здатна зв'язати антигенрозпізнавальні рецептори імунокомпетентних клітин, викликати на себе імунну відповідь. Тобто антигенність визначається не стільки внутрішніми властивостями самого антигену, скільки можливостями розпізнавання його (ідентифікації як антигену) клітинами імунної системи організму-хазяїна.

За хімічною структурою антигени (імуногени) можуть бути білками, глікопротеїнами, ліпопротеїнами, полісахаридами, фосфоліпідами і гліколіпідами. Головна умова - достатня молекулярна маса, у зв'язку з чим антигени є макромолекулами. В іншому разі імунна система навіть не "перевіряє" наявність антигенних властивостей у чужорідної субстанції. Тому, для досягнення належної молекулярної маси чужорідна низькомолекулярна субстанція повинна кон'югуватися з макромолекулою організму хазяїна.



Імуноген у такому випадку називають **гаптен**ом (неповним антигеном). Речовини, які підвищують ефективність розпізнавання антигенів імунною системою, називаються **ад'ювантами**. Одночасне надходження антигенів з ад'ювантами істотно підвищує силу імунної відповіді на антигени, що широко використовують при вакцинації, у дослідницьких і лікувальних цілях. Ад'юванти можуть бути природними і штучними. Природними ад'ювантами вважають **доімунні цитокіни** (медіатори імунних реакцій), синтезовані у вогнищі інфекційного ураження [2].

Отже, антигени специфічно розпізнаються антигенрозпізнавальними рецепторами лімфоцитів, що і забезпечує прицільну спрямованість імунної відповіді. У той же час багато мікроорганізмів містять антигенні субстанції - **суперантигени**, які порушують механізм специфічного розпізнавання, зменшуючи ефективність імунних реакцій. Суперантигени зв'язують ділянки антигенрозпізнавальних рецепторів, які є однаковими у лімфоцитів різних клонів, тобто не відповідають за специфічність розпізнавання. Зазначена властивість забезпечує поліклональну активацію імунокомпетентних клітин, що призводить до недостатньо прицільної імунної відповіді, а в подальшому - до феномену "виснаження клонів" лімфоцитів. Класичним прикладом суперантигену є **протеїн М** стрептококів.

**2.1. Рівні захисту від патогенів.** Для попередження розвитку інфекції в організмі формується три рівні захисту, що послідовно залучаються при надходженні патогену:

**I. Механічні бар'єри та фізіологічні реакції** систем, які безпосередньо контактують із зовнішнім середовищем. Зовнішні фактори включають:

- *механічний механізм*: цілісна шкіра, слизові оболонки, всі видільні рефлекси – кашель, чхання, блювання, діурез, пронос, виділення слини, сліз, мокротиння;

- *хімічні та біохімічні механізми* (жирні кислоти в складі поту, лізоцим слини і сліз, кисле рН вмісту шлунку, сечі, піхвового секрету та ін.);

- *біологічний механізм* (нормальна мікрофлора, яка є джерелом вітамінів, лізоциму, а також активним конкурентом для патогенної флори).

Внутрішні фактори включають наступні рівні: *органний* (печінка, легені, нирки, шкіра беруть участь в очищенні від антигенів), *тканинний* (бар'єри – гемато-енцефалічний, гемато-офтальмічний, гемато-тестикулярний – не пропускають антигени і лімфоцити, гемато-тіреоїдний, гемато-аурикулярний, гемато-плацентарний, гемато-тимічний є напівпроникними і пропускають

окремі імуноглобуліни та клітини, при порушенні цих бар'єрів виникають передумови до аутоімунних захворювань);

**II. Природжені (неспецифічні) механізми резистентності** - спеціальну систему гуморальних факторів та клітин, здатних здійснювати захист від будь-якого патогену, незалежно від його властивостей;

**III. Набуті (адаптивні) механізми** - власне імунні реакції, що реалізуються завдяки безпосередній діяльності імунокомпетентних клітин або за рахунок синтезу ними захисних факторів - антитіл. Принциповою особливістю компонентів третього рівня є суворі специфічність - вони спрямовані виключно проти конкретного патогену [2].

Необхідність трьох рівнів захисту пояснюється, виходячи з міркувань **надійності**, - кожен з рівнів, послідовно залучаючись до боротьби з патогеном, "підстраховує" попередній. Так, при первинному надходженні мікроорганізму на слизові першими спрацьовують механічні бар'єри та фізіологічні реакції, при неспроможності яких підключаються фактори природженої резистентності. Якщо ж і такі реакції залишаються неефективними, залучаються власне імунні реакції. Таким чином, якщо первинно патоген був змушений вести боротьбу тільки на першому рівні, то в подальшому - на всіх трьох, що суттєво знижує його шанси на успіх. Окрім надійності, реалізується й принцип **економності**. Найбільш енергозатратними є імунні реакції, а найменш - перший рівень захисту: спочатку залучаються "найдешевші" механізми (хоча й недостатньо специфічні), при неспроможності яких підключаються більш енергозатратні процеси. За рахунок перших двох ліній захисту кількість патогену суттєво зменшується (або попереджується швидке наростання його кількості), що в подальшому вимагає меншої кількості імунокомпетентних клітин та антитіл. Також при цьому виграється час, необхідний для залучення імунних реакцій [2].

I, нарешті, при реалізації трьох рівнів захисту досягається принцип **наступництва**: макрофаги, захоплюючи й знешкоджуючи патоген, переробляють його до імуногенних пептидів, доступних для розпізнання імунокомпетентними клітинами.

Водночас, більш традиційним є погляд, згідно з яким загальна система імунітету складається з двох ланок, спільне функціонування яких створює потужний захист: **природжений неспецифічний (природний) імунітет та набутий специфічний (адаптивний) імунітет**. Причому власне імунітетом сьогодні прийнято називати тільки ті захисні процеси, що реалізуються за безпосередньої участі імунокомпетентних клітин (набутий імунітет). Набутий імунітет організований навколо двох класів спеціалізованих клітин - **T-**

**лімфоцитів і В-лімфоцитів.** Кожний лімфоцит містить тільки один вид унікального рецептора до антигену. Репертуар антигенних рецепторів на всіх лімфоцитах надзвичайно різноманітний. Обсяг та різноманітність такого репертуару збільшує ймовірність зустрічі лімфоцита з тим антигеном, який може специфічно зв'язатися з його рецептором, запускаючи активацію та проліферацію цієї клітини. Клональна експансія лімфоцитів, здатних специфічно реагувати на антиген, є необхідною для ефективної імунної відповіді. Однак, для продукції достатньої кількості клітин клону та їх належного диференціювання до ефекторної форми, потрібно від 3-х до 5-ти діб, що дає достатній час патогенним мікробам для смертельного пошкодження організму. У зв'язку з цим існують доімунні механізми захисту (**природжені механізми резистентності**) [1-5].

Ефекторні механізми природженого імунітету (механізми знешкодження патогену), які включають *апоптоз, лізис і фагоцитоз*, активуються негайно, пригнічуючи розмноження інфекційного агенту до моменту залучення лімфоцитів. Це і є **головною функцією природжених факторів захисту.**

**2.2. Відмінності у розпізнаванні антигенів факторами природженого і набутого імунітету.** Головна різниця між компонентами природженої резистентності та імунними клітинами полягає у рецепторах, які використовуються для розпізнавання патогену. Рецептори Т- і В-лімфоцитів генеруються соматично протягом їх розвитку у центральних імунних органах, що забезпечує кожний лімфоцит структурно унікальним рецептором. Оскільки у кінцевому вигляді такі рецептори не закодовані генетично, вони не призначені для розпізнавання якогось конкретного антигену. Скоріше за все, надзвичайно різноманітний репертуар рецепторів згенеровано випадковим чином, і лімфоцити, які містять рецептори, найбільш специфічні до певних антигенів хвороботворних мікроорганізмів, відбираються при клональній селекції після зустрічі з антигенами. Однак, рецептори імунокомпетентних клітин не можуть спадково передаватися наступному поколінню. Оскільки специфічні місця рецепторів, що здатні взаємодіяти з антигеном (**антигензв'язуючі сайти**), виникають у результаті випадкових генетичних механізмів, репертуар рецепторів такий, що вони можуть реагувати не тільки з патогенними мікроорганізмами, але, на жаль, і з нешкідливими природними та власними антигенами. В такому разі активація імунної відповіді буде шкідливою для організму, призводячи до розвитку аутоімунних і алергійних захворювань. *І саме механізми природженої резистентності визначають походження антигену та вирішують питання щодо доцільності імунної відповіді проти нього.* У порівнянні з набутим, природжене розпізнавання

патогену ґрунтується на генетично закодованих рецепторах, які розвивалися під впливом природного добору, у зв'язку з чим є специфічними до найбільш типових антигенів мікроорганізмів. Однак, проблема полягає в тому, що на велику кількість різноманітних мікробних антигенів загальна кількість рецепторів, задіяних у природжених механізмах розпізнавання, вираховується лише сотнями. Окрім того, мікроорганізми можуть видозмінюватися. Отже, геном людини є недостатньо потужною системою для забезпечення достатнього репертуару рецепторів до всіх можливих антигенів. Тому природжені механізми резистентності, ґрунтуючись на спадковому матеріалі, неспроможні розпізнати всі можливі антигени, зосереджуючись на найбільш розповсюджених типових структурах, які називають патогензв'язаними молекулярними шаблонами, а рецептори до них - рецепторами шаблонного розпізнавання. Найтипівішими патогензв'язаними молекулярними шаблонами є бактеріальні ліпополісахариди, пептидоглікани, ліпотейхоєві кислоти, манани, бактеріальна ДНК, двоспиральна РНК, глюкани. Вони продукуються тільки патогенними мікроорганізмами, але не їх хазяїнами, є життєво важливими для збудника, визначаючи його патогенність, є присутніми у всіх представників певних класів патогенних мікроорганізмів. Наприклад, всі грамнегативні бактерії містять типові ліпополісахариди, а тому відповідний рецептор шаблонного розпізнавання хазяїна здатен встановити факт присутності в організмі будь-якої грамнегативної бактерії, хоча й не може визначити її більш точну природу [1, 2].

**2.3. Рецептори шаблонного розпізнавання.** Вони містяться на тільки на **професійних антигенпрезентуючих клітинах**, до яких належать **макрофаги, дендритні клітини та В-лімфоцити**. Функціонально рецептори шаблонного розпізнавання поділяються на три класи: **секреторні, клітинні і сигнальні**. **Секреторні рецептори** функціонують в якості опсонінів, зв'язуючись з поверхневими структурами мікробів і позначаючи їх для розпізнавання системою комплементу і фагоцитами. **Опсонінами** називають біологічні "мітки", які, приєднуючись до різноманітних антигенних субстанцій, полегшують їх подальше розпізнавання і знешкодження факторами природженої резистентності. Найбільш відомий секреторний рецептор шаблонного розпізнавання - **манозо-зв'язуючий лектин**, який синтезується в печінці і циркулює у плазмі крові. Цей білок функціонує як компонент гострофазової реакції [2].

**Клітинні рецептори** шаблонного розпізнавання перебувають на поверхні фагоцитів. Якщо такі рецептори розпізнають на мікробній клітині відповідний патогензв'язаний молекулярний шаблон, відбувається захоплення носія

шаблонів фагоцитуючою клітиною з формуванням **фаголізосоми**, де здійснюється ферментативна і вільнорадикальна деструкція патогену. В такому випадку патогенні пептиди можуть бути представлені молекулою головного комплексу гістосумісності (HLA) II класу на поверхні макрофага (або іншої антигенпрезентуючої клітини) для розпізнавання специфічними рецепторами імунокомпетентних клітин. **Манозозв'язуючий лектин поверхні макрофагу** є прикладом клітинного рецептора шаблонного розпізнавання. Цей білок розпізнає поверхневі вуглеводи з високим вмістом маноз, наявність яких є характерною ознакою для бактеріальних і грибових мікроорганізмів. У подальшому він забезпечує фагоцитоз розпізнаного патогену макрофагами. Інший клітинний рецептор шаблонного розпізнавання макрофагів - так званий **фагоцитарний рецептор до ліпополісахаридів (rLPS)** [2].

**Сигнальні рецептори** шаблонного розпізнавання при взаємодії з мікробними шаблонами активують внутрішньоклітинні молекулярні каскади, які стимулюють експресію генів імунної відповіді, що кодуєть структуру прозапальних субстанцій. Зокрема, до цього класу належать так звані **toll-like рецептори (TLR)**. Сімейство Toll -рецепторів відіграє важливу роль у захисті організму від інфекції на різних етапах еволюції живої матерії. У людини ідентифіковано 12 TLR, кожен з яких розпізнає певний бактерійний патерн або їх групу. Так, TLR2 розпізнає білки теплового шоку і пептидоглікан клітинної стінки грам-позитивних бактерій, TLR4 – ліпополісахариди грамнегативних бактерій, TLR9 - послідовності ДНК мікроорганізмів. TLR9 – єдиний із сімейства TLR, який розміщений внутрішньоклітинно. Вважається, що кожен мікроорганізм (бактерія чи вірус) можуть бути лігандами до одного чи кількох TLR. При стимуляції TLR активована імунокомпетентна клітина починає продукувати фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ). Рецептори до TNF- $\alpha$  експресовані на всіх клітинах організму, їх помірною стимуляцією викликає активацію кіназ і розвиток запалення в тканинах, а сильна стимуляція – активацію капсаз і апоптоз клітин [2].

#### **Функції TLR:**

- Реалізують можливість відрізнити патогенну і непатогенну мікрофлору, забезпечують розвиток запалення на патоген і толерантність на непатогенну мікрофлору.
- Активують транскрипційну активацію низки генів, які індукують імунну й запальну відповідь.
- Контролюють індукцію специфічної імунної відповіді за рахунок посилення інтенсивності дозрівання дендритних клітин [1].

**Резюме.** Випадкова генерація різноманітного репертуару рецепторів антигенного розпізнавання дозволяє імунній системі розпізнавати і специфічно реагувати практично на будь-який антиген. Проте ціна такої різноманітності - нездатність відрізнити чужорідні антигени від власних. У той же час система природженої резистентності продукує обмежену кількість рецепторів, які є специфічними для стабільних мікробних структур. Розпізнавання цих структур факторами природженого захисту сприяє розвитку запалення із залученням антигенспецифічних лімфоцитів до імунної відповіді.

### **3. БУДОВА І ФУНКЦІЇ ФАКТОРІВ ПРИРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ**

До компонентів системи природженого імунітету належать клітинні і гуморальні фактори, вказані в таблиці 1.

#### **3.1. Гуморальні фактори природженого імунітету**

Гуморальні фактори системи природженої резистентності є групою білків і поліпептидів, які секретуються різними клітинами організму. Вони можуть бути умовно поділені на: крупномолекулярні білки, що мають ферментативну активність (лізоцим, компоненти комплементу), речовини, які зв'язують необхідні для бактерій нутрієнти - так звані антинутрієнти (лактоферин, трансферин, церулоплазмін), сполуки, спрямовані проти певних складових мікробів або їх продуктів (колектини [манозозв'язуючий протеїн], пентраксини [С-реактивний білок], сироваткові попередники амілоїду й інші), а також порівняно дрібномолекулярні поліпептиди (менше 100 амінокислотних залишків), до яких належать дефензини (пептиди-антибіотики).

**Таблиця 1. Гуморальні і клітинні фактори природженого імунітету**

<b>Гуморальні фактори:</b>	<b>Клітинні фактори:</b>
лізоцим	нейтрофіли
комплемент	моноцити
доімунні цитокіни (ІФН $\alpha/\beta$ , ФНП-а, ІЛ-1 $\beta$ , ГМ-КСФ та інші)	макрофаги
калікреїн-кінінова система;	природні кілери
фактор Хагемана	дендритні клітини
природні антитіла	еозинофіли
гострофазові білки	базофіли крові
пептиди-антибіотики	опасисті клітини
ейкозаноїди	тромбоцити
тромбоцитаактивуєчий фактор	еритроцити

Нижче наведено дані щодо основних гуморальних факторів системи природженої резистентності [2].

### 3.1.1. Лізоцим (муреїназа)

Лізоцим - фермент, який синтезується і секретується нейтрофілами, моноцитами і макрофагами. Він міститься у всіх біологічних рідинах організму (слині, сльозах, лікворі, сироватці крові) і обумовлює їх бактерицидні властивості. Лізоцим розщеплює муреїн, що входить до складу клітинної стінки бактерій. Це і призводить до лізису мікроорганізмів.

