

**Імунологія:** Підручник/ А.Ю. Вершигора, Є.У. Пастер, Д.В. Колибо та ін.; Передм. С. Комісаренка; За заг. ред. Є.У. Пастер. – К.: Вища шк., 2005. – 599 с.: іл.

#### ПРЕЛІМОВА

Сучасна імунологія є чи не найскладнішою і водночас найцікавішою та вкрай важливою наукою, яка бурхливо розвивається. Досягнення імунології, особливо молекулярної, спонукають до поповнення або навіть до перегляду наших знань про фундаментальні механізми діяльності імунної системи та її складових. Вивчення імунології як науки є важливим з багатьох причин. По-перше, сучасна імунологія надає унікальну можливість учиним моделювати і вивчати на різних рівнях організації (молекулярному, субклітинному, клітинному й мікклітинному, а також організмову) загальні біологічні процеси, пов'язані, зокрема, з диференціацією, проліферацією та смертю клітин, зі структурною організацією та функціонуванням макромолекул у лімфоцитах, з механізмами між- та внутрішньоклітинної сигналізації тощо. По-друге, імунохімічні методи дослідження є основою багатьох методів мікронауки для розроблення високочутливих та високоспецифічних аналізів різних субстанцій, що вкрай необхідно для медицини й ветеринарії (створення і використання імунодіагностичних) або промисловості, зокрема, для розвитку імунобіотехнології чи моніторингу стану навколишнього середовища. По-третє, порушення імунних реакцій, з одного боку, є причиною багатьох захворювань, а з другого, — практично кожна хвороба впливає на стан імунітету організму, а той, у свою чергу, визначає перебіг захворювання.

Зважаючи на те, що в Україні немає досить повного і сучасного вітчизняного підручника з імунології, який охоплював би новітні досягнення в галузі фундаментальної й медичної імунології, слід вважати велику і плідну роботу колективу висококваліфікованих авторів, які, зваживши на основу навчальний посібник А.Ю. Вершигора «Загальна імунологія», фактично повністю переробили його. Підручник побудований за таким принципом: спочатку викладено основні відомості про імунну систему, основні імуноцелі, структуру і властивості антигенів і антитіл, механізми їх взаємодії, основна частина книги присвячена висвітленню молекулярних основ функціонування імунної системи (розпізнаванню і процесуванню антигенів, активації лімфоцитів, передаванню сигналів від рецепторів, контролю клітинного поділу і диференціації клітин імунної системи); в останній частині книги розглянуто прикладні аспекти імунології — імунопатологію й імунодіагностику, імунокорекцію та імунобіотехнологію. Гадаю, читачі самі переконаніся в якостях нового підручника під час його детального опрацювання, оскільки він є закінченою науково-методичною працею, в якій висвітлено основні досягнення сучасної імунології.

*Сергій Комісаренка, кандидат медичних наук, завідувач кафедри молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладина НАН України, академік НАН і АМН України*

#### УМОВНИ СКОРОЧЕННЯ

Ab	Антитіло
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
АЗКЦ	Антитілозалежна клітинна цитотоксичність
AG	Antigen
Ag	Антиген
APC	Antigen-presenting cell
АПК	Антигенпредставлювальна клітина
BCR	B-cell receptor
ВсР	В-клітинний рецептор
CDR	Complementarity determining regions
CD-маркер	Ділянки, що визначають комплементарність (Cluster of differentiation (designation))
CLA	Клітинний диференціаційний (маркер клітин) Cytaneous lymphocyte associated antigen
CFU	Антиген лімфоцитів, асоційованих зі шкірою Colony-forming unit
KVO	Колоніювальна одиниця
CR	Complement receptor
CRP	Рецептор до певних компонентів комплементу C-reactive protein
КСР	С-реактивний білок
CSF	Colony-stimulating factor
КСФ	Колонієстимулювальний фактор
CTL	Cytotoxic T-cell
ЦТЛ	Цитотоксичний Т-лімфоцит (Т-кілер)
DAG	Diacylglycerol
DAG	Діацилгліцерол
DC	Dendritic cell
ДК	Дендритна клітина
DTH	Delayed-type hypersensitivity
GCT	Гіперчутливість сповільненого типу
ESL-1	E-selectin ligand-1
E-selectin ligand-1	Е-селектин ліганд-1
Fab-фрагмент	Fragment antigen binding
FcR	Фрагмент імуноглобулінів, що зв'язує антиген Fc-receptor
Fc-фрагмент	Рецептор до Fc-фрагментів антитіл Fragment crystallizable
FDC	Констатний фрагмент імуноглобулінів, здатний до кристалізації Follicular dendritic cell
ФДК	Фолікулярна дендритна клітина
GALT	Gut associated lymphoid tissue
ГЛТ	Лімфоїдна тканина кишків
HEV	High endothelial venules
ВВВ	Венули з високим ендотелієм
HLA	Human leukocyte antigens
ІСАМ	Антигени гістоцитуності людини Inter cellular adhesion molecule
IDC	Молекула міжклітинної адгезії Interdigital dendritic cell
ІДК	Інтердигітальна дендритна клітина
IgG (M, A, E, D)	Immunoglobulins classes G or M, A, E, D
IgM	Імуноглобуліни класу G або M, A, E, D
IL	Interleukin
ІЛ	Інтерлейкін
INF	Interferon
ІІІІ	Інтерферон
ITAM	Immunoreceptor tyrosine based activation motive
ІТАМ	Послідовність для активації імунних клітин
ITIM	Immunoreceptor-tyrosin-based inhibition motive
ІТІМ	Послідовність для інгібування імунних клітин
KIR	Killer inhibitory receptor
КІР	Гальмівний рецептор природних кілерів
LAK	Lymphokine-activated killer
ЛАК	Лімфокін-активований кілер
LFA	Leukocitary functional antigen
LPS	Лейкоцитарний функціональний антиген Lipopolysaccharide
ЛПШ	Ліпополісахарид
MAC	Membrane-attack complex
МАК	Комплекс, що атакує мембрану
MACAM	Mucosal adrestin cell adhesion molecule
МАСАМ	Молекула адгезії ВВВ слизових оболонок
MALT	Mucosal associated lymphoid tissue
МБП	Лімфоїдна тканина слизових
MHC I	Lymphoid-binding protein
МНС I	Білок, що зв'язує молеку Major histocompatibility complex class I
ГТСТ I	Головний комплекс гістоцитуності класу I
МНС II	Major histocompatibility complex class II
ГТСТ II	Головний комплекс гістоцитуності класу II
Mφ	Macrophage
Мφ	Макрофаг
NF	Nuclear factor
NK	Ядерний фактор
NK	Natural killer
НК	Натуральний, або природний, кілер
NKT	Natural killer T-cell
НКТ	Натуральні кілери Т-клітини
PHSC	Pluripotent hematopoietic stem cell
СКК	Стовбурові кровотворні клітини
PIР2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
ФІФ2	Фосфатиділінозитол-4,5-дифосфат
PMLN	Polymorphonuclear leukocytes
ПМЛН	Поліморфноядерні лейкоцити
PSGL-1	P-selectin glycopilid-1
P-selectin glycopilid-1	Р-селектин гікопід-1
RSS	Recombination signal sequences
РСД	Сигнальні послідовності для рекомбінації
SCID	Severe combined immune deficiency
СІД	Тяжкий комбінований імунodefісіт
SLP	Systemic lupus erythematosus
СВВ	Системний червоний вовчак
Src	Kinase of Rous sarcoma
V-CAM	Кіназа саркоми Равса Vascular cell adhesion molecule
ВАСАМ	Молекула адгезії судинного ендотелію
TCR	T-cell receptor
ТКР	Т-клітинний рецептор
TGF	Transforming growth factor
ТОР	Трансформуючий фактор росту
Th1	T-helper class 1
Тх1	Т-хелпер 1 типу
Th2	T-helper class 2
Тх2	Т-хелпер 2 типу
TNF	Tumor necrosis factor
ФНП	Фактор некрозу пухлин

#### ВСТУП

Імунологія зародилася у надрах медичної мікробіології як учения про несприйнятливості до інфекційних захворювань. Наукові основи імунології було закладено у 70 — 80-х роках ХІХ ст. геніальним французьким ученим Луї Пастером, який відкрив явище атенуації (ослаблення патогенності) збудників інфекційних захворювань. У цей період розвивалися принципи створення специфічних засобів (вакцин) для профілактики. Відтоді і майже впродовж усієї першої половини ХХ ст. імунологія займалася, і досить успішно, переважно вирішенням прикладних завдань інфекційної патології — розробленням методів діагностики та засобів специфічної профілактики і терапії інфекційних захворювань. У цей період розвивалася в основі медичної імунології, вчення про імунітет викладали у вищих навчальних закладах як один із розділів медичної мікробіології.

Імунологія вийшла за межі медичної мікробіології й утвердилася як самостійна біологічна наука лише у другій половині минулого століття, коли сформувалося нове розуміння імунітету як біологічного явища та його ролі в житті багатоклітинних організмів.

Повне переосмислення функцій і призначення імунітету відбулося в 60-х роках ХХ ст., коли було відкрито здатність лімфоцитів розпізнавати генетично чужорідний матеріал навіть за мінімальних ознак чужорідності. Цю унікальну здатність лімфоцитів було вивчено в проведених під керівництвом англійського імунолога Пітера Медварера експериментах з трансплантації клітин і тканин на мишах інbredних (у тому числі конгенних) ліній, в яких клітини розпізнавалися як чужорідні й елімінувалися навіть за умови відсутності їх від клітин реципієнта за одним генотипом. Також зрозуміли, що система імунітету розізнає й елімінує не тільки інфекційні агенти, а й штучно трансплантовані генетично чужорідні та генетично змінені власні клітини.

Нове визначення поняття імунітету як механізму розпізнавання «чужого» внаслідок диференціації власної внутрішньої середовища організму.

Останнім часом сформувалося розуміння імунітету як підтриманого еволюційним процесом механізму захисту організму від біологічної агресії зсерединного (інфекційні агенти) та ендеогенного (змінени та пухлинні клітини) характеру. Захист забезпечується здійсненням контролю за сталістю фізіологічного стану організму, виявленням серед них клітин з ознаками «чужого» та розвитку реакцій, спрямованих на їх елімінацію.

Матеріальною базою розгортання реакцій і формування ефекторних механізмів є спеціалізована система захисту організму, яку називають імунною системою. Відповідно до сучасних уявлень, імунна система — багатореакторна система, що має багаторівневу структуру: злідики захист організму послідовним залученням різних еволюційно закріплених механізмів, функціонування та взаємодія яких чітко регулюються. Ця система включає клітинні та гуморальні фактори. За механізмами розпізнавання, ізоляції та знешкодження носіїв чужорідної генетичної інформації фактори імунної системи поділяють на природні та набуті.

До клітинних факторів імунної системи належать різні типи ядровмісних клітин кров, розсіяних по всьому організму та здатних переміщуватися в ньому, які, взаємодіючи між собою й іншими клітинами, продукують різні біологічно активні речовини — гуморальні фактори імунітету. До природних клітинних факторів відносять моноцити-макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, мастоцити, а до гуморальних — систему комплементу, лізоцим, білки гострої фази, інтерферони та інші цитокини, ряд ферментів систем тощо, які створюють першу лінію захисту. Вони формуються у процесі розвитку організму незалежно від наявності чужорідних, зокрема інфекційних, агентів, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Інша група клітин представлена різними за функціональною активністю субпопуляціями лімфоцитів, які створюють другу лінію захисту. Вони залучаються до захисту лише тоді, коли природні фактори неспроможні протидіяти чужорідним агентам, білки гострої фази, інтерферони та інші цитокини, ряд ферментів систем тощо, які створюють першу лінію захисту. Вони формуються у процесі розвитку організму незалежно від наявності чужорідних, зокрема інфекційних, агентів, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Інша група клітин представлена різними за функціональною активністю субпопуляціями лімфоцитів, які створюють другу лінію захисту. Вони залучаються до захисту лише тоді, коли природні фактори неспроможні протидіяти чужорідним агентам, білки гострої фази, інтерферони та інші цитокини, ряд ферментів систем тощо, які створюють першу лінію захисту. Вони формуються у процесі розвитку організму незалежно від наявності чужорідних, зокрема інфекційних, агентів, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Ці два типи імунореактивності (природний і набутий імунітети) чітко різняться за механізмами розпізнавання «чужого», специфічністю ефекторних факторів щодо нього та здатністю формувати пам'ять про контакт із ним.

Першою та однією з основних функцій імунної системи є розпізнавання «як свого». Основою природного імунітету — прості механізми розпізнавання ознак «чужого», які є спільними для багатьох інфекційних агентів, наприклад певних хімічних угруповань, що входять до складу клітинної стінки різних видів патогенів, а у власних клітинах вони відсутні або замасковані (скривані різними сполуками). Головною розпізнавальною рецепторною системою природного імунітету мають у своєму складі лектинові або лектиноподібні домени, які взаємодіють з гуглеводними залишками у складі глікокоугатів патогенів або власних клітин, незрілих клітин старих, в яких ці залишки нескеровані внаслідок незрілості чи старіння або дії фізичних, хімічних та біологічних факторів.

Механізми розпізнавання індивідуальних ознак «чужого», що притаманні лише конкретному інфекційному агенту і визначаються структурою його макромолекули, є основою адаптивного імунітету.

Ефекторні фактори природного імунітету неспецифічні щодо кожного конкретного патогену, тоді як ефекторні фактори адаптивного імунітету характеризуються чітко вираженою специфічністю. Тому природний імунітет ще називають неспецифічним, а набутий — специфічним. Свідченням специфічності є здатність формувати і зберігати пам'ять про конкретного чужорідного агента, з яким імунна система вже контактувала і на якого вона реагувала. Це виявляється інтенсифікацією реакцій у раз повторної зустрічі з ним (вторинна імунна відповідь). На відміну від набутого імунітету повторна зустріч з тим самим агентом не зумовлює підвищення рівня природного імунітету. Специфічність та імунна пам'ять головні характеристики адаптивного імунітету, а здатність формувати специфічні механізми та імунну пам'ять — властивість, притаманна лише лімфоцитам — головному функціональному клітинному імунній системі. Саме тому деякі автори розглядають поняття «імунітет» як імунітет лімфоцитарний.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Однією складовою імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від носіїв чужорідної генетичної інформації, пересидують до їх проникнення. На появу чужорідних агентів реагують негайно і в більшості випадків викликають знешкодження їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають природним, або природженим.

Імуногенні властивості відображені у визначенні поняття «антиген». *Антигени* — це біополімери, що входять до складу структурних елементів клітин або відокремлені від них, які здатні спричинювати розвиток специфічних імунних реакцій: синтез антитіл, клітинну реактивність, підвищену чутливість, імунну пам'ять та імунну толерантність.

Одним з багатьох субстанцій, які мають властивості антигенів, є молекули з'єднанні, які не здатні самостійно індукувати імунну відповідь, але зв'язуються з рецепторами лімфоцитів чи антигентами, які були специфічно індуковані. Такі неімуногенні антигени (гептени) набувають властивостей імуногенів після коіонації з імуногенним білком-носієм. Це спостерігається при потрапінні в організм деяких антибіотиків, лікарських препаратів, наркотиків, хімічних радикалів, які сполучаються з білками хазяїна й індукують імуні (часто алергічні) реакції.

Кожний лімфоцит, як вважають, має рецептори однієї специфічності, здатні розпізнавати лише один з антигенів (точніше, одну певну просторову конфігурацію макромолекули), а популяції як Т-, так і В-лімфоцити здатні розпізнавати як праві молекули, так і ліві молекули, що є ознакою універсального усього життя. Це досягається завдяки клональному розподілу лімфоцитів. У ссавців в організмі кожної особини формуються  $10^{10}$  клонів (нащадків однієї клітини) лімфоцитів, що відрізняються за специфічністю.

Формування різноманітності антигенспецифічних рецепторів відбувається внаслідок кількох складних унікальних механізмів, серед яких найважливішими є перебування (реаранжування) генів (кількох сотень варіабельних генів за незміності константних) рецепторів Т- і В-лімфоцитів та соматичні гіпермутації генів (у гіперваріабельних ділянках) рецепторів В-лімфоцитів.

Продукти перебування варіабельних і незмінних константних генів експресуються на поверхні лімфоцитів, формуючи ідентифікаційний рецептор. Рецептор В-лімфоцита (B cell receptor) є чотирнадцатогомолекулою імунoglobulinу, рецептор Т-лімфоцита (T cell receptor) — димером у двох формах (αβ або γδ), що має імунoglobulinоподібну будову.

Рецептори лімфоцитів зв'язують не всю молекулу антигену, а лише окремі її ділянки, які називають *антигенними детермінантами*, або епітетами. Антигенні детермінанти — це певні послідовності амінокислот або моноцукриду у поліпептидному чи поліцукридовому ланцюгу (послідовні, або есенційні, детермінанти) або структура певної просторової конфоірмції цих ланцюгів, що утворені, детермінанти) або структура певної просторової конфоірмції цих ланцюгів, що утворені, детермінанти).

Активні центри (ділянки) цих безпосередньо зв'язують антигенні детермінанти. Рецептори мають подібну організацію, але різняться за механізмами розпізнавання антигену. В-Клітинні рецептори розпізнають антигени в нативній конфоірмції як у вільному стані, так і асоційовані з мембранами клітини або фіксовані на штучному інертному носії, і потенційно здатні взаємодіяти з антигенами будь-якої хімічної природи. Клітинні рецептори зв'язують антигени, наданими їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Молекули МНС експресуються на поверхні клітин організму і є своєрідними маркерами (етатонами) «свого», тобто Т-лімфоцити розпізнають *«чужіє своє»*, змінені молекули МНС, у результаті інфікування або мутацій власних клітин. Необхідність наявності антигенів, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (В-епітопами), що експонуються на поверхні молекули антигену. Т-Клітинні рецептори αβ-типу зв'язують лише лінійні послідовності (Т-епітопи) і лише білкові антигени — короткі пептиди поліпептидного ланцюга, які локалізуються на поверхні або всередині молекули антигену. Вони можуть бути розпізнані Т-рецепторами лише за умови вилучення в процесі переробки (процесингу) антигену та його в молекулу головного комплексу гістоусмісності (КГТС, або МНС, — від англ. *Major Histocompatibility Complex*).

Сигнали генеруються в результаті розпізнавання і зв'язування Т-клітинними рецепторами комплексів антигенний пептид — МНС та взаємодії експресованих на поверхні Т-хелпера і АТК комплексів, так званих *костимуляторних молекул*, а також продукуваними АТК цитокінами. Активовані Т-хелпери клітин входять у клітинний цикл, діляться і диференціюються на ефеторні клітини з різною локалізацією. У членивості клітин Т-хелперів і АТК відбувається перетворення типу (Tx1) або Т-хелпери другого типу (Tx2). Tx1 і Tx2 різняться за спектром секретованих ними цитокінів і реалізують властиві їм функції «комунікації» у різних формах імунної відповіді: Tx1 стимулюють клітинну відповідь, а Tx2 — гуморальну. Вони надають лімфоцитами, що опосередковують клітинну (СД8Т-клітини) та гуморальну (А-клітини) відповідь, а також розпізнають антиген, необхідну для їх повноцінної активації «допомогою» — сигнали костимуляції, що індукуються міжклітинним контактом і/або цитокінами. В результаті активації Т- і В-лімфоцити пролиферують і диференціюються на клітинні-ефетори, які за допомогою секретованих ефеторних молекул (цитотоксичних членивості, антитіл) зумовлюють клінічні ефекти імунної відповіді, що призводять до елімінації антигенів чи їх носіїв.

Підтримана еволюційним процесом дихотомія диференціювання Т-хелперів на Tx1 і Tx2 та імунної відповіді на клітинну і гуморальну має біологічний сенс і зумовлюється необхідністю захисту від інфекційних агентів з різною локалізацією щодо клітин організму. Tx1 стимулюють диференціювання СД8Т-клітин на Т-клери, які знищують (унаслідок лізису) клітини власного організму, інфіковані внутрішньоклітинними патогенами, передусім вірусами, що паразитують у цитозолі. У разі локалізації інфекційних агентів у клітинних везикулах, наприклад деяких бактерій у фагосомних макрофагах, самі Tx1 викликають гіперективність, функціонуючи як ефетори реакції гіперчутливості сповільненого типу (Т-ефетори ГСТ), і стимулюють мікробіцидну активність макрофагів та знищення поглинених патогенів. Крім того, активовані Tx1-клітини беруть участь в елімінації пухлинних клітин та клітин чужорідних трансплантатів.

Tx2 стимулюють диференціювання В-лімфоцитів на плазматичні клітини і синтез та секрецію ними антитілів. Антитіли — це молекули, які потрапляють у кров і викликають роль у захисті від інфекційних агентів з позаклітинним характером паразитизму, до яких належить більшість патогенних бактерій. Захисну функцію антитіла реалізують різними способами: блокуючи адгезію (прикріплення) бактерій до епітеліо слизових оболонок, сприяючи фагоцитозу їх та лізису компонентом і фагоцитозу клітин, інфікованих бактеріями.

Отже, на завершальному етапі імунної відповіді утворені специфічні ефеторні клітини (Т-лімфоцити) та молекули (антитіла) самі безпосередньо зумовлюють елімінацію антигену чи його носіїв або залучають до цього ефеторні механізми природного імунітету. Специфічні фактори відокремлюються з клітин, наданих їм специфічними конфоірмційними детермінантами (антитіла) або стимулюють активність цитотоксичних, що підвищують ефективність імунної відповіді. Залучені для деструкції ушкоджених патогеном тканин різні лейкоцити зумовлюють розвиток запалення, яке називають *імунним запаленням*, оскільки організують його імуні лімфоцити. Іноді імунне запалення сприяє лише локалізації патогену, але не призводить до його елімінації.

Розвиток імунної відповіді супроводжується активацією, проліферацією та диференціюванням антигенспецифічних клонів лімфоцитів, що призводять до значних змін структури імунної системи. Одночасно спрацюють різні регуляторні механізми (за участю Т-лімфоцитів і антитіл) переважно ефеторних дії, спрямованої на зменшення запалення, а також на зменшення імунної відповіді аж до повного її пригнічення. Паралельно з виведенням антигену відбувається загальне ефеторних клітин за механізмом індукованого активацією апоптозу (механізм запрограмованої загибелі). Імунна система повертається до вихідного «неактивного» стану, але якщо нічого щодо конкретного антигену. Вони згадуються на доктосомних клітинах пам'яті, які на відміну від найвищих лімфоцитів уже стикалися з антигеном. За повторного проникнення в організм того самого інфекційного агента клітини пам'яті прискорено й інтенсивно розмножуються, утворюється велика кількість ефеторних факторів, які швидко й активно його нейтралізують та елімінують. У результаті реалізації імунної відповіді організм знову повертається до вихідного стану, але імунна відповідь несприятливим до здоров'я, зумовленою цим патогеном. Імунна пам'ять та зумовлений нею протективний (захисний) імунітет формуються також після штучної вакцинації.

Отже, звільнення організму від чужорідних антигенів та їх носіїв (патогенів) є результатом чітко скоординованої діяльності різних типів клітин імунної системи, які виконують у процесі розвитку імунної відповіді певні ефеторні функції: фагоцитоз, прозапалення, антигенпрезентацію, антилізис, цитотоксичність та регуляцію.

У роботі імунної системи, як і в всіх інших системах, що мають складну структурну організацію, можуть виникати різні порушення, які призводять до імуннопатогенних реакцій та розвитку захворювань. Патологія імунної системи може виникати як надто сильною, так і надмірно слабкою імунною відповіддю і розвивається за одним із трьох напрямів.

Імунна система за певних умов виявляє підвищену чутливість до зовнішніх (екзогенних) антигенів і розвиває, як правило, за повторного потраплення їх в організм неадекватну, надмірну імунну відповідь (гіперективність з виникненням запалення та елімінацією пошкоджених тканин. Клінічними проявами такої надмірної реактивності є алергії захворювання.

У разі порушення механізмів аутоотрешення (гермістичності до «свого») і втрати здатності відрізнити в процесі імунного розпізнавання «свое» від «чужого» імунна система може розвивати реакції проти аутоантигенів. Це є проявом аутоімунних захворювань. Не всі аутоімунні захворювання є аутоімунними захворюваннями, які характеризуються ушкодженнями тканин, шкідливі чи антигенні. Бади функції одного або кількох елементів імунної системи призводять до порушень різних ланок імунної відповіді на чужорідні антигени і виникнення *імунної недостатності (імунodefіcіт)*. Деякі форми цієї патології є спадковими і зумовлені природними дефектами генів, що контролюють розвиток та функції Т- і В-лімфоцитів, тоді як інші — набувають імунodefіcіт виникають як наслідок дії на клітині різних зовнішніх шкідливих чинників, наприклад опромінення. Клінічними проявами імунodefіcіту є часто повторювані інфекції, що зумовлюються так званими умовно патогенними і навіть сапрофітними агентами (опортуністичні інфекції).

Для корекції порушень імунної системи використовують різноманітні підходи та засоби впливу на імунну систему з урахуванням імунного статусу індивідуально кожного хворого. Оцінка імунного статусу здійснюється комплексним дослідженням різних показників імунітету, що характеризують функціональний стан імунної системи, з використанням адекватних методів імунодіагностики. Точність мунодіагностики залежить від якості лабораторних досліджень, наявності високоспецифічних діагностичних реагентів та високоефективних терапевтичних імунопротекторів. Біотехнологічні основи отримання таких імунних препаратів розробляє імунобіотехнологія.

Наведені короткі відомості про систему імунітету сприятимуть формуванню загального уявлення про її структуру та функції, а також сприятимуть розумінню та освоенню сучасних імунологічних знань, що детально аналізуються в окремих розділах підручника.

Під час створення підручника було витримано принципи логічної послідовності викладення матеріалу з урахуванням взаємозв'язку і взаємозалежності імунних процесів. Підручник охоплює всі розділи загальної імунології, а також основні розділи клінічної імунології та алергології. Кожний розділ викладено з урахуванням особливостей формування знань. В додатках наведено таблицю, що відображають класифікацію основних поверхневих маркерів клітин імунної системи (СД-номенклатура) та лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістоусмісності людини (НІА-система), а також предметний показник.

Прологом книги є першим вітанням підручником з імунології. Його видання — данина світлій пам'яті та вияв глибокої шани учнів до свого вчителя — Аполінарія Юхимовича Вершигору, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.

Нам створенням підручника працювали колеги та учні Аполінарія Юхимовича, котрі разом з ним розробляли і випускали імунологічні підручники. Це були: професор Олександр Іванович Вершигора, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.

Нам створенням підручника працювали колеги та учні Аполінарія Юхимовича, котрі разом з ним розробляли і випускали імунологічні підручники. Це були: професор Олександр Іванович Вершигора, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.

Нам створенням підручника працювали колеги та учні Аполінарія Юхимовича, котрі разом з ним розробляли і випускали імунологічні підручники. Це були: професор Олександр Іванович Вершигора, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.

Нам створенням підручника працювали колеги та учні Аполінарія Юхимовича, котрі разом з ним розробляли і випускали імунологічні підручники. Це були: професор Олександр Іванович Вершигора, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.

Нам створенням підручника працювали колеги та учні Аполінарія Юхимовича, котрі разом з ним розробляли і випускали імунологічні підручники. Це були: професор Олександр Іванович Вершигора, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.

Нам створенням підручника працювали колеги та учні Аполінарія Юхимовича, котрі разом з ним розробляли і випускали імунологічні підручники. Це були: професор Олександр Іванович Вершигора, який зробив великий внесок у підготовку кваліфікованих спеціалістів-імунологів в Україні.



















факторів, передусім генетичних, а також від віку, повноцінності харчування, стану здоров'я, екологічних умов тощо.

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

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

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

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

Фактори природної резистентності можуть виконувати захисну функцію різними способами: перешкоджати проникненню патогенів (механічні бар'єри — непроницність шкіри, слизових оболонок, рух війок і слизу, кашель), знешкодити їх гуморальними (ферментами), мікробіцидними сполуками різного походження, продуктами перекисного окиснення, факторами активації комплементу) та фізичними (РН, заряди) факторами; поглинати й інактивувати шляхом фагоцитозу, вбивати їх за допомогою НК, макрофагів, мікрофагів; ізольовати аглітинацією або за допомогою фібрино-тромбоцитарної реакції, або локального запалення.

Існує кілька класифікацій факторів природної резистентності, в основу яких покладено різні підходи. Залежно від розміщення ці фактори поділяють на зовнішні (екзогенні) та внутрішні (ендогенні).

До зовнішніх належать шкіра, слизові оболонки, розміщені на них предстанники нормальної мікрофлори, а також механічні, фізичні й хімічні фактори. Внутрішні фактори, в свою чергу, поділяються на гуморальні (неспецифічні імуніглобуліни, лізоцим, система комплементу, лактоферин, трансферин, ІФН, інтерлейкіни, інші лімфокини, глікопротеїни) й клітинні — фагоцити (макрофаги та ПМЯЛ), неспецифічні клітинні-вбивці (НК) та нормальна мікрофлора. У функціонуванні природного імунітету певну роль відіграють соєно- та базофіли, масто- й тромбоцити.

Існує й класифікація факторів природної резистентності залежно від їх природи: механічні, фізичні, хімічні та біологічні фактори. Склад і властивості цих факторів резистентності будуть характеризовані докладніше при розгляді місцевого оточення, у формуванні якого вони беруть участь (мал. 18).



Мал. 18. Фактори природної резистентності

**Місцеве оточення.** Навколо місць появи мікроорганізмів активується і частково формується заново так зване «місцеве оточення», яке виконує перешкоджаючу функцію проникненню мікроорганізмів із колонізацій та проникненню в тканини або органи. У цьому процесі беруть участь фактори резистентності різної природи: механічні, фізичні, хімічні, біологічні.

Основа **механічних факторів стійкості** становить цілісність волосного покриття, шкіри, слизових. Слід зазначити, що в місцях інфекційного початку захворювання з колонізацій шкіри або слизових оболонок. Для більшості мікроорганізмів шкіра й слизова є бар'єром, крізь який вони проникнути не можуть. Крім того, шкіра і слизові мають ще низку різних факторів, які відіграють значну роль у затриманні та знешкодженні мікроорганізмів. Так, у захисній функції шкіри велике значення має волосся (шерсть), яке затримує різні часточки і яке потім звільняється від них під час руху волосся або знешкоджується дією сонячного ультрафіолетового випромінювання. Іншим важливим фактором є згортання верхнього шару епітелію, що робить шкіру ще більш непроникуною. Згортання клітини постійно зливаються, разом з ними видаляються й мікроорганізми. Захисна функція слизових оболонок підсилюється регулярним виділенням слизу, який обволікає мікроорганізми і не дає їм проникнути до епітелію слизових, а також координуючи війок, що прискорює рух слизу і таким чином сприяє їх виведенню. Швидкого звільнення організму від мікроорганізмів допомагають такі явища, як виділення різних секретів (слини, слю, поту, слизу, сечі та ін.), кашель, чхання, блювання, переміщення бактерій у зони підвищеної мікробіцидності активності завдяки неристативним кишкам тощо.

До **фізичних факторів стійкості** належать рН, температура, електростатичні фактори. Так, низьке значення рН згубно діє на більшість мікроорганізмів. Нормальна температура має рН = 3.5, рН шлункового соку — близько 3, слизу матки дорослої жінки має рН = 4.45. Відповідно в органах з низьким значенням рН майже не виявляють мікроорганізмів. Підвищення температури, з одного боку, прямо згубно діє на мікроорганізми, а з другого боку, підсилює бактеріцидну активність гуморальних і клітинних факторів захисту організму. Від значення електростатичного заряду може залежати здатність мікроорганізмів прикріплюватися до відповідних рецепторів клітин організму.

До **хімічних факторів стійкості** належать кислоти (жирні, молочна, соляна, оцтова та ін.), різні ферменти тощо. Вони утворюються як власне макроорганізмом, так і предстанниками нормальної мікрофлори.

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

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

Основними предстанниками нормальної мікрофлори на шкірі є коринібактерії, коагулазонегативні стафілококи, мікрококи, на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів — дифтерії, коагулазонегативні стафілококи, нейсферії, неспарителічні стрептококи, на слизових оболонках ротової порожнини — мікобактерії, дифтерії, лактобактерії, у травному каналі — бифідобактерії, лактобактерії, ешерієї, ентерококи, протеї, сарцини, клебсієли та ін. Нормальна мікрофлора може бути постійною, або «транзитною», тобто тією, що переміщується. Склад нормальної мікрофлори залежить від фізіологічного стану, якості харчування, віку, емоційного стану індивіда.

Однією з важливих функцій нормальної мікрофлори є сприяння у формуванні імунної системи, особливо місцевої, та підтримання її в належному функціональному стані. У разі відсутності нормального подразнення, яке здійснюється предстанниками нормальної мікрофлори, що спостерігається у гнітобіотів, виникає значне гальмування дозрівання лімфатичних органів — зменшується маса пейерових пляшок і місцевих лімфовузлів, знижується їх функціональна активність, спостерігається зниження рівня γ-глобулінів і активності макрофагів. Іншою важливою функцією нормальної мікрофлори є здатність заселяти всі можливі ніші та зв'язувати більшість рецепторів, унаслідок чого патогенні мікроорганізми не можуть прикріплюватися до епітелію і проходити через цю зону транзитом. Певну роль відіграє й боротьба за поживні речовини — нормальна мікрофлора краще пристосована до певних ніш і ефективніше порівняно з патогенами виснажує середовище існування, що створює несприятливі умови для патогенних мікроорганізмів. Важливу роль у подоланні патогенних мікроорганізмів відіграють різні бактеріциди, бактеріостатичні речовини, зокрема антибіотики, які виділяють предстанники нормальної мікрофлори.

Певну захисну роль відіграє так звана біоплівка — високогідратований поліцукридно-мucinний матрикс. Він формується сумісно факторами хазіна і факторами мікроорганізмів і містить різні біологічно активні речовини організму: лізоцим, компоненти комплементу, ІФН, неспецифічні й специфічні імуніглобуліни, особливо секреторні, жири та інші кислоти, клітинні фактори резистентності тощо, а також продукти предстанників нормальної мікрофлори: слизоподібні речовини, поліцукриди, ЛПЦ, різні кислоти, бактеріциди та бактеріостатичні речовини.

Пошкодження біоплівки створює сприятливі умови умовно-патогенним та патогенним мікроорганізмам, особливо антибіотикостійким, для швидкого й ефективного прикріплення до вільних від біоплівки поверхневих структур епітеліальних клітин, колонізації цих ділянок, швидкого розмноження та індукування інфекційного процесу.

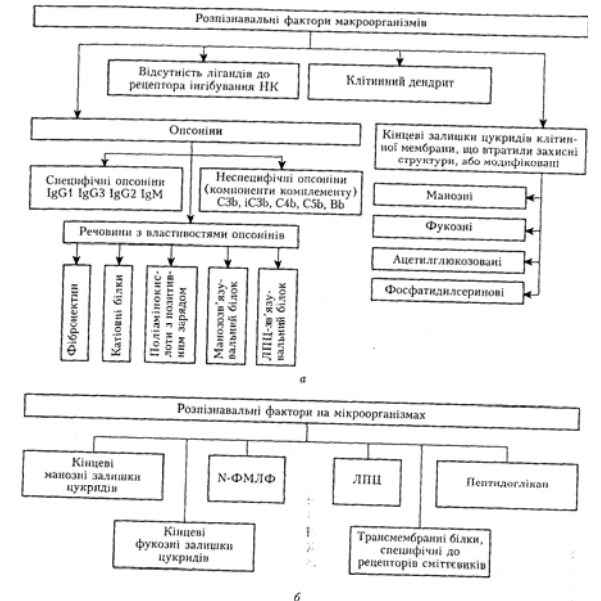
У разі значного зниження резистентності організму внаслідок дії різних несприятливих умов гальмується ріст нормальної мікрофлори, а умовно-патогенні мікроорганізми можуть бути факторами інфекційних процесів.

Для нормалізації складу мікрофлори травного каналу застосовують препарати живих предстанників нормальної мікрофлори — простих, які містять по одному виду мікроорганізмів (лактобактерії, бифідобактерії, бактесубілі), і складних, що містять по два і більше видів предстанників нормальної мікрофлори — биформ (суміш бифідобактерій і ентерококів), бифікол (суміш бифідобактерій і кишкової палички), лінекс (суміш бифідобактерій, лактобактерій і стрептокока) тощо.

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

Одним із перших і основних елементів запущу системи неспецифічної резистентності є **розпізнавання** ізо чужорідних субстанцій. Дані про фактори розпізнавання чужорідного навесення на мал. 19. Розпізнавання може здійснюватися шляхом устанавлення хімічних структур, яких немає

на нормальних клітинах цього організму. До цих сполук відносять кінцеві залишки цукриді мембранних глікопротеїнів, бактеріальні ЛПЦ та пептидоглікан. Особливу роль відіграє маноза як кінцевий цукрид, оскільки вона не трапляється в природі на мембранних структурах клітинної поверхні макроорганізмів і легко розпізнається ефекторними клітинами. Іншою розпізнавальною субстанцією мікроорганізмів є пептид ФМДФ — N-форміл-метил-лейцил-фенілаланін або його аналоги. Цих пептидів немає в еукаріотів і їх поява слугує сигналом наявності в організмі чужорідної генетичної інформації. Важливу роль відіграє компонент комплементу С3б, що має здатність швидко фіксуватися на поверхні будь-яких субстанцій, з якими контактує (клітини макроорганізму мають структури, які перешкоджають контакту їх поверхні з С3б). Ефекторні клітини, що мають рецептори до С3б, зв'язуються з С3б на цукридних субстратах, пізнають їх і запускають захисні реакції. Розпізнавання індивідуальних бактеріальних антигенів при цьому не відбувається. Подібна реакція розпізнавання здійснюється і відносно власних клітин, які змінили свій антигенний у результаті реакції або старості і на клітинних мембранах яких з'являються нові стикетичні не характерні для нормальної клітини (летальні нин пол 7)



Мал. 19. Фактори макроорганізмів (а) та фактори мікроорганізмів (б), що розпізнаються ефекторними клітинами як чужорідні

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

**2.1. ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ**  
Гуморальні фактори стійкості охоплюють велику групу різних за походженням, структурою та дією речовин, їх об'єднують в основному одна властивість — здатність неспецифічно перешкоджати проникненню й росту патогенів та умовно-патогенних мікроорганізмів. Вони трапляються як на зовнішніх покривах (шкірі, слизових оболонках), так і в внутрішньому середовищі (крові, тканинах, різних порожнинах, секретях). У процесі еволюції гуморальні фактори природної резистентності з'являються вже у безхребетних у вигляді речовин, що синтезуються в цілому організмі й нейтралізують мікроорганізми.

Кількість гуморальних факторів неспецифічної стійкості велика і це до кінця не визначено. За характером дії їх можна розподілити на дві великі групи: фактори прямої, безпосередньої дії і фактори допоміжної, непрямої дії (регулювальні). Для факторів прямої дії спрямована безпосередньо на чужорідні субстанції. Це речовини цитотоксичної дії — лізоцим (лізоцимний фактор), деякі інтерлейкіни, лізоцим, лейкоїни, лізин, катіоніни білі, фактори бактеріостатичної дії — трансферин, лактоферин.

До факторів непрямої дії належать речовини, які активують фагоцитоз та цитотоксичність ПК — компоненти комплементу, неспецифічні імуніглобуліни, ІФН, інтерлейкіни, простагландини, фибронектин тощо.