### 3.1.2. Комплемент

**Комплемент** - система, яка складається з білків комплементу, мембранних рецепторів до комплементу, плазмових і мембранних регуляторів активності комплементу. **Білки комплементу** включають 9 різних компонентів. Комплемент функціонує як мультиферментний каскад, в якому продукт однієї реакції є ферментом для наступної. При цьому відбувається нарощування літичного потенціалу - первинно слабкий стимул призводить до потужного кінцевого протимікробного ефекту. Основними джерелами синтезу компонентів комплементу є гепатоцити і макрофаги. Крім цього, компоненти комплементу виробляються в селезінці, кишківнику і кістковому мозку, а також лімфоєпітеліальними клітинами осередка запалення [1, 2, 3].

Існують два шляхи активації комплементу: **класичний** та **альтернативний**. **Класичний шлях** активації комплементу пов'язаний з утворенням імунного комплексу (антиген-антитіло), для чого потрібно 5-6 діб. Починається він з першого компоненту комплементу (C1), який взаємодіє своїм Fc-рецептором з антитілами імунного комплексу, перехресно зв'язуючи декілька їх Fc-фрагментів. Тому зручнішим для активації комплементу є IgM, що містить одразу п'ять Fc-ділянок. C1-компонент складається з трьох субкомпонентів (q, r, s). Комплекс C1qrs активує компонент C4, від якого відщеплюється фрагмент C4a. При цьому фрагмент C4b фіксується на мембрані клітини-мішені або на антитілі, після чого приєднує фрагмент C2a (C2b вивільняється і надходить до плазми крові). Комплекс C4b-C2a є ферментом **C3-конвертазою**, що розщеплює C3-компонент на фрагменти C3a і C3b. Рецептори до фрагментів C3 містяться на багатьох клітинах, тому цей компонент є найбільш активним у системі. Саме на цьому компоненті об'єднуються класичний та альтернативний шляхи активації комплементу. Після розщеплення третього компонента комплементу (C3) під дією C3-конвертази, утворюється **конвертаза 5 компоненту** (C4b-C2a-C3b), яка зв'язує C5 і розщеплює його на фрагменти C5a і C5b. При цьому C5a надходить до плазми, C5b бере участь у подальшій активації каскаду. Наступні компоненти

при активації не розщеплюються. В подальшому послідовно активуються компоненти C6-C9, що утворюють **мембранатакуючий комплекс**. При цьому C8 заглиблюється в фосфоліпідний бішар цитолемі клітини-мішені і формує у ній патологічний отвір, а декілька компонентів C9 полімеризуються, утворюючи стінки патологічної пори. Це перешкоджає закриттю сформованого отвору. Оскільки внутрішньоклітинне середовище має високу осмолярність, позаклітинна вода інтенсивно надходить через утворені пори до цитоплазми, що призводить до прогресуючого зростання внутрішньоклітинного тиску. При цьому настає момент, коли відбувається критичне напруження мембрани клітини і її руйнування - осмотичний лізис (рунування пухлинних або вірусінфікованих клітин). Бактерії містять ригідну клітинну стінку, тому гинуть також внаслідок втрати есенціальних метаболітів через патологічні пори [2].

**Альтернативний шлях** розпочинається з C3-компонента, а в подальшому розгортається так само, як і класичний. В ролі ініціатора виступають **ліпополісахариди** клітинної стінки бактерій або **зимозан** поверхневих структур грибів, з якими взаємодіє C3b-фрагмент третього компонента (продукт спонтанного гідролізу компонента C3, який завжди міститься у плазмі крові). В подальшому C3b-фрагмент приєднує так званий B-фактор, який змінює конформацію і стає чутливим до дії сироваткового ферменту - D-фактора - і гідролізується ним з вивільненням Bb-фрагменту. Комплекс LPS-C3b-Bb нестійкий, а тому потребує стабілізації за рахунок приєднання **пропердину** (фактору P). Комплекс P-C3b-Bb є **конвертазою C3-компоненту** альтернативного шляху активації комплементу. Фактори B, D і пропердин - належать до так званої **пропердинової системи**, яка необхідна для реалізації альтернативного шляху. Цитолітична активність при цьому визначається властивостями оболонки мікроорганізму. Оскільки в даному випадку не потрібне формування імунних комплексів, альтернативний шлях реалізується одразу ж після надходження антигену.

Окремо виділяють **лектиновий шлях** активації комплементу, який здійснюється за рахунок **лектинів** - білків, що здатні зв'язувати вуглеводи клітинних стінок бактерій.

Поряд з компонентами комплементу в плазмі крові циркулюють білки, які обмежують активацію системи комплементу під час знешкодження патогену. Один з найважливіших - інгібітор першого компонента (**C1-інгібітор**), дефіцит якого обумовлює підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. **Фактор Н** інактивує C3b, опосередковуючи подальше його розщеплення на фрагменти C3c і C3d, а **фактор І** руйнує C3b і C4b. Отже, ці фактори нейтралізують C3b, що необхідно для коректної роботи



альтернативного шляху. Справа в тому, що надлишок цього фрагменту здатен викликати необгрунтовану гіперактивацію комплементу, яка супроводжується самопошкодженням. Уже зазначалося, що ініціація каскаду відбувається за рахунок СЗЬ, що утворюється при спонтанному гідролізі компоненту СЗ. Спонтанний гідроліз завжди має обмежений характер, що унеможливорює гіперактивацію. Проте під впливом СЗ-конвертази СЗв утворюється у кількості, достатній для ініціації нового каскаду, при розгортанні якого вивільниться додаткова порція СЗв. *За рахунок цього позитивного зворотного зв'язку комплемент нарощує літичний потенціал в умовах незмінної кількості патогену. Проте у разі недостатнього контролю цілком можлива необгрунтована гіперактивація альтернативного шляху і пошкодження власних тканин.* До того ж потенціювати альтернативний механізм може і СЗв вивільнений при реалізації класичного шляху у разі його паралельного розгортання. Тому адекватна інактивація СЗв необхідна для коректної роботи всієї системи [2].

Розрізняють 4 типи рецепторів до компонентів комплементу (*complement receptor*, CR). **Рецептор першого типу (CR<sub>I</sub>)** міститься на поверхні антигенпрезентуючих клітин та еритроцитів. Він опосередковує захоплення патогену, до якого приєднані опсоніни СЗв або С4в. Зв'язування еритроцитами імунних комплексів сприяє їх транспорту до печінки і селезінки, де перебувають макрофаги.

**Рецептор другого типу (CR<sub>II</sub>)** міститься на В-лімфоцитах і фолікулярних дендритних клітинах. Він бере участь у фіксації імунних комплексів наведеними клітинами в зародкових центрах фолікулів лімфатичних вузлів, обумовлюючи формування В-клітин пам'яті. **CR<sub>III</sub> і CR<sub>IV</sub>** за своєю природою належать до адгезійних молекул і є специфічними до фрагментів іСЗв (інактивованого) та СЗд. Містяться вони здебільшого *на фагоцитах* і виконують подвійну функцію. По-перше, сприяють міграції фагоцитів до осередку запалення, оскільки здатні взаємодіяти з адгезійними мембранними молекулами ICAM-1 і ICAM-2, експресія яких є одним з орієнтирів для спрямованого переміщення клітин. По-друге, фагоцити після прибуття до осередку саме завдяки CR<sub>III</sub> і CR<sub>IV</sub> розпізнають компоненти комплементу, сприяючи фагоцитозу міченого опсонінами патогену. *Оскільки комплемент здійснює достатньо неспецифічне розпізнавання, а мембранні структури власних клітин зазнають динамічних змін, існує потенційна загроза комплемент-опосередкованої аутоагресії.* Для її уникнення в мембрани власних клітин вбудовано захисні білки, що інактивують каскад комплементу. Йдеться про **фактор, який прискорює розпад** (англ. – *decay-accelerating*

*factor*, DAF), що міститься на формених елементах крові, епітеліоцитах і клітинах ендотелію. До мембранних захисних молекул також належить **мембранний кофакторний протеїн** (англ. *membrane cofactor protein*, MCP), який є кофактором у протеолізі C3b і C4b [2].

При активації каскаду комплементу до плазми вивільняється низка фрагментів окремих компонентів. Вони сприяють розвитку запалення у місці знешкодження патогену. Так, **C3a, C4a і C5a (анафілотоксини)** негайно викликають дегрануляцію опасистих клітин і вивільнення гістаміну, з чим пов'язаний розвиток гіперемії, локальної гіпертермії і набряку тканини в місці перебування патогену.

**C5a (хемоатрактант)** сприяє надходженню нейтрофілів до вогнища і розвитку його клітинної інфільтрації. Фрагменти **C3b і C4b** виконують функцію опсонінів, полегшуючи розпізнавання та захоплення патогенів фагоцитами. За рахунок всього цього формується серозний або гнійний ексудат. Вивільнений фрагмент C2b активує калікреїн-кінінову систему, що сприяє посиленню вазодилатації в осередку, обумовлює появу больових відчуттів, а також викликає активацію фактора Хагемана (XII чинника зсідання крові), який сприяє розвитку стану гіперкоагуляції у вогнищі запалення [2].

#### **Біологічні ефекти системи комплементу:**

1. Забезпечення цитолізу об'єктів і бактерицидних властивостей плазми; з цієї точки зору комплемент доповнює (лат. *complementare* — доповнювати) дію лізоциму.

2. Утворення анафілотоксинів (C3a, C4a та C5a), які індукують вивільнення гістаміну й інших біологічно активних речовин із опасистих клітин і базофілів крові, обумовлюючи вазодилатацію, плазморагію, скорочення гладенької мускулатури бронхів.

3. Реалізація хемотаксичного впливу на нейтрофіли, еозинофіли і моноцити.

4. Забезпечення адгезії, опсонізації і фагоцитозу.

5. Забезпечення резистентності до вірусів (фрагменти C1 - C9 здатні лізувати вірус; C3b фрагмент є опсоніном; певні компоненти комплементу блокують penetрацію вірусу у клітину).

6. Участь у знешкодженні імунних комплексів, які руйнуються як самим комплементом, так і макрофагами селезінки і печінки, що містять рецептори до C1q компонента комплементу (звідси - можливість гепато- і спленомегалії при запаленні).

7. Попередження розвитку аутоагресії при запаленні: за рахунок руйнування циркулюючих імунних комплексів усувається можливість розвитку імунокомплексної патології (гломерулонефриту, васкулітів).

8. Активація калікреїн-кінінової системи і системи зсідання крові [1-5].

### 3.1.3. Калікреїн-кінінова система.

При проникненні чужорідних частинок (деревини, шматочків скла, кварцу і т.д.) до зовнішніх покривів організму відбувається мікропошкодження капілярів, і кров отримує тимчасовий доступ до патогенного об'єкта. Оскільки чужорідна частинка зазвичай негативно заряджена, на ній адсорбується позитивно заряджений **фактор Хагемана (ФХ)** один зі стартових компонентів системи зсідання крові. Відомо, що ще у плазмі крові ФХ спонтанно дисоціює з утворенням невеликої кількості фрагментів ФХа і ФХб. Саме ФХа, будучи позитивно зарядженою молекулою, фіксується на поверхні чужорідних частинок. Даний фрагмент має протеолітичну активність, субстратом якої є сам ФХ, а також плазматичний білок **прекалікреїн**. Прекалікреїн під дією ФХа перетворюється на протеазу **калікреїн**. Утворений калікреїн різко посилює вивільнення ФХа з ФХ і одночасно діє на новий субстрат - високомолекулярний **кініноген**, від якого відщеплює короткий пептид, що отримав назву **брадикініну**. Саме брадикінін і є ефекторною ланкою калікреїн-кінінової системи. Він здатен викликати локальну вазодилатацію і підвищення судинної проникності у вогнищі запалення. Крім того, брадикінін сприяє вивільненню нейромедіатору **субстанції Р**, яка обумовлює появу больових відчуттів. Завдяки ефекту брадикініну плазмові фактори (наприклад, лізоцим, комплемент, фагоцити) надходять до осередку, формуючи гнійний ексудат мікроабсцеса. Вони руйнують мікроорганізми, якими було контаміноване чужорідне тіло, а також намагаються знищити саму частинку. Оскільки найчастіше це неможливо, у мікроабсцесі накопичується надмірна кількість ексудату і він проривається назовні. При цьому чужорідне тіло видаляється з організму. Роль фактора Хагемана також полягає у відмежуванні осередку запалення за рахунок активації системи зсідання крові. Подібно до комплементу, описана система здатна до самопосилення. Це забезпечується за рахунок формування позитивних зворотних зв'язків. Так, фіксований на об'єкті ФХа викликає додаткове утворення ФХа з ФХ. Крім того, активований калікреїн також забезпечує розпад ФХ, при якому вивільняється ФХа, здатний додатково фіксуватися на мішені і повторно активувати каскад на той самий патоген. Надмірна активація системи попереджується за рахунок посиленої продукції **інгібіторів протеаз**, значна частина яких є гострофазовими білками. Оскільки більшість інфекційних агентів - негативно заряджені об'єкти, до них

можливе приєднання фактора Хагемана, що ініціює наступне розгортання всього каскаду калікреїн-кінінової системи. Крім описаного механізму, кініноподібні молекули можуть залучатися до процесів антимікробного захисту при активації комплементу за класичним шляхом. Як відомо, для цього необхідні специфічні антитіла. Отже, імунна система здатна повторно активувати калікреїн-кінінову систему, забезпечуючи її специфічним механізмом розпізнавання мікроорганізмів [2].

#### 3.1.4. Гострофазові білки

**Гострофазові білки** - це неоднорідна група білкових субстанцій, що інтенсивно синтезуються при розвитку гострої фази запалення за принципом **індуцибельної системи генної регуляції**. Майже всі вони виробляються гепатоцитами під впливом доїмунних цитокінів, що продукуються макрофагами при розпізнаванні патогену (ІЛ-6, а також ІЛ-1 (3 і ФНП-а). Виділяють прозапальні білки (С-реактивний білок (СРБ), сироватковий білок амілоїду А), протизапальні (церулоплазмін, антитрипсин- $\alpha_1$ , антихімотрипсин), транспортні (гаптоглобін, церулоплазмін), обмежувачі запалення (фібриноген, система згортання крові). СРБ присутній в крові при бактеріальній інфекції, але не визначається при вірусній. Виступає як опсонін. Сироватковий білок амілоїду зв'язаний з ліпопротеїнами високої щільності. Його рівень різко зростає на другу добу запалення. Йому відведена роль "штукатур" некротизованих тканин [1-5].

Усі гострофазові білки умовно розподілені на три групи (**А**, **Б** і **В**). До **групи А** належать церулоплазмін та С3-компонент комплементу. При розвитку запалення їх вміст у плазмі підвищується на 25-50 %. **Групу Б** складають  $\alpha$ -антитрипсин, антихімотрипсин,  $\beta_2$ -макроглобулін, гаптоглобін, фібриноген. У гострій фазі запалення їх рівень зростає у 2-3 рази. І, нарешті, до **В-групи** відносять С-реактивний білок, манозозв'язуючий лектин, сироватковий білок амілоїду А й інтерлейкін 1 $\beta$ . Їх вміст при розвитку запалення зростає більше ніж у 1000 разів. Такі різномірні білки об'єднані в єдину групу виходячи з практичних міркувань - оскільки їх вміст у плазмі крові при розвитку запалення різко зростає, вони використовуються на практиці як лабораторні маркери запального процесу. Гострофазові білки суттєво різняться за виконуваною функцією. Так, **церулоплазмін** відноситься до так званих "антинутрієнтів" - ефективно зв'язує мідь, позбавляючи мікроорганізми цього важливого мікроелемента. **Сироватковий амілоїд А** використовується для швидкого заповнення дефектів, утворених внаслідок некротичних процесів при запаленні. Деякі з гострофазових білків є **інгібіторами протеаз** (наприклад,  $\alpha$ -антитрипсин,  $\alpha$ -антихімотрипсин і  $\beta_2$ -макроглобулін). Саме ці агенти

інактивують лізосомальні ферменти, вивільнені зі зруйнованих клітин, нейтралізують протеолітичні ензими, секретовані фагоцитами, а також забезпечують коректний ступінь активації калікреїн-кінінової системи і системи зсідання крові. **Гаптоглобін** здійснює зв'язування гемоглобіну, зменшуючи його патологічні втрати в умовах запалення, а **фібриноген** при ексудації в периваскулярний простір утворює фібринові згустки, які перешкоджають швидкому розповсюдженню запального процесу. Таким чином, *перераховані гострофазові білки виконують протективну роль, максимально обмежуючи самопошкодження при запаленні, забезпечуючи найбільш прицільне, а значить, і економне використання інших факторів природженого імунітету* [2].

Разом з тим існують білки гострої фази, задіяні у реалізації ефекторних механізмів природженого імунітету. Найбільш вивченими з них є **C-реактивний білок (СРБ)** та **манозозв'язуючий протеїн (МЗП)**. Обидва фактори мають принаймні дві властивості, що визначають їх протимікробну активність, - здатність до опсонізації та активації комплементу. Так, C-реактивний протеїн є своєрідним прототипом антитіла і має високу тропність до фосфорилхоліну та подібних молекул, що широко представлені серед поверхневих структур мікроорганізмів. Такі молекули містяться і на власних клітинах організму, але їх надійно екрановано від розпізнавання. Зв'язавшись з наведеною молекулою, C-реактивний білок може виступати в якості опсоніну, полегшуючи розпізнавання інфекційного агенту фагоцитами, або активувати систему комплементу за класичним шляхом. Справа в тому, що даний фактор здатний зв'язувати C1q компонент комплементу з наступним залученням всього каскаду і формуванням мембранатакуючих комплексів. Відомо, що вміст СРБ різко зростає при аутоімунній патології (зокрема, системних захворюваннях сполучної тканини). Побутує хибна думка, що СРБ сприяє аутоімунній агресії, хоча насправді він покликаний обмежувати її. Встановлено, що C-реактивний білок здійснює опсонізацію і обумовлює подальше руйнування екстраклітинної ДНК і клітинного детриту, які можуть стати причиною аутоімунної атаки ("*scavenger function*"). Окрім того, СРБ здійснює екранування найбільш поширених аутоантигенних детермінант сполучної тканини (фібронектин, ламінін, полікатионні поверхні колагену, ліппротеїни низької і дуже низької густини). Зв'язуючись з наведеними лігандами, СРБ виконує роль своєрідного "пластиру", який прикриває аутоантигени від розпізнавання і презентації, або забезпечує їх подальше руйнування, що призводить до втрати антигенних властивостей [2].

**Манозозв'язуючий протеїн** є лектином і взаємодіє із залишками манози на поверхні клітинних стінок бактерій, опсонізуючи їх для фагоцитозу моноцитами. Макрофаги, які є більш зрілими клітинами, мають власний манозозв'язуючий рецептор на зовнішній плазматичній мембрані. МЗП працює разом з лектин-асоційованими протеазами. *Приєднання цього фактору до мікробних лігандів активує протеази, які розщеплюють C2 та C4 компоненти комплексу. Продукти розщеплення (C2a та C4b) формують фермент C3-конвертазу, яка ініціює подальший молекулярний каскад комплексу одразу ж після надходження інфекційного агента до організму [2].*

**3.1.5. Природні антитіла** синтезуються постійно, навіть за відсутності антигенної стимуляції (апріорно) В1-лімфоцитами. За рахунок діяльності цих клітин створюється пул імуноглобулінів, що містить антитіла практично до будь-якого типового антигену патогенних мікроорганізмів ще до моменту антигенної стимуляції. Такі антитіла належать до IgM і є поліреактивними, у зв'язку з чим мають низьку спорідненість до антигенів. їх функція полягає у негайному зв'язуванні певної кількості патогенів у той час, коли ще немає синтезу специфічних антитіл. При цьому природні антитіла виступають у ролі опсонінів або активують комплекс за класичним шляхом [1, 2].

**3.1.6. Інтерферони.** Існує щонайменше 14 **інтерферонів-а** (продуктів лейкоцитів), кілька різновидів **інтерферонів-β** (продуктів фібробластів) і **інтерферон-γ**, який синтезується Т-хелперами 1 типу і природними кілерами. Основне ризначення інтерферонів **α** і **β** полягає у захисті від вірусів. При вірусній інфекції уражені клітини синтезують зазначені інтерферони, які надходять до міжклітинного простору і зв'язуються з рецепторами сусідніх, не уражених вірусом клітин. Це призводить до активації генів, що відповідають за синтез специфічних білків, які інгібують транскрипцію вірусної нуклеїнової кислоти. Паралельно відбувається продукція протеїнази, що знижують трансляцію мРНК вірусу, пригнічуючи синтез білків капсиду. Також інтерферони **α** і **β** активують латентну ендонуклеазу, яка призводить до деградації РНК. Отже, інтерферони діють на всіх рівнях синтезу білка - на вірусну РНК, на транскрипцію і трансляцію, мають протипухлинну й антибактерійну дію.

*Результат дії інтерферону полягає в утворенні навколо осередку ураження бар'єру із клітин, які не здатні забезпечити репродукцію вірусу. Інтерферон-γ дає активувати природні кілери, цитотоксичні Т-лімфоцити і макрофаги, які беруть безпосередню участь у руйнуванні вірусінфікованих клітин [2].*

**3.1.7. Ендогенні пептиди-антибіотики.** В людському організмі синтезуються пептиди, що мають властивості антибіотиків. Найбільш вивченими є так звані **дефензини**, які розділяються на 2 групи ( $\alpha$  і  $\beta$ ).  $\alpha$ -дефензини містяться в гранулах нейтрофілів, а  $\beta$ -дефензини синтезуються епітеліоцитами дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту. За хімічними властивостями дефензини поділяються на гідрофільні і ліпофільні. Принцип дії цих антимікробних пептидів полягає у вбудовуванні у клітинні мембрани бактерій або оболонки складних вірусів, що призводить до порушення цілісності поверхневих структур атакованих патогенів [2].

**3.1.8. Ейкозаноїди.** При запаленні у мембранах клітин вмикається фермент **фосфоліпаза А**, яка вилучає арахідонову кислоту із фосфоліпідного бішару. В подальшому з цієї неї синтезуються **ейкозаноїди - простагландини і лейкотрієни**, які виступають у ролі медіаторів запалення. У випадку залучення ферменту **циклооксигенази** (циклооксигеназний шлях) з арахідонової кислоти утворюються простагландини, а у разі активації **ліпооксигенази** (ліпооксигеназний шлях) – лейкотрієни. *При запаленні першими вивільняються лейкотрієни, а пізніше простагландини.* Біологічні ефекти ейкозаноїдів при запаленні можна звести до вазоактивної (більше виражена у простагландинів), хемотаксичної (більше притаманна лейкотрієнам) та імунорегуляторної дії. Ейкозаноїди вони викликають розширення артеріол і звуження венул, що сприяє гіперемії осередку їх вивільнення. Крім того, вони потенціюють ефекти БАР (наприклад, гістаміну), які підвищують судинну проникність. Ці сполуки виявляють хемотаксичний вплив на клітини природженої резистентності (нейтрофіли, моноцити) і тому сприяють розвитку клітинної інфільтрації вогнища. Встановлено також, що ейкозаноїди пригнічують проліферацію зрілих імунокомпетентних клітин, але стимулюють дозрівання молодих лімфоцитів. Отже, ці сполуки не пригнічують імунну відповідь, а тільки затримують залучення імунокомпетентних клітин до запалення, надаючи час факторам природженої резистентності для роботи з патогеном. Складність біологічних ефектів ейкозаноїдів полягає у тому, що їх дія змінна - вони схильні до потенціації ефектів тих медіаторів, висока концентрація яких досягнута на момент вивільнення ейкозаноїду. Зокрема, простагландин  $E_2$  зазвичай викликає дилатацію бронхів, проте у разі вивільнення на фоні дії **повільнореагуючої субстанції анафілаксії** (комплекс  $C_4, D_4, E_4$ ) суттєво посилює бронхоконстрикторний ефект останньої. До пізніх продуктів циклооксигеназного шляху належать **простациклін** ( $PGI_2$ ) та **тромбоксан  $A_2$**  ( $TrA_2$ ), які регулюють мікроциркуляцію. Простациклін синтезується ендотелієм і викликає вазодилатацію та зниження агрегаційних

властивостей тромбоцитів, покращуючи реологічні властивості крові. Тромбоксан  $A_2$  вивільняється тромбоцитами, сприяє посиленню агрегаційної здатності крові, викликає вазоспазм. При запаленні зазвичай активується синтез простагліцину, оскільки більшість БАР викликають вазодилатацію посередництвом саме цього регулятора. Проте у разі високої концентрації тромбоцитаактивуєчого фактора (ТАФ), який синтезується опасистими клітинами і гранулоцитами, рівновага у системі  $PGI_2$  -  $TrA_2$  зміщується в бік тромбоксану. **ТАФ активує нейтрофіли, розширює судини і спазмує бронхи, а також сприяє вивільненню БАР із тромбоцитів (тромбоксану  $A_2$ , серотоніну, адреналіну та інших) [2].**

### 3.2. Клітинні фактори природженого імунітету

#### 3.2.1. Будова і функції макрофага

**Система фагоцитів** представлена двома типами клітин: **макрофагами** (похідними моноцитів крові) і **мікрофагами** (нейтрофільними гранулоцитами). Клітини моноцитарно-макрофагальної системи беруть участь у запуску та регуляції механізмів імунітету та у процесах безпосереднього захисту організму від чужорідних агентів [1-5].

Основною властивістю макрофагів є здатність до **фагоцитозу** - селективного ендоцитозу та подальшої деструкції об'єктів, якщо останні містять патогензв'язані молекулярні шаблони або приєднані опсоніни. Для виявлення таких об'єктів макрофаги мають на своїй мембрані рецептори шаблонного розпізнавання (зокрема, манозозв'язуючий рецептор і рецептор до ліпополісахаридів), а також рецептори до опсонінів (зокрема, до третього компонента комплексу С3b, до Fc-фрагментів імуноглобулінів). Макрофаг містить достатньо багатий арсенал поверхневих структур. Одні з них сприяють ефективнішому розпізнаванню об'єктів для фагоцитозу (**рецептори до Fc-фрагментів антитіл і С3b-компонента комплексу**), інші – необхідні для здійснення антигенної презентації (**молекули HLA II класу**), а треті забезпечують адгезійні властивості клітини (**CD11b і CD11c**) та її чутливість до регуляторних впливів (**рецептори до цитокінів**). Фагоцитований макрофагом об'єкт зазнає подальшого розщеплення (**процесингу**) за рахунок факторів агресії, що накопичуються у фаголізосомі клітини. Однак зазначені ферменти не можуть розщеплювати цілісні об'єкти, наприклад, бактеріальну клітину, а здатні працювати тільки з їх фрагментами. Тому, для ферментативного розщеплення патоген має зазнати попередньої деструкції, яка досягається за рахунок залучення **активних метаболітів кисню**, а також **бактерицидних речовин, лізоциму та лактоферину**. Відмічено, що при фагоцитозі об'єкта



різко збільшується утворення стартового активного метаболіту кисню - **супероксид-аніона**. У подальшому відбувається так звана дисмутація супероксид-аніона з утворенням **перекису водню** ( $H_2O_2$ ). При взаємодії певної частини молекул новоствореного перекису водню з вільними супероксид-аніонами утворюються ще два метаболіти - **гідроксильний радикал (ОН)** та **синглетний кисень**. Утворення вільних радикалів супроводжується окисленням хімічних зв'язків з формуванням нових вільних радикалів, які залучаються до хімічних реакцій. При цьому кількість активних молекул кисню зростає у геометричній прогресії, тому макрофаг має й **антиоксидантну систему**, що знешкоджує надлишок вільних радикалів. Так, **супероксиддисмутаза** здатна перетворювати супероксид-аніон до молекули води та кисню, фермент **каталаза** розщеплює перекис водню. В подальшому до процесів руйнування захопленого патогену залучаються гідролітичні ферменти, які розщеплюють вуглеводи. Поки відбувається руйнування захопленого об'єкту, на мембрані макрофага суттєво зростає кількість рецепторів шаблонного розпізнавання і рецепторів до опсонінів, що дозволяє продовжувати здійснення фагоцитозу; а також підвищується експресія молекул головного комплексу гістосумісності II класу, які залучаються до процесу презентації антигену імунокомпетентним клітинам. Активованій макрофаг синтезує комплект так званих доімуних цитокінів (**інтерлейкіну 1 $\beta$**  (ІЛ-1 $\beta$ ), **інтерлейкіну 6** (ІЛ-6) і **фактору некрозу пухлини  $\alpha$**  (ФНП- $\alpha$ )), які залучають до роботи інші фагоцити і активують імунокомпетентні клітини, готуючи їх до розпізнавання антигену. Імуногенні пептиди патогену надходять у комплексі з молекулами НІА II класу на поверхню клітини для активації Т-хелперів. Окрім цього, на своїй мембрані макрофаги експресують рецептори, які забезпечують процеси адгезії (CD11c і CD 11b), сприйняття регуляторних впливів (рецептори до цитокінів), а також участь у міжклітинній взаємодії. Відома роль макрофагів у **асептичному запаленні** в осередках неінфекційного некрозу клітин (наприклад, ішемічного). Завдяки експресії **рецепторів до сміття** (*scavenger receptor*) ці клітини фагоцитують і знешкоджують елементи тканинного детриту. Встановлено, що саме макрофаги здійснюють захоплення і знешкодження **сторонніх частинок** (пилу, частинок металу тощо), які з різних причин потрапили до організму. Проблема розпізнавання таких об'єктів полягає у тому, що вони абсолютно позбавлені молекулярних шаблонів і не фіксують опсонінів. Тому макрофаги розпочинають синтез компонентів міжклітинного матриксу (фібронектину, протеогліканів та інших), якими вкривають частинку. За рахунок цього створюються такі поверхневі структури, які здатні забезпечити належне розпізнавання і фагоцитоз [2].

Важлива роль макрофагів у **перебудові метаболізму** при запаленні. Так, ФНП-а, продукований ними, активує ліпопротеїніпазу, яка викликає мобілізацію ліпідів із депо і при тривалому запаленні обумовлює схуднення. Той самий цитокін пригнічує синтез гепатоцитами альбумінів і посилює продукцію гострофазових білків глобулінової фракції. Збільшення їх продукції поряд із інтенсивним синтезом антитіл (імуноглобулінів) викликає зниження альбуміново-глобулінового коефіцієнту і підвищення показників тимолової проби.

**Отже, макрофаги і моноцити виконують наступні функції:**

1. Здійснюють фагоцитоз.
2. Забезпечують процесинг антигенів і презентацію їх імуногенних пептидів Т-хелперам.
3. Здійснюють літичну функцію, яка полягає у здатності макрофагів пошкоджувати різні клітини-мішені у клітинно-опосередкованих реакціях імунітету (реакції антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності).
4. Виконують секреторну функцію, яка полягає у виробленні ферментів (нейтральних протеаз і кислих гідролаз), компонентів комплементу, інгібіторів ферментів, компонентів міжклітинного матриксу, біологічно активних ліпідів (простагландинів, лейкотрієнів), ендогенних пірогенів, а також доімуних цитокінів - ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і ФНП-а.
5. Змінюють метаболізм організму при запаленні.
6. Беруть участь у асептичному запаленні і знешкодженні сторонніх частинок [2].

### **3.2.2. Лейкоцити і їх роль у неспецифічному захисті.**

**Нейтрофільним гранулоцитам** притаманні функції хемотаксису, фагоцитозу і секреції. На відміну від інших фагоцитів (макрофагів), нейтрофіли не виконують антигенпрезентуючої функції, у зв'язку з чим вони використовуються тільки як клітини-ефектори. Саме нейтрофіли першими надходять до осередку запалення. Це пов'язано з підвищеною чутливістю до **хемоатрактантів** - речовин, що опосередковують цілеспрямоване надходження клітин до вогнища запалення. Крім того, ці клітини постійно перебувають у пристінковому шарі плазми, будучи готовими в будь-який момент залишити судину і попрямувати до осередку перебування патогену. Нейтрофіли здатні до фагоцитозу, але виконують його менш ефективно, ніж макрофаги. Більш типовою реакцією нейтрофілу на патоген є вивільнення цитоплазматичних гранул, де зосереджені агресивні молекули клітини (**реакція дегрануляції**). Нейтрофіли містять 2 основних типи гранул (**первинні і вторинні**). В

первинних гранулах містяться **кислі гідролази** (фукозидаза, нуклеотидаза, галактозидаза, манозидаза та інші), **нейтральні протеїнази** (катепсин G, еластаза, колагеназа), а також **катіонні білки, мієлопероксидаза, лізоцим і мукополісахариди**. У вторинних гранулах містяться тільки активні за нейтральних і лужних значень рН агенти (**лужна фосфатаза, лактоферин, лізоцим і білок, що зв'язує вітамін В12**). Крім того, нейтрофіли є активними продуцентами вільних радикалів, які забезпечують максимальний пошкоджуючий вплив. **Тактика нейтрофілу** полягає у вивільненні у навколишню тканинну рідину вільних радикалів та вмісту вторинних гранул, ферменти яких активні на початкових етапах запалення, поки в осередку не розвинувся виражений ацидоз. Пізніше нейтрофіл вивільняє первинні гранули, кислі гідролази яких активно функціонують при низьких значеннях рН. Природно, що в результаті описаних процесів руйнується не тільки патоген, а пошкоджуються і власні тканини, що викликає формування тканинного детриту - гнійного ексудату [2].