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

Таблиця 7. Характеристика компонентів комплементу

Компоненти комплементу	Природа компонентів	Молекулярна маса, кД	Термочутливість	Концентрація в сироватці, мг/л	Місце синтезу
<b>Класичний шлях активації</b>					
C1q	Коллагеноподібний білок	459	Термостабільний	80	Епітелій кишків, фібробласти
C1r	Глікопротеїн	190	Термостабільний	34–30	—
C1s	Глікопротеїн	85	Термостабільний	30–50	—
C2	β-Глобулін	110	Термостабільний	15–25	Макрофаги
C2b	—	73	—	—	—
C4	β-Глобулін	34	—	—	—
C4b	—	200	Термостабільний	350–500	Макрофаги
C4a	—	6	—	22	—
C4b	—	197	—	—	—
<b>Альтернативний шлях активації</b>					
Фактор В	β-Глобулін	95	—	200	Моноцити, макрофаги
Ba	—	30	—	—	—
Bb	—	63	—	—	—
Фактор D	Глікопротеїн	25	—	1–5	—
Проверин	γ-Глобулін	220	—	25	—
<b>Загальні компоненти</b>					
C3	β-Глобулін	190	Термостабільний	1200	Печінка
C3a	Глікопротеїн	10	—	70	—
C3b	—	185	—	—	—
iC3b	—	—	—	—	—
C3d	—	40	—	—	—
C3dg	—	—	—	—	—









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

Найпоширенішим хемотаксином є C3a-компонент комплементу, менш ефективний C3a. Хемотаксичну активність має IL-1β. Найефективнішими хемотаксинами є хемокини — короткі поліпептиди з молекулярною масою 8–10 кД (див. розд. 1, 9). Специфічними для моноцитів є хемокини CX3CL1, CCL2-5, 7, 8, 13-16, 20, 23; для макрофагів — CCL1-3 — 5 та 25; для дендритних клітин — CXCL12, CCL3, 13, 15, 17-25; для нейтрофілів — CXCL1-3, 5, 8, CCL1 і 15; для еозинофілів — CCL5, 7, 8, 11, 13 та 24.

В основі руху фагоцитів лежить активність певних білків цитоскелета — актину і міозину. Форма переміщення фагоцитів амөбоподібна. Комплекс хемотаксису з рецептором забезпечує орієнтоване переміщення швидкими елементами та індукує рух клітини. Локомоторна функція фагоцитів реалізується за допомогою складної системи цитоскелета — густої сітки активних філаментів і зв'язаних з ними білків (фібринів F-актин та мономерний G-актин). Основною рухомості фагоцитів є полімеризація і деполімеризація актину, яка регулюється деякими білками (профілі, гемозонін, акуметин, міозин). В основі механізму запуску та регуляції руху фагоцитів є протеїн кіназа C, яка активується іонізуючим фосфатом і діацилглицеролом, активність яких запускарється комплексом хемотаксин — рецептор. Протеїнкіназа C та йони кальцію ініціюють локомоторну функцію певних білків. Орієнтація руху фагоцитів здійснюється полімеризацією мікро трубочок, а рух — скороченням мікрофіламентів. Руху фагоцитів сприяють інтегрини β1 і β2, які розпізнають мембранні рецептори клітин ICAM-1, 2, 3, а також білки міжклітинного матриксу — фібронектин, ламінін, колаген та ін.

Важливим етапом хемотаксису є вихід фагоцитів із судинного русла в місця появи хемотаксичних сигналів. Чому передче адгезія фагоцитів на ендотелій судин, яка різко зростає в осередках запалення і зумовлена дією біологічно активних речовин як на адгезивні фактори, так і на ендотеліальні клітини. Результатом такої дії є активація ендотеліальних і фагоцитувальних клітин, що індукує на їхній поверхні експресію різних адгезивних молекул — селектинів, інтегринів, адгезивних суперродини імуніглобулінів, муциноподібних молекул.

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

Серед рецепторів, що розпізнають чужорідні структури, виділяють лектиноподібні рецептори, в першу чергу манозув'язувальні білки, селектини — CD62L та β1- і β2-інтегрини. Інтегрини розпізнають крім рецепторів клітин до CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (Mac1), CD54, CD102 також фібронектин, ламінін та інші молекули. Проте найважливішими факторами, що сприяють пізнанню, фіксації та поглинанню фагоцитами об'єктів фагоцитозу, є опсоніни.

**Опсонізація** (від грец. «пробити істинним») — це процес приєднання до об'єкта фагоцитозу речовин, які розпізнаються і зв'язуються відповідними рецепторами фагоцитів, що сприяє їх поглинанню. Усі опсоніни є біфункціональними молекулами, оскільки одним із своїх фрагментів вони фіксуються на об'єктах фагоцитозу, а другим зв'язуються з рецепторами фагоцитів, унаслідок чого індукується активація фагоцитуючих клітин. Відомо багато речовин з активністю опсонінів, найважливішими з них є імуніглобуліни G і M (специфічні опсоніни) та похідні комплементу, переважно C3b-компонент (неспецифічні опсоніни).

Найбільш виражена опсонізуюча активність у C3b-компонента, менша — у C4b, C5b, комплексу C5b67, фактора Н. Опсонізуюча активність C3b різко підвищується після протейолітичної трансформації в iC3b під дією сироваткових протеїназ.

Однак найефективнішими опсонізуючими факторами є специфічні імуніглобуліни класів G і M. В опсонізації можуть брати участь і несистемічно імуніглобуліни, завдяки перехресному зв'язуванню. На фагоцитах існують відповідні рецептори як до компонентів комплементу, так і до імуніглобулінів. Крім компонентів комплементу та імуніглобулінів у ролі опсонінів можуть виступати деякі білки, такі як фібронектин, C-реактивний білок, α-глобулін, аргинінзабачачі пепсини, каталітичний МСР-1, МСР-2 та ін. У результаті дії хемотаксичних факторів, опсонізації, адгезії до субстрату, розпізнавання фагоцити активуються, що сприяє поглинанню зафіксованих на поверхні фагоцитів чужорідних об'єктів. Вишальну роль в активації фагоцитів відіграє білок G, зв'язаний з рецепторами, що беруть участь в індуції хемотаксису, опсонізації, адгезії та розпізнаванні фагоцитів.

Фагоцити активуються тією чи іншою мірою вже при отриманні перших сигналів про наявність чужорідних об'єктів в організмі, при виході з кров'яного русла, в процесі хемотаксису, але найбільше — в процесі розпізнавання, адгезії та поглинання. Механізми активації макрофагів і нейтрофілів подібні, хоча й мають свої особливості. Першим, вишальним етапом активації фагоцитів є дисоціація білка G при активації зв'язаних з ним рецепторів, що призводить до активації фосфоліпази C. Фосфоліпаза каталізує розщеплення фосфоліпідів до діацилглицерину, який активує протеїнкіназу C та іонітом-3-фосфат, який зумовлює мобілізацію іонів Ca<sup>2+</sup> з внутрішньоклітинних депо. Важливу роль на перших етапах активації відіграють цитокіни — ІФН-γ та ТМ-КСФ, які активують протеїнкіназу C без включення іонів Ca<sup>2+</sup>, що прискорює активацію фагоцитів ліпополіцукридами.

У результаті активації протеїнкінази C та мобілізації іонів Ca<sup>2+</sup> частина білків цитоскелета переміщується до рецепторів адгезії, особливо до інтегринів, і накопичується біля поверхні клітини. В результаті цих процесів низькомолекулярний G-актин перетворюється на захоплюючий F-актин, що стає складовою частиною цитоплазматичної псевдоподії, яка формується в процесі взаємодії з об'єктом фагоцитозу. В основі механізму формування псевдоподії, здатності їх захоплювати об'єкти фагоцитозу, інвагінації клітинної мембрани лежить процес желатинізації (зміни в'язкості цитоплазми) та скорочення актинових волокон. Желатинізація здійснюється завдяки здатності білка актинінопіну перетворювати зв'язаний актин, що призводить до зміни його філаментів і переходу F-актину в желатинозний стан. Завдяки наявності міозину F-актин здатний скорочуватися, і псевдоподії обхоплюють об'єкт фагоцитозу, а зона адгезивного контакту знає желатинізації. Об'єкти фагоцитозу разом з частиною мембрани закручуються в середину клітини, ізольовані і стають фagosомою. Внутрішня поверхня фagosоми ззовнішнім шаром інвагінованої мембрани. В нейтрофілах фagosоми спочатку зв'язуються з вторинними гранулами (впродовж 30 с), а нездові — через 1 — 2 хв — з азурофілічними гранулами.

**Біохімічні фактори фагоцитів.** Фагоцити мають широкий спектр бактеріцидних і бактеріостатичних факторів. Частина з них і в нормі має певну активність, яка різко зростає при взаємодії фагоцитів з чужорідними об'єктами, інша частина з'являється тільки після стимулювання клітин (табл. 11). Розрізняють кисневезалежні і кисневезалежні фактори біохімічності.

Таблиця 11. Основні компоненти секреторної активності макрофагів

№ п/п	Група фактора	Патоген фактора	Фактори	Вид функціональної активності	Умова секреції
1	Біохімічні фактори	Метаболіти кисню	Супероксид, гідроксильний радикал, пероксид гідрогену, синглетний кисень	Біохімічність	При активації
		Поклілі галогенів	Галоген	—	—
		Рективні поклілі азоту	Ліпоїди	—	—
		Ферменти	Ліпоїди	—	Синтезовано, збільшено при активації
			Аргіназа, катексін	—	При активації
2		Нейтральні протеїнази	Трансферин	Біохімічність	Синтезовано, збільшено при активації
	Фактори дегрануації та утилізації	Кислі гідролізи	Вискозіна, еластаза, активатор плазміногену	Дегрануація	При активації
			Протеїназа, гліколідаза, рибонуклеаза, фосфатаза	—	—
		Ліпази	Ліпаза, фосфоліпаза	—	—
3	Фактори, що регулюють імунну відповідь	Цитокіни	ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІФН-α, ІФН-β, ІФН-γ, ТМ-КСФ, трансформічний фактор росту В, еритропоїєтин	Регуляція різних ланок імунної відповіді, запального процесу, проліферації, гемостазу, міжклітинної зв'язки, цитотоксичної здатності	При активації
		Гормони	Адреноринкортикортичний гормон, β-ендофілін, меланін	—	—
		Метаболіти арахідонової кислоти (Ейкозаноїди)	Циклооксигеназа фактори: PGE <sub>2</sub> , PGE <sub>3</sub> , PGE <sub>4</sub> , PGE <sub>5</sub> , PGE <sub>6</sub> , PGE <sub>7</sub> , PGE <sub>8</sub> , PGE <sub>9</sub> , PGE <sub>10</sub> , PGE <sub>11</sub> , PGE <sub>12</sub> , PGE <sub>13</sub> , PGE <sub>14</sub> , PGE <sub>15</sub> , PGE <sub>16</sub> , PGE <sub>17</sub> , PGE <sub>18</sub> , PGE <sub>19</sub> , PGE <sub>20</sub> , PGE <sub>21</sub> , PGE <sub>22</sub> , PGE <sub>23</sub> , PGE <sub>24</sub> , PGE <sub>25</sub> , PGE <sub>26</sub> , PGE <sub>27</sub> , PGE <sub>28</sub> , PGE <sub>29</sub> , PGE <sub>30</sub> , PGE <sub>31</sub> , PGE <sub>32</sub> , PGE <sub>33</sub> , PGE <sub>34</sub> , PGE <sub>35</sub> , PGE <sub>36</sub> , PGE <sub>37</sub> , PGE <sub>38</sub> , PGE <sub>39</sub> , PGE <sub>40</sub> , PGE <sub>41</sub> , PGE <sub>42</sub> , PGE <sub>43</sub> , PGE <sub>44</sub> , PGE <sub>45</sub> , PGE <sub>46</sub> , PGE <sub>47</sub> , PGE <sub>48</sub> , PGE <sub>49</sub> , PGE <sub>50</sub> , PGE <sub>51</sub> , PGE <sub>52</sub> , PGE <sub>53</sub> , PGE <sub>54</sub> , PGE <sub>55</sub> , PGE <sub>56</sub> , PGE <sub>57</sub> , PGE <sub>58</sub> , PGE <sub>59</sub> , PGE <sub>60</sub> , PGE <sub>61</sub> , PGE <sub>62</sub> , PGE <sub>63</sub> , PGE <sub>64</sub> , PGE <sub>65</sub> , PGE <sub>66</sub> , PGE <sub>67</sub> , PGE <sub>68</sub> , PGE <sub>69</sub> , PGE <sub>70</sub> , PGE <sub>71</sub> , PGE <sub>72</sub> , PGE <sub>73</sub> , PGE <sub>74</sub> , PGE <sub>75</sub> , PGE <sub>76</sub> , PGE <sub>77</sub> , PGE <sub>78</sub> , PGE <sub>79</sub> , PGE <sub>80</sub> , PGE <sub>81</sub> , PGE <sub>82</sub> , PGE <sub>83</sub> , PGE <sub>84</sub> , PGE <sub>85</sub> , PGE <sub>86</sub> , PGE <sub>87</sub> , PGE <sub>88</sub> , PGE <sub>89</sub> , PGE <sub>90</sub> , PGE <sub>91</sub> , PGE <sub>92</sub> , PGE <sub>93</sub> , PGE <sub>94</sub> , PGE <sub>95</sub> , PGE <sub>96</sub> , PGE <sub>97</sub> , PGE <sub>98</sub> , PGE <sub>99</sub> , PGE <sub>100</sub> , PGE <sub>101</sub> , PGE <sub>102</sub> , PGE <sub>103</sub> , PGE <sub>104</sub> , PGE <sub>105</sub> , PGE <sub>106</sub> , PGE <sub>107</sub> , PGE <sub>108</sub> , PGE <sub>109</sub> , PGE <sub>110</sub> , PGE <sub>111</sub> , PGE <sub>112</sub> , PGE <sub>113</sub> , PGE <sub>114</sub> , PGE <sub>115</sub> , PGE <sub>116</sub> , PGE <sub>117</sub> , PGE <sub>118</sub> , PGE <sub>119</sub> , PGE <sub>120</sub> , PGE <sub>121</sub> , PGE <sub>122</sub> , PGE <sub>123</sub> , PGE <sub>124</sub> , PGE <sub>125</sub> , PGE <sub>126</sub> , PGE <sub>127</sub> , PGE <sub>128</sub> , PGE <sub>129</sub> , PGE <sub>130</sub> , PGE <sub>131</sub> , PGE <sub>132</sub> , PGE <sub>133</sub> , PGE <sub>134</sub> , PGE <sub>135</sub> , PGE <sub>136</sub> , PGE <sub>137</sub> , PGE <sub>138</sub> , PGE <sub>139</sub> , PGE <sub>140</sub> , PGE <sub>141</sub> , PGE <sub>142</sub> , PGE <sub>143</sub> , PGE <sub>144</sub> , PGE <sub>145</sub> , PGE <sub>146</sub> , PGE <sub>147</sub> , PGE <sub>148</sub> , PGE <sub>149</sub> , PGE <sub>150</sub> , PGE <sub>151</sub> , PGE <sub>152</sub> , PGE <sub>153</sub> , PGE <sub>154</sub> , PGE <sub>155</sub> , PGE <sub>156</sub> , PGE <sub>157</sub> , PGE <sub>158</sub> , PGE <sub>159</sub> , PGE <sub>160</sub> , PGE <sub>161</sub> , PGE <sub>162</sub> , PGE <sub>163</sub> , PGE <sub>164</sub> , PGE <sub>165</sub> , PGE <sub>166</sub> , PGE <sub>167</sub> , PGE <sub>168</sub> , PGE <sub>169</sub> , PGE <sub>170</sub> , PGE <sub>171</sub> , PGE <sub>172</sub> , PGE <sub>173</sub> , PGE <sub>174</sub> , PGE <sub>175</sub> , PGE <sub>176</sub> , PGE <sub>177</sub> , PGE <sub>178</sub> , PGE <sub>179</sub> , PGE <sub>180</sub> , PGE <sub>181</sub> , PGE <sub>182</sub> , PGE <sub>183</sub> , PGE <sub>184</sub> , PGE <sub>185</sub> , PGE <sub>186</sub> , PGE <sub>187</sub> , PGE <sub>188</sub> , PGE <sub>189</sub> , PGE <sub>190</sub> , PGE <sub>191</sub> , PGE <sub>192</sub> , PGE <sub>193</sub> , PGE <sub>194</sub> , PGE <sub>195</sub> , PGE <sub>196</sub> , PGE <sub>197</sub> , PGE <sub>198</sub> , PGE <sub>199</sub> , PGE <sub>200</sub> , PGE <sub>201</sub> , PGE <sub>202</sub> , PGE <sub>203</sub> , PGE <sub>204</sub> , PGE <sub>205</sub> , PGE <sub>206</sub> , PGE <sub>207</sub> , PGE <sub>208</sub> , PGE <sub>209</sub> , PGE <sub>210</sub> , PGE <sub>211</sub> , PGE <sub>212</sub> , PGE <sub>213</sub> , PGE <sub>214</sub> , PGE <sub>215</sub> , PGE <sub>216</sub> , PGE <sub>217</sub> , PGE <sub>218</sub> , PGE <sub>219</sub> , PGE <sub>220</sub> , PGE <sub>221</sub> , PGE <sub>222</sub> , PGE <sub>223</sub> , PGE <sub>224</sub> , PGE <sub>225</sub> , PGE <sub>226</sub> , PGE <sub>227</sub> , PGE <sub>228</sub> , PGE <sub>229</sub> , PGE <sub>230</sub> , PGE <sub>231</sub> , PGE <sub>232</sub> , PGE <sub>233</sub> , PGE <sub>234</sub> , PGE <sub>235</sub> , PGE <sub>236</sub> , PGE <sub>237</sub> , PGE <sub>238</sub> , PGE <sub>239</sub> , PGE <sub>240</sub> , PGE <sub>241</sub> , PGE <sub>242</sub> , PGE <sub>243</sub> , PGE <sub>244</sub> , PGE <sub>245</sub> , PGE <sub>246</sub> , PGE <sub>247</sub> , PGE <sub>248</sub> , PGE <sub>249</sub> , PGE <sub>250</sub> , PGE <sub>251</sub> , PGE <sub>252</sub> , PGE <sub>253</sub> , PGE <sub>254</sub> , PGE <sub>255</sub> , PGE <sub>256</sub> , PGE <sub>257</sub> , PGE <sub>258</sub> , PGE <sub>259</sub> , PGE <sub>260</sub> , PGE <sub>261</sub> , PGE <sub>262</sub> , PGE <sub>263</sub> , PGE <sub>264</sub> , PGE <sub>265</sub> , PGE <sub>266</sub> , PGE <sub>267</sub> , PGE <sub>268</sub> , PGE <sub>269</sub> , PGE <sub>270</sub> , PGE <sub>271</sub> , PGE <sub>272</sub> , PGE <sub>273</sub> , PGE <sub>274</sub> , PGE <sub>275</sub> , PGE <sub>276</sub> , PGE <sub>277</sub> , PGE <sub>278</sub> , PGE <sub>279</sub> , PGE <sub>280</sub> , PGE <sub>281</sub> , PGE <sub>282</sub> , PGE <sub>283</sub> , PGE <sub>284</sub> , PGE <sub>285</sub> , PGE <sub>286</sub> , PGE <sub>287</sub> , PGE <sub>288</sub> , PGE <sub>289</sub> , PGE <sub>290</sub> , PGE <sub>291</sub> , PGE <sub>292</sub> , PGE <sub>293</sub> , PGE <sub>294</sub> , PGE <sub>295</sub> , PGE <sub>296</sub> , PGE <sub>297</sub> , PGE <sub>298</sub> , PGE <sub>299</sub> , PGE <sub>300</sub> , PGE <sub>301</sub> , PGE <sub>302</sub> , PGE <sub>303</sub> , PGE <sub>304</sub> , PGE <sub>305</sub> , PGE <sub>306</sub> , PGE <sub>307</sub> , PGE <sub>308</sub> , PGE <sub>309</sub> , PGE <sub>310</sub> , PGE <sub>311</sub> , PGE <sub>312</sub> , PGE <sub>313</sub> , PGE <sub>314</sub> , PGE <sub>315</sub> , PGE <sub>316</sub> , PGE <sub>317</sub> , PGE <sub>318</sub> , PGE <sub>319</sub> , PGE <sub>320</sub> , PGE <sub>321</sub> , PGE <sub>322</sub> , PGE <sub>323</sub> , PGE <sub>324</sub> , PGE <sub>325</sub> , PGE <sub>326</sub> , PGE <sub>327</sub> , PGE <sub>328</sub> , PGE <sub>329</sub> , PGE <sub>330</sub> , PGE <sub>331</sub> , PGE <sub>332</sub> , PGE <sub>333</sub> , PGE <sub>334</sub> , PGE <sub>335</sub> , PGE <sub>336</sub> , PGE <sub>337</sub> , PGE <sub>338</sub> , PGE <sub>339</sub> , PGE <sub>340</sub> , PGE <sub>341</sub> , PGE <sub>342</sub> , PGE <sub>343</sub> , PGE <sub>344</sub> , PGE <sub>345</sub> , PGE <sub>346</sub> , PGE <sub>347</sub> , PGE <sub>348</sub> , PGE <sub>349</sub> , PGE <sub>350</sub> , PGE <sub>351</sub> , PGE <sub>352</sub> , PGE <sub>353</sub> , PGE <sub>354</sub> , PGE <sub>355</sub> , PGE <sub>356</sub> , PGE <sub>357</sub> , PGE <sub>358</sub> , PGE <sub>359</sub> , PGE <sub>360</sub> , PGE <sub>361</sub> , PGE <sub>362</sub> , PGE <sub>363</sub> , PGE <sub>364</sub> , PGE <sub>365</sub> , PGE <sub>366</sub> , PGE <sub>367</sub> , PGE <sub>368</sub> , PGE <sub>369</sub> , PGE <sub>370</sub> , PGE <sub>371</sub> , PGE <sub>372</sub> , PGE <sub>373</sub> , PGE <sub>374</sub> , PGE <sub>375</sub> , PGE <sub>376</sub> , PGE <sub>377</sub> , PGE <sub>378</sub> , PGE <sub>379</sub> , PGE <sub>380</sub> , PGE <sub>381</sub> , PGE <sub>382</sub> , PGE <sub>383</sub> , PGE <sub>384</sub> , PGE <sub>385</sub> , PGE <sub>386</sub> , PGE <sub>387</sub> , PGE <sub>388</sub> , PGE <sub>389</sub> , PGE <sub>390</sub> , PGE <sub>391</sub> , PGE <sub>392</sub> , PGE <sub>393</sub> , PGE <sub>394</sub> , PGE <sub>395</sub> , PGE <sub>396</sub> , PGE <sub>397</sub> , PGE <sub>398</sub> , PGE <sub>399</sub> , PGE <sub>400</sub> , PGE <sub>401</sub> , PGE <sub>402</sub> , PGE <sub>403</sub> , PGE <sub>404</sub> , PGE <sub>405</sub> , PGE <sub>406</sub> , PGE <sub>407</sub> , PGE <sub>408</sub> , PGE <sub>409</sub> , PGE <sub>410</sub> , PGE <sub>411</sub> , PGE <sub>412</sub> , PGE <sub>413</sub> , PGE <sub>414</sub> , PGE <sub>415</sub> , PGE <sub>416</sub> , PGE <sub>417</sub> , PGE <sub>418</sub> , PGE <sub>419</sub> , PGE <sub>420</sub> , PGE <sub>421</sub> , PGE <sub>422</sub> , PGE <sub>423</sub> , PGE <sub>424</sub> , PGE <sub>425</sub> , PGE <sub>426</sub> , PGE <sub>427</sub> , PGE <sub>428</sub> , PGE <sub>429</sub> , PGE <sub>430</sub> , PGE <sub>431</sub> , PGE <sub>432</sub> , PGE <sub>433</sub> , PGE <sub>434</sub> , PGE <sub>435</sub> , PGE <sub>436</sub> , PGE <sub>437</sub> , PGE <sub>438</sub> , PGE <sub>439</sub> , PGE <sub>440</sub> , PGE <sub>441</sub> , PGE <sub>442</sub> , PGE <sub>443</sub> , PGE <sub>444</sub> , PGE <sub>445</sub> , PGE <sub>446</sub> , PGE <sub>447</sub> , PGE <sub>448</sub> , PGE <sub>449</sub> , PGE <sub>450</sub> , PGE <sub>451</sub> , PGE <sub>452</sub> , PGE <sub>453</sub> , PGE <sub>454</sub> , PGE <sub>455</sub> , PGE <sub>456</sub> , PGE <sub>457</sub> , PGE <sub>458</sub> , PGE <sub>459</sub> , PGE <sub>460</sub> , PGE <sub>461</sub> , PGE <sub>462</sub> , PGE <sub>463</sub> , PGE <sub>464</sub> , PGE <sub>465</sub> , PGE <sub>466</sub> , PGE <sub>467</sub> , PGE <sub>468</sub> , PGE <sub>469</sub> , PGE <sub>470</sub> , PGE <sub>471</sub> , PGE <sub>472</sub> , PGE <sub>473</sub> , PGE <sub>474</sub> , PGE <sub>475</sub> , PGE <sub>476</sub> , PGE <sub>477</sub> , PGE <sub>478</sub> , PGE <sub>479</sub> , PGE <sub>480</sub> , PGE <sub>481</sub> , PGE <sub>482</sub> , PGE <sub>483</sub> , PGE <sub>484</sub> , PGE <sub>485</sub> , PGE <sub>486</sub> , PGE <sub>487</sub> , PGE <sub>488</sub> , PGE <sub>489</sub> , PGE <sub>490</sub> , PGE <sub>491</sub> , PGE <sub>492</sub> , PGE <sub>493</sub> , PGE <sub>494</sub> , PGE <sub>495</sub> , PGE <sub>496</sub> , PGE <sub>497</sub> , PGE <sub>498</sub> , PGE <sub>499</sub> , PGE <sub>500</sub> , PGE <sub>501</sub> , PGE <sub>502</sub> , PGE <sub>503</sub> , PGE <sub>504</sub> , PGE <sub>505</sub> , PGE <sub>506</sub> , PGE <sub>507</sub> , PGE <sub>508</sub> , PGE <sub>509</sub> , PGE <sub>510</sub> , PGE <sub>511</sub> , PGE <sub>512</sub> , PGE <sub>513</sub> , PGE <sub>514</sub> , PGE <sub>515</sub> , PGE <sub>516</sub> , PGE <sub>517</sub> , PGE <sub>518</sub> , PGE <sub>519</sub> , PGE <sub>520</sub> , PGE <sub>521</sub> , PGE <sub>522</sub> , PGE <sub>523</sub> , PGE <sub>524</sub> , PGE <sub>525</sub> , PGE <sub>526</sub> , PGE <sub>527</sub> , PGE <sub>528</sub> , PGE <sub>529</sub> , PGE <sub>530</sub> , PGE <sub>531</sub> , PGE <sub>532</sub> , PGE <sub>533</sub> , PGE <sub>534</sub> , PGE <sub>535</sub> , PGE <sub>536</sub> , PGE <sub>537</sub> , PGE <sub>538</sub> , PGE <sub>539</sub> , PGE <sub>540</sub> , PGE <sub>541</sub> , PGE <sub>542</sub> , PGE <sub>543</sub> , PGE <sub>544</sub> , PGE <sub>545</sub> , PGE <sub>546</sub> , PGE <sub>547</sub> , PGE <sub>548</sub> , PGE <sub>549</sub> , PGE <sub>550</sub> , PGE <sub>551</sub> , PGE <sub>552</sub> , PGE <sub>553</sub> , PGE <sub>554</sub> , PGE <sub>555</sub> , PGE <sub>556</sub> , PGE <sub>557</sub> , PGE <sub>558</sub> , PGE <sub>559</sub> , PGE <sub>560</sub> , PGE <sub>561</sub> , PGE <sub>562</sub> , PGE <sub>563</sub> , PGE <sub>564</sub> , PGE <sub>565</sub> , PGE <sub>566</sub> , PGE <sub>567</sub> , PGE <sub>568</sub> , PGE <sub>569</sub> , PGE <sub>570</sub> , PGE <sub>571</sub> , PGE <sub>572</sub> , PGE <sub>573</sub> , PGE <sub>574</sub> , PGE <sub>575</sub> , PGE <sub>576</sub> , PGE <sub>577</sub> , PGE <sub>578</sub> , PGE <sub>579</sub> , PGE <sub>580</sub> , PGE <sub>581</sub> , PGE <sub>582</sub> , PGE <sub>583</sub> , PGE <sub>584</sub> , PGE <sub>585</sub> , PGE <sub>586</sub> , PGE <sub>587</sub> , PGE <sub>588</sub> , PGE <sub>589</sub> , PGE <sub>590</sub> , PGE <sub>591</sub> , PGE <sub>592</sub> , PGE <sub>593</sub> , PGE <sub>594</sub> , PGE <sub>595</sub> , PGE <sub>596</sub> , PGE <sub>597</sub> , PGE <sub>598</sub> , PGE <sub>599</sub> , PGE <sub>600</sub> , PGE <sub>601</sub> , PGE <sub>602</sub> , PGE <sub>603</sub> , PGE <sub>604</sub> , PGE <sub>605</sub> , PGE <sub>606</sub> , PGE <sub>607</sub> , PGE <sub>608</sub> , PGE <sub>609</sub> , PGE <sub>610</sub> , PGE <sub>611</sub> , PGE <sub>612</sub> , PGE <sub>613</sub> , PGE <sub>614</sub> , PGE <sub>615</sub> , PGE <sub>616</sub> , PGE <sub>617</sub> , PGE <sub>618</sub> , PGE <sub>619</sub> , PGE <sub>620</sub> , PGE <sub>621</sub> , PGE <sub>622</sub> , PGE <sub>623</sub> , PGE <sub>624</sub> , PGE <sub>625</sub> , PGE <sub>626</sub> , PGE <sub>627</sub> , PGE <sub>628</sub> , PGE <sub>629</sub> , PGE <sub>630</sub> , PGE <sub>631</sub> , PGE <sub>632</sub> , PGE <sub>633</sub> , PGE <sub>634</sub> , PGE <sub>635</sub> , PGE <sub>636</sub> , PGE <sub>637</sub> , PGE <sub>638</sub> , PGE <sub>639</sub> , PGE <sub>640</sub> , PGE <sub>641</sub> , PGE <sub>642</sub> , PGE <sub>643</sub> , PGE <sub>644</sub> , PGE <sub>645</sub> , PGE <sub>646</sub> , PGE <sub>647</sub> , PGE <sub>648</sub> , PGE <sub>649</sub> , PGE <sub>650</sub> , PGE <sub>651</sub> , PGE <sub>652</sub> , PGE <sub>653</sub> , PGE <sub>654</sub> , PGE <sub>655</sub> , PGE <sub>656</sub> , PGE <sub>657</sub> , PGE <sub>658</sub> , PGE <sub>659</sub> , PGE <sub>660</sub> , PGE <sub>661</sub> , PGE <sub>662</sub> , PGE <sub>663</sub> , PGE <sub>664</sub> , PGE <sub>665</sub> , PGE <sub>666</sub> , PGE <sub>667</sub> , PGE <sub>668</sub> , PGE <sub>669</sub> , PGE <sub>670</sub> , PGE <sub>671</sub> , PGE <sub>672</sub> , PGE <sub>673</sub> , PGE <sub>674</sub> , PGE <sub>675</sub> , PGE <sub>676</sub> , PGE <sub>677</sub> , PGE <sub>678</sub> , PGE <sub>679</sub> , PGE <sub>680</sub> , PGE <sub>681</sub> , PGE <sub>682</sub> , PGE <sub>683</sub> , PGE <sub>684</sub> , PGE <sub>685</sub> , PGE <sub>686</sub> , PGE <sub>687</sub> , PGE <sub>688</sub> , PGE <sub>689</sub> , PGE <sub>690</sub> , PGE <sub>691</sub> , PGE <sub>692</sub> , PGE <sub>693</sub> , PGE <sub>694</sub> , PGE <sub>695</sub> , PGE <sub>696</sub> , PGE <sub>697</sub> , PGE <sub>698</sub> , PGE <sub>699</sub> , PGE <sub>700</sub> , PGE <sub>701</sub> , PGE <sub>702</sub> , PGE <sub>703</sub> , PGE <sub>704</sub> , PGE <sub>705</sub> , PGE <sub>706</sub> , PGE <sub>707</sub> , PGE <sub>708</sub> , PGE <sub>709</sub> , PGE <sub>710</sub> , PGE <sub>711</sub> , PGE <sub>712</sub> , PGE <sub>713</sub> , PGE <sub>714</sub> , PGE <sub>715</sub> , PGE <sub>716</sub> , PGE <sub>717</sub> , PGE <sub>718</sub> , PGE <sub>719</sub> , PGE <sub>720</sub> , PGE <sub>721</sub> , PGE <sub>722</sub> , PGE <sub>723</sub> , PGE <sub>724</sub> , PGE <sub>725</sub> , PGE <sub>726</sub> , PGE <sub>727</sub> , PGE <sub>728</sub> , PGE <sub>729</sub> , PGE <sub>730</sub> , PGE <sub>731</sub> , PGE <sub>732</sub> , PGE <sub>733</sub> , PGE <sub>734</sub> , PGE <sub>735</sub> , PGE <sub>736</sub> , PGE <sub>737</sub> , PGE <sub>738</sub> , PGE <sub>739</sub> , PGE <sub>740</sub> , PGE <sub>741</sub> , PGE <sub>742</sub> , PGE <sub>743</sub> , PGE <sub>744</sub> , PGE <sub>745</sub> , PGE <sub>746</sub> , PGE <sub>747</sub> , PGE <sub>748</sub> , PGE <sub>749</sub> , PGE <sub>750</sub> , PGE <sub>751</sub> , PGE <sub>752</sub> , PGE <sub>753</sub> , PGE <sub>754</sub> , PGE <sub>755</sub> , PGE <sub>756</sub> , PGE <sub>757</sub> , PGE <sub>758</sub> , PGE <sub>759</sub> , PGE <sub>760</sub> , PGE <sub>761</sub> , PGE <sub>762</sub> , PGE <sub>763</sub> , PGE <sub>764</sub> , PGE <sub>765</sub> , PGE <sub>766</sub> , PGE <sub>767</sub> , PGE <sub>768</sub> , PGE <sub>769</sub> , PGE <sub>770</sub> , PGE <sub>771</sub> , PGE <sub>772</sub> , PGE <sub>773</sub> , PGE <sub>774</sub> , PGE <sub>775</sub> , PGE <sub>776</sub> , PGE <sub>777</sub> , PGE <sub>778</sub> , PGE <sub>779</sub> , PGE <sub>780</sub> , PGE <sub>781</sub> , PGE <sub>782</sub> , PGE <sub>783</sub> , PGE <sub>784</sub> , PGE <sub>785</sub> , PGE <sub>786</sub> , PGE <sub>787</sub> , PGE <sub>788</sub> , PGE <sub>789</sub> , PGE <sub>790</sub> , PGE <sub>791</sub> , PGE <sub>792</sub> , PGE <sub>793</sub> , PGE <sub>794</sub> , PGE <sub>795</sub> , PGE <sub>796</sub> , PGE <sub>797</sub> , PGE <sub>798</sub> , PGE <sub>799</sub> , PGE <sub>800</sub> , PGE <sub>801</sub> , PGE <sub>802</sub> , PGE <sub>803</sub> , PGE <sub>804</sub> , PGE <sub>805</sub> , PGE <sub>806</sub> , PGE <sub>807</sub> , PGE <sub>808</sub> , PGE <sub>809</sub> , PGE <sub>810</sub> , PGE <sub>811</sub> , PGE <sub>812</sub> , PGE <sub>813</sub> , PGE <sub>814</sub> , PGE <sub>815</sub> , PGE <sub>816</sub> , PGE <sub>817</sub> , PGE <sub>818</sub> , PGE <sub>819</sub> , PGE <sub>820</sub> , PGE <sub>821</sub> , PGE <sub>822</sub> , PGE <sub>823</sub> , PGE <sub>824</sub> , PGE <sub>825</sub> , PGE <sub>826</sub> , PGE <sub>827</sub> , PGE <sub>828</sub> , PGE <sub>829</sub> , PGE <sub>830</sub> , PGE <sub>831</sub> , PGE <sub>832</sub> , PGE <sub>833</sub> , PGE <sub>834</sub> , PGE <sub>835</sub> , PGE <sub>836</sub> , PGE <sub>837</sub> , PGE <sub>838</sub> , PGE <sub>839</sub> , PGE <sub>840</sub> , PGE <sub>841</sub> , PGE <sub>842</sub> , PGE <sub>843</sub> , PGE <sub>844</sub> , PGE <sub>845</sub> , PGE <sub>846</sub> , PGE <sub>847</sub> , PGE <sub>848</sub> , PGE <sub>849</sub> , PGE <sub>850</sub> , PGE <sub>851</sub> , PGE <sub>852</sub> , PGE <sub>853</sub> , PGE <sub>854</sub> , PGE <sub>855</sub> , PGE <sub>856</sub> , PGE <sub>857</sub> , PGE <sub>858</sub> , PGE <sub>859</sub> , PGE <sub>860</sub> , PGE <sub>861</sub> , PGE <sub>862</sub> , PGE <sub>863</sub> , PGE <sub>864</sub> , PGE <sub>865</sub> , PGE <sub>866</sub> , PGE <sub>867</sub> , PGE <sub>868</sub> , PGE <sub>869</sub> , PGE <sub>870</sub> , PGE <sub>871</sub> , PGE <sub>872</sub> , PGE <sub>873</sub> , PGE <sub>874</sub> , PGE <sub>875</sub> , PGE <sub>876</sub> , PGE <sub>877</sub> , PGE <sub>878</sub> , PGE <sub>879</sub> , PGE <sub>880</sub> , PGE <sub>881</sub> , PGE <sub>882</sub> , PGE <sub>883</sub> , PGE <sub>884</sub> , PGE <sub>885</sub> , PGE <sub>886</sub> , PGE <sub>887</sub> , PGE <sub>888</sub> , PGE <sub>889</sub> , PGE <sub>890</sub> , PGE <sub>891</sub> , PGE <sub>892</sub> , PGE <sub>893</sub> , PGE <sub>894</sub> , PGE <sub>895</sub> , PGE <sub>896</sub> , PGE <sub>897</sub> , PGE <sub>898</sub> , PGE <sub>899</sub> , PGE <sub>900</sub> , PGE <sub>901</sub> , PGE <sub>902</sub> , PGE <sub>903</sub> , PGE <sub>904</sub> , PGE <sub>905</sub> , PGE <sub>906</sub> , PGE <sub>907</sub> , PGE <sub>908</sub> , PGE <sub>909</sub> , PGE <sub>910</sub> , PGE <sub>911</sub> , PGE <sub>912</sub> , PGE <sub>913</sub> , PGE <sub>914</sub> , PGE <sub>915</sub> , PGE <sub>916</sub> , PGE <sub>917</sub> , PGE <sub>918</sub> , PGE <sub>919</sub> , PGE <sub>920</sub> , PGE <sub>921</sub> , PGE <sub>922</sub> , PGE <sub>923</sub> , PGE <sub>924</sub> , PGE <sub>925</sub> , PGE <sub>926</sub> , PGE <sub>927</sub> , PGE <sub>928</sub> , PGE <sub>929</sub> , PGE <sub>930</sub> , PGE <sub>931</sub> , PGE <sub>932</sub> , PGE <sub>933</sub> , PGE <sub>934</sub> , PGE <sub>935</sub> , PGE <sub>936</sub> , PGE <sub>937</sub> , PGE <sub>938</sub> , PGE <sub>939</sub> , PGE <sub>940</sub> , PGE <sub>941</sub> , PGE <sub>942</sub> , PGE <sub>943</sub> , PGE <sub>944</sub> , PGE <sub>945</sub> , PGE <sub>946</sub> , PGE <sub>947</sub> , PGE <sub>948</sub> , PGE <sub>949</sub> , PGE <sub>950</sub> , PGE <sub>951</sub> , PGE <sub>952</sub> , PGE <sub>953</sub> , PGE <sub>954</sub> , PGE <sub>955</sub> , PGE <sub>956</sub> , PGE <sub>957</sub> , PGE <sub>958</sub> , PGE <sub>959</sub> , PGE <sub>960</sub> , PGE <sub>961</sub> , PGE <sub>962</sub> , PGE <sub>963</sub> , PGE <sub>964</sub> , PGE <sub>965</sub> , PGE <sub>966</sub> , PGE <sub>967</sub> , PGE <sub>968</sub> , PGE <sub>969</sub> , PGE <sub>970</sub> , PGE <sub>971</sub> , PGE <sub>972</sub> , PGE <sub>973</sub> , PGE <sub>974</sub> , PGE <sub>975</sub> , PGE <sub>976</sub> , PGE <sub>977</sub> , PGE <sub>978</sub> , PGE <sub>979</sub> , PGE <sub>980</sub> , PGE <sub>981</sub> , PGE <sub>982</sub> , PGE <sub>983</sub> , PGE <sub>984</sub> , PGE <sub>985</sub> , PGE <sub>986</sub> , PGE <sub>987</sub> , PGE <sub>988</sub> , PGE <sub>989</sub> , PGE <sub>990</sub> , PGE <sub>991</sub> , PGE <sub>992</sub> , PGE <sub>993</sub> , PGE <sub>994</sub> , PGE <sub>995</sub> , PGE <sub>996</sub> , PGE <sub>997</sub> , PGE <sub>998</sub> , PGE <sub>999</sub> , PGE <sub>1000</sub> , PGE <sub>1001</sub> , PGE <sub>1002</sub> , PGE <sub>1003</sub> , PGE <sub>1004</sub> , PGE <sub>1005</sub> , PGE <sub>1006</sub> , PGE <sub>1007</sub> , PGE <sub>1008</sub> , PGE <sub>1009</sub> , PGE <sub>1010</sub> , PGE <sub>1011</sub> , PGE <sub>1012</sub> , PGE <sub>1013</sub> , PGE <sub>1014</sub> , PGE <sub>1015</sub> , PGE <sub>1016</sub> , PGE <sub>1017</sub> , PGE <sub>1018</sub> , PGE <sub>1019</sub> , PGE <sub>1020</sub> , PGE <sub>1021</sub> , PGE <sub>1022</sub> , PGE <sub>1023</sub> , PGE <sub>1024</sub> , PGE <sub>1025</sub> , PGE <sub>1026</sub> , PGE <sub>1027</sub> , PGE <sub>1028</sub> , PGE <sub>1029</sub> , PGE <sub>1030</sub> , PGE <sub>1031</sub> , PGE <sub>1032</sub> , PGE <sub>1033</sub> , PGE <sub>1034</sub> , PGE <sub>1035</sub> , PGE <sub>1036</sub> , PGE <sub>1037</sub> , PGE <sub>1038</sub> , PGE <sub>1039</sub> , PGE <sub>1040</sub> , PGE <sub>1041</sub> , PGE <sub>1042</sub> , PGE <sub>1043</sub> , PGE <sub>1044</sub> , PGE <sub>1045</sub> , PGE <sub>1046</sub> , PGE <sub>1047</sub> , PGE <sub>1048</sub> , PGE <sub>1049</sub> , PGE <sub>1050</sub> , PGE <sub>1051</sub> , PGE <sub>1</sub>		



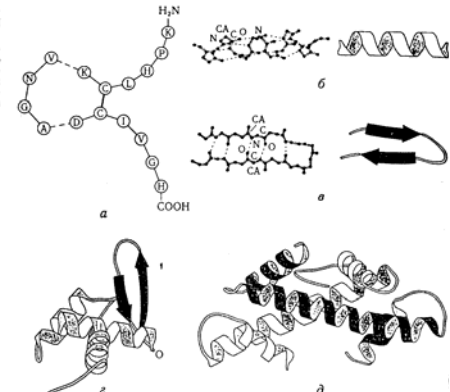






реакція виникає на нативний, однак не виявляється на варений яєчний білок. Крім того, антигенівати до денатурованих білків реагують, хоча й слабо, з нативними білками у зв'язку з збереженням у ланцюгованому стані частини детермінант у незміненому стані.