**Опасисті клітини** (тканинні базофіли). Ці клітини є ефекторною ланкою atopічних реакцій, однак їх залучення відбувається за умови будь-якої імунної реакції. Опасисті клітини отримали свою назву у зв'язку з наявністю великої кількості гранул, в яких містяться **гістамін, гепарин, ферменти** (триптази, хімази, карбоксипептидаза А) і **хемотаксичні фактори**. Гепарин поряд з антикоагуляційною чинить виразну імуномодулюючу дію. Основні біологічні ефекти гістаміну полягають у підвищенні проникності стінок судин та вазодилатації в осередку його вивільнення. Це сприяє плазморагії і набряку тканини, а також полегшує діapedез фагоцитів і їх надходження до осередку запалення [1-5].

Поверхня опасистої клітини густо вкрита високоафінними рецепторами до Fc-фрагментів IgE. У разі первинного надходження певного антигену до організму відбувається синтез специфічних IgE (сенсibilізація до антигену), які зв'язують відповідні рецептори опасистих клітин константними ділянками, а антигензв'язуючі сайти орієнтуються назовні. Зв'язані антитіла починають виконувати функцію рецепторів антигенного розпізнавання опасистих клітин. Отже, ці клітини не синтезують власних антигенрозпізнавальних рецепторів, а "наймають" секреторні рецептори В-лімфоцитів. При повторному надходженні антигену відбувається його зв'язування з IgE, що ініціює дегрануляцію опасистих клітин і вивільнення (лібералізацію) гістаміну й інших біологічно активних молекул, які справляють описаний вище ефект. Базофільні гранулоцити крові також містять гранули з гістаміном і рецептори до Fc-фрагментів IgE. Відмінність між цими типами клітин полягає в їх локалізації і

термінах залучення до реакцій проти патогену. Так, опасисті клітини містяться в пухкій сполучній тканині різних органів, а базофіли циркулюють у плазмі крові. Тому базофільні гранулоцити надходять до тканин тільки при формуванні осередку запалення, і тому виконують свою функцію з певним запізненням, у порівнянні з опасистими клітинами [2].

**Функції базофільних гранулоцитів крові:** 1. Продукція, запасання і вивільнення гістаміну. 2. Зберігання значної кількості високоафінних рецепторів до IgE, що дозволяє їм залучатися до імунної відповіді. 3. Вивільнення активатора плазміногену, що бере участь в регуляції кількості фібрину [2].

**Еозинофільні гранулоцити** містять гранули, де перебуває низка біологічно активних речовин, здатних до фагоцитозу і хемотаксису. Агенти, що містяться в еозинофілах, виконують різні функції, в тому числі - протиалергійну, сприяючи розщепленню біологічно активних речовин, які виділяються у ранній фазі atopічних реакцій. Так, **гістаміназа** здійснює інактивацію гістаміну, **арилсульфатаза В** розщеплює лейкотрієни, а **фосфоліпаза D** - тромбоцитарноактивуючий фактор. Проте саме еозинофіли опосередковують прояви пізньої фази, тому їх роль у алергії неоднозначна. Також еозинофіли відіграють важливу роль у захисті від гельмінтів і найпростіших, беручи участь у реакціях **антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКОЦ)**. Антитіла при цьому відносяться до класу IgE та IgA. Механізм АЗКОЦ полягає у наступному. На мембрані еозинофіла є рецептори до Fc-фрагменту IgE. Коли Fab-фрагмент IgE приєднується до антигенної детермінанти гельмінта, до Fc-фрагмента антитіла приєднується еозинофіл, який і здійснює цитотоксичний ефект.

**Функції еозинофільних гранулоцитів:** 1. Знищення гельмінтів, токсоплазм, хламідій, лямблій, лістерій (АЗКОЦ). 2. Синтез фібринолізину. 3. Виділення речовин, які стимулюють синтез ДНК у фібробластах. 4. Продукція факторів, які пригнічують дегрануляцію базофілів крові і опасистих клітин. 5. Захоплення гранул, які містять гістамін, сорбція останнього на своїй поверхні і наступне його руйнування за рахунок гістамінази. 6. Інактивація прозапальних лейкотрієнів і тромбоцитарноактивуючого фактора. 7. Потенціювання реакцій пізньої фази atopії, що поряд з інактивацій ним впливом на БАР ранньої фази забезпечує регуляторну функцію еозинофілів при atopії [2].

**3.2.3. Дендритні клітини.** Ключовим компонентом природжених механізмів резистентності є **дендритна клітина**. Здатність дендритних клітин до захоплення і знешкодження патогену значно нижча у порівнянні з їх **антигенпрезентуючою активністю**, оскільки процеси антигенної презентації

здійснюються цими клітинами на декілька порядків ефективніше, ніж іншими антигенпрезентуючими клітинами. Тому дендритні клітини призначені не стільки для безпосередньої елімінації патогену, скільки для ініціації та регуляції Т- та В-клітинної імунної відповіді, спрямованої проти цього патогену. Для здійснення такої функції дендритні клітини мають унікальну здатність активувати так звані "**наївні**" **Т-лімфоцити** (такі, що не зустрічалися з антигеном). Окрім того, слід звернути увагу на органну приуроченість дендритних клітин. Так, дендритні клітини шкіри (**клітини Лангерганса**) постійно захоплюють позаклітинні антигени. Коли рецептори шаблонного розпізнавання дендритних клітин взаємодіють з патогензв'язаними молекулярними шаблонами патогену, ці клітини активуються і поведуть себе як антигенпрезентуючі. Активовані клітини мігрують до найближчого дренажного лімфатичного вузла, де вони презентують антиген Т-лімфоцитам. На мембрані дендритних клітин містяться наступні рецептори шаблонного розпізнавання: рецептори до ліпополісахаридів, рецептор до манози, компоненти родини молекул, названі *toll-like*. Активація *toll-like* -рецепторів примушує дендритні клітини збільшувати експресію В7-костимуляційних молекул (відомих як CD80 і CD86), які є додатковими, але вкрай необхідними сигналами, що визначають активацію і виживання Т-лімфоцита при взаємодії його з антигенпрезентуючою клітиною. При активації дендритні клітини шкіри (або слизових оболонок) мігрують по лімфатичних судинах у напрямку лімфатичних вузлів і селезінки. Протягом цього періоду їх називають **вуалеподібними клітинами**. Дендритні клітини селезінки (**інтердигітальні клітини**) перебувають у **Т-залежній зоні** органу (періартеріолярних муфтах). Вони розміщують свої відростки між Т-клітинами і здійснюють презентацію антигену, ініціюючи імунну відповідь. У фолікулах лімфатичних вузлів і селезінки містяться дендритні **фолікулярні клітини**, які зв'язують на своїй поверхні антигени або імунні комплекси (антиген-антитіло-комплемент), не фагоцитуючи їх. Це явище ініціює формування зародкових центрів, які є окремими ділянками в межах фолікулів селезінки та лімфатичних вузлів, де розгортаються активні **В-клітинні реакції**. В зародкових центрах відбувається проліферація активованих В<sub>2</sub>-лімфоцитів, яка супроводжується **соматичною гіпермутацією** їх рецепторів антигенного розпізнавання. В результаті формуються В-клітини з певними відмінностями у структурі антигенів'язуючого сайту, специфічного до даного антигену. Шляхом взаємодії з фіксованим на поверхні дендритної клітини антигеном відбираються В-лімфоцити з найбільш комплементарними імуноглобуліновими рецепторами до антигенних детермінант збудника. Саме таким В-лімфоцитам і буде забезпечено подальшу клональну експансію. Окрім цього, фолікулярні

дендритні клітини, тривало зберігаючи антиген, беруть участь у формуванні імунної пам'яті. **Тимічні дендритні клітини** здатні презентувати власні антигени дозріваючим Т-лімфоцитам тимусу, беручи участь у формуванні імунної толерантності шляхом негативної селекції. Також дендритні клітини можуть впливати на визначення шляху розгортання імунної реакції за рахунок синтезу цитокінів: при синтезі ІЛ-12 імунні реакції будуть розгортатися за клітинним типом, а при продукції ІЛ-4 або ІЛ-1 $\beta$  – за гуморальним [2].

**Функції дендритних клітин:** 1. Здійснення презентації імуногенних пептидів і забезпечення ініціації імунної відповіді 2. Спрямування імунної відповіді (за клітинним або гуморальним типом). 3. Підтримання функціонального зв'язку між місцем перебування патогену та імунними органами. 4. Обслуговування В-клітинних реакцій і забезпечення корекції специфіки імуноглобулінових рецепторів. 5. Участь у підтриманні імунної толерантності (як центральної, так і периферійної). 6. Участь у формуванні імунної пам'яті. 7. Забезпечення безпосереднього знищення патогену [2].

**3.2.4. Природні кілери (ПК).** Це великі гранулярні лімфоцити - низькодиференційовані нащадки стовбурової клітини крові. Розрізняють **тканинні і циркулюючі ПК**. Тканинні ПК містяться в печінці та плаценті, забезпечуючи підтримання імунної толерантності до харчових антигенів та антигенів плоду відповідно. Для цього такі клітини зв'язуються з активованими лімфоцитами й ініціюють каскад апоптозу в них. Циркулюючі ПК беруть участь у забезпеченні захисту від змінених власних клітин (старих, мутантних, інфікованих, пухлинних). Реакція, в якій бере участь природний кілер, називається **спонтанною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю (СКОЦ)**, оскільки для неї не потрібні антитіла і комплемент. Проте ці клітини містять і Fc-рецептори, а тому можуть залучатися і до реакцій **антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності**. Механізм СКОЦ полягає у наступному. За допомогою **кілінгактивуєчого рецептора** природні кілери взаємодіють з олігоцукрами гангліозидів і глікозаміногліканів поверхневих структур клітин-мішеней. Оскільки такі молекули є "всюдисущими", природні кілери потенційно можуть проявляти агресію до багатьох власних клітин. Активації природного кілера перешкоджає **кілінгінгібуючий рецептор**, що розпізнає молекули HLA I класу. При відсутності їх експресії або "чужій" структурі молекул гістосумісності запускається кілінговий ефект. Наведені дані свідчать про те, що ПК активуються при порушенні балансу між тригерними й інгібуючими рецепторами. Перші реагують не тільки на мікробні продукти, але й на структури активно проліферуючих власних клітин, другі - на HLA-антигени

(мітки "свого"). Таке поєднання неспецифічних тригерних і специфічних інгібуючих рецепторів дозволяє ПК реагувати на широке коло мішеней - від мікробів і алогенних клітин до власних змінених або надмірно активних клітин. На мембрані природних кілерів є рецептори до інтерферону- $\gamma$ , ІЛ-2 та ІЛ-12, а також диференційні антигени CD16 і CD56, за якими лабораторно виявляють ці клітини [1, 2].

**3.2.5. Тромбоцити** мають виражені цитотоксичні властивості. Встановлено, що тромбоцити містять Fc-рецептори і рецептори до C1q компонента комплементу, у зв'язку з чим їх активація можлива під впливом імунних комплексів, які містять, як відомо, і Fc-фрагменти антитіл, і C1q компонент комплементу. При активації тромбоцити вивільняють біологічно активні речовини (серотонін, адреналін,  $\text{TrA}_2$ ), а також продукують вільні радикали, катепсини і кислі гідролази. Перші субстанції сприяють розвитку реакції запалення, а другі - чинять безпосередній пошкоджуючий ефект на патоген. Чітко доведена *цитотоксичність тромбоцитів при генералізованих протозойних інфекціях і гельмінтозах із внутрішньо судинним перебуванням патогену* (наприклад, шистосомоз) [2].

**3.2.6. Еритроцити.** Досить цікава роль еритроцитів при інфекції. Відомо, що мембрани еритроцитів надзвичайно біологічно активні й адсорбують на своїй поверхні велику кількість циркулюючих у крові антигенів. Завдяки наявності рецепторів до Fc-фрагментів антитіл, C1q і C3b компонентів комплементу, еритроцити здатні здійснювати імунну адгезію часток, навантажених зазначеними структурами. При цьому вони виконують дезінтоксикаційну функцію, а також доставляють фіксовані патогени для макрофагів селезінки і печінки. Еритроцити не здатні знищувати адсорбовані на своїй поверхні патогени, оскільки позбавлені факторів агресії. Зазвичай вони самі стають мішенню для атаки інших компонентів природженої резистентності, зокрема, тромбоцитів, що можуть утворювати тісні контакти з еритроцитами. Відомо, що в умовах анемії інфекції характеризуються тяжчим перебігом. Цей факт пояснюється не тільки гіпоксією, але і недостатньою функцією еритроцитів як компонентів природженого імунітету організму [2].

**Резюме.** Спільна риса компонентів природженої резистентності - участь у боротьбі з патогеном на підставі неспецифічного розпізнавання. Ініціація імунної відповіді, підтримання імунної толерантності і формування імунної пам'яті відбуваються в якнайтіснішому взаємозв'язку з факторами природженої резистентності [1-5].

### 3.3. Переваги і недоліки неспецифічного захисту організму

*Природжений імунітет має наступні численні переваги:*

- фактори природженого імунітету відповідають на пошкоджуючий антиген дуже швидко і не потребують попередньої активації;
- на клітинах природженого імунітету експресуються рецептори, які розпізнають мікроорганізми і не змінюються протягом життя людини;
- фактори природженого імунітету виявляють селективні властивості, тобто не атакують антигенні структури власних клітин;
- природжений імунітет формується незалежно від розвитку адаптивної специфічної імунної відповіді.

**Суттєвими недоліками природженого імунітету є:**

- з метою знищення чужорідного антигену відбувається мобілізація одночасно всіх факторів природженого імунітету, що часто закінчується неадекватною бурхливою реакцією та розвитком ускладнень;
- фактори природженого імунітету нездатні специфічно розпізнавати патоген та вибірково впливати на нього;
- фактори природженого імунітету після контакту з патогеном не формують імунологічну пам'ять [3, 5].

## Практичне заняття №2

### 4. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ. ФАКТОРИ НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ

#### Контрольні питання

1. Органи імунної системи. Етапи дозрівання лімфоцитів.
2. Клітинні і гуморальні фактори набутого імунітету.
3. Будова і функції Т-лімфоцитів, субпопуляції Т-лімфоцитів.
4. Будова і функції В-лімфоцитів.
5. Будова і функції антитіл. Класи імуноглобулінів.
6. Поняття про циркулюючі імунні комплекси.
7. Цитокінова система організму.
8. Антигени головного комплексу гістосумісності.
9. Кооперація факторів імунітету для забезпечення специфічної імунної відповіді.



#### 4.1.Органи імунної системи.

Органи імунної системи разом складають єдиний дифузний орган, об'єднаний загальною функцією. Вага 1,5 - 2 кг, а кількість лімфоїдних клітин знаходиться в межах астрономічних цифр, при цьому кожна десята клітина організму здійснює функцію імунологічного нагляду. Органи імунної системи поділяються на два типи: центральні (первинні) і периферичні (вторинні). До центральних органів імунітету відносяться тимус і кістковий мозок, які служать місцем, де стовбурові клітини диференціюються в різні ефекторні лімфоїдні клітини. До периферійних органів імунної системи належать селезінка, лімфатичні вузли, лімфоглоткове кільце, групові лімфатичні фолікули, лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими [1-5].

У центральних органах клітини імунної системи зароджуються і розвиваються, а в периферійних - функціонують, тобто специфічно розпізнають різноманітні антигени. Отже, в центральних органах відбувається антиген-незалежний етап розвитку лімфоцитів, а в периферійних – антигензалежний [1-5].

**Тимус** – залоза, що продукує гормони, необхідні для керування, дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів (Т-Лф). До них належать: тимопоетини, тимозини, тимічний гуморальний фактор і сироватковий тимічний фактор. Дозрівання тимусу відбувається до 15 - 20 років, потім настає його поступова фізіологічна інволюція. Надбана (акцидентальна) інволюція тимуса, як результат стресових ситуацій і екологічних катастроф, проявляється зниженням клітинних реакцій і призводить до виникнення вторинної імунної недостатності.

**Кістковий мозок**, є другим центральним органом імунітету, де з єдиного для всіх кровотворних паростків елемента – стовбурової клітини починається формування клітин імунної системи [1].

**Периферійні імунні органи. Лімфатичні вузли** - периферійні органи імунної системи, об'єднані між собою системою комунікацій, яка складається з лімфатичних судин. Морфологічно в лімфатичних вузлах виділяють **мозковий і кірковий шар**. У кірковому шарі містяться декілька **В-залежних зон**, в яких відбуваються проліферація і диференціація В-лімфоцитів. Паракортикальний шар лімфовузлів належить до **Т-залежної зони**, де містяться "наївні" і компетентні (клітини-пам'яті) Т-лімфоцити, оточені інтердигітальними дендритними клітинами й епітеліоцитами. Тут відбувається антигенна презентація, що запускає імунну відповідь проти певного патогену [2].

**Селезінка** - периферійний орган імунної системи, що поєднує функцію імуногенезу з функцією елімінації старих формених елементів крові, здійснює контроль антигенного складу об'єктів, що надійшли на слизові оболонки або до

системного кровообігу. В селезінці розрізняють **червону** і **білу пульпу**. В червоній пульпі містяться макрофаги, які здійснюють фагоцитоз відпрацьованих формених елементів крові, а також патогенів плазми крові. В білій пульпі містяться фолікули (**В-залежні зони**) і периартеріальні муфти (**Т-залежні зони**), де розгортаються реакції взаємодії, проліферації і антигензалежної диференціації імункомпетентних клітин. При генералізації інфекції або за умови хронічного запалення на слизових в результаті активної проліферації лімфоцитів і міграції макрофагів об'єм органа може значно збільшуватися (спленомегалія) [2].

У складі слизових оболонок містяться скупчення лімфоїдних елементів (апендикс, пейєрові бляшки тощо), які складають морфологічний субстрат **лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими**.

#### **Функції центральних імунних органів:**

- зародження, розвиток і апоптоз лімфоцитів
- антиген-незалежне диференціювання лімфоцитів
- випуск “наївних” лімфоцитів
- синтез гормонів і цитокінів для регуляції імунної відповіді

#### **Функції периферійних імунних органів:**

- є місцем антигенної презентації
- антиген-залежне диференціювання лімфоцитів
- кооперація імункомпетентних клітин
- об'єднання доімунних та імунних механізмів відповіді
- видалення непотрібних клітин імунної відповіді [2].

## **4.2. Етапи дозрівання імункомпетентних клітин**

Стовбурова гемопоетична клітина червоного кісткового мозку є попередницею всіх клітин крові, в тому числі - клітин імунної системи. Під впливом цитокінів вона здатна або мігрувати до тимусу, де перетворюється на Т-лімфоцит, або залишатися у кістковому мозку, де трансформується на В-лімфоцит. Таким чином, напрямком диференціювання стовбурової клітини визначається її специфічним мікрооточенням [1-5].

**І етап** дозрівання імункомпетентних клітин називається **етапом ранніх попередників**. На стовбурових клітинах з'являються рецептори, які визначають не тільки характер міграції клітини, але і процеси її проліферації. Якщо на стовбуровій клітині з'являється **Л-ланцюг** (сурогатний легкий ланцюг імуноглобуліну), клітина диференціюється у В-лімфоцит, а якщо **глікопротеїн з молекулярною масою 33 кілодальтон** (ГП 33 кД), вона стає раннім попередником Т-лімфоцита. При появі таких поверхневих рецепторів

запускається процес інтенсивної проліферації попередників лімфоцитів, у зв'язку з чим протягом тижня їх кількість збільшується більше ніж у 100 разів.

**II етап** дозрівання імунокомпетентних клітин називається етапом **зрілих попередників**. На цій стадії на попередниках В-лімфоцитів з'являється IgM у формі мономеру, а на попередниках Т-лімфоцитів - Т-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор (ТАГРР). На етапі зрілих попередників формуються лімфоцити, кожен з яких містить рецептор однієї специфічності (до одного конкретного антигену). Важливо відмітити, що специфічні Т- і В-лімфоцити утворюються в організмі апріорно, ще до зустрічі зі "своїм" антигеном.

**III етап** - селекція (відбір) Т- і В-лімфоцитів, які не здатні реагувати із власними антигенами. На цьому етапі відбувається усунення від можливої імунної відповіді аутореактивних лімфоцитів, тобто формування **імунної толерантності** (див. розділ "Імунна толерантність"). Процес формування імунної толерантності складається з двох етапів: 1) формування імунної толерантності в центральних органах імунної системи шляхом **делеції** - руйнування аутореактивних Т- і В-лімфоцитів за механізмом апоптозу (запрограмованої загибелі клітини). 2) формування імунної толерантності в периферійних органах шляхом індукції **анергії** - переведення аутореактивних Т- і В-лімфоцитів у довічний стан спокою (функціональної бездіяльності).

**IV етап** дозрівання імунокомпетентних клітин полягає у формуванні зрілих Т- і В-лімфоцитів, що перебувають у стані відносного спокою, однак здатні до імунної відповіді на специфічний антиген [2].

### **Етапи диференціації Т-лімфоцитів**

**Перший етап - кістково-мозковий:** поліпотентна стовбурова клітина диференціюється в клітину-попередницю лімфопоезу, яка перетворюється в клітину-попередницю В-лімфоцитів (залишається для подальшої диференціації в кістковому мозку) і клітину-попередницю Т-лімфоцитів (пре-Т-клітина), яка мігрує в тимус.

**Другий етап - тимічний** – пре-Т-клітина (тимоцит) мігрує в субкапсулярну зону тимусної дольки; з поверхні тимоцитів зникають кістково-мозкові антигени і з'являються нові антигени (Thy-1); тимоцити підлягаються подальшій активації, диференціації та проліферації. Вони називаються «подвійні негативи» з наступним фенотипом  $CD4^-CD8^-TKP^-$ . Надалі тимоцити мігрують у кіркову зону тимічної дольки, де на їх поверхні з'являються нові антигени і вони мають назву «подвійні позитиви» з фенотипом  $CD4^+CD8^+TKP^+$ . Після міграції в мозковий шар формуються дозрілі «одинарні позитиви» з наступними фенотипами  $CD4^+CD8^-TKP^+$  - це «наївні» Т-хелпери і  $CD4^-$

CD8<sup>+</sup>TKR<sup>-</sup> «наївні» Т-цитотоксичні лімфоцити. Надалі проходить ретельна клональна селекція, в результаті якої відбувається знищення шляхом апоптозу 95% лімфоцитів, які володіють автореактивними властивостями. Решта лімфоцитів мігрують у периферичні органи імунної системи, де проходять навчання щодо роботи з антигенами і мають назву «армовані» (озброєні) Т-лімфоцити.

Оскільки в центральних органах імунної системи здійснюється антигеннезалежна диференціація (без контакту зі специфічним антигеном), у них формуються хоча й повноцінні з функціонального боку, але абсолютно "недосвідчені" клітини (так звані "наївні" лімфоцити). Компетентності вони набувають на стадії антигензалежної диференціації, яка відбувається в периферійних органах імунної системи [3].

### 4.3. Клітинна і гуморальна ланки набутого імунітету

Імунітет поділяють на **гуморальний** та **клітинний**. Гуморальними (від лат. *humor* - рідина) називають такі реакції імунітету, за яких відбувається активація антигенспецифічних В-лімфоцитів, трансформація їх у плазмоцити і продукція останніми **антитіл** (імуноглобулінів). Антитіла безпосередньо не пошкоджують носія антигенів, але вони можуть виступати у якості опсонинів, залучаючи компоненти природжених механізмів резистентності (фагоцити, комплемент, природні кілери), які і здійснюють безпосереднє пошкодження патогену. Отже, головною функцією гуморальної ланки імунітету є захист від позаклітинних збудників (бактерій), до яких може бути забезпечений вільний доступ антитіл, а в гуморальних реакціях беруть участь тимуснезалежні клітини (**В-лімфоцити**) [3].

Клітинні реакції імунітету здійснюються за рахунок Т-лімфоцитів і забезпечують безпосереднє знищення змінених клітин макроорганізму: пухлинних, мутантних, чужорідних, інфікованих різноманітними інфекційними збудниками. Отже, основними функціями клітинних імунних реакцій є:

- захист від внутрішньоклітинних паразитів (вірусів, грибкових агентів, деяких бактерій, протозойних мікроорганізмів);
- протипухлинний захист;
- реалізація трансплантаційних реакцій (відторгнення пересаджених органів і тканин);
- здійснення реакції "трансплантат проти хазяїна".

Лімфоцити здатні до **рециркуляції**. Суть рециркуляції полягає у періодичному виході клітини у системну циркуляцію з наступним поверненням до імунних органів. Найбільшу швидкість рециркуляції мають Т-лімфоцити і

клітини пам'яті обох типів. Одночасно рециркулюють лише 0,2-0,3 % всіх лімфоцитів [3].

#### 4.3.1. Будова і функції т-лімфоцитів

**Т-лімфоцити** належать до довгоживучої і повільно рециркулюючої популяції лімфоїдних клітин. У 80% Т-лімфоцитів - тривалість життя 100-200 днів, у 20% - 2-3 дні. Рециркулює в периферичній крові 0,2-0,3% Т-лімфоцитів (в основному, це клітини-пам'яті, тривалість життя яких складає 15-20 років), решта лімфоцитів – знаходиться в тканинах. Відсоток Т-лімфоцитів у крові становить близько 60-70% від загального числа лімфоцитів. У селезінці їхня кількість досягає 60%, а в лімфовузлі – 70%.

На поверхні всіх Т-лімфоцитів є інструмент, за допомогою якого відбувається розпізнавання чужорідного матеріалу – це Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор (**ТКР**). ТКР – гетеродимер, який складається з двох поліпептидних ланцюгів. Більша частина кожного з двох ланцюгів рецептора знаходиться поза клітиною і скручена у вигляді двох доменів – варіабельного (V) та константного (C). Більшість Т-лімфоцитів несуть на своїй поверхні рецептори, які складаються з  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів -  $\alpha$ - $\beta$ -Т-лімфоцити. Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор зв'язаний в єдиний комплекс з 5 трансмембранними білками:  $\gamma$  (гамма),  $\delta$  (дельта),  $\epsilon$  (епсилон),  $\zeta$  (дзета),  $\eta$  (ета), які на сьогоднішній день позначаються як єдина диференційна молекула - CD3. Інша група Т-лімфоцитів несе на своїй поверхні рецептори, які складаються з гамма- та дельта-ланцюгів – це  $\gamma$ -  $\delta$ -Т-лімфоцити [3].

Таким чином, **Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор (ТКР/TCR)** – це комплекс, який складається з: 1) альфа-, бета-ланцюгів; 2) гамма-, дельта-ланцюгів; 3) молекули CD3, яка містить 5 трансмембранних білків.

У залежності від будови TCR Т-лімфоцити можна поділити на:

- $\alpha$ - і  $\beta$ -Т-лімфоцити (Т-хелпери, Т-цитотоксичні та Т-регуляторні лімфоцити);
- $\gamma$ - і  $\delta$ -Т-лімфоцити (інтраепітеліальні Т-лімфоцити)

Після розпізнавання антигену для реалізації повноцінної імунної відповіді Т-лімфоцит підлягає активації та проліферації (поділу), в результаті чого з одного Т-лімфоцита утворюється клон (група) клітин, які мають ту ж специфічність, що і їх попередник.

Оскільки в дорослому стані заміщуваність серед популяції Т-лімфоцитів невелика, то ушкодження в цій частині імунної системи важко відновлюються і мають серйозні наслідки. Наприклад, видалення тимусу в період онтогенезу

призводить до порушення в імунній системі, що виявляється зниженням клітинних реакцій організму.

Розрізняють загальну популяцію Т-лімфоцитів, а також декілька субпопуляцій: Т-хелпери/індуктори, Т - кілери/супресори, що відрізняються між собою за фізико-хімічними і біологічними властивостями: тривалістю життя, резистентністю до опромінення, кортикостероїдних гормонів і цитостатиків [1-5].

Т-хелпери є важливою складовою частиною системи, без якої неможлива трансформація В-лімфоцитів у плазматичні клітки та утворення антитіл. Вони відіграють посилюючу роль у реакціях клітинного імунітету.

Серед хелперів розрізняють Т-хелпери 1 типу (Th1) і Т-хелпери 2 типу (Th2), які відрізняються продукцією специфічних гормонів-лімфокінів.

**Th1** – продукують інтерлейкін-2,  $\gamma$ -інтерферон, і фактор некрозу пухлин (ФНП) (участь у клітинному імунітеті).

**Th2** – продукують інтерлейкін-4, інтерлейкін-5 та інтерлейкін-10 (участь у гуморальних реакціях).

Т-кілерам/супресорам належить вирішальна роль у системі регуляції імунної відповіді, їх дія поширюється на В-лімфоцити і макрофаги. Порушення їхньої функції відіграє патогенетичну роль у розвитку аутоімунних і алергійних захворювань, коли спостерігається зниження їхньої функції. Імунодефіцитні та онкологічні захворювання супроводжуються підвищенням активності цих клітин [1-5].

Для виявлення субпопуляцій лімфоцитів використовують їхні антигенні маркери. Під цією назвою розуміють поверхневі структури, що характеризують як окремі типи лімфоцитів у цілому, так і окремі стадії їхнього розвитку. Відповідно до міжнародної класифікації всі основні антигенні маркери лімфоцитів і інших клітин імунної системи зведені в групи і позначені як *кластери диференціювання* чи *CD*. Набір різних CD на окремих клітинах складає **фенотип** (поверхнева характеристика). В даний час моноклональні антитіла, що реагують з цими антигенами, також позначаються як CD (будучи, по суті анти-CD антитілами).

До Т-клітинних антигенів, характерних для більшості Т-лімфоцитів, належать CD2, CD3, CD4, CD8.

**CD2** – ідентичний «рецептору до еритроцита барана» Т-клітин людини і здатний утворювати розетки з еритроцитами барана. Виявляється на всіх зрілих периферичних Т-лімфоцитах. Бере участь у процесі неспецифічної активації Т-клітин, який незалежний від специфічного антигенного рецептора Т-лімфоцитів.

**CD3** – використовується для ідентифікації зрілих Т-клітин. Є частиною Т-клітинного рецептора, (антиген рецептора Т-лімфоцитів, що розпізнає,), бере участь у передачі сигналу усередину клітки після розпізнавання антигену.

**CD4** – експресується на субпопуляції Т-лімфоцитів-хелперів. Є адгезійною молекулою для головного комплексу гістосумісності 2 класу.

**CD8** – експресується приблизно на 1/3 периферичних Т-клітин. Є адгезійною молекулою для головного комплексу гістосумісності 1 класу. Субпопуляція CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів включає кілерні та супресорні Т-лімфоцити [1-5].

На поверхні всіх Т-лімфоцитів також є:

- Т-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор;
- рецептор до еритроцита барана;
- рецептор до Т-мітогенів: фітогемаглютиніну (білок рослинного походження, отриманий із квасолі) і конканаваліну А;
- рецептори до інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-2;
- антигени класу 1 головного комплексу гістосумісності [2].