Мал. 26. Рівні просторової організації молекули білка: а — первинна структура; б, в — відповідно  $\alpha$ -спираль та  $\beta$ -листяна структура вторинної структури; г — третинна структура; д — четвертинна структура



У практиці широко використовують здатність фізичних і хімічних факторів знижувати токсичні властивості розчинних мікробних антигенів і токсинів зі збереженням їхньої імуногенної активності.

### 3.7. СПЕЦИФІЧНІСТЬ АНТИГЕНІВ

Специфічність антигенів визначається структурними особливостями їхніх молекул. Під специфічністю антигенів розуміють здатність їх індукувати виникнення сенсибілізованих лімфоцитів і синтез антитіл, комплементарних до цього антигену, які активніше взаємодіють з цим антигеном порівняно зі сполученням.

У біологічних, що мають подібний хімічний склад, спостерігаються перехресні серологічні реакції, тоді як у білків та поліцукридах, що різняться за хімічним складом, спостерігаються серологічні відмінності. Прикладом може бути серологічна різноманітність капсульних поліцукридів окремих типів стрептокока, збудника пневмонії, яка визначається хімічними відмінностями між ними: поліцукридний антиген стрептокока першого типу містить галактозурову кислоту, фруктозу і глюкозу, другого типу — глюкуронову кислоту, рамнозу і глюкозу.

Специфічність антитіл спрямована проти невеликих хімічних утворень молекули антигену — детермінантних груп. Це було чітко продемонстровано на прикладі кон'югованих антигенів. Антитіла, отримані до азобензоларснату, в складі якого є азобензоларснат, реагують із цим білком та іншими білками, кон'югованими з азобензоларснатом. Однак сам азобензоларснат синтез антитіл не індукє, у ньому є гентенон. К. Ландштейнер (1949) показав, що азобензоларснат може гальмувати реакції з антитілами проти азобензоларснату, тоді як інші ароматичні зв'язки, що реакцію не притримують. Навіть невеликі зміни поверхневих груп, такі як введення в молекулу білка деяких радикалів (хімічна модифікація молекули), наприклад нитрування, галогенування, етерифікація, метилування, ацетилування, що зумовлює блокування поверхневих карбоксильних та інших груп на поверхні білка, призводять до зміни антигенної специфічності. Хімічна модифікація бічних амінокислотних залишків у молекулі білка призводить, як правило, до зміни конформації молекули, а отже, до зміни деякої частини антигенних, так званих конформаційних, детермінант. Крім того, це в дослідів Ф. Обермейєра та Е. Піка (1905) було показано, що антитіла, отримані до білка, в молекулу якого введено нитрогрупу, реагують із ним, але не реагують з нативним білком. Ці автори також установили, що йодовані білкові антигени спричинює зміну видової специфічності. Йодовані білки набувають здатності індукувати синтез антитіл, які взаємодіють з йодованими і не йодованими білками інших видів тварин. Антигенними детермінантами таких білків є йодовані залишки амінокислот (наприклад, тирозину та гистидину), що є спільними для білків різних видів тварин.

Наявність внутрішньовидової і міжвидової відмінностей у хімічному складі окремих речовин, тканин і органів зумовлюють існування видових, тканинних та органних антигенів.

**Видова специфічність.** Антигени, що виявляються лише у тварин одного виду, називають видовими. Вони містяться в усіх тканинах і органах. Антигени з різко вираженою видовою специфічністю містяться в сироватці крові, печінці, селезінці. Гемоглобін, протейнітичні ферменти пепсин і трипсин, білки яєць і молока та деякі інші характеризуються видовою специфічністю. М'язи, шкіра та головний мозок різних видів тварин менш диференційовані в антигенному відношенні, оскільки вони полюбовані з білків з відносно низькою антигенністю. Видова специфічність виявляється в антигенних відмінностях навіть тих білків, що виконують однакову функцію у різних видів. Ця специфічність зумовлюється особливостями структури білків, що виникли в процесі еволюції. Видова специфічність менш виражена серед білків організмів таксономічно близьких видів.

Під час вивчення антигенності окремих білків сироватки крові було встановлено, що антигенівати до одностійних білків двох різних видів, наприклад гаммаглобуліну або альбуміну, дають перехресні реакції, тоді як антигенівати проти різних білків того самого виду прехресних реакцій не дають. Отже, було з'ясовано, що функціональною одностійною полімерами різних видів мають антигени подібності і що різні білки однієї особини реагують за антигенними властивостями з різними антитілами. Одностійні білки різних особин одного й того самого виду вищих тварин мають різну антигенність. Ці відмінності називають *аллотипічними*. Вони є генетично детермінованими і свідчать про популяційний поліморфізм. Більшість білків мають видові ознаки, однак хімічний склад деяких з них у процесі еволюції змінюється мало (гемоглобін) або практично не змінюється (кристаліни кристаліна).

**Гетероспецифічність.** Хімічна подібність структур та їхніх антигенних властивостей виявляється інтеді у віддалених видів, а отже, є випадковою. Так, паличка Фрідлендера типу В і пневмокок другого типу, які не мають близької філогенетичної спорідненості, дають перехресні серологічні реакції. Антигени, які мають одностійну антигенну специфічність і виявляються у представників філогенетично віддалених видів, називають *гетероспецифічними*. Спільні антигени часто містять тканини тварин і мікробні клітини (табл. 17). Антигени Форсманна, наприклад, виявляються в еритроцитах барана, нирці гвинейської свинки, деяких сальмонел.

Таблиця 17. Антигенні взаємозв'язки різних видів тварин і мікроорганізмів

Вид	Антигени, спільні з антигенами тканин		
	людини	нави макаки	кроля
Людина	+	+	+
Макака-резус	+	+	0
Бик	+	0	0
Свиня	+	0	+
Собака	+	0	0
Кінь	+	0	+
Щур	+	0	+
Гвинейська свинка	+	0	0
Стрептокок	+	0	0
Пневмокок	+	0	0
Бактерії чуми	+	0	0
Сальмонели	+	0	0
Дезинтектанти бактерії Шига	+	0	0
Вірус натуральної віспи	+	0	0

Примітка. «+» — містять спільні антигени; «0» — дають неспе.

називають *тканноспецифічними*. Наприклад, гаммаглобулін — специфічний антиген сироватки крові, альбумін — специфічний антиген печінки. Однак обидва ці спільні антигени знаходяться у крові, і тому їх можна виявити в клітинах різних тканин. Це ускладнює ідентифікацію специфічних антигенів конкретної тканини, у зв'язку з чим перший тканноспецифічний антиген було виявлено лише на початку XX ст. в кристаліні ока бика, в якому немає сироваткових антигенів. Антигенівати крові до кристаліна реагують не лише з гомологічним антигеном кристаліна ока бика, а й з антигенами кристаліна всіх хребетних, що дало змогу визначити цей антиген тканноспецифічним. У подальшому в кристаліні було виявлено антигени двох видів: філогенетичне старі, спільні для всіх видів, та сформовані на різних етапах еволюції, внаслідок чого вони набули видоспецифічних ознак.

**Диференціальні антигени.** У процесі диференціювання на цитоплазматичні мембрани клітин з'являються нові антигени. За допомогою цих антигенів визначають напрям розвитку, функціональну специфіку або ступінь зрілості клітин. Отже, диференціальні антигени є специфічними маркерами. За такими антигенами диференціюють окремі субпопуляції лімфоцитів (CD-маркери), наприклад ТL-антиген, що з'являється в кортикальних і зникає в більш зрілих медулярних тимоцитах. Існують стадіоспецифічні антигени — антигени, що з'являються на певній стадії ембріонального розвитку. Так, у людини альфа-фетопrotein синтезується в ембріональному періоді, а в зрілому віці в нормі його немає або він виявляється в незначній кількості. Його наявність у крові свідчить про розвиток певних видів пухлин в організмі.

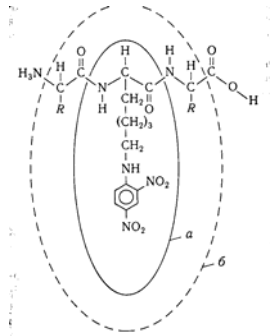
### 3.8. ІДЕНТИФІКАЦІЯ СПЕЦИФІЧНОСТІ

Специфічність антигену — це здатність вибірково реагувати з індуктованими певним антигеном антитілами або сенсибілізованими лімфоцитами. Вона визначається активною імунною групою, яку називають *детермінантною специфічністю*, або

антигенною детермінантою (мал. 27, 28).

Мал. 27. Специфічність антигенів і роль детермінантних груп у утворенні антитіл:

а — імуногенна детермінанта, що викликає у різноманітних носіїв (А, Б, В) індукцію синтезу антитіл різноманітної специфічності; б — різні детермінанти, що викликають у різноманітних носіїв індукцію синтезу антитіл однієї специфічності (мал. 27, 28).



Мал. 28. Відмінності між антигенною детермінантою і гаптенною групою:

а — гаптенна група 2,4-ДНФ, що замінює групи NH<sub>2</sub> у залишках лізину (обов'язково сполучається з лізином); б — антигенна детермінанта, що викликає індукцію синтезу антитіл (обов'язково сполучається з лізином)

Різні антигенні детермінанти білкових і поліцукридних антигенів мають неоднакове значення в індукції імунної відповіді та в реакції антиген — антитіло. Ті детермінанти, до яких найбільш мірою утворюються і з якими найчастіше зв'язуються молекули антитіл та рецептори імунореактивних клітин, називають *імунодомінантними*. Як правило, вони локалізовані на поверхні і розміщені на кінцях амінокислотних ланцюжків.

**Білкові детермінанти.** Антигенні детермінанти білків утворені комбінаціями амінокислотних залишків, що створюють певну просторову конфігурацію. Вони утворені кількома амінокислотними залишками у певному послідовності і на певній відстані один від одного. Відповідно ті детермінанти визначаються послідовністю амінокислот у поліпептидному ланцюгу, а також вторинною й третинною структурою молекули білка.

У молекулі білка вірусу тютюнової мозаїки, що складається із 158 залишків амінокислот, одна антигенна детермінанта визначається в послідовності 93-112. Не всі амінокислоти однаково впливають на формування цієї детермінанти. Якщо видалити 12 амінокислотних залишків з N-кінця, то детермінанта зберігається, але якщо видалити навіть 3 залишки з C-кінця, — вона втрачається.

У молекулах білків антигенні детермінанти можуть розподілятися як на кінцях, так і всередині поліпептидного ланцюга. Розподіл епітопів уздовж білкової молекули може бути нерівномірним. Так, усі три антигенні детермінанти молекули фікаліну зосереджені на одному з чотирьох його фрагментів, що утворюються при розщепленні бромоміном і мають молекулярну масу 17 000 кДа. Цей фрагмент, на відміну від інших, є відносно резистентним до дії протеолітичних ферментів. Це підтверджує той факт, що стійкість до протеолізу є фактором, який сприяє прояву антигенних властивостей біомолекул.

На глобулі білкової молекули епітопи розміщені поверхнево. У глобулярних білках з великим вмістом альфа-спиральних ділянок антигенні ділянки розміщені в місцях згинів скрученої в спіраль ланцюга. Ділянки бічних ланцюгів білків молекул, що виступають за межі компактної структури, зазвичай містять велику кількість епітопів. У ділянках вигинання ланцюга епітопи мало, оскільки в них містяться бігати молекули води, що ускладнює зв'язок з рецепторами.

В одній молекулі білка можуть міститися детермінанти різної специфічності. Наприклад, у молекулі БСА містяться 5 різних детермінант, розміщених усередині молекули. П'ять різних антигенних детермінант, розміщених поверхнево, виявлено в молекулі білка вірусу тютюнової мозаїки. Вони визначаються послідовністю амінокислот: 41, 68, 93, 112, 135, 141, 142, 158. Декапептид вірусу тютюнової мозаїки (—Тре—Тре—Ала—Ала—Глу—Лей—Асп—Ала—Тре—Тре—Арг—) у деяких кролів індукє синтез антитіл трьох специфічностей: до C-кінцевої, N-кінцевої ділянок та до C-кінцевого фрагмента, від якого відщеплено Арг. Якщо молекула антигену має дві і більше неоднотипні антигенні детермінанти, то одні з них можуть зумовлювати імунітет, інші — толерантність або сенсибілізацію.

Для ідентифікації антигенних детермінант білків використовують методи обмеженого протеолізу білків молекули та дослідження антигенних властивостей фрагментів, що утворилися, а також хімічної модифікації молекули та їх часткової денатурації з втратою вторинної й третинної структури нативної молекули. Такі дослідження, як правило, потребують використання наборів антисироваток, одержаних від різних тварин та в різні терміни імунізації. Сукцесивні цих підходів та використання рентгеноструктурного аналізу, комп'ютерного моделювання дають змогу ідентифікувати епітопи білкових антигенів.

**Поліцукридні детермінанти.** Імунна специфічність поліцукридних антигенів визначається складом моноцукридів та типом зв'язку між ними в складі молекули. Детермінанти специфічності в поліцукридних антигенах можуть бути моно-, ди- і трицукридами або олігоцукридами, що складаються з 5—6 моноцукридів. Так, специфічність детермінанта визначається типом зв'язку між молекулами глюкози. Наприклад, детермінанти альфа-1,6-, альфа-1,4- і альфа-1,3- різняться між собою серологічною специфічністю.

О. Ейвери та У. Гебел (1936) дослідили, що імунна специфічність дицукриду зумовлюється загальним структурою молекули, просторовою конфігурацією, хімічною будовою, наявністю кінцевої гексози і наявністю зв'язку між кінцевою гексою та наступною пентозою. Молекули дисахаридів стрептокока пневмонії III типу включають 180 залишків целобіурової кислоти. Детермінанти групи в цьому поліцукриді складаються з 2 — 6 залишків целобіурової кислоти. Цей олігоцукрид досить інтенсивно пригнічує реакцію антитіл проти капсульного поліцукриду стрептокока пневмонії III. Целобіурована кислота входить також до складу поліцукриду VII типу, у зв'язку з чим між стрептококами пневмонії III і VII типів відбуваються перехресні серологічні реакції. Відмінності в хімічній будові капсул та в їх антигенності є характерні для окремих штамів бактерій. Це, можливо, свідчить про те, що різноманітність серологічних варіантів (сероварів) патогенних бактерій виникає як наслідок біологічного тиску, що здійснюється через гуморальний імунітет.

**Розміри детермінант.** Детермінанти білкових антигенів включають від 7 до 15 (в середньому 8 — 10) залишків амінокислот. Розміри білкової антигенної детермінанти становлять у середньому 1,5 — 4 нм (табл. 18).

Таблиця 18. Розміри деяких секвенційних антигенних детермінант (за А. Я. Кузубергом)

Антиген	Детермінанта	Розміри епітопа, нм <sup>3</sup>
Поліалаїн — БСА	Тетрапептид	2,5 × 1,1 × 0,65
Поліалаїн — БСА	Пептидаїн	2,7 × 1,7 × 0,65
Поліцукридна кислота — БСА	Гексапептид	3,6 × 1,0 × 0,6
Декстран	Ізонанталекоза	3,4 × 1,2 × 0,7
Денатурована ДНК	Пептидопептид	2,8 × 1,0 × 1,0

Детермінанта поліцукридних антигенів складається з 3 — 6 залишків моноцукридів (олігоцукрида антигенна детермінанта). Розмір антигенної детермінанти декстрану (як і інших антигенів) визначається в реакції гальмування пренітитації декстрану олігоцукридами, до складу яких входить різна кількість моноцукридів. Особливо гальмування реакції відбувається глюкозою, це свідчить, про те, що цей моноцукрид може сполучатися з рецепторною групою антитіл. Максимальну зв'язувальну активність виявляє гексацукрид. Це найбільший з олігоцукридів, здатний вийти з порожнини активного центру антидеструктивних антитіл. Розрахунки свідчать, що розміри такої порожнини становлять приблизно 4 нм. У деяких випадках антигенна детермінанта не повністю заповнює порожнину активного центру.

Чим більші за розмірами детермінанти, тим ефективніші вони в індукції імунної відповіді та в реакціях антиген — антитіло, оскільки можуть утворювати менший зв'язок в активному центрі антитілу та антигенів/зв'язувальних рецепторів лімфоцитів. Велике значення для індукції імунної відповіді та прояву серологічної активності антигенів має відстань між окремими детермінантами групами в їхніх молекулах. Зв'язування антигену з антитілами можливе за певної щільності детермінант, яка має бути достатньо високою. Мінімальна відстань між детермінантами, що дає змогу сполучатися з антитілами, має становити 9,2—10,2 нм. Встановлено, що синтетичний антиген, у якому кінцевими детермінантами є L-тирозин-азобензоларснат, індукє імунну відповідь при відстані між детермінантами не менш як 3,1 — 3,2 нм і за наявності в складі його молекули певної кількості залишків проліну, який зумовлює достатню ригідність ланцюга, а отже, і стійкість конфідації молекули.

### 2.9. ПОСЛІДОВІСТЬ І КОНФОРМАЦІЙНІ АНТИГЕННІ ДЕТЕРМІНАНТИ

Розрізняють секвенційні і конформаційні антигенні детермінанти. Антигенні детермінанти, специфічність яких визначається послідовністю амінокислот або моноцукридів у поліпептидному чи поліцукридному ланцюгу, називають *секвенційними*. Кінцева детермінанта може мати *імунодомінантну групу* — амінокислоту або моноцукрид, що визначає серологічну специфічність антигену. Наприклад, у пептидоглікані — основному структурному компоненті клітинної стінки грампозитивних бактерій — серологічна активність визначається кінцевим олігопептидом — пентагліканом. Однак імунодомінантність більш характерна для поліцукридних антигенів, зокрема детермінант у складі O-антигену молекули лізину (LPS) грампозитивних бактерій. Представники цієї групи бактерій характеризуються наявністю імунодомінантного дідексакриду — абеосну, тивелозу (у *S. dysph*), паратозу (у *S. paratyph*), колітозу (у *E. coli*).

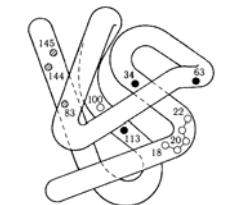
Антигенні детермінанти, структура яких лежить від просторової конформації поліпептидного або поліцукридного ланцюга, називають *конформаційними*. Конформаційні детермінанти — це структури, які утворюються під час просторового складання молекули. Конформаційні детермінанти білків утворюються амінокислотами, які віддалені в пептидному ланцюзі, але зближуються і розміщуються на поверхні молекули в результаті утворення вторинної та третинної структури або ж при згортанні ланцюга в глобулу. Конформаційні детермінанти можуть утворюватися залишками амінокислот двох різних ланцюгів молекули білка з четвертинною конформацією. Послдовні антигенні детермінанти реагують з антитілами проти тих самих послідовностей в тих самих чи інших молекулах або проти подібних послідовностей. Антитіла до конформаційних детермінант не реагують з молекулами, що мають подібну амінокислотну послідовність, але іншу конформацію. Так, антитіла до ділянок молекули нативного лізину, утвореної внаслідок зв'язування з глюкозою (до 80-й і замкненої дисульфідними зв'язками в петлю, реагують з ідентичними петлями та з цілою молекулою лізину. Проте вони не реагують з тими самими ділянками петлі після руйнування дисульфідного зв'язку та зміни її конформації внаслідок редукції й алкілювання (мал. 29).

Існування конформаційних антигенних детермінант доведено після проведення досліджень із синтетичними поліпептидами.



Мал. 29. Антигенна детермінанта лізоциму

відновлюються при відновленні нативної їх конформації. Отже, антигенність білків зумовлюється як первинною структурою, так і їх конформацією, що утворюється внаслідок просторового згортання молекули. Антигенні детермінанти білків є переважно конформаційними.



Мал. 30. Розташування антигенних детермінант у молекулі лізоциму

інсуліну коня, свині й бика лише однією ланкою індукують слабкою імунною відповіддю в цих тварин.

Таблиця 19. Амінокислотний склад і серологічна активність антигенних детермінант міоглобіну (В. А. Ляшенко, А. А. Воробйов)

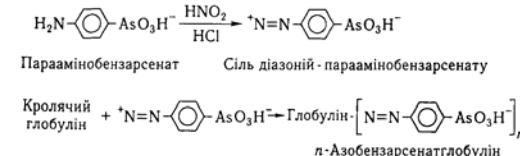
Порядковий номер амінокислот у ланцюзі	Склад амінокислот у ділянці, що має властивість антигенної детермінанти	Серологічна активність олігопептиду щодо цілої молекули білка
16–23	-Ліз-Вал-Глі-Ала-Асп-Вал-Ала-Глі-	1 : 250–300
56–63	-Ліз-Ала-Сер-Глі-Асп-Лей-Ліс-Ліс-	1 : 150–200
94–100	-Ала-Тре-Ліс-Глі-Ліс-Ліс-Про-	1 : 250–300
112–120	-Лей-Глі-Вал-Лей-Глі-Сер-Арг-Глі-Про-	1 : 250–300
146–153	-Тир-Ліс-Глі-Лей-Глі-Тре-Ліс-Глі-Глі-	1 : 250–300

У разі зміни амінокислотних залишків, введення нової і замінні навіть однієї групи в радикалі специфічності молекули зникає або з'являється нова специфічність. Антигени, що утворюються до білка, модифікованого хімічно, реагують з ним інтенсивніше, ніж з нативним, або взагалі не реагують з останнім. В усіх випадках зміни імуннологічної специфічності модифікованих білків є наслідком зміни їхніх антигенних детермінант. Значення детермінантних груп для визначення імунної специфічності антигенів було доведено К. Ландштейнером під час вивчення кон'югованих антигенів.

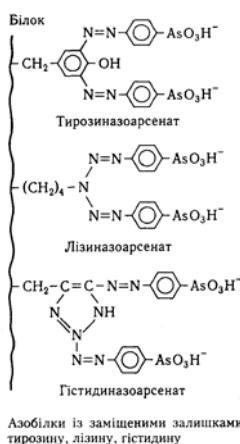
### 3.10. КОН'ЮГОВАНІ АНТИГЕНИ.

Розвиток імунології як біологічної дисципліни бере початок від досліджень К. Ландштейнера, що відкрив групи крові, резус-фактор і розробив метод одержання *кон'югованих антигенів*, тобто модифікованих тим чи іншим хімічним групами природних вискомолекулярних сполук. Із використанням цього методу було закладено теоретичні й методичні основи *дисципліни* — розділу імунології, що досліджує хімічну, біохімічну та молекулярно-біологічну природу реакцій імунітету. Поряд із першою теорією антигенів — теорією утворення антигнів, сформульованою відомим хіміком П. Ерпхом (1903), та першими спробами створення штучних антигенів на основі хімічно модифікованих білків Е. Піка (1906) дослідження кон'югованих антигенів дало можливість вивчити імунну відповідь на низькомолекулярні речовини, встановити молекулярні основи антигенності біополімерів, оцінити надзвичайно широкую «інформаційну сміливість» імунної системи, з'ясувати роль детермінантних груп та встановити специфічність активних центрів антигнів (їхні розміри, характер зв'язків антиген — антигені). Це сприяло переходу імунології з науки описової в категорію точних наук. Використовуючи метод кон'югованих антигенів, К. Ландштейнер показав, що імунна відповідь індукуює не складна білкова молекула в цілому, а окремі її утворення або прості хімічні групи, кон'юговані з білком. К. Ландштейнер уперше запропонував *метод гальмування серологічних реакцій* простими хімічними сполуками, що полегшило вивчення серологічної специфічності таких сполук, оскільки їх можна було досліджувати без кон'югації з білками.

**Приєднання гатенів.** Приєднання до білка за допомогою зв'язку гатенів груп та вивчення в молекулі білка простих хімічних груп змінює їхні антигенні властивості:



Приєднання ароматичного аміну до білка за допомогою зв'язку N=N, що утворюється внаслідок реакції з йонами діазонію



Азобілки із замінними залишками тирозину, лізину, гістидину

як правило, немає функціональних груп, що зв'язуються з білком, то їх вводять хімічним шляхом, перетворюючи низькомолекулярні сполуки на високореакційні похідні, які набувають здатності утворювати ковалентні зв'язки із залишком амінокислоти в молекулі білка. Такими сполуками є ангідрати, азиди, імідоформи, ізоціанати та ізоціанати, солі діазонію, альдегіди, кетони. Використовуючи кон'юговані антигени, К. Ландштейнер виявив, що антигенність визначається специфічною фізико-хімічною структурою молекули. Було доведено, що специфічність антигнів здатні розпізнати безпосередньо клітини, які не містять кислотне утворення, а також безпосередньо клітини з різними кислотними групами (табл. 20, 21).

**Положення і стереохімічні ознаки детермінанти.** Антигенність речовин змінюється зі зміною просторового розміщення поверхневих груп. Специфічність антигнів виявляється щодо положення кислотної групи в кільці: сироватка, отримана до гатену, який містить карбоксильну групу в *мета*-

положенні, не реагує або слабо реагує з гатеном, що містить ту саму групу в *пара*-положенні (табл. 22).

Антигенна специфічність залежить також від стереохімічних ознак і змінюється зі зміною просторового розміщення детермінанти щодо атома карбону: праві і лівоположені, альфа і бета-ланцюги глікозидів, положення груп -N і -OH після накреслення перекресних реакцій не відбуваються. Однак між амінофенол-бета-галактозидом і амінофенол-бета-галактозидом перекресних реакцій не відбуваються, хоча їхні антигенні детермінанти розташовані в різних положеннях — N і —OH-груп біля четвертого атома карбону. Отже, положення груп, що замінюються в ароматичному кільці, має більше значення для прояву антигенності, ніж їхня хімічна природа.

Дослідження кон'югованих антигенів показали, що роль антигенних детермінант виконують хімістичні групи азобілки і що серологічна специфічність залежить від того, яка амінокислота знаходиться на кінці пептидного ланцюга. Однак на антигенну специфічність може впливати й передостання амінокислота пептиду.

Важкий як у теоретичному, так і в практичному плані дані отримано під час вивчення імунної відповіді на модифіковані антигени, наприклад флагеліни.

Показано, що модифікація антигену істотно змінює його здатність індукувати імунну відповідь (табл. 23). Еритроцити барана, ацетоксицелювани й окиснені періодатом, втрачають здатність індукувати реакції клітинного імунітету. Після обробки тим самим методом клітин азотистої пухлини Ерка підвищується здатність їх індукувати протипухлинний імунітет і гальмувати ріст пухлин. Сироваткові білки, кон'юговані з етоксифенілгаллазолом, втрачають здатність стимулювати синтез антигнів при абсорбції на здатності індукувати реакції клітинного імунітету. Цей напрям досліджень залишається перспективним для пошуку шляхів підсилення протипухлинного імунітету.

**Носії.** У структурному відношенні кон'югований антиген складається з двох частин: вискомолекулярного носія і низькомолекулярного детермінантного утворення. Носієм є білок або полісахарид, а детермінантні специфічності різні прості утворення: радикали кислот, олігопептиди, олігоукриди та ін. Антиген з невідокремлюваною від носія детермінантою називають *однокомпонентним* (табл. 31), а відокремлювану — *двокомпонентним* (мал. 31).

Сироватка, отримана імунізацією гатеном у комбінації з носієм, реагує з тим самим комплексним антигеном, а також з гатеном, відокремленим від носія, та з гатеном, зв'язаним з іншим носієм. Однак в індукції імунної відповіді має значення як антигенна детермінанта, так і носій, що пов'язано з участю в індукції клітин, які реагують на носій. Вільний гатен білку, вторинну стимулюючи лімфоїдні клітин гатен-білковим кон'югатом. В експерименті на опромінених мишах при перенесенні імунної пам'яті лімфоцитами синтетичних тварин вторинна стимуляція кон'югатом гатену з

гетерологічним носієм імунної відповіді не викликає.

У разі імунізації антигеном в ад'юванті також формується ГСТ зі специфічністю до комплексу гатен — носій, а не до гатену, оскільки гатен у поєднанні з іншими носіями не викликає вторинну імунну відповідь.

Роль носія не обмежується здатністю індукувати імунну відповідь до гатену. Носій бере також участь у реакції антиген — антигені. Доказом цього є необхідність подання дози гатену доз антигену 10–1000 разів для виявлення імунних реакцій *in vitro* при кон'югації того самого гатену, але з іншим носієм. Для пригнічення серологічної реакції потрібна відносно велика кількість гатену, оскільки конформація структури детермінанти в гатені перебуває, очевидно, в менш активному стереохімічному положенні, ніж при зв'язуванні з носієм. Гатени можуть мати кілька варіантів стереохімічних положень, однак з носієм вони зв'язуються в одному з цих варіантів, тоді відбувається відбір просторових структур носія.

Роль носія, очевидно, полягає в тому, що він стабілізує стереохімічну структуру детермінанти в положенні, найвигіднішому для зв'язування з рецепторною зоною антигнів.

Для виконання своїх функцій носії повинні мати певні мінімальні розміри, тоді складається з певної кількості мономерів (амінокислот чи моноукридів). Так, носій, що складається з 12 амінокислот, забезпечував стимуляцію В-клітин, синтез антигнів і перекреснення синтезу ІєМ на ІєВ, тоді як носій, до складу якого входило тільки 9 амінокислот, індукував лише клітинну проліферацію без диференціації. Ефективність імуногенної дії визначається молекулярною масою носія, щільністю епітопів на його молекулі та міцністю зв'язку епітопів з носієм.

Підвищення як імуногенної, так і толерогенної дії кон'югатів спостерігається зі збільшенням кількості гатенів на одну молекулу-носій. Однак надлишок детермінант зумовлює зниження імуногенності. У разі дуже високій епітопної щільності з кон'югованими гатенами діє вже не імуногенно, а толерогенно.

По суті, поняття гатену і носія умовне, оскільки та сама структура в багатьох випадках може бути як гатеном, так і носієм. До комплексу зв'язування антигенів належать антигени, що складаються з двох специфічностей: до поліглітамінової кислоти та полілізину. Отже, обидва гомополімери можуть бути і в ролі носіїв, і в ролі гатенів.

Слід зазначити, що дані про роль носіїв при теоретичному мають ще й велике практичне значення. Вони відкривають нові можливості для досліджень, наприклад спрямованих на отримання детермінант специфічності інфекційних антигенів і на добір оптимальних носіїв при конструюванні нових вакцин, при розробці нових імунотерапевтичних препаратів для виявлення низькомолекулярних сполук тощо.

### 3.11. АНТИГЕННІСТЬ СИНТЕТИЧНИХ ПОЛІАМІНОКИСЛОТ.

**Полімери і співполімери.** Синтетичні полімери отримують співполімеризацією N-карбоніль-L-ангідрату амінокислот або співполімеризацією олігопептидів. У першому випадку утворюються дослідів, в другому — конформаційні антигени. Синтетичні полімери в далі маємо в ад'юванті Фрейда антигени для мишей, шурів, гнітєвських свинок, мавп і людин.

Гомополімери, лінійні синтетичні співполімери з випадковою послідовністю амінокислот, гатени, приєднані до гомополімерного основного ланцюга (наприклад, динітрофенілполілізину, тринітрофенілполілізину), і розгалужені співполімери широко використовують в імунологічних дослідженнях.

Гомополімери не антигенні через відсутність у них стійкої просторової структури (табл. 24). Синтетичні монополіпептиди не антигенні, але політризони набувають антигенності після сполучення з діазотованою арсеніловою кислотою. Прояв властивостей гатену гомополімерами залежить від кількості залишків амінокислот у поліпептидному ланцюзі. Препітацию гомополімерів полі-L-лізину та полі-L-аланіну гомологічними антигенами викликають олігомери, що мають менше, ніж 10 залишків амінокислот.

Розміри пентааланінового ланцюга становлять приблизно 2,3x1,1x0,65 нм. Такі самі розміри повинні мати й антигенна детермінанта пентааланіну.



Яскраво виражені антигенні властивості має білок флагелін, з якого складаються бактеріальні джгутики. Це так званий *джгутиковий (H-антиген)* бактерій. Для антигену цього типу характерна термолабільність, висока типова варіабельність, відносно невисока протективна активність. Пилін, або білок, з якого складається піл бактерій, також характеризується антигенністю, відмінною від антигенності флагеліну.

Клітинна стінка бактерій містить кілька типів макромолекул з високою антигенною активністю. Найвідоміший *соматичний (O-антиген)* грамнегативних бактерій з добре вираженими антигенними, протективними, а також токсичними властивостями. O-антиген складається з молекул ліпоолігосахариду, антигенна специфічність якого визначається в основному поверхневими олігосахаридними ланцюгами, а також меншою мірою коровим олігосахаридом. Токсичність визначається молекулою ліпідів А, що входить до складу ЛПС. Порушення синтезу олігосахаридних ланцюгів ЛПС призводить до втрати або зміни серологічної специфічності грамнегативних бактерій. Ця специфічність визначає величину кількості серотипів, сероварів та субсероварів у грамнегативних бактерій. Найбільш дослідженими й значущими для визначення антигенності антигенами грамполозитивних бактерій є пептидоглікан, білки, тейхоевські кислоти та інші біополімери, що входять до складу клітинної стінки.

Численні у бактерій і *паразитарних антигенів*, які характеризуються білковим і нуклеопротеїдним складом їхніх клітин. Як правило, вони антигенно споріднені у філогенетично близьких видів. Антигенна активність цих антигенів пов'язана з їх алергеною та толерогеною активністю. Антигенність притаманна ліпопротеїдам мембранних структур бактерій, рибосомам. Деякі групи бактерій продукують *показливі антигени*, до яких відносять численні екзоферменти й токсини.

Ще складніші й різноманітніші антигени *мікробіологічних грибів та найпростіших*.

За специфічності антигени мікроорганізмів поділяють на *вищоспецифічні* — такі, що виявляються в усіх штамах того чи іншого виду і не виявляються у штамах інших видів, *типоспецифічні* — трапляються в окремих варіантах того чи іншого виду, *застарілими* — спільні для штампів різних видів, *стадіоспецифічні* — властиві певним стадіям розвитку представників одного виду, *штамоспецифічні* — виявляються тільки в окремих штамах виду.

Антигени мікроорганізмів функціонально активні як у вільному вигляді, тобто відділені від клітини або вірною певним методом, так і в складі мікроорганізмів. Тому термін «антиген» використовують і для цілих клітин мікроорганізмів чи вірусів. Імунна відповідь на такі корпускулярні антигени надзвичайно складна і виявляється в розвитку різних феноменів: клітинної й гуморальної імунної відповіді, гіперчутливості, толерантності тощо.

Для антигенів мікроорганізмів характерна антигенна мінливість. Насамперед це кількісні зміни в синтезі будь-якого антигену, утворенні такого самого, але деградованого антигену, порушення синтезу або продукування нових додаткових антигенів. Антигенна мінливість має характер модифікації, зумовленої репресією або депресією генів, що кодують синтез конкретного біополімеру, який є антигеном. Вони, як і всі модифікації, є адаптивними, відбуваються в більшості особин популяції і в разі відновлення попередніх умов реверсують у вихідну форму. Зникнення, втрата здатності до синтезу або синтезу деградованих антигенів відбувається при культивуванні бактерій у лабораторних умовах, особливо при використанні для культивування незбалансованих живильних середовищ. Бактерії з відмінними антигенними властивостями виділяються також з навколишнього середовища та від реконвалесцентів. Антигенна мінливість бактерій виявляється і в набутті нових антигенів. Це спостерігається в разі потрапляння бактерій у чужий організм. У цьому випадку більшість патогенних та деякі умовно-патогенні види розпочинають або підсилюють синтез К-антигенів, екзотоксинів, ферментів, які дифундують в організм і ушкоджують клітини, блокують ефекти антигенів та від реконвалесцентів. Це супроводжується зміною вірулентності, а також інших властивостей: імуногенності, алотипності, стійкості до фагоцитозу та фаги, характеру росту на живильних середовищах. Антигенна мінливість мікроорганізмів виявляється і в послідовному включенні генів, що кодують синтез усе нових і нових поверхневих антигенів, та репресії синтезу певних антигенів. У результаті такої мінливості антигенна специфічність мікроорганізмів у процесі інфекції періодично повністю або частково змінюється. Особливо це характерно для найпростіших (трипаносом), деяких бактерій та ін. Отже, змінюючи поверхні антигенів, збудники протистоять розпізнаванню та елімінації від імунних механізмів.

Доведено, що антигенна мінливість мікроорганізмів може настати внаслідок мутацій, коюгації, трансдукції, трансформації, при передаванні плазмід, мобільних генетичних елементів і супроводжується втратою старих або набуттям нових антигенів у окремих особин популяції мікроорганізмів. Імовірність антигенної мінливості мікроорганізмів дуже важливо враховувати під час їх виділення та ідентифікації, зберігання лабораторних культур, вибору штампів для отримання діагностичних вакцин, імунних сироваток.

Імуногенність антигенів залежить від індивідуальної імунної реактивності організму реципієнта, його відовідної належності, віку, статі, ступеня генетичної чужорідності донора антигену і реципієнта.