**Контроль імунної відповіді.** У зв'язку з тим, що рецептори антигенного розпізнавання клітин набутого імунітету (Т-лімфоцитів) генеровані навмання, деякі з них здатні зв'язуватися зі структурами власного організму (аутоантигенами). Оскільки реакції імунної системи на аутоантигени є неприпустимими, активацією власне імунних реакцій керують сигнали, викликані розпізнаванням антигену природженими механізмами резистентності. Тобто, імунна система реагує на хвороботворний мікроорганізм тільки після розпізнавання його факторами природженої резистентності. Наприклад, Т-лімфоцити використовують свої рецептори антигенного розпізнавання для зв'язування з імуногенним пептидом у комплексі з молекулою НІА ІІ класу на мембрані антигенпрезентуючих клітин, які належать до природжених факторів захисту. Розпізнавання антигену такими факторами є надійним, тому що їх рецептори не згенеровано випадковим чином, вони ґрунтуються на спадковому матеріалі і спрямовані виключно проти структур патогенних агентів (патогензв'язаних молекулярних шаблонів) [2].

**Однак розпізнавання природженими механізмами резистентності має суттєві недоліки,** пов'язані з обмеженою кількістю генів, які кодують їх рецептори (недостатній об'єм геному людини). У зв'язку з цим зазначені механізми здатні розпізнати обмежену кількість найбільш розповсюджених структур інфекційних агентів. Весь антигенний арсенал збудника можна розпізнати лише за рахунок **імунних реакцій,** що забезпечуються

імунокомпетентними клітинами, які містять необмежену різноманітність рецепторів антигенного розпізнавання. А тому, найбільш адекватний захист проти конкретного патогену забезпечують саме механізми із залученням лімфоцитів [1-5].

Зважаючи на наведені дані, слід розуміти, що імунокомпетентні клітини не вміють відрізнити "своє" від "чужого", оскільки їх рецепторний апарат не відбиває специфіки геному організму. Тому для коректної імунної відповіді вони потребують активації з боку факторів природженої резистентності. Рецептори антигенного розпізнавання Т-лімфоцитів здатні взаємодіяти з антигеном, якщо його подано у вигляді імуногенного пептиду в комплексі з молекулою HLA II класу на мембрані антигенпрезентуючої клітини (макрофага, дендритної клітини або В-лімфоцита). Експресія молекули головного комплексу гістосумісності вказує імунокомпетентній клітині на те, що інформація про антиген отримується від власної клітини, тобто є вірогідною. Однак в певних випадках фагоцити можуть захоплювати і презентувати компоненти власних тканин (при руйнуванні старих клітин, при запальних процесах), що не виключає можливості аутоімунних реакцій. У зв'язку з цим описана взаємодія є недостатньою для активації імунокомпетентної клітини. Навпаки, якщо взаємодія між антигенпрезентуючою клітиною та Т-лімфоцитом обмежиться лише наведеними компонентами, то імунокомпетентна клітина зазнає апоптозу. Для уникнення апоптозу Т-лімфоцита необхідна додаткова взаємодія між власною молекулою CD28 і CD80 (або CD86) АПК, тобто отримання так званих костимуляційних сигналів. Встановлено, що TLR стимулюють появу таких молекул на поверхні антигенпрезентуючих клітин після взаємодії з патогензв'язаними шаблонами. Оскільки патогензв'язані шаблони містять лише патогенні мікроорганізми, TLR стимулюють появу CD80 та CD86 лише за умови присутності інфекції. Власні антигени не розпізнаються рецепторами природженої резистентності і тому не стимулюють експресію CD80. Такий механізм гарантує активацію лише патоген-специфічних Т-лімфоцитів, а аутореактивні клітини перебувають у стані анергії [2].

#### **4.3.2. Будова і функції в-лімфоцитів**

В-лімфоцити належать до популяції з коротким життям. Швидкість рециркуляції їх більш висока, ніж у Т-лімфоцитів. Частка В-лімфоцитів у периферичній крові складає 15-20% від загального числа лімфоцитів. У лімфовузлах їхня кількість досягає 30%, а в селезінці – 40% [3].

На поверхні усіх В-лімфоцитів є:

- антигенрозпізнаючий рецептор;



- імуноглобулінові рецептори;
- рецептор до еритроцитів миші;
- рецептор до Fc-фрагменту Ig;
- рецептор до компоненту комплементу C3b;
- рецептор до В-мітогену (мітоген лаконоса – ЛПС);
- рецептор до ІЛ-2;
- антигени класу I і II головного комплексу гістосумісності [2].

#### Рецептори В-лімфоцитів:

- BCR – антигенрозпізнавальний рецептор (вбудований IgM або IgD)
- CD35, CD21, CD55 – рецептори до компонентів комплементу (опсонінів)
- CD19, CD20, CD21, CD22 – рецептори до факторів росту та диференціювання
- CD40 – молекула, що з'являється після активації (для з'єднання із CD40L).

#### 4.4. Будова і функція антитіл. Класи імуноглобулінів

Молекули імуноглобулінів – це ефекторні продукти В-лімфоцитів. Особливість цих імуноглобулінових молекул полягає в тому, що їхня специфічність апріорна, тобто вона утворюється при відсутності антигену, але спрямована по відношенню до будь-якого існуючого в природі антигену. На поверхні одного В-лімфоцита присутні імуноглобулінові молекули однієї специфічності. Після контакту з антигеном такий В-лімфоцит перетворюється на плазматичну клітину, яка потім продукує антитіла тієї ж специфічності, ідентичної до імуноглобуліну на поверхні цього В-лімфоцита [1-5]. Плазматичні клітини продукують імуноглобуліни 5 класів.

Основні властивості антитіл:

- Специфічність – здатність реагувати лише з одним із безлічі антигенів
- Валентність – здатність до одночасної взаємодії з певною кількістю антигенних детермінант
- Афінність – ступінь спорідненості до специфічної антигенної детермінанти
- Авідність – міцність зв'язку зі специфічною антигенною детермінантою [2].

Характеристика класів імуноглобулінів
---------------------------------------

**IgG** – складає близько 80% усіх Ig, має 4 ізотипи (1, 2, 3, 4). Концентрація IgG – 7-18г/л, період напіввиведення приблизно 23 дні. IgG проходить через плаценту. Активує систему комплементу. Є маркером

вторинної імунної відповіді, володіє вірус-, токсиконейтралізуючою, опсонізуючою і бактерицидною активністю.

#### **Значення збільшення кількості певних ізотипів IgG:**

- IgG1, IgG2 – спостерігається при хронічних захворюваннях,
- IgG3 – при аутоімунних захворюваннях,
- IgG4 – при алергійних реакціях реагінового типу [4].

**IgA** – складає близько 16% сироваткових IgA. Концентрація IgA – 0,8-3,7 г/л, період напіввиведення 6 діб. Не проходить через плаценту. Не активує систему комплементу. Існує в організмі у вигляді 2-х сироваткових форм і секреторного IgA. Дві молекули сироваткового IgA з'єднані в єдину молекулу і містять секреторний компонент (s), що забезпечує захист від впливу протеолітичних ферментів. Секреторний IgA є компонентом першої лінії захисту місцевого імунітету і має високу бактерицидну і противірусну активність. Він знаходиться в зовнішніх секретах: молозиві, слині, сльозах, сечі і т.д. Дефіцит sIgA сприяє розвитку інфекції дихальних шляхів, травного і уrogenітального тракту. Він часто сполучається з надлишком IgE, що призводить до розвитку полінозів і бронхіальної астми [1-5].

**IgM** – складає 5-10% від усієї кількості Ig. Концентрація IgM – 0,4-2,2 г/л, період напіввиведення 5 діб. Складається з п'яти молекул і здатний зв'язати 10 молекул антигену. По молекулярній масі IgM найбільший імуноглобулін. Він краще за інших активує систему комплементу. Не проходить через плаценту, але синтезується у плода. Його високий рівень свідчить про розвиток внутрішньоутробної інфекції. Це Ig первинної імунної відповіді, перебуваючи в судинному руслі, відіграє важливу захисну роль при бактеріємії, на ранніх стадіях інфекційних процесів [1-5].

**IgE** – присутній в незначних концентраціях у сироватці (0,1-0,5 мг/л). Не проходить через плаценту, не активує комплемент. Циркулюючий IgE має період напіврозпаду 2-3 доби; фіксований на клітинах IgE зберігається набагато довше (близько 28 діб). Fc-фрагмент IgE зв'язується з рецепторами на тучних клітинах і базофілах; при взаємодії з антигеном призводить до їх дегрануляції, викиду вазоактивних амінів і розвитку алергійних реакцій реагінового типу (атопій). При схильності до алергії концентрація Ig E підвищена. Рівень IgE також значно підвищується при глистяних інвазіях [1-5].

**IgD** – 3-170 мг/л, період напіввиведення 3 доби. Не активує систему комплементу, не проходить через плаценту, визначає зрілість В-лімфоцитів, рівень його зростає при вагітності та онкопроцесах [1-5].

### Зміна класів антитіл під час імунної відповіді

- У фазі спокою на мембрані В-лімфоцита присутній *Ig M* та *Ig D* у якості рецепторів
- Після контакту *BCR* з антигеном починається синтез *Ig M*
- Зв'язування із *CD40L* стимулює синтез *Ig G*
- *IL-4* і *IL-13* стимулює синтез *Ig E*
- *TGF-β* і *IL-10* стимулює синтез *Ig A*

Послідовність синтезу антитіл виглядає так: *IgM*↔*IgD*–*IgG<sub>3</sub>*–*IgG<sub>1</sub>*–*IgA<sub>1</sub>*–*IgG<sub>2</sub>*–*IgG<sub>4</sub>*–*IgE*–*IgA<sub>2</sub>* [2].

### **Т-залежна та Т-незалежна продукція антитіл**

*Т-залежна продукція антитіл* базується на тому, що для дозрівання В-лімфоцитів і формування їх клону необхідні наступні умови:

- зв'язування антигену з В-клітинним антигенрозпізнаючим рецептором (ВКР);
- поглинання, процесінг антигену та подача (презентація) його у вигляді мікропептиду на поверхні клітини в поєднанні з молекулою HLA класу II;
- розпізнавання цього антигенного мікропептиду Т-клітинним антигенрозпізнаючим рецептором CD4<sup>+</sup>лімфоцита (Т-хелпера);
- продукція Т-хелпером IL-2, IL-4, IL-5, які впливають на В-лімфоцити;
- взаємодія з костимулюючими молекулами CD40L (Т-лімфоцитів) та CD40 (В-лімфоцитів);
- синтез В-лімфоцитами спочатку *IgM*, а згодом переключення синтезу цього імуноглобуліну за допомогою *IgD* на *IgG* і далі на *IgA*, а при необхідності на *IgE*;
- формування імунологічної пам'яті [2].

*Т-незалежна продукція антитіл (незалежна від Т-лімфоцитів-хелперів)* – це швидкий спосіб збільшення концентрації природних антигенспецифічних антитіл класу *IgM* з наступними особливостями:

- у якості антигенпрезентуючої клітини виступає В-лімфоцит, який після процесінгу патогену трансформується в плазмобласт, а далі в плазмоцити без участі Т-хелперів;
- цей тип продукції антитіл можливий при одночасному зв'язуванні В-клітинних антигенрозпізнаючих рецепторів (ВКР) з великою кількістю однакових антигенних детермінант (епітопів) збудника;
- при цьому синтезується тільки *IgM*;
- відсутнє формування імунологічної пам'яті [2].

У залежності від продукції різних класів антитіл розрізняють два варіанти імунної відповіді: первинна і вторинна.

**Первинна імунна відповідь** характеризується наступними особливостями:

- біосинтез антитіл починається не відразу після контакту з антигеном, а після латентного періоду тривалістю 3-5 днів;
- швидкість синтезу антитіл відносно невелика;
- титри синтезованих антитіл не досягають максимального значення;
- першими синтезуються антитіла класу IgM, а пізніше - IgG;
- найпізніше з'являються (незавжди) антитіла класів IgA та IgE

**Вторинна імунна відповідь** характеризується наступними особливостями:

- латентний період дуже короткий (в межах кількох годин);
- крива, яка характеризує швидкість накопичення антитіл, є більш стрімкою, ніж при первинній імунній відповіді і має логарифмічний характер;
- титри антитіл досягають максимальних значень;
- відразу синтезуються більш специфічні антитіла класу IgG [3].

#### **4.5. Поняття про циркулюючі імунні комплекси**

Однією з найважливіших біологічних функцій імуноглобулінів є їх зв'язування з антигеном з утворенням **циркулюючого імунного комплексу (ІК)**. Утворення ІК – один із компонентів нормальної імунної відповіді, перманентно перебігаючий в організмі людини та скерований на підтримку стабільності його внутрішнього середовища. Формування та біологічна активність ІК, насамперед, залежать від природи антитіл, особливостей антигену та співвідношення між ними. У першу чергу мають значення: 1) властивості антитіл (клас, афінність, валентність, здатність зв'язувати комплемент, швидкість синтезу антитіл); 2) властивості антигену (розмір, валентність, заряд, розчинність, просторове розміщення, щільність та структура епітопів); 3) присутність в імунному комплексі компонентів комплементу (С3, С4, С1q). Імунні комплекси транспортуються еритроцитами, фагоцитуються моноцитами та макрофагами, які депоновані в печінці, селезінці, нирках, легенях [1].

**Гіперімунокомплексемія** (високий рівень ІК в сироватці крові) формується при: 1) підвищеній швидкості утворення імунних комплексів, наприклад, при автоімунній патології; 2) зниженій здатності імунної системи до їх елімінації; 3) дефіциті компонентів комплементу; 4) дефекті фагоцитозу. Помірний вміст імунних комплексів стимулює імунну відповідь, надмірна їх концентрація – пригнічує імунну відповідь, сприяє формуванню імунного запалення, підвищує проникливість судинної стінки, активує систему згортання крові, може спровокувати розвиток ДВЗ-синдрому; осліплює рецептори на ефektorних лімфоцитах, що сприяє розвитку пухлин [3].

#### 4.6. Цитокинова система організму

Цитокинами називають групу біологічно активних пептидів, яким властива гормоноподібна дія, що полягає у забезпеченні взаємодії клітин імунної, кровотворної, ендокринної та нервової систем. Сукупність цитокінів, що вивільняються під час реалізації імунної відповіді, складає так званий "цитокиновий каскад". Умовно виділяють цитокини першого покоління (так звані доімунні цитокини), які продукуються клітинами природженої резистентності, і цитокини другого покоління - продукти секреторної активності імунокомпетентних клітин. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів першого покоління (ФНП-а, ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6), які індукують біосинтез ІЛ-2, що виступає у ролі центрального регуляторного цитокіну, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інтерферону- $\gamma$  (цитокінів другого покоління). У свою чергу, вивільнені цитокини другого покоління здійснюють коригуючий вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Основними продуцентами цитокінів є Т-хелпери і макрофаги [2].

##### Групи цитокінів:

- **Інтерлейкіни** – секторні регуляторні пептиди імунної системи, які забезпечують взаємодію клітин в імунній системі та її зв'язок з іншими системами організму;
- **Інтерферони** – противірусні цитокини з вираженими імунорегуляторними властивостями;
- **Фактори некрозу пухлин** – цитокини із цитотоксичними і регуляторними властивостями (ФНП-а і ФНП- $\beta$ );
- **Колонієстимулюючі фактори (КСФ)** – стимулятори росту і диференціювання гемопоетичних клітин;
- **Хемокіни** – хемоатрактанти для лейкоцитів;
- **Фактори росту** – регулятори росту, диференціювання і функціональної активності клітин різних тканин (фактор росту фібробластів, фактор росту ендотеліоцитів, фактор росту епідермісу і трансформуючий фактор росту) [2].

За функціональною активністю цитокини поділяють на про- і протизапальні. До прозапальних цитокінів належать ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ГМ-КСФ, інтерферони і ФНП-а. Антизапальними цитокинами є ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 і ТФР- $\beta$  [3].