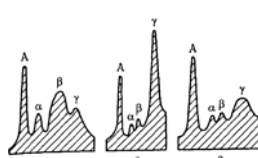
Специфічність антигенів визначається структурними особливостями їхніх молекул, стереохімічних ознак і просторового розчленування епітопів. Антигени, потрапляючи в організм, персистують, зазнають змін та елімінації.

#### Контрольні запитання

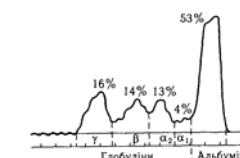
1. Що таке антиген?
2. Як поділяють антигени за хімічною природою?
3. Якою мірою антигенність речовини залежить від фізико-хімічних параметрів молекули?
4. Що таке секвенційні та конформаційні антигенні детермінанти?
5. Які відкриття були зроблені в імунології при вивченні конюгованих та синтетичних антигенів?
6. Що є хімічною основою групових антигенів крові?
7. Які особливості антигенної структури вірусів і бактерій?
8. Яке практичне значення мають антигени системи АВ0?
9. За яких умов Rh-антиген може бути причиною імунного конфлікту під час вагітності?

#### РОЗДІЛ 4. АНТИГЕННА МОЛЕКУЛЯРНА СТРУКТУРА І БІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ

Білки сироватки крові за рухливості в електричному полі поділяють на альбуміни і глобуліни (три фракції —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ).  $\gamma$ -глобуліни — найменші рухливі, під час електрофоретичного розділення білків вони задишаються в місці нанесення сироватки (мал. 32, 33). У 1939 р. А. Тізеліус і Е. Кебог ідентифікували антигени як  $\gamma$ -глобуліни. Було з'ясовано, що пік  $\gamma$ -глобулінів у гіперімунах і сироватці спадає після її адсорбції специфічним антигеном. Антигени — це  $\gamma$ -глобуліни, які здатні специфічно зв'язуватися з антигеном. Такі  $\gamma$ -глобуліни називають *імуноглобулінами*. До імуноглобулінів належать білки тваринного походження, які мають активність антигнів, а також імуноглобуліни, рецептори лімфоцитів та білки, подібні до антигнів за хімічною структурою і антигенною специфічністю — місломні білки, білки Беєс-Джонса та субодиночі імуноглобуліни. Остаточне ще не з'ясовано, чи містяться у фракції  $\gamma$ -глобулінів лише специфічні антигени, чи до її складу входять і білки, які не мають специфічної імунної активності. Можливо, що всі  $\gamma$ -глобуліни є антигенами. Непрямим підтвердженням цього є низькі показники вмісту  $\gamma$ -глобулінів у тварин, вирощених у стерильних умовах (гіпобіотів). Однак частина  $\gamma$ -глобулінів, що утворюються при імунізації, не здатна зв'язуватися зі специфічним антигеном. У разі повторних імунізацій кількість таких  $\gamma$ -глобулінів зменшується.



Мал. 32. Електрофореграми сироваток крові людини: 1 — нормальна; 2 — антибактеріальна; 3 — антикоксидантна



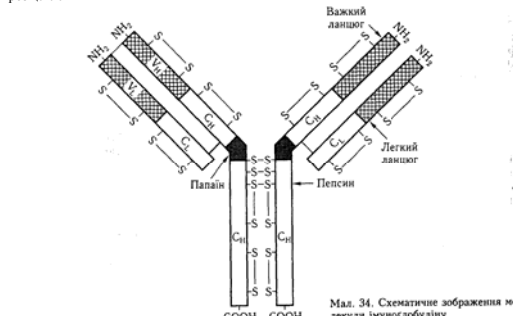
Мал. 33. Електрофореграма білків сироватки крові здорової людини (відсотокний вміст окремих фракцій)

Антигени виконують багато біологічних функцій, спрямованих на елімінацію чужорідного антигену з організму: розпізнають і зв'язують антиген, допомагають у його презентації макрофагам і лімфоцитам, зумовлюють ушкодження мастоцитів, лізують клітини, що містять специфічні антигенні субстанції, зумовлюють опсонізуючу дію, активують систему комплементу. Первинна функція антигенів — взаємодія з комплементарною структурою антигену антигенною детермінантою, вторинні (ефекторні) — фіксація комплементу, опсонізуючий вплив, цитотоксична, імунорегуляторна дії тощо. Зв'язування антигнів з антигеном прискорює елімінацію чужорідної високомолекулярної речовини, сприяючи руйнуванню її ферментними системами організму. Таке зв'язування зумовлюється високою специфічністю, яка виявляється як здатність комплементарності з фізико-хімічного погляду структур активного центру молекули антигнів та антигенної детермінанти антигену сполучатися між собою.

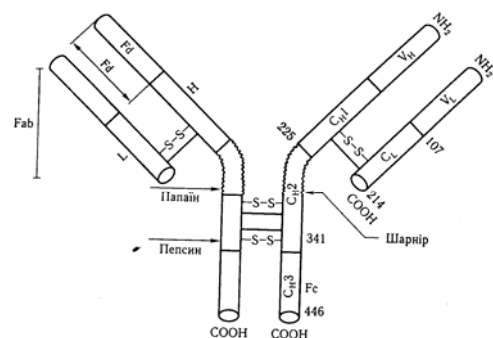
#### 4.1. СТРУКТУРА АНТИГЕНІВ

Розшифрування хімічної структури детермінантних груп антигену й рецепторних груп антигнів, з'ясування природи факторів, що забезпечують їхню комплементарність, є ключем до розуміння механізмів синтезу безмежної кількості видів антигнів та їх високої специфічності. Механізми розпізнавання в системі антиген — антигено, як і в системах гормон — рецептор, фермент — субстрат, ґрунтуються на принципі структурної комплементарності, яка створює можливість збігання реагуючих структур на таку відстань, коли забезпечується встановлення міжмолекулярних взаємодій.

Для вивчення молекулярної структури антигнів використовують методи ферментативного розщеплення молекул імуноглобулінів на окремі фрагменти (мал. 34, 35).

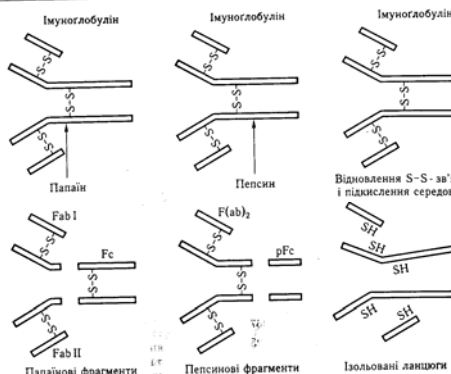


Мал. 34. Схематичне зображення молекули імуноглобуліну



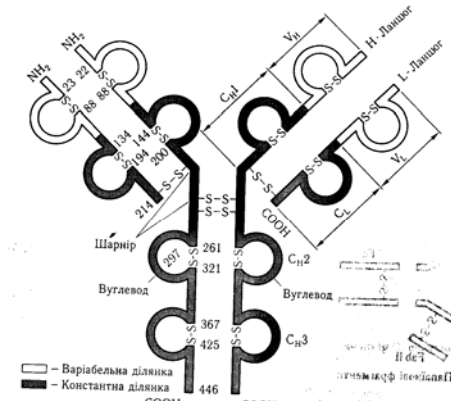
Мал. 35. Хроматографічне розділення фрагментів молекули кролячого IgG, що утворилося внаслідок розщеплення папаїном за наявності цистеїну

**Фрагментація епітимами.** У 1959 р. Р. Портер, досліджуючи розщеплення кролячого IgG (який містить лише один дисульфідний зв'язок між важкими ланцюгами) протеолітичним ферментом рослинного походження папаїном за наявності цистеїну, виявив зниження його молекулярної маси з 75 до 3,5S. Під час діалізу цього матеріалу порівняно з фосфатним буфером і фільтрування на колонці з карбоксиметилцелюлозою (pH = 5,2) було отримано три піки — фрагменти I, II, III, що мали молекулярну масу по 50 000. З них 2/3 становили фрагменти I і II, а 1/3 — фрагмент III. Фрагменти I і II мали активність моновалентних антигнів, тобто зв'язували антиген (Fab), а фрагмент III антиген не зв'язував (Fc). Пізніше А. Нісонів з співробітниками (1960) розщепили кролячий IgG пепсином за відсутності цистеїну і довели, що молекулярна маса отриманого продукту знизилася до 100 000. Цей продукт мав активність двовалентних антигнів. Під дією бромшану молекула IgG розщеплювалася на велику кількість пептидів. Використовуючи для руйнування міжланцюгових дисульфідних містків цистеїн за наявності сечовини або гуанідину, Д. Едельман з співробітниками (1960) показали, що в разі руйнування S — S-зв'язків молекулярна маса  $\gamma$ -глобулінів знизилася з 150 000 до 50 000, а при хроматографічному дослідженні матеріалу було виявлено компоненти з молекулярною масою 25 000. Це дало змогу стверджувати, що молекула кролячого IgG має складатися з чотирьох ланцюгів — двох по 50 000 і двох по 25 000. У 1962 р. Р. Портер на основі даних розщеплення кролячих імуноглобулінів меркаптоетанолом запропонував схему структури IgG, згідно з якою молекула імуноглобулінів складається з чотирьох ланцюгів двох важких H (hard) і двох легких L (light). Важкі ланцюги сполучені між собою та з легкими ланцюгами дисульфідними зв'язками. Зв'язки між важкими ланцюгами локалізовані приблизно посередині, в ділянці, яку називають шарнірною. Вона відносно лабільно структурно, зумовлене гнучкістю молекули, можливість обертання окремих її субодиниць і характеризується високою чутливістю до протеолітичних ферментів. У разі розщеплення IgG папаїном у шарнірній ділянці молекула імуноглобулінів розпадається на три фрагменти — два однакових Fab-фрагменти, які складаються з легкого і приблизно половини важкого ланцюга, сполучених S — S-зв'язком, і один Fc-фрагмент, що складається з двох половинок важких ланцюгів, сполучених S — S-зв'язком (мал. 36). За допомогою аналізу амінокислот у важких і легких ланцюгах імуноглобулінів виявлено константні частини, що характеризуються сталістю амінокислотного складу, і варіабельні, яким притаманна значна мінливість амінокислот. За складом і послідовністю амінокислот у константній частині важких ланцюгів розрізняють імуноглобуліни п'яти класів: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD.



Мал. 36. Розділення важких і легких ланцюгів молекули IgG

Варіабельні частини легких і важких ланцюгів локалізовані у Fab-фрагменті з NH<sub>2</sub>-кінця. Вони беруть участь у формуванні активних центрів антигнів, що безпосередньо зв'язуються з детермінантами груп антигену. Поліпептидні ланцюги імуноглобулінів формують структурні ділянки, які називають *доменими*. Вони утворені внутрішньоланцюговими S — S-зв'язками і характеризуються значною гомологічністю щодо амінокислотного складу в межах константних і варіабельних частин як легких, так і важких ланцюгів. Домени розрізняються своїми біологічними функціями в ній молекулі імуноглобуліну (мал. 37).



Мал. 37. Домenna будова молекули імуноглобуліну

**Fab- і F(ab)<sub>2</sub>-фрагменти.** При дії на імуноглобуліни актикульованих і відновних речовин, а також протеолітичних ферментів можна отримати окремі ланцюжки, різні фрагменти молекули антигнів та їхніх ланцюгів. Протеолітичний фермент папаїн розщеплює важкий поліпептидний ланцюг молекули IgG з NH<sub>2</sub>-кінця, а пепсин — з COOH-кінця від дисульфідних зв'язків між важкими ланцюгами (див. мал. 36).

Папаїн розщеплює молекулу IgG на три фрагменти: два, що не кристалізуються, Fab-фрагменти I та II (fragments antigen binding), які містять рецепторні групи до антигену, і один, що кристалізується, — Fc-фрагмент III (fragment crystallizable). Fab-фрагменти I і II подібні між собою за властивостями та амінокислотним складом, але значно відрізняються від Fc-фрагмента. До складу Fc-фрагмента входить легкий ланцюг і частина важкого ланцюга, яку називають Fd-фрагментом. Fab-фрагменти молекул очищеного  $\gamma$ -глобуліну людини одновалентні, здатні зв'язуватися з антигеном, однак не прещипнують його, не зв'язують комплемент, не проходять крізь плаценту, але можуть фіксуватися в шкірі. Якщо розщеплювати молекулу IgG пепсином, то утворяться F(ab)<sub>2</sub>-фрагмент, що складається з двох Fab-фрагментів, сполучених дисульфідним зв'язком, і залишків важких ланцюгів, які утворилися після відщеплення F(ab)<sub>2</sub>-фрагмента. F(ab)<sub>2</sub>-фрагмент має дві рецепторні групи, що входять до складу Fab-фрагментів. Маючи дві рецепторні групи, F(ab)<sub>2</sub>-фрагмент може зв'язуватися з двома детермінантами, розмещеними на двох різних ділянках антигену. Це може забезпечити зв'язування великих конгломератів, які надходять в осад. Тому фрагмент F(ab)<sub>2</sub>, на відміну від Fab-фрагмента, є двовалентним і здатний прещипувати антиген, як і нерозщеплена молекула IgG. Дослідженнями Р. Портера було показано, що антисироватки до Fab-





За даними електронно-мікроскопічних досліджень, розміри структурних частин молекули антитіл такі: довжина Fab-фрагментів — 6 нм, Fc-фрагментів — 4,5 нм, ширина — відповідно 3,5 і 4,0 нм. Рецепторна зона (активний центр антитіла) розміщена у верхній частині Fab-фрагмента, розміри її форма які дуже коливаються. Наприклад, у різних молекулах вона має форму прямокутника і розміри 2,0х1,5х1,2 нм; заглиблення відповідно 1,6х1,7х0,6 нм. Інші ці заглиблення мають форму конуса завглибшки 0,7 нм та діаметром 1,0 нм біля основи і 1,5 нм на поверхні. Кут між  $V_H$ — $C_H1$  і  $C_H2$ -доменами становить  $135^\circ$  у кристаллах Fab-фрагментів і  $170^\circ$  у кристаллах IgG, тобто між  $V_H$ — $C_H1$  і  $C_H2$  доменами ділянка ланцюга.

**Вуглеводи.** До поліпептидної молекули імуноглобуліну приєднуються олігосахариди, які становлять 2,5—18 % її маси. Вони ковалентно сполучені з різними фрагментами, тому імуноглобуліни є глікопротеїнами. В молекулі IgG олігосахариди, прислані до важкого ланцюга, можуть бути в ділянці Fc-фрагмента і в ділянці NH-кінцевої частини легкого ланцюга. Вони розміщені переважно в ділянці H-ланцюга у доменах  $C_H1$  і  $C_H2$ . Вуглеводи компоненти, які переважно складаються з галактози, манози, N-ацетилглюкозаміну, фукози й сілової кислоти, включаються ковалентно у пептидний ланцюг Fc-фрагмента через глікозидний зв'язок між аспарагином і N-ацетилглюкозаміном. Ці компоненти приєднуються до молекули імуноглобуліну в процесі біосинтезу ланцюга і в момент проходження молекули через комплекс Гольджі. Глюкозами і галактози включаються в ланцюги на початкових етапах синтезу, а сілова кислота — наприкінці, тобто в процесі секреції молекули з клітини. Вуглеводи можуть підтримувати функціональну конформацію доменів та захищати чутливі ділянки від пошкодження протеолітичними ферментами і, можливо, брати участь у пошуванні й секреції імуноглобуліну.

У молекулах IgG вуглеводи, очевидно, розміщені на поверхні  $C_H2$ -домену. Вони прикріплені до аспарагіну в положенні 297 в обох важких ланцюгах. Є дані про те, що позбавлені вуглеводів моноклональні антитіла зберігають здатність зв'язуватися зі специфічним антигеном і білком А 2,4-ацетиламіном, однак втрачають здатність активувати комплемент, спричинювати антигістоалергію клітини гістоцитарності і взаємодіяти з Fc-рецепторами клітин.

**4.2. АНТИГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ.** У молекулах імуноглобулінів розрізняють три типи антигенних детермінант: ізотипні, алотипні та ідіотипні. **Ізотипні** детермінанти ідентичні для імуноглобулінів усіх особин одного виду. **Алотипні** детермінанти ідентичні всередині виду, але відмінні між видами. **Ідіотипні** детермінанти характерні лише для антитіл, синтезованих одним конкретним клоном плазматичних клітин однієї особини.

**Ізотипи.** Класи та типоспецифічні антигенні детермінанти, які є в імуноглобулінах особин певного виду, називають **ізотипами**. Вони локалізовані в стабільних ділянках поліпептидних ланцюгів і специфічні для H-ланцюга цього класу та L-ланцюга цього типу (табл. 29, 30).

Ланцюг	Домен	Поліпептидний ланцюг	Положення
Легкий	$V_L$ — $C_L$	$V_L$ — $C_L$	110—118—103
Важкий	$V_H$ — $C_H$	$V_H$ — $C_H$	110—118—103
Легкий	$V_L$ — $C_L$	$V_L$ — $C_L$	143—134
Важкий	$V_H$ — $C_H$	$V_H$ — $C_H$	143—134
Легкий	$V_L$ — $C_L$	$V_L$ — $C_L$	143—134
Важкий	$V_H$ — $C_H$	$V_H$ — $C_H$	143—134
Легкий	$V_L$ — $C_L$	$V_L$ — $C_L$	143—134
Важкий	$V_H$ — $C_H$	$V_H$ — $C_H$	143—134
Легкий	$V_L$ — $C_L$	$V_L$ — $C_L$	143—134
Важкий	$V_H$ — $C_H$	$V_H$ — $C_H$	143—134
Легкий	$V_L$ — $C_L$	$V_L$ — $C_L$	143—134
Важкий	$V_H$ — $C_H$	$V_H$ — $C_H$	143—134

Отримання антиізотипних антитіл, специфічних до імуноглобулінів мишей, полегшується тим, що для імунізації можна використати моноклональні антитіла мишачих плазматичних. Ізотипні сироватки проти імуноглобулінів людини використовують для кількісних досліджень антитіл основних класів під час захворювань. Ізотипні сироватки до імуноглобулінів людини дають перекресні реакції з імуноглобулінами багатьох видів. У сироватці крові кожного людини містяться всі п'ять ізотипів (антигенних детермінант) H-ланцюга, два ізотипи легких —  $\kappa$  і  $\lambda$ . Щоб отримати ізотипні сироватки, крові імунізують місломним імуноглобуліном людини цього класу і отриману сироватку адсорбують імуноглобулінами решти класів.

**Алотипи.** Антигенні детермінанти, за якими молекули імуноглобулінів одних особин відрізняються від молекул антитіл інших особин одного й того самого виду, називають **алотипами**. Ці детермінанти є в одних особин і відсутні в інших. Вони локалізовані в стабільній ділянці поліпептидних H- і L-ланцюгів, кодуються алельними генами і характеризують внутрішньовидовий поліморфізм імуноглобулінів.

Алотипи виявлено у тварин різних видів. Наприклад, є шість алотипів у-глобулінів кроля. У людини відомо три алотипних маркери —  $G_m$ ,  $A_m$  і  $K_m$ , які відповідають локусам  $G_m$  (γ-маркер),  $A_m$  (α-маркер) і  $K_m$  (κ-маркер).

Фактори  $G_m$ ,  $A_m$  розміщені на важких ланцюгах відповідно IgG і IgA, а  $K_m$  — на легких ланцюгах типу κ. Виявлено алотипні осередки  $G_m$ , які у людини локалізовані переважно в H-ланцюгах у ділянці Fc-фрагмента. Наприклад, в особини  $G_{m2}$  у H-ланцюгах у положенні 214 розміщений аргінін, а в особини  $G_{m1}$  — лизин (табл. 31).

Ланцюг	Домен	Алотип, назва		Амінокислота	Положення
		стара	нова		
IgG 1	C <sub>H1</sub>	G <sub>1m</sub> (f)	(3)	Arg	214
		G <sub>1m</sub> (a)	(17)	Lys	214
		G <sub>1m</sub> (c)	(1)	Arg – Asp	355 – 358
		G <sub>1m</sub> (a)	(23)	Tyr	296
		G <sub>1m</sub> (g)	(21)	Tyr	296
		G <sub>1m</sub> (b)	(5)	–	–
		G <sub>1m</sub> (n)	(26)	–	–
		G <sub>1m</sub> (bo)	(1)	Фен	436
		G <sub>1m</sub> (bd)	(3)	–	–
		G <sub>1m</sub> (bd)	(6)	–	–
IgG 3	C <sub>H2</sub>	G <sub>3m</sub> (c3)	(15)	–	–
		G <sub>3m</sub> (c)	(16)	–	–
		G <sub>3m</sub> (c)	(16)	–	–
		G <sub>3m</sub> (v)	(27)	–	–
		A <sub>2m</sub>	(1)	Про	212, 221
		A <sub>2m</sub>	(2)	Сер – Arg	212 – 221
		K <sub>1</sub>	–	Ала, Лей	153, 191
		K <sub>2</sub>	Вал, Лей	153, 191	–
		K <sub>3</sub>	–	Ала, Вал	153, 191
		K <sub>4</sub>	–	–	–
IgA 2	C <sub>κ</sub>				

Розрізняють прості і складні алотипи. Алотипні варіанти γ-ланцюгів, які відрізняються однією амінокислотою на 100 залишків амінокислот, є простими алотипами. Складні алотипи різняться між собою 15—20 амінокислотами на 100 залишків амінокислот. Прикладами складних алотипів є алотипи  $K_m$  κ-ланцюга і  $G_m$  γ-ланцюга людини. У складових алотипів як прості ознаки і згідно із законами Менделя, є гетерозиготних особин генів, що кодують алотипи, є кодомінантними, але на рівні клітини експресується один алель. Явище синтезу B-лімфоцитів імуноглобулінових ланцюгів лише одного типу з двох можливих алотипів називають **дифузійною селекцією**. У сироватці крові особин, гетерозиготних за алотипами імуноглобулінів, виявлено обидва алотипи, проте кожна плазматична клітина синтезує імуноглобуліни лише одного класу, підкласу й алотипу, специфічні лише до одного антигену і лише до однієї антигенної детермінанти.

Щоб отримати антисироватки до алотипних детермінант, імуноглобулінами певного класу імунізують тварин того самого виду, як, проте, рідяться за алотипами. Якщо така відмінність буде за одним маркером, то можна отримати моноспецифічну сироватку. Алотипна не виявляється в тому разі, коли для отримання імунних сироваток використовують гомозиготних тварин.

Назви алотипів у людини можна виявити різними способами. Встановлено, що сироватки хворих на ревматоїдний артрит містять антитіла, які реагують лише з імуноглобулінами частини здорових людей. Цим способом можна виявити алотипи  $G_m$ . Антитіла до алотипів класу G матері, яких немає в організмі дитини, виявляються у сироватці дітей, а також у сироватках після переливання крові.

**Ідіотипи.** Антигенні детермінанти імуноглобулінів, характерні для молекул імуноглобулінів певної специфічності, що синтезовані одним клоном плазматичних клітин, називають **ідіотипами**. Ідіотипи розміщені в ділянці Fab-фрагментів і локалізовані в рецепторній зоні антитіла у ділянці, що пов'язана з нею, оскільки гатен блокує реакцію антигенів антитіла з антиідіотипами. Ідіотипи формуються за участю легкого й важкого ланцюгів, оскільки антиідіотипні сироватки не реагують з ізолятованими ланцюгами імуноглобулінів, але взаємодіють з ресоційованими антитілами. Ідіотипи (ідіос — індивідуальний) — це антигени відмінності в структурі активних центрів антитіл антиідогеносинтезальних клонів в організмі різних особин (табл. 32). Ідіотипні детермінанти можуть виникати в активному центрі антитіла як у гіперваріабельних ділянках, так і в каркашній структурі. Вони можуть бути спільними для різних варіабельних ділянок та унікальними, які реагують з антиідіотипними антитілами суворой специфічності. Оскільки та сама V-ділянка може комбінуватися з константними ділянками H-ланцюгів усіх класів, той самий ідіотип може траплятися в антитілах різних класів. Одиночний ідіотип може виявлятися у тварин різних видів. Очевидно, що в них виокремлюють антигенні детермінанти поліпептидні але не повністю ідентичні.

Тип варіабельності	Група структур	Локалізація	Варіанти
Ізотипи	Клас	H-ланцюг	γ, μ, α, δ, ε
	Підклас	C <sub>H</sub>	γ <sub>1</sub> , γ <sub>2</sub> , γ <sub>3</sub> , γ <sub>4</sub> , α <sub>1</sub> , α <sub>2</sub>
	Тип	L-ланцюг	κ, λ
	Підтип	C <sub>L</sub>	Oz*, Oz*, Ke*, Ke*
	Підгрупа	V <sub>L</sub> , V <sub>H</sub>	V <sub>L</sub> , V <sub>L</sub> , V <sub>H</sub> V <sub>L</sub> 1, V <sub>L</sub> 2, V <sub>L</sub> 3, V <sub>L</sub> 4 V <sub>L</sub> 1, V <sub>L</sub> 2, V <sub>L</sub> 3, V <sub>L</sub> 4, V <sub>L</sub> 5 V <sub>H</sub> 1, V <sub>H</sub> 2, V <sub>H</sub> 3, V <sub>H</sub> 4
Алотипи	K <sub>m</sub>	C <sub>H</sub>	K <sub>m</sub> 1:1, 2, 3
	G <sub>m</sub>	C <sub>H</sub> 1, C <sub>H</sub> 2, C <sub>H</sub> 3	G <sub>m</sub> 1-27
	A <sub>m</sub>	C <sub>H</sub> 2	A <sub>m</sub> 1, 2
Ідіотипи	V <sub>L</sub> - V <sub>H</sub> -тандем, що характеризуються антигенною специфічністю, - амінокислотні послідовності гіперваріабельних ділянок, які індукуюні цим антигеном		











Таблиця 41. Індивідуальні та загальні антигенні детермінанти продуктів локусу H-2K у мишей різних гаплотипів

Гаплотип	Індивідуальність	Специфічності молекул К-антигенів																		
		загалом																		
		3	5	8	11	25	34	35	36	37	38	39	42	45	46	47	52	53	54	
b	33	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	
d	31	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	
f	26	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	
j	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
k	23	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
p	16	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
q	17	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	
r	?	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	
s	19	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
u	20	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
v	21	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	

Антигени гістоусмісності класу I виявляються переважно за допомогою сироваток, тобто належать до SD-антигенів. Серед антигенів MHC II є як SD-антигени, так і LD-антигени (від англ. *lymphocyte determinant* — те, що визначається як допоміжною ліфтоцитом), тобто для ідентифікації їх використовують як серологічні методи, так і реакції клітинного імунітету.

Антигенні властивості білків MHC II визначаються в основному N-кінцевими доменами  $\alpha 1$  і  $\beta 1$ . Зміни антигенної специфічності MHC II зумовлені замінами однієї-двох амінокислот у молекулі глікопротеїну і можуть бути виявлені серологічно або за допомогою титрувальних клітин. Встановлені зміни антигенності використовують для нумерації алелів MHC II в популяції. Антигенна різноманітність алельних форм MHC II значною мірою пов'язана з  $\beta$ -ланцюгом. У химерному відношенні певні детермінанти MHC II антигенів є олігоцукридними, тоді як у антигенів MHC I вони розміщені в поліпептидній частині молекули. Антигени до олігоцукридних компонентів антигенів MHC II можуть бути отримані при імунізації певними молекулами MHC тварин інших видів. У антигенів MHC II за допомогою серологічного аналізу виявлено також два види детермінант — індивідуальну та загальну специфічність.

**Методи MHC-типінгів.** Для ідентифікації різних алелів MHC можна використовувати антигени. Зазначай антигени гістоусмісності визначають антицукричним тестом. Сусупленню лімфоцитів змішують із сироваткою певного антигену (HLA-B8, HLA-B27), додають комплемент та інкубують при 18 °C, потім додають трипановий синій (або озонін) і підраховують відсоток мертвих клітин, забарвлених у синій (або червоний) колір.

Антигенний фенотип локусу HLA можна визначати за допомогою сироваток крові жінок, які народили багато дітей. У сироватці таких жінок містяться антигени до антигенів плоду, що успадкувалися від батька. Крім того, антигени до антигенів MHC можна отримувати від донорів, що перенесли трансплантацію органів. При цьому добиратися сироватки, що реагують як моноспецифічні. Нині для типінгу MHC все частіше використовують моноклональні антигени. Деякі алелі MHC виявляють лише за допомогою клітинних реакцій. Для цього використовують реакцію бласттрансформації у змішаній культурі лімфоцитів (ЗКЛ) або реакцію клітинної цитотоксичності. Одну з ліній клітин, яку застосовують у клітинних реакціях, називають стимульованими дендритами. Як правило, стимульовану лінію клітин притягують іонізуючим випромінюванням або антибіотичним C і додають лімфоцити другої лінії. У ЗКЛ реагують переважно T-хелпери, які стимулюються антигенами класу II на дендритних клітинах, макрофагах і B-лімфоцитах. Реакції в односторонній ЗКЛ можна приписувати антигенів до білків MHC II стимульованих популяцій клітин. Якщо обидві лінії лімфоцитів не відрізняються за специфічністю MHC II, вони не реагують у ЗКЛ. Клітини з іншою специфічністю розвивають проліферативну відповідь, яку визначають за включенням H-тимидину. Цитотоксичність щодо клітин-мишеней визначають за виявленням  $^{51}\text{Cr}$ , що був попередньо накопичений клітинами-мишенями, стимульованими мітогеном.

Іноді для MHC-типінгу застосовують реакцію лейкоаглоутації, суть якої полягає в тому, що лейкоцити під впливом специфічних імунних сироваток склеюються в конгломерати. Окремі алелі варіантів MHC, які можна ідентифікувати за допомогою різних методів, називають *MHC-специфічностями*. Різні MHC-специфічності мають установлені індивідуальні антигенні детермінанти або унікальний набір загальних антигенних детермінант, за якими їх можна ідентифікувати специфічними антигенами або рецепторами T-клітин. У межах однієї встановленої MHC-специфічності можуть знаходитися кілька дуже близьких алельних варіантів MHC, які не відрізняються за антигенними властивостями.

Значний прогрес у вивченні будови системи HLA відбувся при впровадженні методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який дає можливість проводити аналіз молекулярного поліморфізму цієї системи, тобто йдеться про молекулярне типінгування, або виявлення алелів HLA на рівні ДНК. Так, за допомогою мікроскопичного тесту в локусі DR виявлено 14 антигенів, тоді як за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції визначено понад 300 алелів. Загальна кількість HLA-алелів, виявлених за допомогою методу ПЛР, на сьогоднішній день більше ніж у 6 разів перевищує кількість HLA-специфічностей, що виявляються імунологічними методами. Ці дані стають підставою для перегляду номенклатури HLA-системи, і нещодавно прийнято чотиризначне позначення алелів. Так, кожний алель MHC позначають літерою, що відповідає локусу, і чотирма цифрами, наприклад A\*01:01.

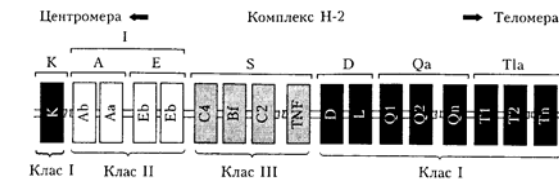
Організація MHC подібна у різних видів ссавців. В усіх ссавців у головній системі гістоусмісності є три або чотири локуси, з яких два-три локуси контролюють SD-антигени і визначаються серологічними методами та один-два локуси кодують LD-антигени і визначаються за допомогою лімфоцитів. Кожний локус має певну кількість зчеплених генів.

#### 5.5. КОМПЛЕКС H-2-ГЕНІВ.

У мишей система H-2 розміщена в 17-й хромосомі. Використання конгенних мишей і ліній, отриманих у результаті рекомбінації у межах H-2, дає змогу з'ясувати деякі ознаки, що контролюються цим локусом, і скласти генетичну карту (лінійна послідовність генетичної ділянки). Нині методами молекулярної біології практично повністю встановлений порядок генів, тому стала відома локалізація навіть тих генів, які ніколи не експресуються. Всього комплекс H-2 займає приблизно 4-10 пар основ і до його складу входить понад 200 генів. Його можна умовно поділити на локуси генів класу I (локус K, D, L), II (локус E, F) і класу III (локус S). Локус генів класу I розміщений на пенемфрі H-2, тобто оточений з обох боків генів класу II (табл. 42, жовті 49).

Таблиця 42. Основні гени головного комплексу гістоусмісності миші та їхні білкові продукти

Комплекс H-2		Гени та їхні продукти					
Генетична ділянка	K	I	S	D	Qa	Tla	
Клас MHC	I	II	III	I	Ib	Ib	
Гени	K	A <sub>β</sub> , A <sub>γ</sub>	C4, Ss, Sp, Bf	D/L	Qa(17)	Tla(12)	
Продукти генів	H-2K	IA, IE (i-j)	C4, C2, BF	H-2D, H-2L	Qa(2-5)	Tla, Qa	



Мал. 49. Організація головного комплексу гістоусмісності миші — H-2

**Гени H-2 класу I.** (Гени, що кодують антигени MHC I у мишей, представлені локусами K, D і L). Власне в цих локусах кодуються  $\alpha$ -ланцюгові молекули.  $\beta$ -мікроглобулін кодуються хромосомою 2, тобто його ген розміщений поза межами MHC. У кожному локусі може знаходитися кілька генів залежно від гаплотипу миші, проте, як правило, експресуються лише один ген кожного локусу. Продукти генів MHC I мишей позначають H-2K, H-2D, H-2L відповідно до генів, що їх кодують. Продукти K- і D-генів містять антигенні детермінанти, що здатні викликати сильну імунну відповідь у реципієнта трансплантації миші генетичної лінії.

У K- і D-ділянках розміщені гени, які кодують синтез H-2 антигенів клітинних мембран, що містяться на більшості клітин організму, але кількість їх різна (найбільша кількість їх міститься на мембранах лімфоцитів). Експресія генів класу I на клітинах підшкірється за дії  $\alpha$ - $\beta$  і особливо  $\gamma$ -інтерферону. Некласичні гени H-2 класу I. В районі генів H-2 класу I знаходяться також гени, які гомологічні генам локусів K, D і L, однак їх функція, в цілому раді випадків, ще не встановлена. Такі гени називають *некласичними генами класу I*, або MHC Ib. У різних ліній мишей може бути від 40 до 60 різних MHC генів Ib. Вони представлені на поверхні мембран клітин у комплексі з  $\beta$ -мікроглобуліном. Можливо, вони також беруть участь у презентації антигенів, однак лише обмеженого спектра. Наприклад, молекула H-2M3 представляє лише антигенні пептиди, що мають N-кінцевий залишок форміліну, тобто походять з білків бактерій.

**Гени H-2 класу II.** У 1973 р. у мишей було відкрито систему антигенів Ia (*Immune active*), які експресовані переважно на макрофагоцитозних клітинах, макрофагах та B-лімфоцитах. Антигени Ia є продуктами генів MHC класу II. Тому район генів MHC II, що кодує антигени Ia, називаний I-районом.

Антигени MHC класу II у мишей кодуються двома субюнітами — A та E. В кожному субюніті є ген для  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів MHC II. Відповідні продукти субюнітів A та E позначають I-A та I-E (або H-2A та H-2E). Деякі лінії мишей зовсім не експресують  $\alpha$ -ланцюг білка I-E, а отже, мають лише білок I-A.

**Некласичні гени H-2 класу II.** В районі генів H-2 класу II знаходяться гени M і O, які кодують молекули, аналогічні MHC II. Однак продукти цих генів не з'являються на мембранах клітин, а локалізовані всередині клітини, їхня функція — регулювання зв'язування антигенних пептидів з класичними молекулами MHC II під час процесу антигенів, причому продукт гену M каталізує, а продукт гену O — гальмує цей процес.

**Інші гени, розміщені в I-районі H-2.** У районі генів H-2 класу II знаходяться також кілька генів, які не кодують власне молекули MHC II, а кодують білки, необхідні для процесу антигенів. Серед них гени імунотропосом LMP2 і LMP7, гени транспортерів антигенних пептидів TAP та ін. Їхні функції будуть детально розглянуті в розділі, присвяченому процесу антигенів (див. розд. 6). Експресія генів MHC класу II контролюється  $\gamma$ -інтерфероном. Останній спричинює активацію в клітинах транскрипційного фактора SPIA, який зв'язується з промотором, що є сильним для всіх генів MHC класу II. Тому внаслідок дії  $\gamma$ -інтерферону в клітинах не тільки збільшується експресія молекули MHC II, а й посилюється інтенсивність процесу антигенів.

**Гени H-2 класу III.** У обласі генів MHC класу III, які розміщені між генами MHC класів II та I. Він кодує C2- і C4-компоненти комплементу, фактор B, фактор некрозу пухлини (ФНП-1) і лімфотоксин (ФНП-1), а також багато інших білків.

#### 5.6. КОМПЛЕКС HLA-ГЕНІВ.

У людини аналогом комплексу H-2 мишей є система HLA. Система HLA займає велику ділянку ( $4 \times 10^6$  пар основ) 6-ї хромосоми, яка є комплексом H-2 мишей, складається з різних локусів. До її складу входить три локуси генів MHC класу I: HLA-A, HLA-B, HLA-C, три локуси генів MHC класу II — HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, а також розміщений між генами MHC I і MHC II комплекс генів MHC класу III (табл. 43, мал. 50). У 2001 р. було повністю завершено виконання глобального наукового проекту «Геном людини», в результаті чого з'явився можливість точно встановити положення всіх генів HLA в хромосомі.

Таблиця 43. Основні гени головного комплексу гістоусмісності людини та їхні білкові продукти

Комплекс HLA		Гени та їхні продукти					
Генетична ділянка	D	BF	B	C	A		
Клас MHC	II	III	I	I	I		
Гени	DPA, $\beta$	DQA, $\beta$	DR $\alpha$ , $\beta$	C2, BF, C4A, C4B та ін.	B	C	A
Продукти генів	HLA-DP	HLA-DQ	HLA-DR	C2, BF, C4A, C4B та ін.	HLA-B	HLA-C	HLA-A

Мал. 50. Організація головного комплексу гістоусмісності людини — HLA

У людській популяції кожний локус генів MHC представлений великою кількістю алелів.

Номенклатуру локусів системи HLA наведено в додатках. Кількість виявлених алелів постійно зростає, що пов'язано з появою нових молекулярно-генетичних методів MHC-типінгування.

**Гени HLA класу I.** Гени HLA класу I кодують три типи антигенів гістоусмісності: HLA-A, HLA-B, HLA-C. На сьогодні в людській популяції встановлено більш як 395 алелів для локусу A, 195 — для B, 93 — для C. У кожному локусі знаходяться лише гени  $\alpha$ -ланцюгові молекули MHC. Як і у мишей,  $\beta$ -мікроглобулін людини кодуються за межами комплексу MHC — хромосомою 15. На відміну від генів MHC класу I миші гени локусів A, B і C людини розміщені один біля одного в послідовності B-C-A.

Антигени HLA — продукти локусів A, B і C, так само, як і антигени H-2K та H-2D, експресовані на всіх клітинах і тканинах. У великій кількості вони містяться в лімфатичних органах і на білих клітинах крові, значно менше їх у легенях, нирках, м'язах та мозку і найменше — на кришталіку ока та еритроцитах.

Відомі також неекспресовані локуси MHC людини — E, F, G. Їхніми продуктами є молекули MHC класу I, які не беруть участі в презентації антигенів T-лімфоцитам. Можливо, вони взаємодіють з рецепторами натуральних кілерів або з 70-процентором окремих субпопуляцій T-лімфоцитів.

**Гени HLA класу II.** На відміну від мишей, у людини знайдено 3 типи молекул антигенів класу II: HLA-DR, HLA-DQ і HLA-DP. Кожний тип молекули кодуються відповідним субюнітом, у якому знаходяться гени  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів. Цікаво, що локус HLA-DR полігенний, тобто до його складу входить один ген  $\alpha$ -ланцюга і кілька генів  $\beta$ -ланцюга (не більше десяти). Проте, як правило, клітина не експресує більш як чотири різних варіанти HLA-DR. Локуси HLA-DQ і HLA-DP представлені однією парою функціональних генів.

За допомогою методів MHC-типінгування було доведено, що генам HLA, які кодують  $\beta$ -ланцюгові молекули MHC класу II, властивий більший поліморфізм, ніж генам  $\alpha$ -ланцюга. Так, ген  $\beta$ -ланцюга HLA-DR має 323 алельних варіанти, HLA-DP — 89, HLA-DQ — 45, тоді як гени  $\alpha$ -ланцюга мають відносно 2-19 і 20 алельних форм.

Як і в геномі миші, в геномі людини разом з генами MHC класу II розміщені гени, що контролюють процес антигену (кластер LMP-TP), а також гени неекспресованих молекул класу II HLA-DM і HLA-DO, які відводять каталізувати та інгибувати зв'язування антигенного пептиду з MHC II.

**Гени HLA класу III.** Локус генів MHC класу III у людини розміщений між локусами генів класів II і I. До його складу входить ті самі гени, що й у миші. Продукти генів цього локусу відіграють ключову роль в активації C3-компонента комплементу як класичним, так і альтернативним шляхом. Вони беруть участь у формуванні C3-конвертази та продукують антитіла до C3-конвертази і протектинових субстанцій. Як це не дивно, деякі з антигенів MHC класу III людини достатньо поліморфні, наприклад, C4-компонент комплементу має десятки алелів.

Серед народів різних рас частота виявлення різних антигенів HLA неоднакова. Так, у людей монголоїдної раси частіше трапляються антигени HLA-A9, HLA-A11, HLA-B5, але відносно рідкі антигени HLA-A1, HLA-A3, HLA-B8, а в африканців частіше трапляються антигени HLA-A23, HLA-A30, HLA-B17 і рідше — антигени HLA-A1, HLA-A2, HLA-B27.

**Хвороби людини, асоційовані з генами HLA.** Зі специфічною навірою антигенів системи ABO і HLA пов'язані деякі захворювання (табл. 44). Антиген HLA-B5 частіше виявляється при хворобі Ходжкіна. Антиген B27 трапляється у 9 % здорових людей та у 96 % хворих на хронічний анкілозуючий спонділоартрит. Можливо, це пов'язано з тим, що наявність антигену HLA-B27 зумовлює недостатність імунної відповіді, і тому збудники цього захворювання *Klebsiella*, *Enterobacter* і *Yersinia enterocolitica* спричиняють тяжкі інфекції в осіб з антигеном HLA-B27. При хворобі Рейтера, що характеризується запаленням судинної оболонки ока, сечовивідального каналу й синовіальних оболонок суглобів, антиген HLA-B27 трапляється у 76–80 %, а при сполізії та міжмієлітній хворобі — у 35–45 % хворих. Сильна імунна відповідь на патогенний стафілокок зчеплена з антигенами HLA-B15, а слабка — з антигенами HLA-A28. Антиген HLA-B8 виявляється у 80 % людей з хворобою Адріана (ураження надниркових залоз), у 60 % хворих на підострий (хронічний) діабет і у 40 % людей — із системним червоним вовчком. Причини існування патогенетичного зв'язку деяких захворювань з наявністю певних генів гістоусмісності ще не з'ясовано, а припущення щодо цього мають абстрактний характер.

Таблиця 44. Взаємозв'язок HLA і деяких захворювань

Захворювання	HLA	Частота алеля, %		Відносний ризик захворювання, %
		у групі хворих	у групі здорових	
Анкилозуючий спонділоартрит	B27	96	9,4	87,4
Базедова хвороба	DR 3	26,3	2,7	3,7
Інсулінозалежний цукровий діабет	DR 4	75	32	6,4
Ізопанетична хвороба Аддісона	DR 3	69	26	6,5
Червоний вовчок	DR 3	70	28,2	5,8
Міастенія гравіс	B8	22	10	4,4
Гострий передній увеїт	B27	52	9,4	10,4
Ревматоїдний артрит	DW4	50	—	3,9
Російський склероз	DR2	59	25,8	4,1
Синдром Рейтера	B27	79	9,4	37,0
Тиреоїд Хашимото	DR5	19	6,8	3,4
Псоріаз вульгарний	B13	19	7,0	4,6

При повторних передаваннях лейкоцитарної і тромбоцитарної маси можуть виникати негетерогенні трансфузійні реакції, зумовлені сенсифікацією антигенів гістоусмісності. Ціло заборони постематерної імунізації, добувають донорів лейкоцитарної і тромбоцитарної маси з подібним за антигенами гістоусмісності фенотипом. Донорами летять добрати серед кровних родичів.

#### 5.7. ОСОБЛИВОСТІ АНТИГЕНІВ ГІСТОУСМІСНОСТІ

Антигени H-2 і HLA відрізняються від інших рецепторних молекул цитоплазматичної мембрани деякими характерними особливостями. 1. Антигени гістоусмісності, що кодуються MHC, експресовані на мембранах клітин, хоча, як вважалося, вони «не важливі» для життєдіяльності клітини і не виконують рецепторної функції. Проте останнім часом з'являються дані, що антигени MHC, можливо, здатні сприймати сигнал з навколишнього середовища, зокрема сигнал про зв'язування їх з рецепторами T-клітин. На користь цього припущення свідчить той факт, що на поверхні АПК, зокрема на B-лімфоцитах, молекули MHC II експресуються разом з молекулами IgM/IgD, які є передавачами сигналів від B-клітинного рецептора. Сигнал, який іде в клітину від MHC, ймовірно, може спричинити активацію клітини, що представляє антиген.

2. Антигени гістоусмісності зв'язують на мембранах клітин T-цитопін — антигенні пептиди тимусасальних антигенів. Утворення комплексів MHC — пептид є необхідною умовою розпізнавання їх T-клітинами і стимуляції імунної відповіді.

3. Антигени гістоусмісності характеризуються дуже високим внутрішньовидовим поліморфізмом — понад 100 алелів для деяких локусів. Поліморфізм ґрунтується гетерозиготністю (наявність різних алелів у батьківській і материнській хромосомі) та гомозиготністю (наявність кількох гомологічних генів в одному локусі). Поліморфізм і полігенність MHC дають змогу представляти значимі кількості різних пептидів.

4. Структура організації молекул MHC у вищих хребетних подібна. Гомологія амінокислотної послідовності антигенів гістоусмісності у людини, миші та інших видів, що свідчить про еволюційну консервативність цієї генетичної ланки. За амінокислотною послідовністю і третиною структурною приміромані домен антигенів MHC гомологічній константним доменам імуноглобулінів MHC, що підтверджується подібністю нуклеотидної послідовності відповідних генів. Це дає змогу припустити, що антигени MHC походять від предкового гена імуноглобулінів.

#### ВИСНОВКИ.

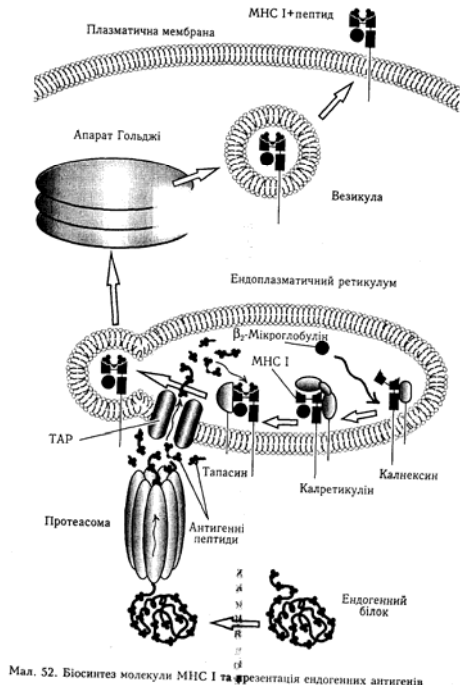




того, важливо, що ТРРІІ захищає пептиди з С-кінцевим аргініном чи лізином, тобто з такими С-кінцевими залишками, які відповідають вимогам до антигенних пептидів, що зв'язують ся з МНС І. Деякі пептиди, що утворюються в результаті дії протеасом, потребують додаткового видалення певних N-кінцевих амінокислотних залишків, для того щоб бути здатними зв'язатися з МНС І. Це процес називають амінокислотним тримінгом пептидів, і до нього залучені певні амінопептидази цитозолу та ендоплазматичного ретикула.

**Транспорт антигенних пептидів та їх асоціація з МНС І.** Формування комплексів ендогенних пептидів з молекулами МНС І відбувається в місці синтезу МНС, тобто в шорткому ендоплазматичному ретикулі. Цьому процесу сприяє набір спеціалізованих білкових молекул, які транспортують пептиди з цитозолу в ЕІР, підтримують необхідну конфокацію щойно синтезованих α-ланцюгів МНС, беруть участь у приєднанні β2-мікроглобуліну тощо. Всі ці допоміжники білять відносно до *шаперонів* (білків-чепцюнок).

Сформовані в процесі синтезу пептиди приналежать до ендоплазматичного ретикула з цитозолу через спеціалізований транспортер ТАР (від англ. transporter associated with antigen processing). ТАР знаходиться в мембрані ЕІР і являє собою канал, по якому переносяться пептиди. Важливо, що ТАР транспортує не будь-які пептиди, а тільки ті, що мають необхідні С-кінцеві залишки і певну довжину. Гени ТАР знаходяться в межах комплексу МНС. В ЕІР пептиди асоціюються з щойно синтезованими молекулами МНС, а потім мігрують у складі утворених комплексів на поверхню клітини (мал. 52).



Залишається відкритим питання, чи існує спеціалізований переносник пептидів від протеасоми до ТАР. Є підстави вважати, що функцію такого переносника можуть виконувати білки *heat shock* (шок) HSP (від англ. heat-shock proteins) та певні олигопептидази (можливо, олигопептидаза ТОР — від англ. thimet oligo-peptidase). Було показано, що пептиди, які кодувалися введеними в клітину міні-генами, асоціювалися з цими білками. Крім того, D. Chen і M.I. Androlewicz (2001) показали, що один з білків теплового шоку, а саме HSP70, значно підсилює функцію ТАР *in vitro*, а обробка клітин специфічними інгібіторами білків теплового шоку HSP70, HSP90 та HSP110 повністю блокує презентацію ендогенних антигенів.

**Біосинтез МНС І.** Синтез молекули МНС І відбувається в ендоплазматичному ретикулі і контролюється за допомогою білків-шаперонів. Спочатку щойно синтезований α-ланцюг утворює комплекс з шапероном *калнексин* (мал. 53). Після зв'язування з β-мікроглобуліном комплекс стабілізується *калнексином*. У зв'язуванні МНС І з ТАР бере участь інший шаперон — *тапасин*. Після приєднання до ТАР МНС І може зв'язувати антигенні пептиди, які надходять в ЕІР. Можливо, ТАР, калнексин, калетретин і тапасин — це не повний перелік шаперонів, які сприяють формуванню комплексів МНС І з пептидами в ЕІР. Останнім часом з'явилися докази участі білків теплового шоку ERP57 та drp6 у цьому процесі. Таким чином, внутрішньоклітинна система, яка відповідає за презентацію ендогенних антигенів, складається з багатьох компонентів. У цитозолі вона представлена 26S-протеасомою та білками теплового шоку (HSP70, HSP90, HSP110), а в ендоплазматичному ретикулі — МНС І, калнексином, калетретином, тапасином, ERP57 та drp6. Ці складові системи пов'язані між собою за допомогою переносника пептидів ТАР. Оскільки зазначені компоненти обох підсистем близько розміщені в просторі, а їх функціонування спрямоване на досягнення спільної мети — презентації ендогенних антигенів, усіх їх можна об'єднати в єдину систему, яка дістає назву *предшаперосоми*. Після зв'язування МНС І з антигенним пептидом утворений комплекс виходить з предшаперосоми і надходить в апарат Гольджі, де відбуваються завершальні етапи глікозилювання, і транспортується на поверхню клітини (див. мал. 52).

З якою ж інтенсивністю відбуваються процесинг і презентація антигенів? Підрахувати кількість різних антигенних пептидів, представлених однією клітиною в комплексі з МНС І, досить складно. Тому для визначення того, відбулася презентація певного пептиду на поверхні чи ні, використовують клони специфічних ІТЛ. Знищення клітини Т-кілером свідчить про експресію на ній відповідного пептиду. Біохімічними методами можна виявити експресію пептиду, якщо він представлений у кількості не менш як 100 копій на клітину. В середньому для ендогенного білка інтенсивність презентації антигенів упродовж 7 год становить не більш як 40 комплексів пептидів з МНС І. Взагалі кожна клітина презентує на своїй поверхні близько 100 000 комплексів МНС І з різноманітними пептидами. При цьому частка пептидів, які специфічно розпізнаються рецептором окремого Т-кілера, становить не більш як 0,1 %, тобто їх число не перевищує 100. Зрозуміло, що гіперекспресія будь-якого білка в клітині, скажімо, вірусного походження, збільшує частку представлених на поверхні пептидів з цього білка. Можливо, що саме це і є головною ознакою, яка дає змогу Т-кілерам розпізнавати уражені клітини завдяки більшій віднощності контакту з клітиною-«шкідником».

## 6.2. БІОСИНТЕЗ МОЛЕКУЛ МНС ІІ І ПРЕЗЕНТАЦІЯ ЕКЗОГЕННИХ АНТИГЕНІВ.

На відміну від МНС І антигени МНС ІІ представляють тільки на деяких типах клітин, що спеціалізуються на взаємодії з Т-хелперами. Гірвоною функцією антигенів гістосомності класу ІІ є презентація антигенних пептидів рецепторам Т-хелперів (див. розд. 5). Молекули МНС ІІ експресуються антигенпрезентувальними клітинами (АПК), які здатні активно поглинати антигени навколишнього середовища та процесувати їх. АПК потребують для активації тісної взаємодії з активними Т-хелперами, і навпаки, активовані АПК можуть активувати Т-клітини, що перебувають у стані спокою. Саме для цього вони й експресують МНС ІІ з фрагментами екзогенних антигенів.

Клітини, що представляють антиген, дещо різняться за функціями: *дендритні клітини* — найважливіший тип АПК, який відповідає за індукцію Т-клітинної відповіді та підтримання толерантності; *макрофаги* — важливі ефektorні клітини, що перебувають під контролем Т-хелперів і в активному стані здатні також активувати Т-клітини; *В-клітини* — клітини, здатні за допомогою молекули МНС ІІ вступати в контакт із Т-хелперами і перетворюватися на плазматичні клітини під дією хелперських факторів.

Крім вищезгаданих типів клітин молекули МНС ІІ завжди експресують на поверхні епітеліальних клітин тимуса, головною функцією яких є вибір тимокитів, здатних зв'язувати власні молекули МНС.

Під дією певних факторів навколишнього середовища молекули МНС ІІ можуть з'являтися на деяких інших, не фіброзаційних, клітинах, наприклад, клітинах епітеліального походження та ін. Як правило, це відбувається в місцях запалення або в разі зовнішньої трансформації цих клітин, однак роль експресії МНС ІІ у таких випадках залишається нез'ясованою.

Існує три основних шляхи потрапляння екзогенних антигенів до АПК: *макрофагоцитоз* — процес неспецифічного поглинання антигенів з позаклітинного середовища, пов'язаний з поглинанням позаклітинної рідини через спеціальні канали. Важливу роль у цьому процесі відіграють канали, сформовані білком аквапоріном. Макрофагоцитоз є головним типом поглинання антигенів незрілими дендритними клітинами (клітинами Лангерганса); *ендоцитоз* — процес поглинання з поверхні клітини рецепторів, зокрема рецепторів у комплексі з антигеном (характерний для всіх типів АПК, але для В-клітин він є головним шляхом поглинання антигенів); На відміну від макрофагоцитозу ендоцитоз є процесом специфічного поглинання антигенів;

*фагоцитоз* — процес посиленого поглинання корпускулярних антигенів (розміром понад 0,5 мкм) після опсонізації, спрямований на елімінацію та деградацію антигенного матеріалу (характерний переважно для макрофагів).

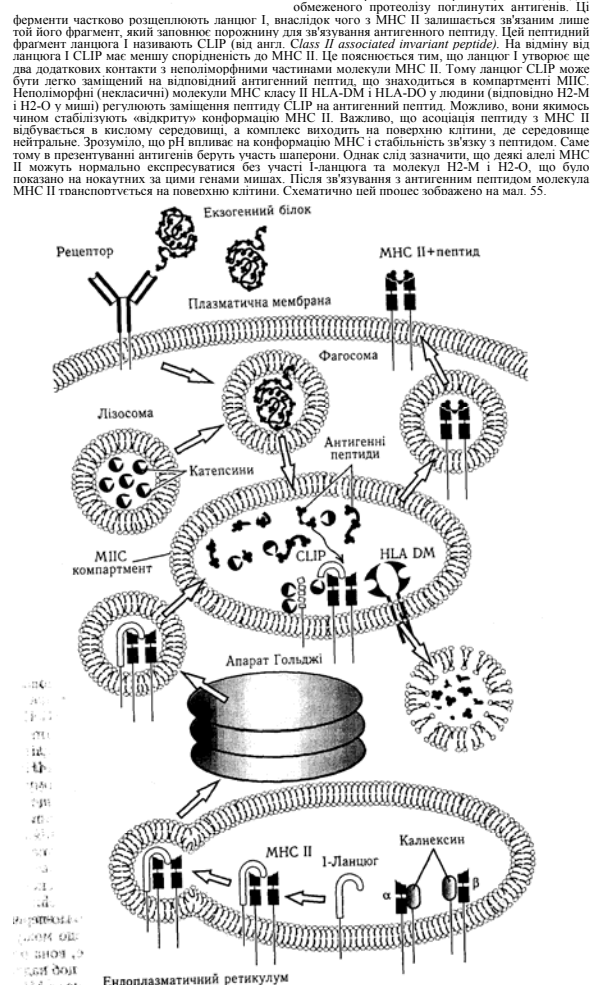
Усі три типи поглинання антигену супроводжуються формуванням інвагітацій плазматичної мембрани та утворенням *ланців ендоцитозних везикул*. Як правило, ендоцитотичні везикули вкриті зовні шаром білка *калтрину*. Калтрин розміщений під плазматичною мембраною клітини в контакт з цитоплазматичними частинами мембраних рецепторів. Він відповідає за взаємодію фагоцитозу з або ендоцитозу везикулою з цитоскелетом і спрямовує їхній рух у середині клітини. Саме тому ендоцитотичні везикули від активності цитоскелета.

**Формування пулу антигенних пептидів — похідних з екзогенних антигенів. Пізні ендоцитомі МНС-компартмент.** У перших дослідженнях процесів презентації екзогенних антигенів було помічено, що слабкі основи значно зменшують експресію МНС ІІ на поверхні АПК. З цього було зроблено висновок, що процесинг екзогенних антигенів потребує кислого середовища і, ймовірно, відбувається в ендоцитоміально-лізосомальному апараті клітин. Ці дані були підтверджені й тим, що додавання інгібіторів протеолітичних ферментів ендоцитом також знижувало процесинг. Отже, антигенні пептиди утворюються з поглинутих антигенів під дією протеаз, які мають оптимальну функціонування в межах низьких значень рН.

Після поглинання антигену в ранніх ендоцитозних везикулах клітини починають працювати протонні помпи, які закислюють рН ендоцитом. Далі до них надходять протеолітичні ферменти в спеціальних везикулах (лізосомах), які зливаються з ендоцитозною везикулою. Утворюються *фаголізосоми* або *пізні ендоцитотичні везикули*. Саме в них і відбувається процесинг поглинутих антигенів, тобто обмежене протеолітичне розщеплення їх на пептидні фрагменти. Частина пептидів, що з'являються внаслідок деградації поглинутих білків, можуть ставати антигенними пептидами і сполучатися з МНС ІІ. Поєднання молекули МНС ІІ з антигенними пептидами відбувається в спеціалізованому компартменті, який сполучений з ендоцитомальним апаратом. Цей компартмент дістав назву МНС (від англ. *MHC II class compartment*). Він являє собою пізні ендоцитом, в які надходять синтезовані молекули МНС ІІ. Цей компартмент вперше було виявлено за допомогою методу імуноелектронної мікроскопії з використанням антибіл з різними мітками до поглинутих антигенів та МНС ІІ. Було показано, що ці дві мітки разом виявлялися тільки в одному компартменті — мультиламелярному ендоцитомальному комплексі МНС.

**Біосинтез молекули МНС ІІ та їх асоціація з антигенними пептидами.** Як і молекули МНС І, молекули МНС ІІ синтезуються в ЕІР. Цей процес відбувається під контролем шаперонів. Ланцюги α і β синтезуються окремо, а їх фолдинг контролюється білком калнексином. Після об'єднання ланцюгів вони утримуються разом за допомогою інваріантного ланцюга І (від англ. *Invariant*).

Ланцюг І являє собою тример (мал. 54), кожна субодиниця якого має молекулярну масу 31 кДа і складається з цитоплазматичної й трансмембранної частин, а також МНС ІІ-зв'язувальної частини, розміщеної в ЕІР. Тример ланцюга І може об'єднати три молекули МНС ІІ. Інваріантний ланцюг є шапероном і виконує важливі функції, пов'язані з об'єднанням ланцюгів α і β та транспортом готових молекул МНС ІІ в МНС-компартмент. Крім того, І-ланцюг запобігає порожнині МНС для зв'язування антигенного пептиду з метою запобігання передчасному зв'язуванню з МНС ІІ сторонніх пептидів, наприклад тих, що проникали в ЕІР через ТАР. Ланцюг І захищається в ЕІР, доки не зв'яже три молекули МНС ІІ. Після об'єднання ланцюгів α і β та транспортування в апарат Гольджі, потім в ендоцитомальний МНС-компартмент. В ендоцитомі містяться протеолітичні ферменти, необхідні для обмеженого протеолізу поглинутих антигенів. Ці ферменти частково розщеплюють ланцюг І, внаслідок чого з МНС ІІ залишається зв'язаним лише той його фрагмент, який запобігає порожнині для зв'язування антигенного пептиду. Цей пептидний фрагмент ланцюга І називають CLIP (від англ. *Class II associated invariant peptide*). На відміну від ланцюга І CLIP має меншу спорідненість до МНС ІІ. Це пояснюється тим, що ланцюг І утворює ще два додаткових контакти з неформальними частинами молекули МНС ІІ. Тому ланцюг CLIP може бути легко замінений на відповідний антигенний пептид, що знаходиться в компартменті МНС. Неполіформальні (некласичні) молекули МНС класу ІІ HLA-DM і HLA-DO у людини (відповідно H2-M і H2-O у миші) регулюють заміщення пептиду CLIP на антигенний пептид. Можливо, вони являються чиним стабілізатором конформації МНС ІІ. Вислужено, що МНС ІІ асоціює пептиди з МНС ІІ відбувається в кислому середовищі, а комплекс виходить на поверхню клітини, де середовище нейтральне. Зрозуміло, що рН впливає на конформацію МНС ІІ стабільність зв'язку з пептидом. Саме тому в презентуваних антигенах беруть участь шаперони. Однак слід зазначити, що деякі алелі МНС ІІ можуть нормально експресуватися без участі І-ланцюга та молекули H2-M і H2-O, що було показано на нокдауні за цими генами мишах. Після зв'язування з антигенним пептидом молекула МНС ІІ транспортується на поверхню клітини. Схематично цей процес зображено на мал. 55.



Мал. 55. Біосинтез молекули МНС ІІ та презентація екзогенних антигенів

**Протеїнази, що відповідають за процесинг екзогенних антигенів.** Протеїнази, що відповідають за процесинг екзогенних антигенів та розщеплення ланцюга І, називають *катепсинами*. Існує кілька різних видів катепсинів, кожний з яких має певну субстратну специфічність і оптимальний рН для каталітичної активності. *Найважливішими для процесингу позитивних антигенів є катепсини D і В, а для відригів І-ланцюга — S і L*. Нині відомо кілька десятків протеолітичних ферментів, що беруть участь у процесингу антигенів в ендоцитоміально-лізосомальному апараті, і, можливо, їх число ще збільшиться. Тому наведено їх перелік лише для загального ознайомлення. Протеїнази, що входять до складу компартменту МНС, розрізняють за типом каталітичної активності та спектром субстратної специфічності. Частина катепсинів є цистеїновими протеїназами, що подібні за механізмом каталізу до папаїну. Це катепсини В, Н, L, S, F, Z, V, O, C, і, можливо, K. Також серед катепсинів є аспартатні протеїнази — це катепсини D, E — і аспартатні-ендопептидаза (АЕР). Інші катепсини належать до серинових протеїнів та до металопротеїнів. Різні типи АПК експресують різні типи протеїнів, а отже, різняться і за спектром пептидів, які вони можуть генерувати з однакових антигенів. Деякі катепсини (наприклад, J і W) знайдено в клітинах, що не належать до АПК. У таких клітинах вони відіграють лише допоміжну роль у процесингу антигенів, роль. Цікаво, що для деяких катепсинів знайдено гомологи серед різних рослинних білків. Тому, ймовірно, первинною функцією катепсинів була участь у «перетравлюванні» білків, поглинутих клітиною.

Як правило, катепсини мають широкую субстратну специфічність, за винятком аспаратилізо-ендопептидази, та низький оптимум pH для прояву каталітичної активності. Більшість катепсинів є ендопептидазами, хоча катепсини H і C є карбоксипептидазами, а катепсини V і Z — амінокатептидазами. Екзопептидази, ймовірно, зменшують ті частини зв'язаних з MHC II пептидів, що виступають назовні.

**Інібітори протеїнази на регуляції процесингу екзогенних антигенів.** Головними природними інібіторами протеїнази, що беруть участь у процесингу антигену, є *цистатини*. Серед них найбільш вивченим є цистатин C — інібітор катепсину S, експресія якого залежить від стану активації клітини. Інібітором катепсину може виступати інваріантний представлений двома ізоформами — p31 і p41, що мають різну молекулярну масу. Ізоформа p41 інваріантного ланцюга містить у своєму складі інібітор катепсину L.

Отже, найрештливше в клітині регулюються функції саме тих катепсинів, які зумовлюють останні ланки деградації ланцюга I і зв'язування з ланцюгом CLIP. Бачимо, що інібітори катепсину S і L, ймовірно, що за наявності таких інібіторів може значно знизити презентація клітинними антигену. Це призведе до накопичення великої кількості молекул MHC II в ендосомах, які будуть готові швидко представити антиген при зникненні експресії інібіторів. Саме такий механізм регуляції презентації антигенів використовують дендритні клітини (див. дал).

Експресія й активність вакцинів для процесингу антигенів катепсинів може регулюватися різними цитокінами, серед яких найважливішим регулятором виступає ІФН- $\gamma$ . Цитокінин можуть також впливати на активність катепсинів, змінюючи pH ендосом. Зокрема, було помічено, що пептиди, які зв'язуються на оброблених і необроблених ІЛ-6 дендритних клітинах, різняться між собою. Це пов'язаність тим, що ІЛ-6 знижує pH ендосом унаслідок інгібування Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаз, яка лімтує закислення ендосом.

**Презентація власних пептидів молекулами MHC II.** На деяких клітинах молекули MHC II можуть експресуватися ще до того, як клітина поглинула антиген. Крім того, наприклад, епітєліальні клітини тимчасво зв'язані з фрагментами ланцюга I, але пептиди молекули MHC II не експресуються в комплексі з власними антигенними пептидами. Походження цих пептидів у багатьох випадках ще не з'ясовано, але є певні припущення.

Молекули MHC II і пептиди, що не утворили комплексів, деградують до амінокислот у лізосомах. Отже, лисомом є основною джерелом для поглинутих антигенів. Що ж відбувається при недостатній кількості антигенного матеріалу в компартменті MHC? Певна частина щойно синтезованих молекул MHC II знає обмеженого протолізу, внаслідок чого можуть з'явитися пептиди, які здатні зв'язуватися з іншими молекулами MHC II. За цих умов відбувається презентація на поверхні АПК пептидів фрагментів власних молекул MHC II. Це характерно для дендритних клітин, які ще не зв'язані з пептидом, здатні зв'язуватися з молекулами MHC II на своїй поверхні. Активация таких В-лімфоцитів не може відбуватися в нормі, оскільки відсутні T-клітини з рецепторами, здатними розпізнавати такі комплекси MHC II з власними пептидами. Це, можливо, зумовлено тим, що епітєліальні клітини тимчасво також можуть презентувати пептиди фрагменти власних MHC II в комплексі з MHC II, що призводить до негативної селекції тимотоцитів, які розпізнають ці комплекси.

Заставляється відкритим питання, чи може MHC II в комплексі з пептидом CLIP або ланцюгом I зв'язуватися на поверхні АПК (ймовірно, що так). І, напевно, є дані, що антитіла, специфічні до MHC II без будь-якого зв'язаного пептиду, здатні взаємодіяти з незрілим дендритним клітинами, тобто, можливо, певні алелі MHC II можуть експресуватися у вільному від пептиду стані. Слід підкреслити, що конкретні деталі процесингу антигенів та етапи деградації ланцюга I залежать як від аселясних форм MHC II, так і від певних антигенних субстратів.

Таким чином, протеїназна система компартменту MHC виконує дві важливі функції в презентації антигенів. По-перше, вона генерує набір пептидів, що можуть зв'язуватися з MHC II; по-друге, вона розщеплює інваріантний ланцюг, щоб надати можливість пептидам зв'язуватися з MHC. Кожний тип АПК має свої унікальні особливості біосинтезу MHC II, процесингу й презентації антигену, які можуть відрізнятися від наведених експериментально, але загальні функції цих клітин, розглядаючи, наприклад, особливості процесингу антигенів дендритними клітинами — головними регуляторами імунної відповіді.

**Особливості презентації антигенів дендритними клітинами.** Дендритні клітини є найтефективнішими АПК. Вони поглинають антигени в тканинах із навколишнього середовища, презентують їх з MHC, мігрують у вторинні лімфатичні органи, де й відбувається ідентифікація специфічних до цих антигенів T-клітин. Дендритні клітини — це єдиний тип АПК, здатний активувати T-лімфоцити в стані спокою. Отже, дендритні клітини є ініціаторами імунної відповіді. Вони відповідають також за дотримання імунної толерантності до власних антигенів. Для того щоб виконувати такі важливі функції, дендритні клітини мають унікальні механізми контролю за поглинанням антигену та його процесингом.

Зрілі дендритні клітини відрізняються від незрілих за функціями. Незрілі дендритні клітини поглинають антигени з навколишнього середовища, а зрілі — активують у лімфатичних вузлах набір T-клітин. Дотримання дендритних клітин суворо регулюється зникненням процесів поглинання антигенів і набуттям здатності презентувати раніше поглинуті ними антигени. Зрілі дендритні клітини майже не здатні поглинати антигени, однак представляють у комплексі з MHC II фрагменти антигенів, поглинутих раніше. На відміну від інших типів АПК процес біосинтезу MHC II та презентації антигенів дендритних клітинах розділений час.

У незрілих дендритних клітинах відбувається інтенсивний процес біосинтезу MHC II, однак експресія цих молекул на поверхні клітини дуже незначна. Більшість щойно синтезованих молекул MHC II залишаються в компартменті MHC в асоціації з інваріантним ланцюгом. Це пов'язано з тим, що функція катепсину S, який відповідає за протолиз інваріантного ланцюга, у незрілих дендритних клітинах зникає за час експресії спейсінгу інібітора катепсину L. Внаслідок цього ланцюг I деградує не до пептиду CLIP, а до довшого пептиду Ір10, який, як і ланцюг I, має в цитоплазматичній частині сигнал утримання в ендосомах. При дорозіванні дендритних клітин експресія інібітора катепсину S зникається, внаслідок чого Ір10 деградує до CLIP, і далі відбуваються всі процеси, необхідні для зв'язування антигенного пептиду з MHC II в комплексі з MHC II на поверхні клітини. Установлено, що на поверхні незрілих дендритних клітин людини може накопичуватися велика кількість молекул MHC II з ланцюгом I. В разі отримання сигналу для дорозівання відбуваються ендозитоз цих молекул, деградація ланцюга I, зв'язування з антигенними пептидами та транспортування їх в комплекс MHC II з пептидом. Таким чином, процес дорозівання дендритних клітин призводить до зникнення MHC II з поверхні клітини та індукції експресії MHC II з антигенними пептидами та транспортування їх на клітинну поверхню індукуються при дорозіванні дендритних клітин. Не виключено, що дендритні клітини мають ще один механізм, який забезпечує зв'язування антигенних пептидів з MHC II з пептидом. Такі механізми можуть бути пов'язані з наявністю клітинних каналів, що експресують «відкриті» молекули MHC II без I-ланцюга або антигенного пептиду. На поверхні цих клітин спостерігається також експресія HLA-DM(H2-M) молекул та певних протеїнів. Тому, можливо, деякі антигенні пептиди можуть зв'язуватися з MHC II на поверхні дендритних клітин.

## 6.2. ПЕРЕРЕСХВА ПРЕЗЕНТАЦІЯ АНТИГЕНІВ.

Нині вважається загальноприйнятим, що більшість антигенів, які синтезувалися в клітині і знаходяться в цитозолі або ядрі, презентуються з молекулами MHC I, а ті антигени, що були поглинуті клітиною, як правило, представляються з MHC II. Однак існують важливі винятки з цих правил. Так, ряд ендосимічних антигенів може презентуватися з MHC II, а екзогенні — з MHC I. Таку презентацію називають перересхвою, або кроспрезентацією. Вважається, що вона не є результатом помилок у презентації антигенів та біосинтезі MHC. Очевидно, перересхва презентація має велике біологічне значення і необхідна для активації CD4- та CD8-клітин.

Презентація ендосимічних антигенів з MHC II може спостерігатися при процесингу певних білків у АПК. Як правило, гіперпродукція білків свідчить про наявність вірусної інфекції в клітині. Тому такі АПК представляють вірусний білок і T-хелперам, і T-кілерам. Експресія MHC II на певних типах клітин, не спеціалізованих на презентації екзогенних антигенів, може також бути індукована цитокінами запалення. Це дає можливість CD4-клітинам з кліреною активністю знищувати уражені вірусом клітини-мішені в осередку запалення.

Для дендритних клітин здатність до перересхвної презентації екзогенних антигенів є найважливішою ознакою. Завдяки цьому дендритні клітини мають унікальну можливість активувати попередників цитотоксичних T-клітин, представляючи їм поглинуті антигени.

Молекулярні механізми, що лежать в основі перересхвної презентації антигенів, вивчені не достатньо. Де саме відбувається перетинання шляхів біосинтезу MHC I та MHC II, і де саме відбуваються зв'язування з антигенними пептидами для перересхвної презентації? Цей процес може відбуватися за двома гіпотетичними механізмами — за допомогою транспорту антигенних пептидів з компартменту MHC у цитозоль або транспорту молекулу MHC I у компартмент MHC. Уже отримано певні докази існування обох механізмів.

Вважаючи, що в процесі перересхвної презентації беруть участь білки теплового шоку, які в разі стресових умов у великій кількості синтезуються в клітині. Іх функцією є підтримання розгорнутої структури білкових молекул, що захищає їх від агрегації. Певні білки теплового шоку можуть зв'язуватися з кліатином, тому вони перебувають в асоціації з компартментом MHC і спрямовують транспорт денатурованих білків в ендосоми. Можливо, вони здатні також виконувати функцію транспорту екзогенних пептидів з компартменту MHC у цитозоль і, навпаки, ендосимічних пептидів з цитозолу в компартмент MHC.

Нині активно вивчають ретродирний транспорт ендозитованих молекул, за якого ендосома зв'язується з *trans*-сторону апарату Гольджі і потім її вміст може виходити в цитоплазму чи ЕПР. Таким шляхом екзогенні пептиди також можуть потрапляти в ендозаплатичний ретикулум і зв'язуватися з MHC I. Однак який саме шлях перересхвної презентації обирає клітина, залежить від її типу, функціонального стану, типу антигену та, можливо, інших чинників.

## ВИСНОВКИ.

Для процесингу антигенів клітини використовують протеолітичний апарат, що спеціалізується на деградації білків. Оскільки поглинуті антигени деградують в ендосомах, а синтезовані клітиною — в протосомах, відповідно різняться й механізми процесингу екзогенних та ендосимічних антигенів. Важливо, що MHC I зв'язують антигенні пептиди в ЕПР, а MHC II повинні транспортуватися до ендосомального апарату. Велика кількість допоміжних молекул бере участь у регуляції процесингу антигенів, серед яких найважливішими є протеолітичні ферменти, шаперони та білки теплового шоку. В деяких випадках виникає потреба перересхвної презентації антигенів. Така перересхва особливо важлива для того, щоб з молекулами MHC I і MHC II могли бути представлені епітоти одного й того самого антигену. Це дає можливість клітинним вступати в контакт з T-хелперами й T-кілерами, які мають рецептори, специфічні до одного й того самого антигену, тобто виконувати роль «своєї» між цими клітинами (див. розд. 11).

## Контрольні запитання.

1. Як антигени називають екзогенними, а які — ендосимічними?
2. Схарактеризуйте і порівняйте основні етапи процесингу антигенів енто- та екзогенного походження.
3. Як органи беруть участь у продукуванні антигенних пептидів? Схарактеризуйте їхні властивості.
4. Запропонуйте можливі механізми уникнення знищення імунною системою зараженої вірусом клітини.
5. Як є механізми підсилення ефективності презентації чужорідних антигенів?
6. Що таке перересхва презентація і в яких клітинах вона відбувається?
7. Як особливості презентації еско- та ендосимічних антигенів дендритними клітинами?

## РОЗДІЛ 7. РОЗПИЗНАВАННЯ ЧУЖОРОДНОГО.

Для виконання своїх функцій — елімінації чужорідних агентів, що зв'язуються в організмі, імунна система повинна вміти розпізнавати чужорідні структури (субстанції) цих агентів, тобто відрізняти їх від власних молекул організму. Таке розпізнавання здійснюється за допомогою рецепторів — спеціальних молекул, що можуть безпосередньо зв'язуватися з чужорідними субстанціями. Тому процес розпізнавання можна визначити як взаємодію чужорідних структур з рецепторами імунної системи. Слід зазначити, що деякі рецептори можуть перебувати як у зв'язанні з мембраною клітини, так і в розчинній формі.

Розпізнавання антигену є ключовим моментом функціонування імунної системи, який є необхідним як для індукції імунної відповіді, так і для прояву майже всіх екзогенних функцій системи. Крім того, процес розпізнавання антигену важливий для підтримання толерантності до власних антигенів,

для позитивної й негативної селекції лімфоцитів, їх диференціація в ефektorні клітини та клітині пам'яті. На різних етапах свого розвитку лімфоцити по-різному реагують на розпізнавання антигену: можуть активуватися, диференціюватися, гинути або переходити у функціонально неактивний стан. Системи природного і набутого імунітету використовують принципово різні підходи для розпізнавання чужорідних субстанцій. Тому рецептори, за допомогою яких вони розпізнають чужорідні субстанції, також різняться.

## 7.1. ОСОБЛИВОСТІ РОЗПИЗНАВАННЯ ЧУЖОРОДНОГО СИСТЕМАМИ ПРИРОДНОГО І НАБУТОГО ІМУНІТЕТІВ.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям. Вивчення системи імунної системи еволюційно виникла як система захисту від інфекцій. У процесі еволюції вона набула також здатності захищати організм від перероджених власних клітин, що несуть змінену генетичну інформацію. Ця властивість імунної системи, напевно, тісно пов'язана зі здатністю протидіяти внутрішньоклітинним інфекціям.

## 7.2. РЕЦЕПТОРИ, ЩО РОЗПИЗНАЮТЬ ЧУЖОРОДНІ СУБСТАНЦІЇ.

Рецептори — це молекули, що розпізнають чужорідні структури (субстанції) цих агентів, тобто відрізняти їх від власних молекул організму. Таке розпізнавання здійснюється за допомогою рецепторів — спеціальних молекул, що можуть безпосередньо зв'язуватися з чужорідними субстанціями. Тому процес розпізнавання можна визначити як взаємодію чужорідних структур з рецепторами імунної системи. Слід зазначити, що деякі рецептори можуть перебувати як у зв'язанні з мембраною клітини, так і в розчинній формі.

Виникнення системи специфічного захисту в процесі еволюції пройшло певні проміжні етапи становлення специфічності. Тому існують рецептори з різним ступенем специфічності. Розглянемо окремі класи цих рецепторів та їх представників у порядку зростання специфічності.