### У таблиці представлені найбільш значимі інтерлейкіни

ІЛ	Клітина-продуцент	ЕФЕКТ
<b>ІЛ 1</b> ендогенний піроген	Моноцити, макрофаги, глія, епітелій, ендотелій, фібробласти	Індукує продукцію ІЛ-2 і експресію рецепторів до ІЛ-2. Викликає продукцію гепатоцитами білків гострої фази. Впливає на ЦНС (лихоманка, сонливість, анорексія). Індукує продукцію ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-8, КСФ.
<b>ІЛ-2</b>	Т-хелпери 1	Індукує проліферацію Т-клітин, дозрівання цитотоксичних Т-Лф, проліферацію і диференціювання В-Лф, посилює функцію природних кілерів і моноцитів.
<b>ІЛ-3</b> колонієєсти мулюючий фактор	Т-хелпери, тучні клітини	Стимулює проліферацію стовбурної клітки для всіх паростків кровотворення.
<b>ІЛ-4</b>	Т-хелпери 2, тучні клітини	Індукує проліферацію В-клітин, експресію Fc-рецепторів Ig E. Антагоніст $\gamma$ -інтерферону. Переключає синтез IgG1 на Ig E і IgG4.
<b>ІЛ-5</b>	Т-хелпери 2	Індує диференціювання і активність еозинофілів, підвищує їх життєздатність.
<b>ІЛ-6</b>	Активовані макрофаги і Т-лімфоцити	Багато в чому подібний з дією ІЛ-1. Підсилює продукцію білків гострої фази, підсилює диференціювання В-клітин і продукцію Ig.
<b>ІЛ-8</b> нейтрофільний фактор	Макрофаги, Т-клітини, фібробласти	Підвищує хемотаксис нейтрофілів, експресію адгезивних молекул, прилипання до ендотеліальних кліток і проникність судин.
<b>ІЛ-10</b> супресорний фактор	Т-хелпери 2	Сповільнює продукцію Th1 і моноцитами прозапальних цитокінів (особливо ІФН). Пригнічує клітинний імунітет.

**Фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-а)** - один із центральних регуляторів факторів природженої резистентності. Виявляє багато біологічних ефектів, значна частина з яких аналогічна таким у ІЛ-1 $\beta$ . Тривале перебування ФНП-а в кровообігу призводить до виснаження м'язової і жирової тканини (кахексії) і супресії кровотворення. Більшість біологічних ефектів ФНП-а потенціюються ІФН- $\gamma$ . Основними клітинами-продуцентами є стимульовані бактеріальними шаблонами макрофаги і активовані природні кілери. Слід зазначити, що ФНП-а є основним медіатором, який синтезується організмом у відповідь на вторгнення патогенних грамнегативних бактерій, причому молекулярним шаблоном, що активує синтез даного цитокіну, є ліпополісахариди мікробної стінки.

**Фактор некрозу пухлини- $\beta$  (ФНП- $\beta$ , лімфотоксин)** відіграє важливу роль у протипухлинному і противірусному імунітеті, а також у процесах імунорегуляції. Клітинами-продуцентами є активовані Т-лімфоцити (Th 1).

**Гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючий фактор альфа (ГМ-КСФ-а)** разом із ІЛ-3 підтримує клональне розмноження кістковомозкових попередників гранулоцитів і макрофагів. стимулює антимікробну і протипухлинну активність нейтрофілів, еозинофілів та макрофагів. З іншого боку, ГМ-КСФ-а інгібує міграцію нейтрофілів, сприяючи їх накопиченню в зоні запалення. Продукцентами ГМ-КСФ-а є активовані Т-лімфоцити, моноцити, фібробласти, ендотеліальні клітини.

**Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ)** є більш пізнім гемопоетичним фактором, стимулює ріст і проліферацію колоній гранулоцитів, а також активує зрілі нейтрофіли, секретується макрофагами, фібробластами, клітинами ендотелію і строми кісткового мозку.

**Макрофагальний колонієстимулюючий фактор (М-КСФ)** стимулює ріст і проліферацію попередників макрофагів у червоному кістковому мозку. Даний цитокін викликає активацію і проліферацію зрілих макрофагів, а також індукує біосинтез ними цитокінів

**Еритропоетин** - основний цитокін, що регулює утворення еритроцитів із незрілих кістковомозкових попередників.

**Хемокіни** - спеціалізовані цитокіни, що викликають спрямований рух лейкоцитів. виробляються лейкоцитами, тромбоцитами, клітинами ендотелію, епітелію, фібробластами та деякими іншими клітинами. Регуляцію продукції хемокінів здійснюють про- і протизапальні цитокіни. Хемокіни класифікують залежно від місця розташування в молекулі перших двох цистеїнових залишків. При цьому розрізняють на ступні різновиди молекул: • **а-хемокіни** – хемоатрактанти нейтрофілів (ІЛ-8, ІЛ-10); • **β-хемокіни** – беруть участь у розвитку затяжного запалення (RANTES, MIP-1,2, 3, 4); • **γ-хемокіни** - хемоатрактанти CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, а також природних кілерів (лімфотактин); • **фракталін** – хемокін, специфічний для Т-лімфоцитів; • **хемокіни ліпідної природи** (зокрема, тромбоцитарноактивуючий фактор та інші).

**Трансформуючий фактор росту бета (ТФР-β)** є поліфункціональним цитокіном, що секретується Т-лімфоцитами на пізніх стадіях активації. Також даний цитокін продукується макрофагами, тромбоцитами, клітинами нирок і плаценти. ТФР-β виявляє супресивну дію на проліферацію Т- і В-лімфоцитів, є важливим фактором для розвитку гуморальної відповіді, оскільки забезпечує переключення В-лімфоцитів на синтез імуноглобулінів класу А. Також стимулює ріст судин (процес ангиогенезу). Спроби терапевтичного застосування ТФР-β пов'язані зі здатністю останнього прискорювати загоєння ран [2].

Цитокіни розглядаються як перспективні терапевтичні препарати. Багато з них проходять клінічні випробовування як протипухлинні засоби (ІЛ-2, ІЛ-4), стимулятори гемопоєзу (ГМ-КСФ), засоби лікування atopічних захворювань (ІФН- $\gamma$ ) [1].

#### **4.7. Антигени головного комплексу гістосумісності (гкг)**

Перші роботи, що свідчать про існування у ссавців генів, які детермінують вираженість трансплантаційної реакції відторгнення, з'явилися понад 40 років тому, із початком активного пересаджування органів. Згодом ця група генів одержала назву «головний комплекс гістосумісності» (major histocompatibility complex – МНС). Самою назвою було підкреслено їх визначальну роль у розвитку трансплантаційного імунітету. У людини цей комплекс генів одержав назву системи HLA (human leukocyte antigen) [1-5].

Функції ГКГ:

1) роль трансплантаційних антигенів у міжклітинних взаємодіях під час реалізації імунної відповіді;

2) функція HLA-регіону, пов'язана з імунологічною реактивністю організму в цілому. У першому випадку мова йде про те, що молекули ГКГ є тими структурами, за допомогою яких здійснюється презентація чужорідного антигенного матеріалу для наступного розпізнавання антигенрозпізнавальним Т-клітинним рецептором. У другому випадку мова йде про наявність в HLA-регіоні спеціального гена імунної відповіді (Ir – immune response), наявність якого визначає здатність розвивати імунну відповідь на конкретний антиген; ця сама функція HLA-регіону пов'язана зі схильністю до низки захворювань.

Деякі дослідники називають антигени ГКГ «імунним паспортом, групою білої крові», за допомогою яких імунна система здатна відрізнити «своє» від «чужого». Індивідуальний набір і властивості молекул ГКГ багато в чому визначають силу імунної відповіді на конкретний антиген.

На сьогодні ГКГ (HLA) людини є одною із найбільш вивчених і водночас найскладніших генетичних структур у геномі людини. Позначення HLA-специфічностей включає три компоненти: 1) аббревіатуру всієї системи; 2) локус, що містить дану специфічність; 3) номер антигену (наприклад, HLA-B12). Гени HLA-системи розташовані на короткому плечі 6-ї хромосоми. Усіх їх поділено на три групи: гени гістосумісності класу I, класу II і класу III [1-5].

Гени системи HLA-класу I включають локуси B, C, E, A, G, F (у напрямку до теломери). Локуси B, C й A – відносять до класичних, що кодують традиційні трансплантаційні антигени. У нормі «класичні» антигени системи HLA класу I присутні на всіх ядерних клітинах, розрізняючись лише за ступенем



інтенсивності їх експресії. Найнижчий їх вміст на міокардіоцитах, кісткових м'язах, ендотелії рогівки; не встановлено присутність на нитках трофобласту.

Однією з найважливіших характеристик генів системи HLA є їх різноманітність і поліморфізм, тобто існування в межах кожного локусу великої кількості різних специфічностей HLA-генів (або множинних алельних варіантів), що різняться між собою за амінокислотними послідовностями, які входять у варіабельну ділянку ДНК. Описано понад 40 специфічностей у локусі А, більше ніж 60 специфічностей у локусі В та приблизно 20 – у локусі С. Крім того, показано, що деякі специфічності (гени) мають по декілька алельних варіантів. Так, наприклад, HLA-A2-специфічність має 12 алелів, В35 – 6, а В27 7 алелів. Наявність алельного поліморфізму HLA-молекул лежить в основі суворої індивідуалізації набору трансплантаційних антигенів у кожної конкретної людини, роблячи її неповторною в цьому плані [2].

HLA-молекула класу I презентує специфічний пептид для його подальшого розпізнавання  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгами Т-клітинного антигенрозпізнавального рецептора.

Гени локусу LMP кодують великий пептидний комплекс, названий *протеасомою*. Протеасома є внутрішньоклітинним комплексом, залученим до протеолізу цитозольних білків, що забезпечує продукцію ендогенних пептидів. Пептиди за допомогою трансмембранних білків, контрольованих генами локусу TAP, надходять до ендоплазматичної сітки і там «завантажуються» в антигензв'язувальну борозну антигенів системи HLA класу I, потім транспортуються на поверхню клітини і далі презентуються для розпізнавання попередникам Т-лімфоцитів-кілерів (супресорів;  $CD8^+$ -клітини). Важливо пам'ятати, що до антигенів, які піддаються впливу протеасом, належать не лише власні цитозольні білки, а й продукти багатьох вірусних, бактеріальних або протозойних патогенів, що індукують розвиток клітинної відповіді і дозрівання Т-лімфоцитів-кілерів ( $CD8^+$ -клітини).

Таким чином, пептиди, презентовані молекулами HLA класу I, несуть інформацію про всі цитозольні ендогенні білки як нормальні, так і змінені, або в результаті мутації, або внаслідок модифікації вірусами, а також іншими внутрішньоклітинними паразитами. Оскільки «класичні» антигени ГКГ класу I наявні, як уже згадувалося, на всіх клітинах організму, стає зрозумілим, наскільки важливий подібний цензорний механізм за зміненими клітинами, що індукують активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів ( $CD8^+$ -клітини) [1-5].

**Гени системи HLA класу II** розташовані безпосередньо поблизу центромери і включають декілька локусів, частину з яких – DR, DP, DQ – можна віднести до «класичних», трансплантаційних або таких, що беруть безпосередню

участь у презентації чужорідного антигену під час його розпізнавання; інші виконують хоч і надзвичайно важливу, але все ж допоміжну функцію.

Антигени, кодовані генами системи HLA класу II локусів DR, DP, DQ, експресуються на противагу молекулам HLA класу I не настільки широко. Їх виявлено в нормі лише на В-лімфоцитах, макрофагах, і дендритних клітинах (тобто на клітинах, здатних презентувати антиген). У разі впливу таких цитокінів, як  $\gamma$ -інтерферон, молекули HLA класу II можуть експресуватися і на інших клітинах.

Говорячи про основну роль молекул HLA класу I і II у реалізації імунної відповіді, варто підкреслити їх необхідність для антигенної активації Т-клітин. На відміну від В-клітин, що безпосередньо розпізнають антиген за рахунок своїх імуноглобулінових рецепторів, Т-клітини можуть розпізнавати його лише тоді, коли антиген у вигляді пептиду експресовано на клітинній мембрані в комплексі з власною HLA-молекулою – *феномен HLA-рестрикції* (обмеження розпізнавання антигенних пептидів молекулами HLA). За відкриття феномена HLA-рестрикції американським ученим Дохерті і Цинкернагель було присуджено Нобелівську премію [1-5].

Установлено, що субпопуляція Т-лімфоцитів-хелперів ( $CD4^+$ -клітини) розпізнає чужорідний пептид, презентований молекулами HLA класу II, а субпопуляція Т-лімфоцитів-кілерів (супресорів;  $CD8^+$ -клітини) розпізнає пептид, презентований молекулами HLA класу I, тому говорять, що функція Т-хелперів обмежена (рестрикована) молекулами HLA класу II, а функція Т-кілерів (супресорів) – молекулами HLA класу I. Доведено, що структури CD4 і CD8, наявні на Т-хелперах і Т-кілерах (супресорах) відповідно, є додатковими адгезивними молекулами, що стабілізують приєднання Т-клітин-хелперів і кілерів до АПК за допомогою специфічної взаємодії з неполіморфними частинами відповідно до молекул HLA класу II і класу I. Вони специфічно розпізнають аутологічні молекули ГКГ і ніби «утримують» разом АПК і Т-лімфоцит, забезпечуючи тим самим достатній контакт клітин у процесі розпізнавання. Крім того, CD4 і CD8 молекули належать до коstimуляційних молекул, які сприяють трансдукції сигналу всередину Т-лімфоцита. Ще одним важливим коstimуляційним сигналом для активації Т-лімфоцита є взаємодія його рецептора CD28 із білками на поверхні АПК із родини молекул CD80. У процесі цієї взаємодії відбувається передача сигналу всередину Т-лімфоцита, у результаті чого відбувається його активація. Без коstimуляційних сигналів активація Т-лімфоцитів не настане; можливою є його загибель за механізмами апоптозу [1-5].

**Гени системи HLA класу III** займають на 6-й хромосомі проміжне положення між генами класів I і II. Вони не кодують класичних молекул гістосумісності, але обумовлюють синтез біохімічних структур, які визначають метаболічну унікальність кожного організму та індивідуальну активність факторів неспецифічної резистентності. Зокрема, вони забезпечують продукцію компонентів системи комплементу, цитохрому P-450, який бере участь у мітросомальному окисненні, білків теплового шоку, факторів некрозу пухлин та інших молекул.

Усі антигени гістосумісності, що містяться на клітинах конкретної людини, складають її HLA-фенотип, за допомогою якого можна встановити організмів належність досліджуваних тканин. Встановлено існування взаємозв'язку між наявністю деяких генів у HLA-комплексі і схильністю до розвитку різних захворювань. Тому за даними HLA-типування можна виявити ризик виникнення певних хвороб у даного індивіда (наприклад, 90% осіб з хворобою Бехтерева є носіями алелю В27) [1-5].

#### **4.8. Кооперація факторів імунітету для забезпечення специфічної імунної відповіді**

Розпізнавання та елімінація з організму генетично чужорідного матеріалу – складний багатоетапний процес, у якому беруть участь лімфоцити і антиген-презентуючі клітини (АПК). Організм реагує на узорідні субстанції, які проникають у внутрішнє середовище двома основними способами. Перший з них – **гуморальний імунітет** – це синтез і секреція В-лімфоцитами і їхніми нащадками антитіл у відповідь на проникнення в організм мікроорганізмів, які викликають захворювання, деяких чужорідних клітин і білкових молекул.

Говорячи про гуморальний імунітет, виділяють такі основні біологічні ефекти імуноглобулінів:

- зв'язування з клітинами за рахунок наявності у останніх рецептора до Fc-фрагмента Ig;
- активування системи комплементу;
- подолання плацентарного бар'єру;
- збереження активності на поверхні епітеліальних клітин в присутності протеолітичних ферментів;
- зв'язування і руйнування патогенних мікроорганізмів за рахунок: 1) активації комплемент – опосередкованого лізису; 2) опсонізації – покриття антигену антитілами, що полегшує фагоцитоз.

Другий спосіб – **клітинний імунітет**, який здійснюється сенсibilізованими Т-лімфоцитами і забезпечує захист від більшості

внутрішньоклітинних чужорідних антигенів. Т-клітини також здійснюють регулюючу роль в імунній відповіді і впливають на функції інших клітин (В-лімфоцити, еозинофіли, нейтрофіли, природні кілери та ін.).

Виділяють **5 функцій** клітинної ланки імунітету:

- 1) реакція відторгнення органів і тканин (трансплантаційний імунітет);
- 2) захист від вірусних і грибкових інфекцій, протозойних інвазій;
- 3) протипухлинний захист;
- 4) аутоімунні реакції;
- 5) реакції «трансплантат проти хазяїна».