#### 7.1.1. Рецептори, що розпізнають молекулярні патерни.

**Лектини і лектиноподібні рецептори.** Часто функцію розпізнавання молекулярних патернів виконують *лектини* та *лектиноподібні рецептори*. Ці рецептори спеціалізуються на розпізнаванні вуглеводних залишків у структурі біополімерів. Слід зазначити, що зв'язування вуглеводних залишків лектинами може бути важливим не тільки для розпізнавання патогенних мікроорганізмів, а й для міжклітинної взаємодії.

Елементарною функціональною одиницею таких рецепторів є лектиновий або лектиноподібний домен С-типу. Лектиновий домен складається приблизно зі 120 амінокислотних залишків і є дуже консервативним, тобто лектинові домени, що входять до складу різних білків, дуже подібні за первинною та просторовою структурою. Цей домен входить до складу приблизно 5 % лейкоцитарних рецепторів. Характерною особистістю лектинових доменів, що видіряє їх від лектиноподібних доменів, є здатність до зв'язування з лігандами лише за наявності іонів кальцію.

До лектинів С-типу належать такі рецептори системи неспецифічного захисту, як *коллектини*, а також деякі інші білки, наприклад манозині рецептор макрофагів.

Цікаво, що лектиновий домен С-типу може входити до складу рецепторів, які не беруть участі в імунному розпізнаванні, наприклад, до складу *селектинів*. Селектини та коллектини — великі групи споріднених білків, які виконують зовсім різні функції. Селектини експресуються на лейкоцитах різних типів і беруть участь у клітинній адгезії та міжклітинній взаємодії. Вони зумолюють взаємодію лейкоцитів з ендотелією судин, завдяки чому контролюють міграцію лейкоцитів до різних органів та в місця запалення. Селектини взаємодіють з вуглеводними залишками різних глікопротеїнів лейкоцитів та ендотеліальних клітин (наприклад, з антигеном Льюїса). Функцію цих білків детально розглянуто в розділах, присвячених ресеруляції, розвитку та міграції клітин імунної системи.

Коллектини (колагенові лектини) спеціалізуються на розпізнаванні патогенних мікроорганізмів і відіграють важливу роль у захисті організму від інфекції. На відміну від селектинів коллектини не зв'язані з мембраною лейкоцитів, а перебувають у розчинній формі. На поверхні багатьох



Мал. 56. Структура окремої субодиниці коллектина (за даними кристаллографії, H. Feinberg і співавт., 2000; стрілками відмічені три лектинові домени, що розміщуються в одній площині)

субодиниць, причому всі лектинові домени розміщуються на одному кінці молекули. Суфактант SP-D складається з чотирьох субодиниць і має хрестоподібну структуру (мал. 57).

Коллектини розпізнають залишки вуглеводів у складі глікоколігатів на поверхні клітин мікроорганізмів та вірусних часточок. Наприклад, лектинові домени коллектинів взаємодіють із залишками D-манози, N-ацетил-D-глюкозамину та L-фукози. Взаємодія одного лектинового домену з двома лігандами характеризується невисокою афінністю (константа дисоціації становить приблизно  $2 \times 10^{-6}$  М). Однак сумарна здатність колектинів до зв'язування з двома лігандами значно більша. Це дає колективам можливість розпізнавати з високою ефективністю клітинні стінки бактерій та вірусні часточки.

Чому ж селектини взаємодіють з клітинами власного організму, а коллектини зв'язують потенційні патогени? Вибірковість взаємодії селектинів і коллектинів пояснюється корисливими характеристиками молекул та щільністю лігандів до них на клітинній поверхні. В коллективах кілька лектинових доменів розміщені в одній площині на фіксованій частині, а один з них — в іншій. Це дає змогу колективам взаємодіяти з високою здатністю з клітинними стінками мікроорганізмів та вірусними часточками, у яких їх вуглеводні залишки розподілені нерівномірно, з рознесенням з певною періодичністю. З клітинами власного організму коллектини, навпаки, взаємодіють слабо, оскільки на їхніх мембранах вуглеводні залишки мають меншу щільність, входять до складу різних молекул і розподілені нерівномірно. Крім того, в площині мембрани. На відміну від селектинів селектини мають лише один лектиновий домен. Тому кожна молекула селектину повинна знайти саме свій ліганд на мембрані відповідних клітин власного організму.

Зв'язування коллектинів з клітинними стінками мікроорганізмів забезпечує розпізнавання цих інфекційних агентів та їх фагоцитоз макрофагами і гранулоцитами. Крім того, MBR C1q зв'язаний з клітинними стінками, можуть активувати комплемент. Суфактанти легень опосередковують аглінацію мікроорганізмів та виведення їх з мокротинням. Коллектини мають широку специфічність до цілого спектра патогенних мікроорганізмів. Наприклад, MBR здатний зв'язувати клітини *Escherichia*, *Salmonella*, *Mycobacterium*, *Candida*, *Streptococcus*. Суфактанти легень зв'язують клітини *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Pneumocystis*. C1q у вільній формі (тобто без взаємодії з антигеном) може зв'язуватися з поверхнею мікоплазми та деяких ретровірусів.

Важливим представником лектинів С-типу є *манозині рецептор макрофагів*. На відміну від коллектинів, які складаються з кількох поліпептидних ланцюгів, кожний з яких несе по одному лектиновому домену, манозині рецептор макрофагів представлений одним поліпептидним ланцюгом, по всій довжині якого один за одним йомуються кілька лектинових доменів. Як і в MBR, лектинові домени манозині рецептора специфічні до залишків D-манози, N-ацетил-D-глюкозамину та L-фукози. Манозині рецептор макрофагів зумовлює розпізнавання та фагоцитоз макрофагами багатьох патогенів.

Частина лейкоцитарних рецепторів мають *лектиноподібні домени*. Такі домени входять до складу рецепторів натуральних килерів (NK-клітин) та деяких типів T-рецепторів. Крім того, деякі рецептори, що розпізнають молекулярні патерни, представляють *пентраксини*, білки родини пентраксинів, характеризуються щільною пентамерною структурою та радіальною симетрією. До їх складу входить п'ять нековалентно зв'язаних лектинових доменів, з молекулярною масою 24 кДа, що складаються приблизно з 200 амінокислотних залишків (мал. 58). Найважливішими представниками пентраксинів є C-реактивний білок CRP (від англ. C-reactive protein) і сироватковий амлоїдний білок SAP (від англ. serum amyloid protein).

Пентраксини, як і коллектини, зв'язуються за наявності іонів кальцію з клітинними стінками патогенних агентів. Головним лігандом для зв'язування пентраксинів є фосфорилхолін, який входить до складу ліпополісахаридів клітинних стінок багатьох бактерій та грибів. Своєю назву C-реактивний білок дістав завдяки здатності зв'язуватися з C-полісахаридом *Streptococcus pneumoniae*. Фосфорилхолін не тільки входить до складу клітинних стінок, а й міститься на мембрані. Крім ліпідів, утворених залишками фосфоліпідів. Проте з аміниними клітинами пентраксини взаємодіють слабо з тих самих причин, що й коллектини. Оже, пентраксини, як і коллектини, розпізнають чужорідні субстанції завдяки підвищеній зв'язності зв'язування з лігандами, які знаходяться в жорсткій структурі клітинних стінок мікроорганізмів або вірусних часточок.

Пентраксини здатні активувати фагоцити і комплемент, однак на відміну від коллектинів, вони активують комплемент не безпосередньо, а за участю C1q, тобто класичним шляхом. Разом з коллектинами пентраксини відносять до *білків гострої фази запалення*. У відповідь на інфекцію або травму їх концентрація в сироватці крові може зростати на два-три порядки. Синтезуються білки гострої фази клітинами печінки у відповідь на стимуляцію IL-6, IL-1, ФНО- $\alpha$  та іншими цитокінами запалення, що виділяються активованими клітинами. Підвищення концентрації пентраксинів у крові може бути фактором ризику для розвитку деяких захворювань серцево-судинної системи, таких як атеросклероз, ревматизм та ін. Вважають, що тривале підвищення їх концентрації навіть в 1,5-2 рази збільшує ризик розвитку цих захворювань.

Крім лектинових рецепторів і пентраксинів в останні роки активні дослідження ведуть і інші рецептори, що розпізнають молекулярні патерни. Серед таких рецепторів на особливу увагу заслуговують так звані Toll-ліке рецептори, scavenger-рецептори (рецептори-двірники) та фіколітини (назва останніх походить від перших літер назв фібриногену і колагену). Існують також інші молекули, що зв'язуються з клітинними стінками. Наприклад, лізоцим, що виконує функцію зв'язується і розщеплює пептидолізари. Пропердин і C3-компонент комплексу зв'язуються з клітинними стінками мікроорганізмів та індуюють активацію комплексу альтернативним шляхом. Природа вибіркового зв'язування цих молекул з клітинними стінками в різних випадках може бути різною. Проте важливо, що головним механізмом розпізнавання чужорідних субстанцій системою природного захисту є розпізнавання великих просторових структур молекулярних патернів, характерних для різних груп патогенів.

#### 7.2.2. Антигенспецифічні рецептори імунобіологічної супердиверсності.

У 1975 р. Davies і Padlan провели перші дослідження просторової структури молекули імунобіології. Саме тоді стало зрозуміло, що молекула антитіла складається з доменів, які мають

однакову просторову будову. Ці домени було названо *імунобіологічними* (мал. 59). Пізніше, коли було отримано дані про просторову будову більшості рецепторів лімфоцитів, виявилось, що імунобіологічні домени входять до складу майже половини з них.

Ці рецептори об'єднані в так звану *імунобіологічну супердиверсність* рецепторів. До складу цієї супердиверсності входить багато білків, які беруть участь у міжклітинних контактах і забезпечують адгезію клітин до різних субстратів, а також рецепторів, що виконують функцію імунного розпізнавання. До останніх належать антигенспецифічні рецептори T- і B-клітин, а також антитіла, які, власне, і є секретованою формою рецепторів B-клітин.

**Антитіла і рецептори B-клітин.** Антитіла та рецептори B-клітин здатні специфічно зв'язуватися з нативними антигенами (див. розд. 10). Рецептори на поверхні B-клітин представлені мономерною формою імунобіологічного класу IgM та IgD, які асоційовані з допоміжними молекулами Ig $\alpha$ /Ig $\beta$ , що беруть участь у передаванні сигналу від цього рецептора. В процесі імунної відповіді B-клітини експресують рецептори інших класів (IgG, IgA, IgE). Антитіла специфічного імунітету. За ступенем прояву специфічності імунобіологічні поділяють на нормальні та імунні.

**Нормальні імунітетні центри.** Серед антитіл найбурхливішими є *нормальні, або природні, антитіла* сироватки крові, які ще називають поліспецифічними, або поліреактивними, імунобіологіями. Нормальні антитіла синтезують особини субопуляції B-клітин — B1-клітини. Для цих клітин характерна наявність на поверхні маркерів CD5 та Mac-1, а також відсутність соматичних гіпермутацій, внаслідок чого різноманітність активних центрів поліреактивних антитіл визначається лише структурою ембріональних V, D, J і H-генів і може підвищуватись тільки завдяки реаранжуванню цих генів.

Вважають, що синтез природних антитіл відбувається не до контакту організму з антигеном, хоча, можливо, їх появу індують присутність мікроорганізмів та продуктів активної імунної відповіді. У відповідь на промислення антигену рівень природних антитіл зростає в кілька разів, однак B1-клітини не здатні утворювати клітинної пам'яті. Тому кількість нормальних антитіл при вторинній імунній відповіді істотно не збільшується. Нормальні антитіла мають широку специфічність відносно деяких антигенів, як правило, — до молекул, нормальних клітин і бактерій. Вони здатні також розпізнавати різні глікопротеїни, навіть рецептори власних клітин організму, хоча константа їх взаємодії з антигенами дуже низька (приблизно  $10^{-5}$  —  $10^{-6}$  М<sup>-1</sup>). Оскільки нормальні антитіла належать переважно до IgM-класу, тобто мають пентамерну форму, сумарна здатність їх взаємодії з бактеріальними клітинними стінками значно зростає порівняно зі спорідненою до власних клітинних стінок IgG-класу, дає їм змогу вибірково розпізнавати чужорідні субстанції (аналогічно коллектинам і пентраксинам).

Нормальні антитіла є одним з первинних факторів захисту від інфекції. За різними підрахунками кількість цих антитіл у плазмі крові становить від 5 до 60 % усіх імунобіологічних. Головними функціями нормальних антитіл є опсонізація бактерій, стимуляція фагоцитозу та комплементозалежного лізису. Припускають, що нормальні антитіла можуть виконувати ще одну функцію, не пов'язану з імунним захистом, — спричиняючи базальну стимуляцію глікопротеїнових рецепторів власних клітин організму. Хоча вагомим доказів цієї гіпотези поки що не отримано. Таким чином, нормальні антитіла є важливим фактором захисту організму, причому, приналежності до системи природного захисту, а саме неспецифічної реактивності, до різних антигенів та відсутності імунної пам'яті. Тому їх часто відносять до факторів неспецифічної резистентності. Навпаки, B1-лімфоцити є еволюційно найдавнішою популяцією лімфоїдних клітин. Оже, еволюційно імунобіологічний зв'язок як рецепторів, що розпізнають молекулярні патерни, і їхні активні центри були специфічними насамперед до детермінант клітинних стінок бактерій.

У відповідь на стимуляцію B-клітин полімерними T-незалежними антигенами, наприклад полісахаридами бактеріальних стінок, утворюються антитіла класу M, дуже подібні до нормальних антитіл. Імунна пам'ять при відповіді на T-незалежні антигени формується дуже слабо. На ці антитіла спеціальні насамперед до детермінант клітинних стінок бактерій. Отже, антитіла, що належать антигену, очевидно, можна розглядати як перехідну форму захисту між системою природного та набутого імунітету.

**Імунні антитіла.** На відміну від природних антитіл *імунні антитіла* мають дуже високий ступінь специфічності відносно певних антигенів. Ці антитіла синтезують спеціальні генетики механізми, такі, як соматичні *гіпермутації* цих генів, завдяки чому вони можуть зв'язуватися певними будь-якої хімічної природи. Імунні антитіла продукують CD5 B-клітини субопуляції B2 і можуть належати до різних класів: IgM, IgD, IgG, IgA та IgE. CD5 B-клітини здатні формувати клітинну пам'ять, тоді як продукують антитіла B1-клітини під час взаємодії з АПК. Специфічність до нього антигени збільшується. В ході імунної відповіді афінність антитіла зростає внаслідок соматичних гіпермутацій в активному центрі антитіла. Цей процес, названий *дорозв'язанням афінності рецепторів*, відбувається в зародкових центрах вторинних лімфоїдних органів. Головними функціями антитіл є утворення імунних комплексів з антигеном, опсонізація корисливих антигенів, інактивація токсинів та активація комплементу. Крім того, для окремих класів і підкласів антитіл характерні свої особливі функції. У мембранов'язаній формі імунобіологічних виконують функцію антигенспецифічних рецепторів B-клітин.

**Рецептори T-клітин.** На відміну від рецепторів B-клітин рецептори T-клітин перебувають тільки в мембрані клітинних поверхонь. T-клетки активують T-клетки під час взаємодії з АПК, розпізнавання T-клетками своїх «мишеней», а також розпізнавання T-хелперами клітин, які треба активувати. За будовою T $\alpha$ R нагадує Fab-фрагмент антитіла. Він утворений двома поліпептидними ланцюгами —  $\alpha$  і  $\beta$  (або  $\gamma$  і  $\delta$ ), кожен з яких складається з двох доменів імунобіологічного типу — N-кінцевого варіанта класичного лектинового домену та C-кінцевого варіанта лектинового домену. Різні ланцюги T $\alpha$ R позначають  $\alpha 1$  і  $\beta 1$ , а константи — відповідно  $\alpha 2$  і  $\beta 2$ . Розрізняють два типи T-клітинного рецептора —  $\alpha\beta$  і  $\gamma\delta$  відповідно до назв субодиниць, що входять до його складу.

$\gamma\delta$ -T $\alpha$ R вважають еволюційно більш давньою формою. Для T-клітин з таким рецептором характерні, як і для B-клітин, наявність на поверхні маркерів CD4 і CD8. Вважають, що  $\gamma\delta$ -T $\alpha$ R розпізнає певні нативні білкові антигени, білки теплового шоку, а також гліколіпідні антигени, представлені з молекулами CD1.

$\alpha\beta$ -T $\alpha$ R характерний для клітин з фенотипом CD4 або CD8. Такий рецептор здатний розпізнавати пептиди фрагменти білкових антигенів у комплексі з власними молекулами MHC. Таким чином, ця форма розпізнавання антигенів,  $\alpha\beta$ -T $\alpha$ R потребує потенційно більшого обробки антигенів (див. розд. 6). Цей тип імунного розпізнавання можна вважати еволюційно наймоделішим, оскільки він потребує для своєї реалізації додаткових механізмів.

**Механізми утворення різноманітності антигенспецифічних рецепторів.** Велика різноманітність антигенспецифічних рецепторів визначається в результаті унікальних генетичних механізмів, які будують детально розглянуто в наступному розділі. Забігаючи наперед, зазначимо, що гени імунобіологічних і T $\alpha$ R побудовані аналогічно і складаються з кількох генних сегментів (V, D, J і C), кожний з яких представлений значною кількістю подібних, але не ідентичних копій. Особливо велика різноманітність варіантів V-сегментів. Об'єднання певних варіантів генних сегментів призводить до утворення функціональних генів ланцюгів рецепторів. Саме комбінація різних генних сегментів, що дістала назву *реаранжування генів*, є одним із механізмів утворення великої кількості антигенспецифічних рецепторів. Додаткова різноманітність імунобіологічних і T-клітинних рецепторів зумовлена вставками нуклеотидів, зміною рамок читання, утворюючи, наприклад, D, комбінацією різних легких і важких ланцюгів. Завдяки існуванню цих механізмів у геномі людини потенційно може міститися інформація для синтезу  $10^6$  —  $10^8$  різних варіантів антитіл і  $10^6$  варіантів T $\alpha$ R.

Генам антитіл властиві ще один унікальний механізм утворення різноманітності — так звані *антигенні гіпермутації*. Ці соматичні гіпермутації відбуваються в одновимірному, у трьох позиціях, що відповідають гіперваріабельним ділянкам V-доменів. У результаті соматичних гіпермутацій генів важких і легких ланцюгів імунобіологічних кількості різних варіантів антитіл зростає ще на кілька порядків. Якщо врахувати те, що кожний активний центр може зв'язувати кілька різних форм антигенів, на відміну від лінійної, утворені залишками амінокислот, то розпізнають, щоб розпізнати майже всі можливі антигени.

#### 7.3. СПОСОБИ РОЗПИЗНАВАННЯ АНТИГЕНІВ СПЕЦИФІЧНИМИ РЕЦЕПТОРАМИ.

З наведеного випливає, що у вищих хребетних існують два принципово різних типи специфічного імунного розпізнавання антигенів. Перший тип характерний для антитіл і рецепторів B-клітин, другий — для рецепторів T-клітин.

**Розпізнавання антигену антитілами та рецепторами B-клітин.** Антитіла та рецептори B-клітин не потребують додаткових структур для взаємодії з антигеном. При цьому вони можуть розпізнавати антигени як розчинні, так і корисувальні, нативні й денатуровані, вільні та асоційовані з мембраною клітин або фіксовані на штучному неімуногенному (пластичному, нейлонному ваті тощо). Антитіла та рецептори B-клітин потенційно здатні взаємодіяти з антигенами будь-якої хімічної природи. Наприклад, описано моноклональні антитіла, які здатні селективно розпізнавати клітини важких металів.

Лінійні молекули антигену, з якими специфічно зв'язуються рецептори B-клітин і відповідні антитіла, називають *антигенними детермінантами*, або *B-епітопами*. Епітопи складаються з приблизно з 5–15 амінокислотних залишків, що, як правило, експоновані на поверхні молекули антигену. B-епітопи білкових антигенів можуть бути лінійними й конформаційними (просторовими, розвинутими). Конформаційні епітопи, на відміну від лінійних, утворені залишками амінокислот, що розміщені не в одній, а в різних частинах амінокислової послідовності білка, але просторово наближені один до одного.

**Розпізнавання антигену рецепторами T-клітин.** Рецептори T-клітин можуть розпізнавати лише білкові антигени, причому T $\alpha$ R з коротким ланцюгом зв'язується з певними частинками лінійного поліпептидного ланцюга антигену. Пептиди, що розпізнаються рецепторами T-клітин, називають *T-епітопами*. T-епітопи є послідовними (секвенційними) і не залежать від просторової конфігурації нативного білка. Вони утворюються внаслідок процесів вихідного поліпептидного антигену та зв'язування його фрагментів з молекулами MHC. Антигени, в розпізнаванні яких беруть участь T-клітини, називають T-залежними антигенами. Тільки такі антигени є імуногенними, тобто здатними формувати повноцінну специфічну імунну відповідь та імунну пам'ять. T-залежні антигени можуть взаємодіяти як з рецепторами B-клітин, що розпізнають поверхню епітопа, так і з рецепторами T-клітин, що розпізнають пептиди фрагменти, локалізовані всередині молекули білка. Представлення T-залежних антигенів на поверхні B-клітин дає можливість T-хелперам індукувати диференціацію B-клітин в антитільдопродуценти.

Оскільки T-епітопи містяться тільки в структурі білкових антигенів, то необхідною умовою імуногенності антигену є наявність у його структурі поліпептидного ланцюга. Оже, серед представлених білків тільки білки можуть виконувати функцію антигенів, причому тільки лінійні. Цей феномен був відомий імунологам уже давно і широко використовувався на практиці. Так, класичним методом для отримання імунної відповіді до будь-якого неімунного антигену (глітену) є конюгація цього антигену з імуногенним білком-носієм. Кількість T-епітопів, які містяться в білках, менша, ніж в інших молекулах, що пов'язано з тим, що репертуар рецепторів T-клітин більш обмежений, ніж репертуар рецепторів B-клітин. По-друге, не всі пептиди фрагменти антигену можуть бути представлені з молекулами MHC на поверхні клітин.

На відміну від B-клітинних рецепторів T $\alpha$ R можуть розпізнавати тільки антигени, представлені на поверхні живих клітин, що здатні до попереднього розщеплення антигену. Саме тому методи, які були спочатку використані для демонстрації зв'язування B-рецепторів з антигеном (метод адсорбції розчинних радіоактивно мічених антигенів на поверхні лімфоцитів і метод адсорбції лімфоцитів на нейлонній ваті чи датеших кульках із сорбованим антигеном), виявились непридатними для ідентифікації рецепторів T-лімфоцитів.

З'ясування Т-клітин з антигеном уперше було продемонстровано при використанні методу адсорбції імунних лімфоцитів на моношарі клітин-мішеней. Принципи методу полягає в тому, що лімфоцити, втягнуті від імунованих певним антигеном тварин, додають до обробленого цим самим антигеном моношару макрофагів. Лімфоцити, що зв'язалися з антигеном, зникають з моношару, змінюючи рН або оброблюючи його розчином трипсину. Специфічність зв'язування рецепторів антигеном визначають, досліджуючи функціональну активність знятих з моношару клітин, наприклад клітинний ефект або продукування інтерлейкінів. Виявлялося, що зв'язування Т-лімфоцитів з антигеном на моношарі клітин не блокується ці антигенами до антигену, ні самим антигеном, але блокується антигенами до антигенної системи МНС.

Так було встановлено унікальну особливість Т-рецепторів, яка полягає в тому, що об'єктом їх розпізнавання є не сам вилучений у результаті процесингу антигенний пептид, а його комплекс з аутогенними молекулами МНС. Рецептор Т-клітин розпізнає як процесований антиген, так і проксимальні (N-кінець) домени молекул антигенів, що його зв'язують. Тому розпізнавання за таким механізмом називають **повинним розпізнаванням**.

Як вже зазначалося в попередніх розділах, рецептор Т-хелпера розпізнає пептиди у складі комплексів з МНС II, а рецептор Т-кілерів — у складі комплексів з МНС I. Отже, Т-епітоп, який розпізнається Т-хелпером, і Т-епітоп, що розпізнається Т-кілером, як правило, не збігаються за амінокислотною послідовністю. Пептиди, що зв'язуються з молекулами МНС різних класів, мають різні розміри і складаються з 12 — 25 амінокислотних залишків для МНС II і з 8 — 10 залишків для МНС I. Крім того, з МНС I представляються, як правило, пептиди ендогенних, а з МНС II — пептиди екзогенних антигенів (див. розд. 6).

Отже, Т-кР розпізнає антигени пептиди білкових антигенів ендो- або екзогенного походження та антигени гістосумисності, які є продуктами генів власних клітин організму. Необхідність асоціації антигенних пептидів на АПК з молекулами МНС власного або генетично ідентичного організму називають **МНС-рестрикцією** (обмеженням за МНС). Цей феномен уперше виявили Р. Цинкернагель і П. Дотерті (1974-1976 рр.) під час вивчення цитотоксичної дії Т-лімфоцитів тварин, заражених вірусом лімфоплазматного хворобителіття, на інфіковані цим вірусом клітин-мішені різних галопітисів, а дослідженнями Б. Бенасеррафа з невірними антигенами поширених на більшість напіримоантигенних антигенів.

МНС-рестрикція формується внаслідок позитивної селекції Т-лімфоцитів у тимусі, під час якої відбираються ті клітини, що несуть рецептор, здатний взаємодіяти з представленими на епітєпальних клітинах власними молекулами МНС (див. розд. 12). Феномен МНС-рестрикції еволюційно виник для розпізнавання експресованих на поверхні інфікованих клітин організму антигенів внутрішньоклітинних інфекційних агентів, таких як віруси та деякі бактерії, бактерії, мікобактерії та ін.). Одночасне розпізнавання чужорідного антигену і власного МНС робить неможливою блокаду рецепторів Т-лімфоцитів власним антигеном, що циркулює в крові. Крім того, завдяки МНС-рестрикції Т-лімфоцити здатні розрізняти ендо- та екзогенні антигени, оскільки вони представляються в комплексі з молекулами МНС різних класів, і розвивати ефективну відповідь адекватного типу. А здатність багатьох патогенів до антигенної мимикрії (маскування антигенів макроорганізмом з метою уникнення контролю з боку імунної системи) не загрожувє виду в цілому завдяки значному поліморфізму системи МНС.

Слід зазначити, що здатність розпізнавати антигени в комплексі з МНС властива рТ-клітинам, які характеризуються широким спектром специфічності рецепторів. Особливістю розпізнавання антигенів рТ-клітинами достатньо не з'ясовано. С. дані, що вони можуть розпізнавати нативні антигени або антигени в комплексі з деякими іншими молекулами, які не є ні МНС I, ні МНС II, зокрема CD1 у людини і Па — у миші.

Отже, Т- і В-рецептори, характеризуючись високою специфічністю до антигену і подібністю структури, значно різняться за механізмами розпізнавання антигену. Однак незважаючи на принципові відмінності у розпізнаванні антигенів імунноглобулінами та рецепторами Т-клітин, молекулярні механізми, що лежать в основі такого розпізнавання, однакові. Ці механізми ґрунтуються на одних і тих самих типах нековалентних взаємодій: ван-дер-Ваальсових, електростатичних, гідродобних, водневих.

Прогрес у вивченні молекулярних основ імунного розпізнавання пов'язаний насамперед з дослідженнями просторової структури комплексів антиген — антигенідо та комплексів ТкР-антигенний пептид — МНС за допомогою методів ядерного магнітного резонансу та рентгеноструктурного аналізу.

#### 7.4. СТРУКТУРНІ ОСНОВИ СПЕЦИФІЧНОСТІ РЕЦЕПТОРІВ, ЩО РОЗПІЗНАЮТЬ АНТИГЕНІ.

Структурні особливості імунноглобулінових доменів виявлялись еволюційно дуже важливими для виконання імунними рецепторами Т- і В-клітин. Прогрес у вивченні просторової структури активних центрів антигін і ТкР дав відповідь на запитання, яке саме забезпечує специфічність взаємодії їх з антигеном.

Як уже зазначалося в попередніх розділах, кожний імунноглобуліновий домен складається приблизно з 100 амінокислотних залишків і має внутрішньодоміний дисульфідний зв'язок. Структура основно імунноглобулінового домену є антипаралельні β-смуги, які утворюють два β-листки. Ці два β-листки трохи вигнуті та розміщені один напроти одного. Вони об'єднані дисульфідним зв'язком і утворюють структуру, яка за зовнішнім виглядом нагадує бочку або бутерброд, тому в літературі її часто так і називають «б-бочкою» (рис. 6) або «б-сандвічем». Т-лімфоцити мають б-листки. На основі спільних ознак в амінокислотній послідовності та просторовій будові всі імунноглобулінові домени, що входять до складу рецепторів імунноглобулінового суперроду, поділено на два типи: перший (V-тип) нагадує варіабельний домен імунноглобуліна, а другий (C-тип) подібний до константних доменів антигін.

**Будова активного центру ТкР і ВкР.** Структура активних центрів Т- і В-клітинних антигенів зв'язувальних рецепторів дуже подібна. Домен α1 ТкР є аналогічним VЛ-домену ВкР і антигін, а домен β1 — VН-домену. Два варіабельні домени ТкР утворюють активний центр, аналогічний активному центру ВкР або антигін.

**Характерні ознаки варіабельного домену (V-типу).** V-домени відрізняються від C-доменів кількістю антипаралельних β-смуг, що входять до їх складу. Якщо структуру імунноглобулінового C-домену розгорнути на площину, то дістанемо картину, зображену на мал. 60. А кожну β-смугу, що входять до складу імунноглобулінового домену, позначають відповідною літерою латинської абетки, починаючи від N-кінця C-домену і закінчуючи до C-кінця.

Розміщені на двох β-листках семи β-смуг: відповідно d, e, b, a та g, f, c. Листок g, f, c називають **внутрішнім**, оскільки при зборині характерні для імунноглобуліну дисульфідні зв'язки між β-листками розташовані в домені різних ланцюгів розміщуються один напроти одного, контактують сторонами, що утворені смугами g, f, c. Відповідно листок d, e, b, a називають **зовнішнім**, оскільки він розміщений на зовнішній поверхні молекули імунноглобуліну. Головною структурною особливістю V-домену, що відрізняє їх від C-доменів, є наявність на внутрішньому ліжку додаткових смуг e' і f', розміщених безпосередньо за смугою c (мал. 60, б).

Варіабельні домени мають певні ділянки, в яких концентруються найбільш змінні амінокислотні заміни. Ці ділянки були виявлені при порівнянні первинних структур ряду монохлоральних антигін, а також рецепторів Т-клітин і одного клону В-клітин. Взаємні варіабельні домени в середній частині в трьох ланцюгах, які називають **гіперваріабельними регіонами** (HVR — *hypervariable regions*). Існує загальнобіологічне правило, що найбільша варіабельність білків молекули може бути зосереджена у неспорядкованих структурах, таких як петлі, згини тощо, які розміщені на поверхні цієї молекули. Виявлялося, що гіперваріабельні ділянки імунноглобулінових доменів відповідають саме петлям, розміщеним на внутрішньому β-листку V-домену.

Гіперваріабельні петлі знаходяться з одного боку β-бочки. Залишки, що входять до складу гіперваріабельних петель, беруть безпосередню участь у взаємодії з антигеном, а отже, забезпечують специфічність цієї взаємодії. Тому їх називають CDR (від англ. *complement-determining regions* — регіони, що визначають комплементарність) і позначають відповідно CDR1, CDR2 та CDR3 (див. мал. 60, б). Зверніть увагу, що CDR та HVR — це різні назви одних і тих самих районів, де CDR належить до молекули білка, а HVR, як правило, позначає відповідну ділянку гена. CDR1 утворений петлею між β-смугами b і c, CDR2 — між смугами c і c', CDR3 — між смугами f і g. Наявність додаткових доміш β-смуг e' і f' у структурі V-домену дає можливість утворити ще одну петлю, яку немає в C-доменах. Усі три CDR-петлі одного варіабельного домену розміщені з одного краю внутрішнього β-листка. Отже, активний центр, розміщений V-доменом обох ланцюгів поруч усі шість CDR-петель збирається разом і утворюють активний центр рецептора.

Таким чином, активні центри антигін і ТкР мають принципово подібну організацію, однак взаємодіють з антигеном, як і рецептори їх будови. Як і рецептори, їх будова забезпечує участь у різних процесах імунного розпізнавання? Поки що не існує остаточної відповіді на це запитання, проте виявлено певні відмінності у будові активних центрів ТкР та антигін, які, можливо, пояснюють їх різнофункціональну спеціалізацію.

**Відмінності в будові активних центрів ТкР і ВкР.** На сьогодні виявлено кілька основних відмінностей у будові ТкР і ВкР, однак залишається з'ясувати, яке саме з цих відмінностей зумовлює специфіку функцій цих двох молекул. 1. Активний центр антигін має 6 гіперваріабельних ділянок, а активний центр ТкР — ще по одній додатковій гіперваріабельній ділянці в кожній субодиниці. Ці ділянки називають HV4. Вони належать до зовнішнього β-листка варіабельного домену, їх функція залишається нез'ясованою. Можливо, вони беруть певну участь у взаємодії з МНС.

2. ТкР на відміну від ВкР і антигін не знає соматичних гіпермутацій. Тому головне джерело різноманітності для ТкР — це рекомбінація сегментів VJ для α-ланцюга і VDJ для β-ланцюга. Місце рекомбінації тієї ж частини гена, що кодують CDR3-петлі обох субодиниць, Тому найбільша варіабельність ТкР спостерігається саме в CDR3-ділянках.

3. У варіабельному домені антигін додатові смуги e' та c' належать внутрішньому листку, а в структурі ТкР смуга c' — зовнішньому, а c' — внутрішньому листку. Тому для ТкР зовнішній і внутрішній β-листки називають відповідно d e b a c' і f g e c'. Структура C-домену уТкР, який, як вважають, може взаємодіяти з нативним антигеном, така сама, як і V-домен антигін. Можливо, це пов'язано з тим, що уТкР примітивнішою формою рецептора Т-клітин.

4. Оскільки між смугами c і c' розміщена петля CDR2, то різне розміщення цих β-смуг у структурі ТкР та ВкР призводить до різної орієнтації петель CDR2. Найбільша відмінність між активними центрами ВкР і ТкР полягає саме в тому, що CDR2-петлі ТкР розміщені перпендикулярно до

порожнини активного центру, а в антигін вони паралельні їй. Саме тому CDR2-петлі антигін можуть вступати в контакт з антигеном, а CDR2-петлі ТкР не можуть взаємодіяти безпосередньо з антигенним пептидом і контактують лише з МНС. На мал. 61 наведено будову активних центрів ТкР і ВкР, якщо їх розглядати зверху, тобто з боку CDR-петлі.

#### 7.5. МНС-РЕСТРИКЦІЯ І БУДОВА ПОТІРНОГО КОМПЛЕКСУ.

ПІТ-клітини здатні розпізнавати лише ті антигенні пептиди, які представлені на АПК власного або генетично ідентичного організму, що зумовлено, як вже зазначалося вище, сформованим в онтогенезі феноменом МНС-рестрикції.

На молекулярному рівні МНС-рестрикція пов'язана з тим, що ТкР має специфічність не тільки до антигенного пептиду, а й до варіабельних частин МНС. У процесі імунного розпізнавання утворюється потрійний комплекс: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаємодіють з одним, тобто між рецептором і Т-епітопом, між рецептором і МНС, між МНС і Т-епітопом установлюються нековалентні зв'язки. Іншаке кажучи, в потрійному комплексі варіабельні петлі ТкР утворюють нековалентні контакти з одним з компонентів потрійного комплексу: Т-клітинний рецептор — Т-епітоп — МНС (мал. 62). Істотною особливістю потрійного комплексу є те, що всі три його компоненти взаєм



наявності антигену для проліферації, тобто розпізнавали МНС іношого гаплотипу як свій, що представляють чужорідний антиген. У подальних дослідженнях із використанням клонованих Т-лімфоцитів різних конгенних за МНС ліній мишей було виявлено, що частота алореактивних Т-клітин серед клітин з детермінованою специфічністю до чужорідного антигену достатньо корисна для загальної частоти алореактивних за клітин до будь-якого алотипного гаплотипу в усій популяції Т-лімфоцитів. Це свідчить про те, що алореактивні Т-клітини і Т-клітини, специфічні до чужорідних антигенів в асоціації з власними молекулами МНС, не є окремими популяціями, як вважали раніше, а значною мірою перекриваються.

Таким чином, існують антигенспецифічні Т-лімфоцити, здатні виявляти також алореактивність. Незалежні докази того, що той самий Т-рецептор розпізнає і чужорідний антиген в асоціації з власними молекулами МНС, і алотипному молекулу МНС, було отримано при використанні клонованих моноклональних антитіл. Специфічність до певного Т-асоціативного зв'язування, з ним, пригнічують його реакцію не лише на відповідний чужорідний антиген, а й на певну алотипну молекулу МНС.

На основі результатів цих досліджень зроблено висновок про подвійну специфічність рецепторів Т-лімфоцитів — здатність розпізнавати чужорідний антиген у комплексі з власною молекулою МНС один з алотипів того самого класу МНС (МНС I — для рецепторів Т-хелперів, МНС II — для рецепторів Т-хелперів). Отже, Т-клітини розпізнають чужі молекули МНС як змінені антигеном власні.

Які інші повсюдно розпізнавання алотипів Т-лімфоцитів за позиції МНС-рестрикти? В експериментах на клітинах трансгенних мишей, які не експресують молекули МНС I і МНС II, було показано, що здатність розпізнавати ці молекули, ймовірно, не залежить від відбору розпізнавання МНС під час розвитку Т-клітин у тимусі, а швидше зумовлена генетично. Тому алореактивність пов'язується із перекресною реактивністю (крос-реактивністю) Т-клітинних рецепторів, які специфічні до різних чужорідних пептидів в асоціації з власними молекулами МНС.

Як уже зазначалося, ТкР утворює нееквалентні зв'язки як з МНС, так і з антигеном пептидом. При цьому недостатню афінність зв'язування з МНС може компенсувати висока афінність до пептиду, і навпаки. Запропоновано два можливих механізми крос-реактивного розпізнавання. Перший механізм — Т-рецептор зв'язується з Т-асоціативним пептидом і власною молекулою МНС. Існуюча форма цього типу зв'язування було продемонстровано на клітинах мишей за дефектами процесингу антигенів. При цьому так званому *МНС-асоціуючому зв'язуванню* Т-рецептор сполучається з унікальними структурами алотипних молекул МНС.

Обидва ці механізми крос-реактивного розпізнавання можуть реалізуватися під час розвитку імунної відповіді на антиген. З одного боку, другий, очевидно, може генерувати достатньо сильний сигнал, оскільки алотипні молекули МНС представлені в значній кількості на АПК. Вважають, що пептидзалежна алореактивність призводить до хронічного відторгнення трансплантата, тоді як МНС-залежна — до тосторого.

На природу алореактивності проливають світло результати рентгеноструктурного аналізу комплексу МНС I з алореактивним ТкР, які було отримано в 2000 р. Reiser з співавт. Виявилося, що, на відміну від звичайного розпізнавання ТкР своїх МНС з чужорідним пептидом, при розпізнаванні алотипних МНС СDR3-петля о-ланцюга ТкР не бере участь у взаємодії з антигеном пептидом. На жаль, не єдина встановлена причина цього. Головними рецепторами цієї системи є лектинові та лектиноподібні РРР-рецептори, здатні взаємодіяти з вузловими залишками, а також РРР-рецептори, що розпізнають інші періодичні угруповання. Звичайні ці рецептори мають низьку афінність до чужорідної субстанції, яка компенсується високою звідністю.

Система набутого імунітету спеціалізована на розпізнаванні ідентифікаційних ознак кожної чужорідної субстанції, що потрапила в організм або виникла в ньому. Головною функцією цієї системи є набутий імунітет, на відміну від системи природного імунітету, є її специфічний, тобто здатність формувати імунну пам'ять після першого контакту з антигеном. Для розпізнавання антигенів система специфічного імунітету використовує структурні особливості варіабельних доменів білків імунoglobulin, що формують частину рецепторів. Ці рецептори розпізнають пептиди тимчасових антигенів в асоціації з власними (сингеними) молекулами МНС. Наявність у структурі антигенів Т-епітопу є необхідною передумовою їх імуногенності, а асоціація Т-епітопу з молекулами МНС та представлення відповідних комплексів на мембранах власних клітин — передумовою їх розпізнавання Т-клітинами і стимулювання імунної відповіді. Алотипні антигени МНС є об'єктом розпізнавання при трансплантації.

#### ВИСНОВКИ

Імунна система вищих хребетних може розпізнавати чужорідні субстанції за груповими та індивідуальними ознаками. Для певних груп мікроорганізмів характерна низька спільних ознак, таких як наявність клітинної стінки, певних хімічних угруповань тощо. Система природного імунітету спеціалізована на розпізнаванні саме цих ознак. Головними рецепторами цієї системи є лектинові та лектиноподібні РРР-рецептори, здатні взаємодіяти з вузловими залишками, а також РРР-рецептори, що розпізнають інші періодичні угруповання. Звичайні ці рецептори мають низьку афінність до чужорідної субстанції, яка компенсується високою звідністю.

Система набутого імунітету спеціалізована на розпізнаванні ідентифікаційних ознак кожної чужорідної субстанції, що потрапила в організм або виникла в ньому. Головною функцією цієї системи є набутий імунітет, на відміну від системи природного імунітету, є її специфічний, тобто здатність формувати імунну пам'ять після першого контакту з антигеном. Для розпізнавання антигенів система специфічного імунітету використовує структурні особливості варіабельних доменів білків імунoglobulin, що формують частину рецепторів. Ці рецептори розпізнають пептиди тимчасових антигенів в асоціації з власними (сингеними) молекулами МНС. Наявність у структурі антигенів Т-епітопу є необхідною передумовою їх імуногенності, а асоціація Т-епітопу з молекулами МНС та представлення відповідних комплексів на мембранах власних клітин — передумовою їх розпізнавання Т-клітинами і стимулювання імунної відповіді. Алотипні антигени МНС є об'єктом розпізнавання при трансплантації.

#### Контрольні запитання

1. Назвіть особливості розпізнавання чужорідних агентів системами природного і набутого імунітету.
2. Які є класи рецепторів, що визнають чужорідні агенти? Характеризуйте їх.
3. Характеризуйте рецептори В- і Т-клітин.
4. Які є способи розпізнавання антигену специфічними рецепторами? Проведіть порівняльний аналіз.
5. Які структурні особливості забезпечують специфічність рецепторів, що визнають антиген?
6. Проведіть порівняльний аналіз будови ТкР- та Fab-фрагментів антитіл.
7. Поясніть терміни «МНС-рестриктивність» та «алореактивність», а також існування обох цих явищ.

**РОЗДІЛ 8. ГЕНЕТИКА РІЗНОМАНІТНОСТІ АНТИГЕННИХ РІЗНОМАНІТНОСТЕЙ РЕЦЕПТОРІВ.** Пояснення механізмів утворення різноманітності антитіл та рецепторів Т-клітин є одним з основних досягнень сучасної імунології. Виявилося, що основною диверсифікації цих рецепторів є принципово подібні генетичні механізми, які полягають у змінах у геномній ДНК у процесі розвитку лімфоцитів. Такі зміни ДНК характерні лише для клітин імунної системи і не спостерігаються в інших соматичних клітинах тіла людини. Ці зміни в геномній ДНК у лімфоцитах стало визначним відкриттям біології двадцятого століття, яке потребувало певного часу для його визнання науковою спільнотою. Історично генетичні основи утворення різноманітності спочатку були описані для антитіл, а потім для рецепторів Т-клітин.

#### 8.1. ТЕОРІЯ УТВОРЕННЯ РІЗНОМАНІТНОСТІ АНТИГЕННИХ РЕЦЕПТОРІВ

Уроджені жоден організм має бути здатним специфічно розпізнавати будь-які антигенні субстанції, що можуть потрапити до його внутрішнього середовища. Для цього білки імунної системи, що виконують функцію розпізнавання антигенів, мають бути представлени мільйонами як навіть мільярдами різних форм. Основною причиною виникнення різноманітності рецепторів імунітету Бернета, згідно з якою в лімфоїдній системі ще до зустрічі з антигеном створюється іммунокомпетентні клітини, детермовані до імунної відповіді на будь-які антигени. Після стимулювання ці клітини утворюють клоно, кожний з яких синтезує один вид антитіл або несе рецептор однієї специфічності. Однак теорія Бернета не дає відповіді на питання, чому виникає різноманітність рецепторів імунітету, чому безліч варіантів рецепторів. Тому вроджене тривалою часу інтенсивно вивчали питання про те, як в організмі створюється інформація, потрібна для синтезу мільйонів варіантів антитіл, які особина потенційно здатна продукувати.

На початку другої половини минулого століття існували дві протилежні теорії, які намагалися пояснити виникнення різноманітності антитіл. Перша теорія стверджувала, що для кожного з варіантів антитіл ще в зародковому геномі є свій власний ген. Така теорія дістала назву теорії «зародкового, або гаметного, різноманітності» генів імунoglobulin (*germ-line theory*). Прихильники другої теорії наголошували на тому, що кількість генів імунoglobulin обмежена, але вони певним чином можуть змінюватися під час дозрівання В-лімфоцитів. Цю теорію було названо теорією «соматичного різноманітності» (*somatic diversification theory*). Згідно з нею передавалося існування раніше не відомих механізмів перебудови ДНК під час розвитку В-лімфоцитів.

Відповідно до теорії «зародкового різноманітності», в геномі мають міститися мільйони генів антитіл, що трішки непомітно прибічник цієї теорії і надалі покладалося на долю. Невдачу цієї теорії під час реалізації програми «Сном людини» в 2001 р. у людини виявлено не більш як 50 тис. функціональних генів загалом. У 1965 р. В. Дрейер і Дж. Беннет висловили припущення про те, що синтез кожного поліпептидного ланцюга імунoglobulin кодується окремо двома структурними генами — V і C. Згідно з цією теорією, в геномі людини дуже багато V-генів (по одному для кожного можливого варіантного домену імунoglobulin) і кілька C-генів для константних ділянок легких і важких ланцюгів імунoglobulin (по одному C-гену для κ- і λ-ланцюгів і по одному C-гену для константних ділянок важких ланцюгів кожного класу). У процесі дозрівання В-лімфоцита будь-який V-ген може з'єднуватися з відповідним C-геном, унаслідок чого формуються повноцінні ДНК, що кодує певний поліпептидний ланцюг імунoglobulin. Модель Дрейера і Беннета видавалася дуже привабливою, оскільки описувала економічне використання геному, ніж вимагала теорії «зародкового різноманітності». Однак вона йшла всупереч із центральною догмою молекулярної біології — «одні ген — один поліпептидний ланцюг», запропоновану Біллом і Етатемом (G. Bidd і E. Tatum) у 1943 р. і загальноприйняттю на той час.

Після того як було розроблено молекулярно-біологічні методи, що дають змогу підрахувати кількість генів і визначити локалізацію їх у клітині, питання про механізми утворення різноманітності антитіл було вирішено остаточно. Так, вказівки дані отримано із застосуванням нових методів генної інженерії, зокрема клонування генів важких і легких ланцюгів імунoglobulin за допомогою плазмід або фатів у бактеріях. Це дало змогу отримати гени в кількості, достатній для проведення аналізу нуклеотидної послідовності та для гібридизаційних досліджень. Застосування цих методів дало можливість виявити молекулярні механізми організації генів імунoglobulin і дослідити їх зміни під час дозрівання В-лімфоцитів.

Нині вважають загальноприйнятним, що синтез імунoglobulin кодує певні генетичні сегменти, які об'єднуються разом ще в геномі під час розвитку лімфоцита й утворюють функціональний ген. Процес переробки генів у сегменти у геномній ДНК називають *реаранжуванням* (від англ. *rearrangement*) — реконструкція генів імунoglobulin. Як з'ясувалося, північний процес реаранжування генних сегментів характерний не лише для утворення функціональних генів, що кодує антитіла, а й для генів Т-клітинного рецептора.

#### 8.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНІВ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ І АНТИГЕНСПЕЦИФІЧНИХ РЕЦЕПТОРІВ

Під час вивчення будови та функцій генів імунoglobulin було застосовано методи молекулярної біології та генетичної інженерії. Це дало змогу встановити, що ланцюги імунoglobulin кодується генними сегментами, згрупованими в кластери. У процесі дозрівання В-лімфоцитів з певних сегментів формуються спільні ген, які експресуються в клітині. Невдачу цієї теорії під час реалізації програми «Сном людини» в 2001 р. у людини виявлено не більш як 50 тис. функціональних генів загалом.

Отримання мРНК важких і легких ланцюгів імунoglobulin. Методи виділення мРНК ґрунтуються на фракціонуванні полірибосомних (полісомних) фракцій з ланцюгів клітинним улі-транскриптування. Далі ланцюги мРНК можна очистити за допомогою афінного сорбенту олігодезокситимидино (оліго-дТ-целозози), який зв'язує мРНК завдяки наявності олігоаденоїдної послідовності в 3'-кінці мРНК.

Наступним етапом є проведення *in vitro* експресії виділеної мРНК у безклітинному трансляційному середовищі, яке містить усі необхідні для синтезу білка амінокислоти, тРНК, рибосоми, АТФ, ГТФ

тощо. Для ідентифікації мРНК, що кодує певні ланцюги імунoglobulin, С. Тонегава вперше запропонував використовувати антиміоглобулінові антісироватки, які зв'язують комплекс полірибосом з частково синтезованими ланцюгами імунoglobulin.

Отримання cДНК генів антитіл. За допомогою шоротної транскриптації ретровірусів на матриці мРНК можна отримати копії ДНК (cДНК). Дакриптин дає змогу отримати ланцюгову cДНК за допомогою РНКазі Н, яка відщеплює рибонуклеотиди, та ДНК-полімерази *T. E. coli*, що добувають комплементарний ланцюг ДНК на одноланцюговій ДНК-матриці.

Клонування ДНК виділених генів. Отримані cДНК можна клонувати, тобто збільшити її кількість у сотні разів, за допомогою відповідного вектора. Вектор — це молекула ДНК плазми або вірусу, в яку можна вбудувати потрібний ген для його перенесення в інші клітини, наприклад *E. coli*. Цим способом було отримано гени всіх класів і підкласів імунoglobulin мишей та людини, тобто утворено *бібліотеки* цих генів.

У 1963 р. Арбер виявив, що *рестриктивний* *enzym* суть якість полягає в тому, що продуктивність фага знижується в разі інфування ним іншого типу бактерій. Вивчення цього явища зумовило відкриття у бактерій ферментів *рестриктаз*, які розрізають чужорідну ДНК на фрагменти у певних місцях, що містять відповідну послідовність нуклеотидів. Деякі рестриктази розщеплюють послідовність дволанцюгової ДНК з утворенням так званих «липких кілків» ДНК, які здатні з'єднуватися з аналогічними «липкими кілками» будь-яких генів. Відкриття рестриктаз дало змогу розробити підходи для генно-інженерних маніпуляцій з фрагментами ДНК, їх специфічного відрізання та вбудовування у векторні молекули.

Як правило, копії cДНК певного гена вбудовують у плазмід, що містить селективні гени стійкості до антибіотиків. Тому на середовищі з відповідним антибіотиком відб'ється ріст тільки тих бактерій, що отримали плазмід.

Плазмід виділяють з ланцюгів клітин після вирощування культури з однієї колонії, розрізають їх рестриктазами і вставляють ген-вставку. Таким чином можна отримати достатню кількість генів для аналізу нуклеотидної послідовності.

Молекулярна гібридизація. При нагріванні розчин ДНК до точки плавлення (95 — 96 °C) її ланцюги розділяються й залишаються розділеними в разі швидкого охолодження розчину. За температури на 20 — 30 °C нижчої за точку плавлення відбувається молекулярна гібридизація — створення нових пар комплементарних одинокосеквенцій ДНК з утворенням дволанцюгових молекул. Якщо до середовища додати радіоактивно мічені короткі ДНК- або РНК-зонди, які комплементарні певним ділянкам досліджуваного геному ДНК, то зі зниженням температури можуть утворитися комплекси зона з геномною ДНК. Швидкість гібридизації зона з геномною ДНК залежить від кількості комплементарних зондів, послідовності зондів у геномній ДНК. Результати оцінюють, вимірюючи радіоактивність вільних пептид, відлучаючи їх гібридизації (гель фосфору калцію), який адоорує лише подвійні спірали ДНК.

Саузер-блотинг (*Southern blotting*). Електрофоретичне розділення фрагментів ДНК дає змогу визначити розміри кожного досліджуваного фрагмента. Для ідентифікації тих чи інших генетичних фрагментів, розділених за допомогою електрофорезу, використовують метод Саузер-блотинг. Суть цього методу полягає в тому, що розділені електрофорезом фрагменти ДНК переносять на мембрану і виявляють положення певного гена за допомогою гібридизації з радіоактивно міченим зондом.

Для аналізу методом Саузер-блотингу плазмідну ДНК розрізають рестриктазою і залежно від виду рестриктази отримують певну кількість фрагментів ДНК. Фрагменти ДНК можна розділити в електрофоретичному гелі відповідно до їхніх розмірів у зв'язку з тим, що в гелі дірібніші фрагменти рухаються швидше. Розділені фрагменти ДНК переносять на нитроцелозовий або нейлонову мембрану, при цьому зберігається загальна схема їхнього взаємного розміщення в гелі. Положення певного гена на мембрані визначають за допомогою радіоактивного зонда, комплементарного цьому гену. ДНК зонда, що не зв'язався, відмивають, а зв'язаний з геном визначають радіоавтографією з використанням рентгенівської плівки.

Дослідження С. Тонегави, які показують в основі сучасних уявлень про перорганізацію генів антигенспецифічних рецепторів. Першими, хто навів переконливі свідчення того, що в геномі В-лімфоцитів дійсно відбувається перебудова генів імунoglobulin, були С. Тонегави та Н. Хозумі (S. Tonegawa та N. Hozumi, 1976), які працювали разом в Інституті імунології в Базелі. Вони за допомогою рестрикційного аналізу довели, що в ембріональних клітинах зрілих В-клітин (клітинних мієломах) V- і C-гени розміщені на різних відстанях один від одного. Цього відкриття передували кілька років досліджень матричної мРНК легких ланцюгів імунoglobulin, які С. Тонегави розпочав у 1973 р. Йому вдалося виділити мРНК легких ланцюгів імунoglobulin, провести його експресію в безклітинному середовищі *in vitro*, розчистити за допомогою рестриктаз ДНК на сегменти, що кодує V- і C-частини ланцюга, гібридизувати згідно фрагменти cДНК з геномною ДНК і встановити приблизну кількість копій V-генів у хромосомі.

Метод молекулярної гібридизації був використаний С. Тонегави і співавт. (1974) для визначення кількості V- і C-генів у клітинних мієломах. З ланцюгів клітин мієломи вони осаджували поліомі, з яких отримували мРНК, що кодує λ-ланцюг імунoglobulin. На матриці такої мРНК отримували радіоактивно мічений комплементарний cДНК, яку використовували як зонд для визначення кількості λ-генів у геномній ДНК методом молекулярної гібридизації. В результаті виявилося, що кількість V-генів у гаплотипному наборі зародкових клітин значно менша (приблизно 25), ніж передбачалося за теорією «зародкового різноманітності». Однак відносно високу півноту методу не вдалося зробити точнішими висновки.

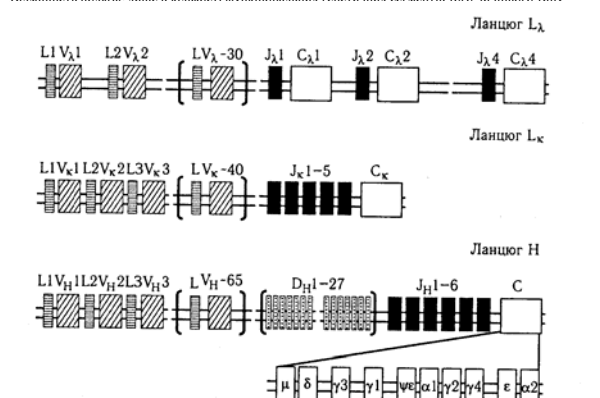
Методом Саузер-блотингу під час гібридизації мічної мРНК λ-ланцюга з розщепленою рестриктазами ДНК ембріональних і зрілих лімфоїдних клітин мишей було встановлено, що в зрілих клітинах V- і C-гени виявлялися в одному рестрикційному фрагменті, а в ембріональних клітинах — в різних. У дослідів використовували клітинні мієломи — пухлинні лінії В-клітин, які краще культивуються *in vitro*. Таким чином було доведено, що в ембріональних клітинах V- і C-гени розміщені на великій відстані (понад 5 тис. пар основ), а в геномі зрілих В-клітин у процесі дозрівання вони об'єднуються в єдиний функціональний ген, однак всі-таки залишаються розділеними приблизно 1250 парами некодуєчих нуклеотидів. Отже, в зонді перебудови генів імунoglobulin під час дозрівання В-клітин відбуваються делеції значної частини ДНК, розміщеної між відповідними генними фрагментами. Такі делеції відбуваються внаслідок гомологічної рекомбінації між полідигромними послідовностями, які фланкують (оточують) кожний генний сегмент.

Клонування генів λ-ланцюгів несподівано виявило, що ділянки ДНК, яка кодує останні 13 амінокислот (послідовність 96—108) варіабельного домену λ-ланцюгів, у зародкових V-генах немає. Цей загублений маленький фрагмент кінцевої послідовності ДНК було знайдено на відстані кілька тисяч пар нуклеотидів від V-гена і на 1300 кілобаз перед C-геном і названо J-геном (від англ. *joining* — сполучний ген). Отже, варіабельний домен легких ланцюгів імунoglobulin формуються з двох генних сегментів — V- і J-генов, які певним чином об'єднуються з C-геном під час дозрівання лімфоцитів. Це відкриття Тонегави і Брек стало істотним доповненням до моделі, запропонованої Дрейером і Беннетом. Аналогічними методами доведено, що формування генів, які кодує V-домен важких ланцюгів, йде з трьома іншими генними сегментами — V, D і J. У 1987 р. С. Тонегави отримав Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини за відкриття «генетичних принципів утворення різноманітності антитіл» (*for the discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity*).

#### 8.3. ОРГАНІЗАЦІЯ ГЕНІВ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ

Із застосуванням методів молекулярної біології та генетичної інженерії було доведено, що важкі й легкі ланцюги імунoglobulin кодується трьома локусами (*кластерами*) генів: двома локусами — κ і λ легких ланцюгів і локусом H важких ланцюгів. Ці локуси розміщені на різних хромосомах, і тому генетичний обмін між ними неможливий. Локуси генів важких ланцюгів утворений з чотирьох груп генетичних сегментів: V, D, J і C. Локуси генів легких ланцюгів побудовані простіше — вони утворені трьома групами генетичних сегментів: V, J і C кожній.

Гени ланцюгів κ і λ у мишей розміщені відповідно на 6-й і 16-й хромосомах, а ланцюга H — на 12-й. У людини гени κ-ланцюгів знаходяться на 22-й, а важких ланцюгів — на 14-й хромосомі (мал. 63). Гени імунoglobulin мишей і людини організовані принципово подібно. Різниця полягає лише в кількості функціональних генетичних сегментів того чи іншого типу.



Мал. 63. Організація генів імунoglobulin людини (на малюнку подано організацію локусів генів легких ланцюгів λ і κ та локусу генів важких ланцюгів)

Організація локусу λ-генів. Локуси генів X-ланцюгів імунoglobulin містять побудований простіше за інші і тому був досліджений першим. У мишей знайдено всього 2 V<sub>λ</sub>- і 4 C<sub>λ</sub>-сегментів. Кожному V<sub>λ</sub>-сегменту передує сегмент D<sub>λ</sub>, який складається з V<sub>λ</sub>-сегменту, що з'єднується з C<sub>λ</sub>- і C<sub>λ</sub>-сегментами генів, а поруч з V<sub>λ</sub>2- C<sub>λ</sub>2- і C<sub>λ</sub>4-сегментами. Перед кожним C<sub>λ</sub> є свій J<sub>λ</sub>-сегмент. У геномі людини локус λ-ланцюгів побудований складніше (табл. 45). У людини є близько 30 V<sub>λ</sub>-генних сегментів, 7 J<sub>λ</sub>- і 7 C<sub>λ</sub>-сегментів, однак серед останніх функціональними є лише чотири пари V<sub>λ</sub>-сегментів і один C<sub>λ</sub>-сегмент. Невдачу цієї теорії під час реалізації програми «Сном людини» в 2001 р. у людини виявлено не більш як 50 тис. функціональних генів загалом. Функциональний ген легкого λ-ланцюга формуються шляхом приславлення певного V- і C-сегмента. До складу первинного транскрипту такого гена (пре-мРНК) входять як кодуючі (екзони), так і некодуючі (інтрони) послідовності нуклеотидів. Функциональний λ-ген, який здатний транскрибуватися, складається з частини невеликого екзона, що кодує лінійну або сигнальну послідовність λ-ланцюга (4 сегмент), інтрона з 93 парами нуклеотидів, що кодують лінійну послідовність, яка складається з екзона, що кодує 95 перших амінокислот NH<sub>2</sub>-кінцевої ділянки λ-ланцюга (V-сегмент), що одного екзона з 39 нуклеотидів, що кодує наступну послідовність 96—108 амінокислот λ-ланцюга (J-сегмент), інтрона з 1250 пар нуклеотидів, який відокремлює V<sub>λ</sub>-фрагмент

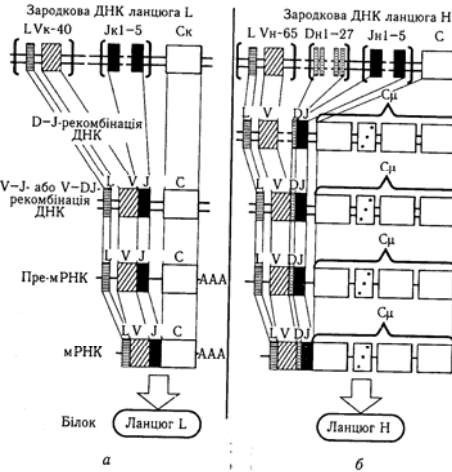


від генного сегмента С, та власне ексона, що кодує константну ділянку (С-сегмент). Під час сплайсингу пре-мРНК інтрони вирізаються.

Таблиця 45. Кількість генних сегментів у різних генетичних локусах, що кодують легкі та важкі ланцюги імуноглобулінів людини (в дужках наведено кількість функціональних генних сегментів у локусі)

Локус	Хромо-сома	Сегмент	V	D	J	C
λ	22	30	—	7 (4)	7 (4)	
κ	2	76 (35–40)	—	5 (4)	1	
Н	14	87 (55–65)	27–30	6	11(10)	

ланцюга (CDR3-петлі). J-сегменти розміщені разом, але розділені інтронами по 300 пар нуклеотидів і знаходяться на відстані 4,5 тис. пар нуклеотидів від V-сегментів генів та 2,5 тис. пар нуклеотидів від C-сегмента. V-сегмент кодує послідовність з перших 95 амінокислот NH-кінцевої ділянки легкого κ-ланцюга. Наступні 96–108 амінокислоти кодуються J-сегментом. C-сегмент, що кодує константний домен κ-ланцюга (амінокислотну послідовність 109–213), відокремлений від J-сегмента інтроном у 2,5 тис. пар нуклеотидів. У людини знайдено приблизно 76–80 V-генних сегментів, багато з яких (понад 30) є псевдогенами, оскільки мають у своїй структурі стоп-кодиони або не мають необхідних промоторів. Кількість J-сегментів у гені людини, як і в гені миші, дорівнює 5, функціональними з яких є лише 4, а C-генний сегмент представляє тільки однією копією (див. табл. 45). Гени легких ланцюгів імуноглобулінів перебувають в певній послідовності. Спочатку об'єднуються відповідні сегменти VJ, а потім транскрибується сумарний ген I-інтрон-VJ-інтрон-C. Далі іде формування зрілого мРНК, яка складається з ланцюга L-VJ-сегменту біля від нього відщеплюється N-кінцева лінійна послідовність, яка утримуєва ційно синтезований блок заповнений у мембрані енолаптаболом пептидилу (мал. 64).



Мал. 64. Схема утворення легких (а) та важких (б) ланцюгів імуноглобулінів із зародкової ДНК реаранжуванням генів

**Організація локусу генів важких ланцюгів імуноглобулінів.** Різноманітність функціональна специфіка H-ланцюгів та їхня значна довжина зумовили складну організацію їхніх генів. Подібно до локусів λ-і κ-генів, локус H-генів побудований з великої кількості генних сегментів. «Зрілий» ген, що утворюється після об'єднання потрібних генетичних сегментів, також складається з екзонів та інтронів.

У миші і людини близько півтисячі V<sub>H</sub>-генних сегментів, але функціональними з них є не більш як 100. Інші V<sub>H</sub>-сегменти називають псевдогенами. Вони ніколи не експресуються, але, можливо, можуть бути джерелом додаткової генетичної різноманітності завдяки процесам *генної конверсії*. Існування генної конверсії у людини й миші не доведено, однак у кролів та деяких видів птахів вона є головним джерелом різноманітності імуноглобулінових рецепторів.

Різні класи та підкласи антитіл різняться за будовою константної частини важкого ланцюга, яка кодується певними C<sub>H</sub>-генними сегментами. Специфіка організації C<sub>H</sub>-генних сегментів полягає в тому, що при диференціації антифолікулярної клітини можливе послідовне переключення синтезу різних класів антитіл (наприклад, з C<sub>H</sub>-сегмента генів на C<sub>μ</sub>-і C<sub>γ</sub>-сегменти генів), а також переключення з мембранних форм імуноглобулінів на секреторні. Усі C<sub>H</sub>-сегменти генів в ембріональних клітинах розміщені окремою групою на відстані кількох тисяч пар основ від V<sub>H</sub>-сегментів генів. Ділянки ДНК між окремими C<sub>H</sub>-сегментами генів мають довжину в кілька десятків тисяч пар основ.

Кожний C<sub>H</sub>-генний сегмент, у свою чергу, побудований з екзонів та інтронів. Кількість екзонів відповідає кількості константних доменів певного важкого ланцюга. Наприклад, у C<sub>μ</sub>-сегменті містяться чотири екзони: по одному для C<sub>H1</sub>-, C<sub>H2</sub>-та C<sub>H3</sub>-доменів і один для шарнірної ділянки між C<sub>H1</sub>- і C<sub>H2</sub>-доменами. Кожний з екзонів, крім екзона, що кодує імуноглобулінову частину ланцюга, складається приблизно з 320 пар основ, а інтрони C<sub>H</sub>-генів містять 100–300 пар нуклеотидів.

Група ембріональних V<sub>H</sub>-генних сегментів розміщена на відстані 12–16 тис. пар нуклеотидів від C<sub>H</sub>-сегментів. Кожний V<sub>H</sub>-сегмент, як правило, кодує від 1 до 99 амінокислотних залишків важкого ланцюга. Решта кодується сегментом D (від англ. *diversity* – різноманітність), який складається з кількох пар нуклеотидів, що кодують послідовність приблизно в межах 100–107 варіабельного домену важкого ланцюга, і сегментом J, який кодує послідовність 108–123 цього самого домену. Сумарно D-і J-сегменти кодують послідовність третьої гіперваріабельної петлі важкого ланцюга (CDR3-регіон). Як і в локусі генів κ-ланцюгів, у локусі генів H-ланцюгів містяться пари гомологічних J-сегментів, з яких функціонують лише чотири (у людини функціональні шість J-сегментів). У генів H-ланцюгів близько 30 D-сегментів (функціональними є не більш як 15). У геномний D-ланцюг кластери D-і J-сегментів розміщені між кластерами V<sub>H</sub> і C<sub>H</sub>-сегментів генів. Отже, у геномний функціональний ген, який кодує варіабельний домен важкого ланцюга імуноглобулінів, беруть участь три генних сегменти: V<sub>H</sub>, D та J.

Встановлено послідовність розміщення C<sub>H</sub>-генних сегментів у геномі миші (5'-C<sub>H</sub>-C<sub>δ</sub>-C<sub>γ</sub>3-C<sub>γ</sub>1-C<sub>γ</sub>2b-C<sub>γ</sub>2a-C<sub>ε</sub>-C<sub>α</sub>3') та в геномі людини (5'-C<sub>H</sub>-C<sub>δ</sub>-C<sub>γ</sub>3-C<sub>γ</sub>1-ψC<sub>ε</sub>-C<sub>α</sub>1-C<sub>γ</sub>2-C<sub>γ</sub>4-C<sub>ε</sub>-C<sub>α</sub>2-3'). Отже, в геномі людини містяться на два C<sub>H</sub>-генних сегменти більше, ніж у геномі миші, причому генний сегмент ψC<sub>ε</sub>, ймовірно, є псевдогеном. Перед кожним генним сегментом, який кодує синтез константної частини важкого ланцюга імуноглобулінів, містяться характерні послідовності, так звані S-райони (від англ. *switch* – переключення), що забезпечують процес переключення синтезу різних класів антитіл.

Загалом зрілий функціональний ген H-ланцюгів складається з 7–8 екзонів і 5–6 інтронів. При утворенні R<sub>H</sub>-копії цього гену інтрони транскрибуються разом з кодуючими послідовностями генів. Вони вирізаються під час дозрівання РНК у процесі сплайсингу (див. мал. 64, б).

**Переключення генів важких ланцюгів.** Важливі дані про механізми регулювання синтезу антитіл було отримано в результаті аналізу закономірностей укладання алосонних маркерів антитіл. Наявність алосонних маркерів на H-і L-ланцюгах дає змогу встановити, що однакова варіабельна ділянка може бути асоційована з константними ділянками різних класів, наприклад C<sub>μ</sub>, C<sub>γ</sub>, C<sub>α</sub> і C<sub>ε</sub>. Отже, один і той самий сформований V<sub>H</sub>-ген може об'єднуватися з різними C<sub>H</sub>-генними сегментами. V<sub>H</sub> і C<sub>H</sub>-генні сегменти розміщені на одній хромосомі, в результаті чого в середині локусу H-гену виникають певні перебудови і формуються один функціональний ген, який кодує важкий ланцюг імуноглобулінів певного класу чи підкласу. В ембріональних клітинах J-сегменти містяться лише перед C<sub>H</sub>-генним сегментом. Тому внаслідок рекомбінації та об'єднання V<sub>H</sub>-, D<sub>H</sub>-і J<sub>H</sub>-генних сегментів з C<sub>H</sub>-сегментом V-клітини спочатку експресують лише важкий ланцюг і-типу і синтезують тільки IgM. Переключення синтезу з імуноглобулінового класу M на якийсь інший імуноглобуліновий клас здійснюється після перенесення V-D-J сегмента від C<sub>H</sub>-генного на V<sub>H</sub> C<sub>H</sub>-генний сегмент внаслідок наступних рекомбінацій між послідовностями, які передують іншим ембріональним C<sub>H</sub>-сегментам. Ділянки, за допомогою яких відбувається таке переключення (S-райони), позначають за відповідними сегментами, що кодують конкретні фрагменти важких ланцюгів антитіл, наприклад S<sub>μ</sub>, S<sub>γ</sub>, S<sub>α</sub>, S<sub>ε</sub>. Структура кожного з цих районів різна. Більше того, молекулярні механізми переключення класів імуноглобулінів здебільшого залишаються ще не з'ясованими. Вважають, що попередньо об'єднані V<sub>H</sub>-D<sub>H</sub>-J<sub>H</sub>-сегменти спочатку сполучаються з послідовністю S<sub>μ</sub>-C<sub>H</sub>, а потім відбувається рекомбінація ділянки всередині S<sub>μ</sub> і з прилеглою ділянкою іншого C<sub>H</sub>-гена, в результаті V<sub>H</sub>-D<sub>H</sub>-J<sub>H</sub>-сегмент з більшою частиною S-сегмента переміщується ближче до наступного C<sub>H</sub>-сегмента, після чого експресується наступний об'єднаний ген.

**Переключення синтезу IgM на IgD.** Комплекс, що складається з об'єднаних генних сегментів VDJ, може експресуватися з будь-яким із десяти C-сегментів, однак спочатку перебудований комплекс VDJ розміщується поблизу C<sub>μ</sub>-і C<sub>δ</sub>-генних сегментів, чим і зумовлено те, що на поверхні найвищих B-лімфоцитів експресуються IgM та IgD. Під час транскрипції утворюється первинна РНК, яка відповедає VDJC<sub>μ</sub>б-гену, що включає екзони, здатні кодувати константну частину як M-, так і D-важкого ланцюга. У процесі сплайсингу під час формування зрілого мРНК вирізаються ділянки генів, що кодують константну частину обох κ- або λ-ланцюгів. Цей процес називають *альтернативним сплайсингом*. Альтернативний сплайсинг зумовлює одночасну експресію мембранних молекул IgM та IgD однією клітиною.

Після експресії IgM та IgD B-клітини можуть переклучитися на синтез інших класів імуноглобулінів залежно від типу C<sub>H</sub>-сегменту, з якого D<sub>H</sub>-фрагмент. Переклучення на κ-ланцюг здійснюється антигеном іного класу зумовлюється транслокацією фрагмента VDJ з положення 5' шодо генного сегмента C<sub>H</sub> в аналогічне положення щодо іншого генного сегмента константної частини важкого ланцюга. Переклучення синтезу імуноглобулінів з IgM (IgD) на інші класи незворотне, оскільки клітина втрачає частину генів, що відповідає C<sub>H</sub>-генним сегментам, які не експресувалися раніше.

**Переклучення з мембранної на секреторну форму імуноглобулінів.** Певні генетичні механізми контролюють переклучення синтезу мембранних і-імуноглобулінів (тих, що є рецепторами B-

клітин) на s-імуноглобуліни (секреторні). Синтез різних форм імуноглобулінів кодується відповідними варіантами мРНК-транскрипту генів H-ланцюгів певного класу чи підкласу антитіл. Для створення мРНК-мембранних і тих, що секретуються, імуноглобулінів використовуються механізми альтернативного сплайсингу (аналогічно до переклучення синтезу IgM та IgD). Цей процес був детально описаний для переклучення синтезу різних форм IgM. Суть процесу полягає в тому, що при транскрипції C<sub>H</sub>-гена і 187 нуклеотидів, які прилягають до нього, утворюється мРНК для мембраноз'являючих важких ланцюгів. Разом з тим при транскрипції C<sub>H</sub>-гена і додаткових кількох сотень нуклеотидів, що прилягають до нього, після перебудови генів в результаті вирізання домі C-кінцевих інтронів створюється мРНК для секреторних ланцюгів. Цим способом у клітині можуть синтезуватися дві різні молекули важких μ-ланцюгів. Як правило, найви B-клітини синтезують лише мембранні форми антитіл, які виконують функцію їхніх антигенспецифічних рецепторів. Вони відзиваються тим, що на COOH-кінці мембранні імуноглобуліни містять 41 залишок гідрофобних кінцевих амінокислот в секреторній 20 залишків гідрофобних амінокислот. Механізм альтернативного сплайсингу використовується також для переклучення експресії мембранних імуноглобулінових рецепторів на синтез відповідних антитіл будь-якого класу (крім IgD, які можуть бути лише мембранними). Після антигенної стимуляції B-клітини перетворюються на плазматичні клітини і продукують лише секреторні форми імуноглобулінів. Таким чином, при диференціації B-клітин у плазматичні відбуваються певні зміни в механізмах, що контролюють сплайсинг первинного мРНК-транскрипту.

Перегрупування генів різних ланцюгів імуноглобулінів має ісгархчий і впорядкований характер. Наприклад, у пре-B-клітинах процес рекомбінації відбувається спочатку в межах локусу H-генів, а потім у межах локусів κ- та λ-генів. Такий порядок свідчить про наявність у межах різних хромосом сильної координаційної системи сигналів.

#### 8.4. МЕХАНІЗМИ УТВОРЕННЯ РІЗНОМАНІТНОСТІ АНТИТІЛ І В-КЛІТИНИХ РЕЦЕПТОРІВ

Під час диференціації B-клітин відбувається реаранжування генів імуноглобулінів. Для синтезу молекули імуноглобуліну формуються функціональні форми кожного ланцюга після транслокації певного генного сегмента V до відповідного C-сегмента. Цей процес здійснюється внаслідок перенесення і приєднання V- або V<sub>H</sub>-сегментів до J-сегментів, а V<sub>H</sub>-сегментів — до попереднього D-сегмента. Діагональ Y-типу Y-ланцюгів, який утворюється внаслідок рекомбінації, призводить до створення функціональних генів, що кодують варіабельні доменні відповідно легких і важких ланцюгів імуноглобулінів. При цьому місце з'єднання різних генних сегментів кодує третю гіперваріабельну V-домену кожного ланцюга імуноглобулінів. Вважають, що будь-який V-сегмент може рекомбінуватися з будь-яким J-сегментом, V-сегмент з будь-яким D-сегментом, а будь-який V<sub>H</sub>-сегмент — з будь-яким попередньо об'єднаним D<sub>H</sub>-сегментом (див. мал. 64).

У процесі розвитку B-клітин спочатку перебудовуються генні важкого ланцюга імуноглобулінів. У разі непродуктивності перебудови генів на одній хромосомі включається перебудова генів на іншій. Певно, що перший етап перебудови, а саме D-J-рекомбінація, відбувається паралельно в обох хромосомах. Далі цей процес в одній хромосомі зупиняється, очікуючи свого часу. В нормі клітина має експресувати лише один тип функціонально перебудованих генів важкого і легкого ланцюгів. Це явище називають *алельним виключенням* генів імуноглобулінів. Біологічний сенс алельного виключення зводиться до того, щоб кожна лінійна клітина несла рецептори лише однієї специфічності. Природа алельного виключення до цього часу залишається невідомою. Нині вважають, що, можливо, алельне виключення генів імуноглобулінів можна пояснити механічними перешкодами для одночасної Деконденсації хроматину двох гомологічних хромосом, яке є необхідною умовою перебудови реаранжування (в нормі відбувається перебудова генів лише однієї з пари гомологічних хромосом).

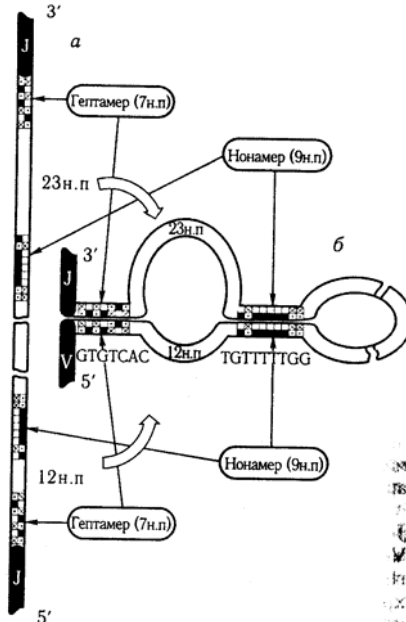
Після впадої перебудови генів важкого ланцюга починається перебудова генів легкого κ-ланцюга на одній із батьківських хромосом. Аналогічно, якщо така рекомбінація виявляється неважливою, відбувається рекомбінація генів κ-ланцюга в іншій гомологічній хромосомі. Останніми до рекомбінації заступаються генні λ-ланцюга. Це відбувається лише в разі, якщо не відбулося успішної рекомбінації генів κ-ланцюга. Якщо будь-яка рекомбінація не формує функціональний ген важкого чи легкого ланцюгів з правильними рамками зчитування, то клітина гине шляхом апоптозу.

Молекулярні механізми з'єднання V- і J-сегментів генів легких ланцюгів або V-, D-, J-генних сегментів важких ланцюгів можуть бути зумовлені внутрішньохромосомними діями. Процес об'єднання генних сегментів забезпечується наявністю на краях кожного сегмента необхідних специфічних послідовностей нуклеотидів, що призводять до їх рекомбінації.