Таким чином, набуті (специфічні) механізми резистентності це строго специфічні імунні реакції, які реалізуються за рахунок:

- прямої дії імунокомпетентних клітин; синтезу антитіл

#### Механізм імунної відповіді

- опсонізація патогену
- хемотаксис нейтрофілів і макрофагів у місце знаходження патогену
- фагоцитоз патогену (антигену) АПК (макрофагами або дендритними клітинами)
- процесинг патогену із виокремленням імуногенного пептиду і виділенням *ІЛ-1 (12)*
- презентація імуногенного пептиду на молекулах *HLA-I* (для внутрішньоклітинних патогенів) або *HLA-II* (для позаклітинних патогенів) антигенспецифічним *Th*
- активація антигенспецифічного *Th* і визначення спрямування імунної відповіді:

#### ❖ За клітинним типом:

- перетворення *Th* у *Th1* (взаємодія *CD28* із *CD80 АПК*) із виділенням *ІЛ-2* і проліферацією *Th1*, виділення *IFN-γ* (армування макрофагів)
- активація і проліферація антигенспецифічного *Tc*
- знаходження антигенів і цитотоксичний лізис уражених клітин за участю *Tc* і армованих макрофагів (*IV тип імунних реакцій*)

#### ❖ За гуморальним типом:

- перетворення *Th* у *Th2* (взаємодія *CD28* із *CD86 АПК*) із виділенням *ІЛ-2* і проліферацією *Th2*
- експресія на *Th2* молекул *CD40L* і виділення *ІЛ-3, 4, 5*
- активація антигенспецифічного В-лімфоцита (експресія *CD40* і взаємодія із *CD40L* на *Th2*) і його проліферація
- перетворення В-лімфоцитів у плазмоцити із виділенням антигенспецифічних антитіл

- включення ефекторних механізмів елімінації антигену (*I, II, III типу реакцій*)
- через 48-72 год. – поступове перетворення *Th* у *Ts* (експресія *CD152* і взаємодія із *CD80/86 АПК*, виділення *IL-10* і *TGF-β*)
- згортання імунної відповіді, апоптоз клонованих лімфоцитів
- у організмі залишаються *T* і *B-лімфоцити пам'яті* [1-5].

Отже, формуванні специфічної імунної відповіді необхідно розрізнити чотири стадії:

**1 стадія – індукції, активації** (аферентна), в якій беруть участь антигенпрезентуючі клітини, які після процесінгу здійснюють презентацію антигену Т-лімфоцитам;

**2 стадія – імунорегуляторна та проліферативна**, в реалізації якої беруть участь Т-хелпери 1 і 2 типів, Т-цитотоксичні лімфоцити; активуються диференціаційні й проліферативні процеси; у залежності від типу патогену визначається домінуючий тип імунної відповіді (клітинний чи гуморальний);

**3 стадія – ефекторна** (продуктивна), для якої характерна диференціація імунокомпетентних клітин у ефекторні клітини (Т-лімфоцити, які діють на антиген цитотоксично і синтезують цитокіни) та синтез специфічних антитіл; визначається перебіг і закінчення інфекційного процесу; в цій стадії задіяні Т-хелпери 3-го типу та інші регуляторні клітини;

**4 стадія - формування імунологічної пам'яті** - утворюються Т- і В-лімфоцити пам'яті [1-5].

### Навчальні тести (вхідний рівень):

1. Центральні органи імунної системи:
  - А. кістковий мозок, тимус
  - Б. аденоїди, шкіра
  - В. лімфатичні вузли, псорві бляшки
  - Г. мигдалики, кров
  - Д. селезінка, апендикс
2. Антигеннезалежне дозрівання Т-лімфоцитів відбувається в:
  - А. Лімфатичних вузлах
  - Б. Мигдаликах
  - В. Селезінці
  - Г. Тимусі
  - Д. В усіх перерахованих органах
3. Які клітини неспецифічного захисту є основним депо гістаміну, гепарину, серотоніну?
  - А. еозинофіли
  - Б. нейтрофіли
  - В. базофіли
  - Г. натуральні кілери
  - Д. дендритні клітини
4. Для нейтрофілів властиві усі перераховані функції, за винятком:
  - А. міграції та хемотаксису
  - Б. адгезії
  - В. секреції ферментів
  - Г. антигенної презентації
  - Д. фагоцитозу
5. Антигенпрезентуючими клітинами є всі перераховані, окрім:
  - А. моноцитів
  - Б. макрофагів
  - В. дендритних клітин
  - Г. В-лімфоцитів
  - Д. Т-лімфоцитів
6. Циркулюючий імунний комплекс – це:
  - А. Сукупність ейкозаноїдів
  - Б. В-лімфоцит
  - В. цитокін
  - Г. Комплекс антиген-антитіло-компоненти комплементу
  - Д. С5 компонент комплементу

7. Які клітини здійснюють синтез антитіл:
- А. Т-лімфоцити
  - Б. НК-клітини
  - В. Плазмоцити
  - Г. Еритроцити
  - Д. Макрофаги
8. Дозрівання В-лімфоцитів відбувається в:
- А. Мигдаликах
  - Б. Селезінці
  - В. Кістковому мозку
  - Г. Апендиксі
  - Д. Печерних бляшках
9. Які з перерахованих клітин є імунокомпетентними?
- А. макрофаги
  - Б. дендритні клітини
  - В. базофіли
  - Г. нейтрофіли
  - Д. Т-лімфоцити
10. Основними імуноглобулінами в секреті верхніх дихальних шляхів здорової людини є :
- А. Ig M
  - Б. Ig G
  - В. Ig A
  - Г. Ig E
  - Д. Ig D

**Навчальні тести (вихідний рівень):**

11. До факторів вродженого імунітету не відносяться:
- А. Система комплементу
  - Б. Калікреїн-кінінова система
  - В. Природні антитіла
  - Г. Дефензини
  - Д. Т-лімфоцити
12. Який шлях активації комплементу ініціюється імунними комплексами?
- А. класичний
  - Б. сучасний
  - В. альтернативний
  - Г. лектиновий

- Д. усі перераховані
13. Яким типом імуноглобулінів представлені природні антитіла?
- А. Ig M
  - Б. Ig G
  - В. Ig E
  - Г. Ig D
  - Д. Ig A
14. До функцій системи комплементу не відноситься:
- А. Бактеріолізис
  - Б. Опсонізація
  - В. Елімінація імунних комплексів
  - Г. Утворення анафілактоксинів
  - Д. Апоптоз
15. За будовою природні антитіла – це
- А. Мономери
  - Б. Димери
  - В. Пентаметри
  - Г. гексамери
  - Д. наномери
16. Вкажіть кластер диференціювання (cluster of differentiation - CD), який присутній на поверхні Т-лімфоцитів:
- А. CD 3
  - Б. CD 4
  - В. CD 8
  - Г. CD 22
  - Д. CD 16
17. Вкажіть імунокомпетентні клітини, які забезпечують гуморальні реакції імунітету:
- А. Т-лімфоцити
  - Б. В-лімфоцити
  - В. НК-клітини
  - Г. Еозинофіли
  - Д. Макрофаги
18. Який тип імуноглобулінів здатен проникати через плацентарний бар'єр?
- А. Ig M
  - Б. Ig G
  - В. Ig E
  - Г. Ig D



Д. Ig A

19. Вкажіть кластер диференціювання (cluster of differentiation - CD), який присутній на поверхні В-лімфоцитів:

А. CD 3

Б. CD 4

В. CD 8

Г. CD 22

Д. CD 16

20. Набутий імунітет реалізується завдяки:

А. утворенню клону специфічних лімфоцитів

Б. дії лізоциму

В. Синтезу цитокінів

Г. Активації системи комплементу

Д. Природнім гуморальним факторам

Відповіді на тестові завдання

Вхідний рівень: 1-А, 2-Г, 3-В, 4-Г, 5-Д, 6-Г, 7-В, 8-В, 9-Д, 10-В.

Вихідний рівень: 11-Д, 12-А, 13-А, 14-Д, 15-В, 16-А, 17-В, 18-Б, 19-Г, 20-А.

## Словник необхідних для розуміння предмету імунологічних термінів

**Авідність** - сила зв'язку між рецептором антигенного розпізнавання і лігандом (епітопом антигену або його імуногенним пептидом).

**Алель** - альтернативна форма гена. Оскільки набір хромосом є диплоїдним, кожен ген представлений двома формами (алелями) - материнською і батьківською.

**Алогенний** - генетично відмінний організм (або його орган, тканина, клітина) того ж біологічного виду. Анергія - форма імуноної толерантності, за якої лімфоцит залишається у стані спокою у випадку розпізнавання специфічного антигену.

**Антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність** – реакції знищення покритих антитілами клітин-мішеней лейкоцитами, що містять Fc-рецептори (природні кілери, макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли).

**Апоптоз** - специфічна форма загибелі клітини, яка є наслідком реалізації генетичної програми, обумовлена ферментативним розщепленням ДНК ядра, не супроводжується запальним процесом.

**Афінність** - ступінь спорідненості між антигенрозпізнавальним рецептором і специфічним до нього лігандом.

**В<sub>1</sub>-лімфоцити** - популяція В-лімфоцитів, яка секретує поліспецифічні IgM (природні антитіла) і експресує поверхневі молекули CD5.

**В<sub>2</sub>-лімфоцити** - основна популяція В-лімфоцитів, що забезпечує синтез і секрецію антигенспецифічних антитіл і не експресує молекули CD5.

**Гаплотип** - зчеплені алелі на одній хромосомі, що успадковуються разом і визначають специфічний фенотип.

**Домен** - просторово відособлена частина макромолекули білка.

**Експресія** - інтенсивність зчитування генетичної інформації про структуру певних молекул клітини

**Епітоп, або антигенна детермінанта** - частина молекули антигену, яка безпосередньо взаємодіє з імуноглобуліновими рецепторами В-лімфоцитів.

**Ідіотип** - ділянка антитіла з антигенними властивостями, до якої синтезуються інші антитіла (антитіла проти антитіл, або **антиідіотипові антитіла**).

**Ізотип** - антигенна детермінанта важких ланцюгів імуноглобулінів, за якою визначається належність антитіла до певного класу (M, A, G, E, D).

**Імунна пам'ять** - здатність імунної системи розвивати кількісно і якісно більш ефективну імунну відповідь при повторному надходженні антигену.

**Імуногенний пептид** - пептид антигену, що подається антигенпрезентуючою клітиною у комплексі з молекулою HLA II класу для розпізнавання Т-хелпера.

**Клон** - група клітин з однаковим спектром активованих генів, що походять з однієї клітини-попередниці.

**Костимуляційна молекула** - молекула поверхні антигенпрезентуючої клітини, що забезпечує формування додаткового активаційного сигналу для Т-лімфоцита при розпізнаванні специфічного антигену.

**Локус** - місце розміщення гена в хромосомі.

**Плазматична клітина, або плазмоцит** - антитілопродукуюча клітина, що є кінцевою стадією диференціації В-лімфоцита.

**Природні антитіла** - антитіла, що синтезуються В<sub>1</sub>-лімфоцитами без попередньої антигенної стимуляції і належать до природжених механізмів резистентності.

**Природний кілер** - лімфоцит, який знищує пошкоджені клітини організму при порушеній експресії молекул HLA I класу на їх поверхні.

**Спонтанна клітино-опосередкована цитотоксичність** - ефекторні реакції імунної системи, опосередковані природними кілерами.

**CD антигени** - кластери диференціювання, антигени поверхні лімфоцитів, що характеризують тип клітини і її функціональний стан, а також беруть участь у реалізації міжклітинних контактів.

**CDR** - гіперваріабельна ділянка, частина мінливої ділянки антитіла або рецептора антигенного розпізнавання Т-лімфоцита, яка безпосередньо зв'язується з антигеном (складається з 3-х частин - CDR-1, CDR-2, CDR-3).

**Толерантність імунна** - властивість імунної системи не розвивати специфічну відповідь при розпізнаванні антигенів власного організму.

**Трансгенна тварина** - тварина, що містить сторонній ген (трансген), продукти експресії якого з'єднуються з певними тканиноспецифічними структурами.

**Т-хелпер** - Т-лімфоцит, який експресує CD4-молекули, розпізнає імуногенний пептид і здійснює регуляторні впливи щодо ефекторних клітин шляхом секреції різноманітних цитокінів.

**Т-хелпер 1 типу** - Т-хелпер, який секретує інтерлейкіни 2,  $\gamma$ -інтерферон, фактори некрозу пухлини  $\alpha$  і  $\beta$ , спрямовуючи імунну відповідь переважно за клітинним шляхом.

**Т-хелпер 2 типу** - Т-хелпер, який секретує інтерлейкіни 4, 5, 6 і 10, забезпечуючи реалізацію гуморальних імунних реакцій.

**Хвороба "трансплантат проти хазяїна"** - ускладнення трансплантації, в основі якого лежить імунна реакція трансплантованих алогенних Т-лімфоцитів проти антигенів організма-реципієнта.

**Хемокіни** - різновид цитокінів, які регулюють переміщення лейкоцитів до осередку перебування патогену.

**Цитокіни** - велика родина низькомолекулярних розчинних білків, які беруть участь у регуляції активності клітин, задіяних в імунній відповіді, виступаючи у ролі своєрідних медіаторів.

**Цитотоксичний Т-лімфоцит** - Т-лімфоцит, який експресує CD8-корцептор і виконує кілерну функцію шляхом знищення клітин-мішеней при розпізнаванні специфічного пептиду в комплексі з молекулою HLA I класу на її поверхні.

## Список використаної літератури

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 4-е изд., доп. – К., 2010. – 552 с.
2. Казмирчук, В.Е. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 520 с.
3. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник (ВНЗ III-IV р.а.) / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, А.М. Гаврилюк та ін. «Медицина», 2017. – 224 с.
4. Кузнецова Л.В. та ін. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник. За ред. проф. Кузнецової Л.В., проф. Фролова В.М., проф. Бабаджана В.Д. – К. ООО «Полиграфплюс», 2012. – 922 с.
5. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання / Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай. Переклад Basic Immunology, 6<sup>th</sup> edition. – 2020. – 328.

## Матеріали, необхідні для самопідготовки

6. Кузнецова Л.В. та ін. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник. За ред. проф. Кузнецової Л.В., проф. Фролова В.М., проф. Бабаджана В.Д. – К. ООО «Полиграфплюс», 2012. – 922 с.
7. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник (ВНЗ III-IV р.а.) / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, А.М. Гаврилюк та ін. «Медицина», 2017. – 224 с.
8. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Г.М. Драннік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.; за ред. проф. Г.М. Дранніка. – К.: Здоров'я, 2006. – 888 с.
9. Казмирчук, В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмирчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. – 528 с.

### Додаткова література:

1. Біловол О.М., Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д. Клінічна імунологія та алергологія. Навчальний посібник. – Х.: «Гриф», 2011. – 550 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 4-е изд., доп. – К., 2010. – 552 с.; с ил.
3. Казмирчук, В.Е. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 520 с.
4. Пособие по клинической иммунологии для врачей: справочник врача / Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. / под. ред. Казмирчук В.Е., Мальцева Д.В. – К.: ООО Доктор-Медиа, 2012. – 368 с.
5. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Гаврилюк А.М. Клінічна імунологія для практичних лікарів (цикл лекцій - частина перша). – Львів. – 2010. – 229 с.
6. Лекції з клінічної імунології та алергології для практичних лікарів. Частина 2. Вибрані питання клінічної імунології та алергології / за ред. В.В. Чоп'як. – Львів, Видавництво ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2014. – 622 с.
7. Чоп'як В.В. Доказова імунопрофілактика та імуотропна терапія: монографія / В.В. Чоп'як. – Львів: Априорі, 2013. – 336 с.
8. Якобисяк, М. Імунологія / М. Якобисяк / Переклад з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672 с.
9. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання / Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай. Переклад Basic Immunology, 6<sup>th</sup> edition. – 2020. – 328.

*Навчально-методичне видання*

**Рішко М. В., Вантюх Н. В., Лемко О. І., Лазур Я. В.**

Методичні рекомендації із самостійної підготовки до практичного заняття  
**“Теоретичні основи клінічної імунології: фактори неспецифічної резистентності та  
набутого імунітету”** для студентів V курсу спеціальності 7.12010001 «Лікувальна справа»  
з навчальної дисципліни **«Клінічна імунологія»**

Технічна редакція та комп'ютерна верстка  
Бродич А.І.

Формат 60×84/16. Гарнітура Times New Roman  
Ум.друк.арк.: 3,72. Зам №82.

Редакційно-видавничий відділ  
видавництва УжНУ «Говерла»  
88015, м. Ужгород, вул. Заньковецької, 89  
[dep-editors@uzhnu.edu.ua](mailto:dep-editors@uzhnu.edu.ua)