**Молекулярні механізми перебудови генів антитіл та BкР.** І. Кебат (E. Kabat, 1980) висловив гіпотезу, згідно з якою реорганізація генів імуноглобулінів зумовлена певними міні-послідовностями, які розміщені по краях сегментів, що рекомбінуються. Експериментальні дані свідчать про те, що реорганізація генів здійснюється переважно за рахунок консервативних малих поліпідних повторів, представлених двома невеликими блоками нуклеотидів з 7 та 9 пар основ (гептамер і нонамер), які розміщені на 3'-кінці V-сегментів і 1-ї та 2-ї та 3-ї та 4-ї пар основ розділені ділянками сталого довшини, які називають *спейсерами*, що складаються з 11–12 і 22–24 пар нуклеотидів. Така рекомбінація може відбуватися за правилом, яке дістало назву «правило 11/23», тобто в рекомбінацію вступають лише такі гептамер і нонамер, які розділені спейсерами RAG-активності. Рекомбінацію викликають ферменти рекомбінації RAG1 і RAG2, які є продуктами генів *rag1* і *rag2* (від англ. *recombination activity genes*), що активуються лише при дозріванні лімфоцитів (як T-, так і B-клітин). Фактично V-, D- і J-генні сегменти нагадують транспозони, оскільки можуть переміщуватися в межах геномної ДНК під дією RAG-рекомбінації. Сегменти генів, що вступають у рекомбінацію, *на своїх кінцях* містять спейсери різної довжини. Так, ембріональні V-гени на 3'-кінцях містять блок з спейсерами з 11–12 пар нуклеотидів, а на 5'-кінцях J-генів знаходяться спейсери з 22–24 пар нуклеотидів (мал. 65). Флакувальні послідовності, що оточують V-, D- і J-генні сегменти, називають RSS-послідовностями (від англ. *recombination signal sequences*).

5'СACAGTG3'-(спейсер з 11–12 пар нуклеотидів)-5'ACAAAC3';  
5'GGTTTTTGT3'-(спейсер з 22–24 пар нуклеотидів)-5'CACTGTG3'.

У V-сегментах генів λ-ланцюгів на 3'-кінцях містяться спейсери з 22–24, а на 5'-кінцях J-сегментів — спейсери з 11–12 пар нуклеотидів.



Мал. 65. Механізм VJ-рекомбінації генів імуноглобулінів за участю сигнальних RSS-послідовностей (гептамера і нонамера), які розпізнаються білками RAG:

a – вихідна ДНК; б – ДНК, згорнута в процесі сплайсингу в «шпильку» за комплементарної взаємодії між гомологічними RSS-послідовностями (між двома гептамерами та між двома нонамерами); п. п. – нуклеотидна пара

району кожного ланцюга. Механізм об'єднання генних сегментів у локусах генів легких і важких ланцюгів аналогічний.

У процесі дозрівання лімфоцитів ДНК цих соматичних клітин реорганізується, після чого V-сегменти генів об'єднуються з J- і D-сегментами, а між ними й C-сегментами залишається великий інтрон. Транскрибується єдиний V-J-C-ген, а «пептирида» ділянка РНК між V-J і C-сегментами виривається й виділяється під час сплайсингу пре-mРНК. Сплайсинг здійснюється на рівні пре-mРНК, а вий V-J-C-гени сегменти з'єднуються безпосередньо. Після синтезу білка виділяється його N-кінець ланцюга дослідження, а з продуктом L-генного сегмента.

Антигенеза залежна перебудова генів імунoglobulinів відбувається під час розвитку B-клітин у первинних лімфатичних органах (костомозу, а антигенеза — у вторинних. Антигенеза залежна перебудова генів імунoglobulinів відбувається під час розвитку B-клітин у первинних лімфатичних органах (костомозу, а антигенеза — у вторинних. Антигенеза залежна перебудова генів імунoglobulinів відбувається під час розвитку B-клітин у первинних лімфатичних органах (костомозу, а антигенеза — у вторинних.

Соматичні гіпермутації в генах імунoglobulinів. Нині вважають, що створення різноманітності антитіл забезпечується не тільки значною кількістю різних генних сегментів V, D, J та їхньою комбінаторикою, а й може бути результатом точкових соматичних мутацій та «помилки» під час V-D-J-рекомбінації.

У 70—80-х роках ХХ ст. у багатьох лабораторіях світу було проведено порівняння первинної структури генів зрілих B-лімфоцитів, які кодують імунoglobulinи, з відповідними генетичними сегментами, що містяться в геномі ембріональних клітин. Доведено, що поряд з послідовностями, що знаходяться в геномі ембріональних клітин, у генах зрілих B-лімфоцитів є також послідовності, зумовлені соматичними мутаціями V-сегментів і помилками, які виникають під час рекомбінації V-D-J-генів сегментів.

Роль соматичних мутацій у генах імунoglobulinів вперше показали М.Вайгерт і співавт. (1970) при порівнянні амінокислотних послідовностей легких  $\alpha$ -ланцюгів, що продукуються мієломатними клітинами однієї хвороби. У 12 з 18 досліджуваних мієломатних клітин  $\alpha$ -ланцюгів були ідентичними, а у 6 — було виявлено заміни однієї, двох і чотирьох амінокислот у гіперваріабельних ділянках. Пізніше Брек і Бернард (1977) показали, що в ембріональному геномі миші шість інверсних ділянок насправді є лише однією V-ген- $\alpha$ -ланцюгів. Виявляється, що такі ланцюги, які М.Вайгерт виявив у 12 мишевих клітинах, також чинилися однією, що інші 6 варіантів мишевих клітин були результатом наслідків соматичних мутацій. Соматичні мутації практично не відбуваються в ділянках, що кодують сталі ділянки імунoglobulinів ланцюга, а стосуються зазвичай гіперваріабельних ділянок.

Соматичні мутації виявлено не тільки в генах, що кодують V<sub>H</sub>-домени мієломатних білків, а й у генах гірдоматних білків, наприклад тих, що кодують антитіла проти субстанцій клітинних стінок багатьох бактерій — фосфорилхоліну. Мутації виникають як в екзонах, так і в інтронах, однак частіше відбуваються в першій і другій гіперваріабельних ділянках (CDR1 і CDR2). Отже, можна припустити, що в геномі має бути спеціальний механізм, який забезпечує гіпермутабельність CDR-ділянок. Певні експериментальні дані свідчать про те, що процес гіпермутації генів відбувається у кореляційній залежності від переключення синтезу важких ланцюгів з  $\mu$ -ланцюга на інші класи імунoglobulinів. У зрілих наївних B-клітинах, у яких не активуються гени RAG1 і RAG2, процес переключення класів імунoglobulinів, а також дозрівання афінності імунoglobulinових рецепторів B-клітин не відбувається. Процес зумовлює гіпермутацію також заважає від ферменту «індукованої активацією дезамінази цитидину» (AICD, від англ. *activation-induced cytidine deaminase*). Вважають, що цей фермент вносить зміни в певні ділянки ДНК, які потім репаруються з помилками. Це і призводить до підвищення мінливості певних ділянок ДНК, що кодують варіабельні домени імунoglobulinів.

Нині з'являються дані, що, ймовірно, процес гіпермутації відбувається складніше: дезаміназа цитидину модифікує певну РНК, яка набуває після цього ендонуклеазної каталітичної активності і розрізає геном ДНК в кількох місцях. Під час репарації розривів відбувається внесення певних змін у структуру ДНК. Що саме зумовлює специфічність, що сприяє гіпермутації, поки невідомо, остаточно ще не з'ясовано, однак вважають, що біла точок, в яких відбуваються мутації, є певні сигнальні послідовності нуклеотидів у геномній ДНК. Нещодавно було з'ясовано, що найбільш «уразливим» для гіпермутації є послідовності нуклеотидів певного зразка: A(G)-G-C(T)-A(T).

«Помилка» під час рекомбінації. Під час рекомбінації різноманітність активних центрів антитіл істотно збільшується внаслідок «помилки» при об'єднанні V-генів з відповідними D- і J-сегментами. Оскільки місця з'єднання V-D-, D-J- і V-J-сегментів точно не детерміновані, вони можуть з'єднуватися в частині 5'- і 3'-кінців «сусідніх» генетичних сегментів. Крім того, під час об'єднання V-сегментів з відповідними D- і J-сегментами можуть виникати вставки додаткових нуклеотидів між сегментами, що об'єднуються, а також втрата нуклеотидів через активність певних екзонуклеаз. Якщо при цьому не порушується «рамка зчитування» для константної частини ланцюга, то виникає додаткова варіабельність у третій гіперваріабельній ділянці V-домени. При цьому D-сегменти в сформованому гені важкого ланцюга імунoglobulinів потенційно здатні зчитуватися в усіх трьох можливих рамках зчитування, що також підвищує варіабельність CDR3-регіону.

Усі продукти генів важких і легких ланцюгів імунoglobulinів мають імунoglobulinовий тип укладання V-домени. Каркаси послідовностей формують антипаралельні  $\beta$ -складчасті структури, між якими утворюються варіабельні петлі. Саме в зоні цих петель і спостерігається найбільша частота амінокислотних замін, зумовлених соматичними мутаціями та помилками під час рекомбінації.

#### 8.5. ОРГАНІЗАЦІЯ І ПЕРЕБУДОВА ГЕНІВ Т-КЛІТИННИХ РЕЦЕПТОРІВ.

Серед клітин імунної системи специфічні до антигену рецептори мають грн B-лімфоцитів та T-лімфоцитів. Як уже зазначалося, рецептори T-клітин розпізнають антигенні пептиди в комплексі з молекулами гістокомуністичних класів I і II. Рецептори T-клітин, очевидно, також можуть бути представлені великою кількістю варіантів, оскільки антигени МНС можуть представляти значну кількість антигенних пептидів. Оскільки T-клітинні мають бути специфічними до конкретного антигенного пептиду та конкретного алелю МНС, сумарна кількість варіантів має бути приблизно такою самою, як і кількість варіантів антитіл. Це було з'ясовано вже в 60-х роках, однак рецептори T-клітин довго не вдавалося ідентифікувати, оскільки вони представляли лише мембраноз'язані форми.

Специфічність T-клітин до певних антигенів спонукала також до пошуку генетичних механізмів, які збільшують різноманітність їхніх рецепторів. Багато дослідників передбачали, що гени, які кодують рецептори T-клітин, побудовані аналогічно генам антитіл. Проте довгий час не вдавалося ідентифікувати поверхневих структур, які б зумовлювали здатність T-клітин розпізнавати антигени. Експериментальні дані свідчать, що рецептори T-клітин уперше вдалося ідентифікувати в клітині Рейнерца. Вони отримали антитіла, які зв'язувалися лише з поверхнею певних T-лімфоцитів, але не B-лімфоцитів чи інших клітин. За допомогою таких антитіл вдалося виділити певний білок з мембрани T-лімфоцитів і встановити, що молекулярна маса цього білка становить близько третини маси імунoglobulinів. Нині встановлено, що рецептор T-клітин утворений двома субодиницями і нагадує Fab-фрагмент антитіла.

У 1984 р. Т. Мак і М. Девіс клонували ген, який перебудовувався лише в T-клітинах, але не у B-клітинах. Такого гена не було в інших соматичних клітинах, що свідчило про те, що він кодує саме ті структури, які є різними в різних клонах T-лімфоцитів. Цікаво, що Т. Мак виділив цей ген з лейкоцитів T-клітин людини, а М. Девіс — з T-клітинної гібридоми. Виявилось, що гени, які були клоновані обома дослідниками, кодують один і той самий білок. Установлено нуклеотидної послідовності цих генів виявило їхню гомологію до генів, що кодують синтез імунoglobulinів. Першим клонуваним геном T-клітин виявився ген, що кодує  $\beta$ -ланцюг ТкР. Потім Х. Сатто і Д. Кранц клонували ген T-клітин, що кодує  $\gamma$ -ланцюг ТкР. Пізніше було ідентифіковано гени, що кодують синтез  $\alpha$ -ланцюгів, які разом з  $\beta$ -ланцюгами утворюють гетеродимерний комплекс —  $\alpha\beta$ -ТкР. Функціональне значення  $\gamma$ -ланцюгів залишалось певний час невідомим, аж доки в межах локусу генів  $\alpha$ -ланцюгів не було ідентифіковано гени, що кодують  $\delta$ -ланцюг T-клітинного рецептора. Виявилось, що  $\gamma$  і  $\delta$ -ланцюги утворюють гетеродимерний комплекс, який є єдиним альтернативним варіантом T-клітинного рецептора і який називають  $\gamma\delta$ -ТкР. T-клітини, що експресують  $\gamma\delta$ -ТкР, представляють окрему популяцію лімфоцитів, функція яких ще остаточно не з'ясовано. Виявилось, що гени T-клітинних рецепторів, як і гени імунoglobulinів, в ембріональному геномі також представлені значною кількістю генних сегментів, які рекомбінують під час розвитку T-клітин. Відповідно гени сегменти V, D і J кодують варіабельні домени T-кР, а C-сегменти — константні домени. До константного домену кожного ланцюга рецептора T-клітин приєднана послідовність гідрофобних амінокислот, які закріплюють його в мембрані T-клітин. Отже, рецептори T-клітин представлені лише в мембраноз'язаній формі і під час дозрівання T-клітин переключення різних C-сегментів не відбувається.

Гени ТкР людини і миші побудовані принципово подібно. Вони складаються з чотирьох локусів, що кодують  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - і  $\delta$ -ланцюги T-клітинного рецептора. В геномі людини локус генів  $\beta$ -ланцюгів ТкР розміщений на 7-й хромосомі,  $\alpha$ -ланцюгів — на 14-й,  $\gamma$ -ланцюгів на 7-й хромосомі і гени  $\delta$ -ланцюгів ТкР розміщені в середині локусу генів  $\alpha$ -ланцюгів, тобто на 14-й хромосомі (див. табл. 46).

У мишей локус генів  $\beta$ -ланцюгів ТкР розміщений на 6-й хромосомі,  $\alpha$ -ланцюгів — на 14-й,  $\gamma$ -ланцюгів — на 13-й хромосомі і гени  $\delta$ -ланцюгів ТкР розміщені в середині локусу генів  $\alpha$ -ланцюгів, тобто на 14-й хромосомі (див. табл. 46).

Локуси генів  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ланцюгів представлені сегментами V, J і C, а отже, подібні за організацією до генів легких ланцюгів імунoglobulinів. При цьому локус  $\gamma$ -ланцюгів містить кілька варіантів C-сегментів, кожному з яких передіє кілька J-сегментів (аналогічно до організації генів  $\alpha$ -ланцюгів імунoglobulinів), а локус  $\alpha$ -ланцюгів містить значну кількість (близько сотні) V-сегментів, кілька J-сегментів і один C-сегмент (нагадує організацію локусу генів  $\beta$ -ланцюгів імунoglobulinів) (мал. 66).

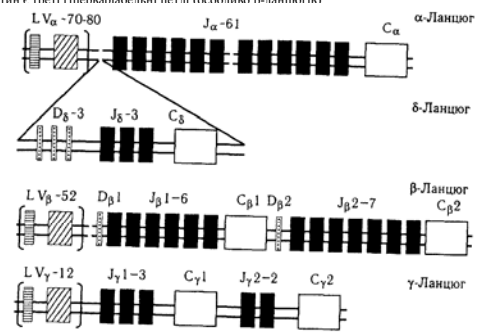
Локуси генів  $\beta$ - і  $\delta$ -ланцюгів складаються з чотирьох кластерів генних сегментів V, D, J і C (подібно до організації локусу H-ланцюгів імунoglobulinів). Тром CDR3-регіони  $\beta$ - і  $\delta$ -ланцюгів містять місце з'єднання трьох генетичних сегментів V, D і J кодує трієт гіперваріабельну петлю в активних центрах ТкР.

Характерно, що локус генів  $\delta$ -ланцюгів розміщений на тій самій хромосомі, що й локус генів  $\alpha$ -ланцюгів, і знаходиться між кластерами V<sub>H</sub> і J<sub>H</sub>-сегментів, тому його було ідентифіковано останнім. Молекулярні механізми перебудови генів ТкР аналогічні механізмам перебудови генів імунoglobulinів (мал. 67). Об'єднання генних сегментів відбувається в результаті соматичної рекомбінації поліпидомних послідовностей RSS пентамерів і нонамерів на кінцях цих сегментів. Як частина геномної ДНК між об'єднаними сегментами виділяється. Цей механізм здійснюється за участю ферментів-рекомбіназ RAG1 і RAG2, тому мутації за цими генами призводять до відсутності у мишей зрілих T- і B-лімфоцитів.

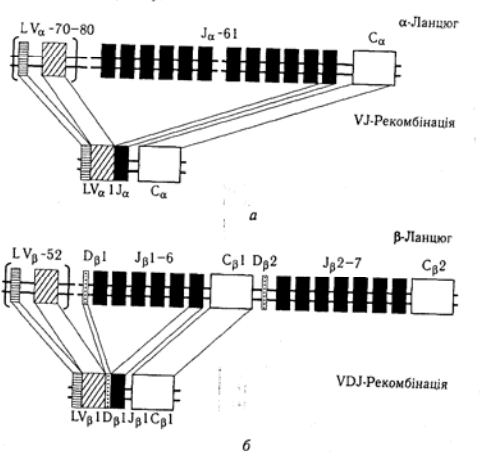
Під час утворення T-клітин, що несуть  $\alpha\beta$ -ТкР, спочатку перебудовуються гени  $\beta$ -ланцюга, а потім  $\alpha$ -ланцюга, а в процесі утворення клітин, що несуть  $\gamma\delta$ -ТкР, — відповідно гени  $\delta$  і  $\gamma$ -ланцюгів. Завдяки тому, що локус генів  $\delta$ -ланцюгів розміщений в середині локусу  $\alpha$ -ланцюгів, жодна T-клітина не може одночасно експресувати  $\alpha\beta$ - і  $\gamma\delta$ -ТкР. Крім того, кожен ланцюг синтежується тільки з однієї пари гомологічних хромосом, тобто при експресії генів ТкР відбувається явище алейного виключення.

Найістотнішою відмінністю організації генів ТкР від імунoglobulinових генів є те, що під час розвитку T-клітин не відбувається соматичний гіпермутагенез у генах ТкР. Отже, найбільший внесок у різноманітність ТкР вносить явища рекомбінації V-, D- і J-сегментів і «помилки», що виникають під час такої рекомбінації, тобто найбільш варіабельними частинами активних центрів T-клітин є тієї гіперваріабельні петлі (особливо  $\beta$ -ланцюга).

висок у різноманітність ТкР вносить явища рекомбінації V-, D- і J-сегментів і «помилки», що виникають під час такої рекомбінації, тобто найбільш варіабельними частинами активних центрів T-клітин є тієї гіперваріабельні петлі (особливо  $\beta$ -ланцюга).



Мал. 66. Організація генів Т-клітинного рецептора людини (на малюнку подано організацію локусів генів ланцюгів  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ , які кодують Т-клітинні рецептори  $\alpha\beta$ - і  $\gamma\delta$ -типу)



Мал. 67. Схема рекомбінації зародкової ДНК ланцюгів  $\alpha$  (a) і  $\beta$  (6) Т-клітинного рецептора людини

У кожній клітині організму міститься кілька сотень V-сегментів генів легких і важких ланцюгів і кілька десятків J- та D-сегментів, між якими можлива рекомбінація. Те саме стосується генів, що кодують рецептори T-клітин. Крім того, в генах імунoglobulinів виникають соматичні мутації.

У людини 65 V<sub>H</sub>, 30 D<sub>H</sub> і 6 J<sub>H</sub>-сегментів генів створюють ймовірність появи 1 700 варіантів послідовностей, які кодують V-домени важких ланцюгів імунoglobulinів (табл. 47). Різноманітність підвищується також унаслідок змінення рамки зчитування при об'єднанні сегментів генів під час V-D-J-рекомбінації генів важких ланцюгів. Додатковим джерелом різноманітності є соматичні точкові мутації в ділянці V-генних сегментів у гіперваріабельних ділянках, де вони відбуваються з високою частотою і становлять від 2 до 4 % порівняно з 0,0001 % у неімунoglobulinових (інших) генах. Цей процес є важливим джерелом різноманітності та підвищення афінності антитіл і рецепторів B-клітин пав'яті

Таблиця 47. Висок різних генетичних механізмів у створення різноманітності спектра антитіл та  $\alpha\beta$ -ТкР людини

Механізм різноманітності	Локус генів імунoglobulinів			Локуси генів $\alpha\beta$ -ТкР	
	H	$\lambda$	$\kappa$	$\alpha$	$\beta$
Різноманітність завдяки з'єднанню V-, D-, J-сегментів (комбінаторна різноманітність)	V* <sup>65</sup> D* <sup>30</sup> J* <sup>6</sup> = 11700	V* <sup>30</sup> J* <sup>4</sup> = 120	V* <sup>40</sup> J* <sup>4</sup> = 160	V* <sup>80</sup> J* <sup>6</sup> = 4880	V* <sup>52</sup> D* <sup>2</sup> J* <sup>3</sup> = 1352
Комбінаторна різноманітність завдяки з'єднанню різних ланцюгів	H* <sup>11700</sup> × K* <sup>120</sup> = 3276000			$\alpha$ * <sup>4880</sup> × $\beta$ * <sup>1352</sup> = 6597760	
Три рамки зчитування D-сегментів	+++	—	—	—	+++
Дефіція та вставка додаткових нуклеотидів у ділянці з'єднання V-, (D-), J-сегментів	+++	+	+	+++	+++
Соматичні гіпермутації	+++	+++	+++	—	—
Ймовірна максимальна різноманітність	-10 <sup>11</sup> —10 <sup>14</sup>			-10 <sup>8</sup> —10 <sup>9</sup>	

Різноманітність підвищується також після приєднання до того самого H-ланцюга різних L-ланцюгів. Оскільки з'єднання варіабельних ділянок V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub> і V<sub>H</sub> з D- і J-генними сегментами відбувається випадково, то теоретично кількість можливих комбінацій з урахуванням соматичних мутацій досягає десятків мільйонів і мільярдів. Кількість можливих варіантів рецепторів T-клітин дещо менша внаслідок відсутності соматичних гіпермутацій у генах ТкР. Крім того, гени антитіл, на відміну від генів рецептора T-клітин, здатні до перебудови у ділянці, що кодує константну частину важких ланцюгів: переключення класів і підкласів антитіл, а також переключення мембранної та секреторної форм імунoglobulinів.

Різноманітність збільшується також у зв'язку з існуванням трьох способів зчитування D-сегмента при змненні рамки зчитування та будовування нуклеотидів з 5'-кінця D- і J-сегментами термінального дезоксирибонуклеотидотрансферазою (TdT). Особливо активна термінальна дезоксирибонуклеотидотрансфераза у пролімфоцитах, де вона сприяє будовуванню додаткових нуклеотидів у ділянці з'єднання V-, (D-), J-сегментів.

Вивчення механізмів створення різноманітності антигенрозпізнавальних структур в інших тварин, грн людей та мишей, показало, що природа може використовувати інші механізми диверсифікації рецепторів. Вважає той факт, що утворення різноманітності рецепторів T-клітин відбувається майже за однаковими законами у різних видів хребетних — від риби до людини. І навпаки, утворення різноманітності антитіл у різних видів тварин може відбуватися трьома різними шляхами: соматичним гіпермутаціям, соматичною рекомбінацією та генною конверсією.

Миші тварини мають усі особливості будови імунної системи, потрібні для створення специфічного імунітету: реранжування рецепторів, соматичне гіпермутація, поліморфізм МНС I і МНС II, тимчасовий розвиток та відбір T-клітин, під час якого відбувається формування МНС-рестрикції імунної відповіді та набуття толерантності до власних антигенів.

Дозрівання афінності рецепторів до антигену під час вторинної імунної відповіді — це процес, характерний передусім для імунної системи вищих хребетних — ссавців й іноді птахів. Це пов'язано насамперед із тим, що в лімфатичних органах холодохоронних хребетних не формуються зародкові центри, в яких іде процес дозрівання афінності рецепторів. Характерно, що у більшості птахів і ссавців не використовується механізм V-D-J-рекомбінації для створення різноманітності антигенспецифічних рецепторів. У них використовуються лише механізми генної конверсії та гіпермутації для внесення змін у послідовності, що кодують варіабельні ділянки рецепторів.

При цьому гени різних ланцюгів імунoglobulinів представлені іноді лише одним набором V-D-J-сегментів. Навіть у кролів, досить поширених лабораторних тварин, головним механізмом утворення різноманітності антитіл є генна конверсія.

Тому можна вважати «нашим випадком», що вивчення процесів рекомбінації генів імунoglobulinів почали саме з мишей, у яких вони відбуваються так само, як і у людини.

**ВИСНОВКИ**

Згідно з гіпотезою Дж. Білла і Е. Татема (1943) «одні ген — один фермент», один ген контролює структуру одного поліпептидного ланцюга. Дослідження механізмів утворення антитіл і рецепторів

Т-клітин, виконані пізніше, показали, що синтезом однієї молекули можуть керувати кілька генів, які об'єднуються в один структурний ген. Розроблені методи дослідження генів імунглобулінів створили нові можливості для вивчення структури та функцій усіх інших генів, а отримані дані стали значним внеском у розвиток загальної біології.

В ембріональній комбінації генів імунглобулінів і Т-клітинних рецепторів захищаються неактивними. Експресія імунглобулінових генів відбувається лише після їхньої перебудови, що зумовлено активацією відповідних промоторів в Р-сегментах перебудованих генів. Реоорганізація генів, що відбувається в процесі диференціювання Т- і В-клітин, буває двох типів. Перший тип перебудови забезпечує утворення V-генів шляхом об'єднання V- та J-сегментів, другий — потребує для створення функціональних V-генів об'єднання трьох генетичних сегментів — V, D і J. З'ясування перебудованих генів варіабельних доменів з С-генами створило той чи інший функціональний ланцюг рецепторів. У перебудову генів імунглобулінів бере участь не один тип перебудови генних сегментів, а саме, активна перебудова С-генів, що кодує різні класи та підкласи імунглобулінів. Перекладення С-генів сегментів ТкР не відбувається, оскільки ТкР завжди перебувають у мембранній формі.

Під час диференціювання В-лімфоцитів певний VDJ-сегмент може бути асоційований з будь-яким іншим С<sub>1</sub>-сегментом, що дає можливість досягти усієї послідовності ДНК між цими сегментами. Імунглобуліни двох класів одночасно не експресуються клітиною, за винятком рецепторних форм IgM та IgD.

Велика кількість різних V-, D- та J-генних сегментів створює умови для виникнення численних варіантів антитіл і ТкР завдяки комбінації між ними. Доведено також, що в дільній з'єднанні V-генних сегментів із J- або D-сегментами спостерігається висока частота нуклеотидних змін саме в тих дільнях, що кодує CDR3-регіони ланцюгів антитіл та ТкР. Клонально-селекційна теорія передає появу значної кількості рецепторів у процесі онтогенезу лімфоцита ще до зустрічі з антигеном. Доведено, що після антигенної стимуляції кількість різних варіантів генів антитіл істотно збільшується, що свідчить про наявність селекції клітин. При цьому набувають характеру соматичного мутагенезу. У Т-клітинах ці процеси не відбуваються, очевидно, для запобігання ризику утворення аутоімуніфікаційних Т-клітин.

#### Концепції запам'ятовування

1. Сформулюйте основні теорії, які висувають для пояснення існування великої кількості різних антигенів специфічних рецепторів.
2. Як у людини організовані гени, що кодує легкі та важкі ланцюги антитіл;  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - та  $\delta$ -ланцюги ТкР?
3. Що розуміють під терміном «реаранжування генів»?
4. Опишіть дослідно-проекти, що відбуваються під час перебудови генів легких і важких ланцюгів імунглобулінів. У яких послідовностях відбувається переключення синтезу антитіл різних класів?
5. Порівняйте організацію генів, що кодує антитіла і ТкР. Чому під час дозрівання Т-клітин не відбувається переключення різних С-сегментів?
6. Які механізми забезпечують різноманітність антитіл у людини? Порівняйте механізми забезпечення різноманітності антигенспецифічних рецепторів у різних класах тварин.
7. Яке значення має той факт, що під час дозрівання рецепторів антитіл відбувається соматичний гіпермутагенез, а для Т-клітин цей процес нехарактерний?

#### РОЗДІЛ 9. ЦИТОКІНИ

**Загальна характеристика.** Цитокини — це численна група різних за місцем утворення, структурою та біологічною активністю білкових молекул, синтез яких індукуються екс- або ендогенними антигенами та які регулюють утворення, розвиток, функціонування і життєвий цикл організму, насамперед клітин імунної системи. Цитокини є основним фактором взаємодії між клітинами імунної системи та між соматичними клітинами і клітинами імунної системи. Відомо їх понад 100. У міру відкриття цитокинів їх називали за ефектом дії на певні клітини (наприклад, В-клітинний ростовий фактор), а тепер назву дають залежно від функціонального ефекту. Так, чимало цитокинів синтезувалися лімфоцитами, назвали лімфокінами, моноцитами, макрофагами — монокінами, нейтрофілами — нейтрофілокінами. Після детального вивчення біологічної активності та визначення первинної структури запропоновано називати їх інтерлейкінами — медаторами міжклітинної взаємодії й надавати їм відповідний номер. Нині відомо понад 100 інтерлейкінів. Однак деякі цитокини зберігли свою первинну назву (інтерферон, фактори некрозу пухлини, колонієстимулювальні фактори, онкоцитини М, фактори росту та ін.). Окрему групу цитокинів складають речовини, які регулюють міграцію лейкоцитів в організмі, їх називають хемокінами. Класифікацію цитокинів досить складно, оскільки вони мають різну структуру, можуть синтезуватися багатьма клітинами різної тканинної диференції, мати плеторичну дію, тобто впливати одночасно на різноманітні клітини, чинити ефекти, які можуть бути навіть протилежними залежно від оточення, взаємодії з іншими факторами, стадії розвитку реакції тощо, а одні і той самий ефект може бути індукований кількома цитокинами. Нерідко спостерігається синергізм дії цитокинів, а також виявляється каскадний характер утворення цитокинів. При цьому новітні цитокини індукують синтез інших цитокинів, які, в свою чергу, стимулюють продукування ранніх цитокинів, що сприяє ампліфікації процесу і залученню до нього більшої кількості клітин.

**Продукти цитокинів.** Цитокини можуть синтезуватися різноманітними клітинами, серед яких виділяють три відносно автономні групи: клітин-продуцентів, клітин-мішеней та клітин-реакторів. Це стромальні клітини кісткового мозку (спленотіцити), фібробласти, що продукують переважно цитокини, які регулюють гемопоєз, ІМ-Г, М-КСФ, інтерлейкіни 1, 6, 7, 8, 11, інтерферон  $\beta$ , трансформувальний фактор росту  $\beta$ . Індукторами цих цитокинів є бактеріальні антигени та контактна взаємодія клітин. Рівень продукування цитокинів стромальними клітинами в нормі невисокий і зумовлений, мабуть, контактом цих клітин з кровотворними клітинами. Цитокіни цих пухлин значно збільшуються при дії продуктів мікробного походження і не тільки в кровотворних органах, а й у місцях агресії або uszkodжень. Після індукції цитокини виробляються дуже швидко, мРНК з'являється впродовж першої години, а пік секреції спостерігається через 3–4 год.

Другою групою клітин-продуцентів є моноцити/макрофаги, які у відповідь на взаємодію з мікроорганізмами та їх продуктами синтезують інтерлейкіни 1, 6, 10, 12, 15, ФНП- $\alpha$ , М-, Г-, М-КСФ, ТФР- $\beta$ , ІФН- $\alpha$ , хемокіни, які беруть участь у регуляції запальних процесів. мРНК виявляється впродовж першої години, а пік синтезу цитокинів спостерігається через 6–14 год.

До третьої групи клітин-продуцентів устій лімфоцити, при цьому основними виробниками цитокинів є CD4-лімфоцити — Тх0, Тх1 і Тх2. Тх0 активно продукують ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-17, ІЛ-22, ІЛ-23, ІЛ-24, ІЛ-25, ІЛ-27, ІЛ-28, ІЛ-30, ІЛ-31, ІЛ-32, ІЛ-33, ІЛ-34, ІЛ-35, ІЛ-36, ІЛ-37, ІЛ-38, ІЛ-39, ІЛ-40, ІЛ-41, ІЛ-42, ІЛ-43, ІЛ-44, ІЛ-45, ІЛ-46, ІЛ-47, ІЛ-48, ІЛ-49, ІЛ-50, ІЛ-51, ІЛ-52, ІЛ-53, ІЛ-54, ІЛ-55, ІЛ-56, ІЛ-57, ІЛ-58, ІЛ-59, ІЛ-60, ІЛ-61, ІЛ-62, ІЛ-63, ІЛ-64, ІЛ-65, ІЛ-66, ІЛ-67, ІЛ-68, ІЛ-69, ІЛ-70, ІЛ-71, ІЛ-72, ІЛ-73, ІЛ-74, ІЛ-75, ІЛ-76, ІЛ-77, ІЛ-78, ІЛ-79, ІЛ-80, ІЛ-81, ІЛ-82, ІЛ-83, ІЛ-84, ІЛ-85, ІЛ-86, ІЛ-87, ІЛ-88, ІЛ-89, ІЛ-90, ІЛ-91, ІЛ-92, ІЛ-93, ІЛ-94, ІЛ-95, ІЛ-96, ІЛ-97, ІЛ-98, ІЛ-99, ІЛ-100, ІЛ-101, ІЛ-102, ІЛ-103, ІЛ-104, ІЛ-105, ІЛ-106, ІЛ-107, ІЛ-108, ІЛ-109, ІЛ-110, ІЛ-111, ІЛ-112, ІЛ-113, ІЛ-114, ІЛ-115, ІЛ-116, ІЛ-117, ІЛ-118, ІЛ-119, ІЛ-120, ІЛ-121, ІЛ-122, ІЛ-123, ІЛ-124, ІЛ-125, ІЛ-126, ІЛ-127, ІЛ-128, ІЛ-129, ІЛ-130, ІЛ-131, ІЛ-132, ІЛ-133, ІЛ-134, ІЛ-135, ІЛ-136, ІЛ-137, ІЛ-138, ІЛ-139, ІЛ-140, ІЛ-141, ІЛ-142, ІЛ-143, ІЛ-144, ІЛ-145, ІЛ-146, ІЛ-147, ІЛ-148, ІЛ-149, ІЛ-150, ІЛ-151, ІЛ-152, ІЛ-153, ІЛ-154, ІЛ-155, ІЛ-156, ІЛ-157, ІЛ-158, ІЛ-159, ІЛ-160, ІЛ-161, ІЛ-162, ІЛ-163, ІЛ-164, ІЛ-165, ІЛ-166, ІЛ-167, ІЛ-168, ІЛ-169, ІЛ-170, ІЛ-171, ІЛ-172, ІЛ-173, ІЛ-174, ІЛ-175, ІЛ-176, ІЛ-177, ІЛ-178, ІЛ-179, ІЛ-180, ІЛ-181, ІЛ-182, ІЛ-183, ІЛ-184, ІЛ-185, ІЛ-186, ІЛ-187, ІЛ-188, ІЛ-189, ІЛ-190, ІЛ-191, ІЛ-192, ІЛ-193, ІЛ-194, ІЛ-195, ІЛ-196, ІЛ-197, ІЛ-198, ІЛ-199, ІЛ-200, ІЛ-201, ІЛ-202, ІЛ-203, ІЛ-204, ІЛ-205, ІЛ-206, ІЛ-207, ІЛ-208, ІЛ-209, ІЛ-210, ІЛ-211, ІЛ-212, ІЛ-213, ІЛ-214, ІЛ-215, ІЛ-216, ІЛ-217, ІЛ-218, ІЛ-219, ІЛ-220, ІЛ-221, ІЛ-222, ІЛ-223, ІЛ-224, ІЛ-225, ІЛ-226, ІЛ-227, ІЛ-228, ІЛ-229, ІЛ-230, ІЛ-231, ІЛ-232, ІЛ-233, ІЛ-234, ІЛ-235, ІЛ-236, ІЛ-237, ІЛ-238, ІЛ-239, ІЛ-240, ІЛ-241, ІЛ-242, ІЛ-243, ІЛ-244, ІЛ-245, ІЛ-246, ІЛ-247, ІЛ-248, ІЛ-249, ІЛ-250, ІЛ-251, ІЛ-252, ІЛ-253, ІЛ-254, ІЛ-255, ІЛ-256, ІЛ-257, ІЛ-258, ІЛ-259, ІЛ-260, ІЛ-261, ІЛ-262, ІЛ-263, ІЛ-264, ІЛ-265, ІЛ-266, ІЛ-267, ІЛ-268, ІЛ-269, ІЛ-270, ІЛ-271, ІЛ-272, ІЛ-273, ІЛ-274, ІЛ-275, ІЛ-276, ІЛ-277, ІЛ-278, ІЛ-279, ІЛ-280, ІЛ-281, ІЛ-282, ІЛ-283, ІЛ-284, ІЛ-285, ІЛ-286, ІЛ-287, ІЛ-288, ІЛ-289, ІЛ-290, ІЛ-291, ІЛ-292, ІЛ-293, ІЛ-294, ІЛ-295, ІЛ-296, ІЛ-297, ІЛ-298, ІЛ-299, ІЛ-300, ІЛ-301, ІЛ-302, ІЛ-303, ІЛ-304, ІЛ-305, ІЛ-306, ІЛ-307, ІЛ-308, ІЛ-309, ІЛ-310, ІЛ-311, ІЛ-312, ІЛ-313, ІЛ-314, ІЛ-315, ІЛ-316, ІЛ-317, ІЛ-318, ІЛ-319, ІЛ-320, ІЛ-321, ІЛ-322, ІЛ-323, ІЛ-324, ІЛ-325, ІЛ-326, ІЛ-327, ІЛ-328, ІЛ-329, ІЛ-330, ІЛ-331, ІЛ-332, ІЛ-333, ІЛ-334, ІЛ-335, ІЛ-336, ІЛ-337, ІЛ-338, ІЛ-339, ІЛ-340, ІЛ-341, ІЛ-342, ІЛ-343, ІЛ-344, ІЛ-345, ІЛ-346, ІЛ-347, ІЛ-348, ІЛ-349, ІЛ-350, ІЛ-351, ІЛ-352, ІЛ-353, ІЛ-354, ІЛ-355, ІЛ-356, ІЛ-357, ІЛ-358, ІЛ-359, ІЛ-360, ІЛ-361, ІЛ-362, ІЛ-363, ІЛ-364, ІЛ-365, ІЛ-366, ІЛ-367, ІЛ-368, ІЛ-369, ІЛ-370, ІЛ-371, ІЛ-372, ІЛ-373, ІЛ-374, ІЛ-375, ІЛ-376, ІЛ-377, ІЛ-378, ІЛ-379, ІЛ-380, ІЛ-381, ІЛ-382, ІЛ-383, ІЛ-384, ІЛ-385, ІЛ-386, ІЛ-387, ІЛ-388, ІЛ-389, ІЛ-390, ІЛ-391, ІЛ-392, ІЛ-393, ІЛ-394, ІЛ-395, ІЛ-396, ІЛ-397, ІЛ-398, ІЛ-399, ІЛ-400, ІЛ-401, ІЛ-402, ІЛ-403, ІЛ-404, ІЛ-405, ІЛ-406, ІЛ-407, ІЛ-408, ІЛ-409, ІЛ-410, ІЛ-411, ІЛ-412, ІЛ-413, ІЛ-414, ІЛ-415, ІЛ-416, ІЛ-417, ІЛ-418, ІЛ-419, ІЛ-420, ІЛ-421, ІЛ-422, ІЛ-423, ІЛ-424, ІЛ-425, ІЛ-426, ІЛ-427, ІЛ-428, ІЛ-429, ІЛ-430, ІЛ-431, ІЛ-432, ІЛ-433, ІЛ-434, ІЛ-435, ІЛ-436, ІЛ-437, ІЛ-438, ІЛ-439, ІЛ-440, ІЛ-441, ІЛ-442, ІЛ-443, ІЛ-444, ІЛ-445, ІЛ-446, ІЛ-447, ІЛ-448, ІЛ-449, ІЛ-450, ІЛ-451, ІЛ-452, ІЛ-453, ІЛ-454, ІЛ-455, ІЛ-456, ІЛ-457, ІЛ-458, ІЛ-459, ІЛ-460, ІЛ-461, ІЛ-462, ІЛ-463, ІЛ-464, ІЛ-465, ІЛ-466, ІЛ-467, ІЛ-468, ІЛ-469, ІЛ-470, ІЛ-471, ІЛ-472, ІЛ-473, ІЛ-474, ІЛ-475, ІЛ-476, ІЛ-477, ІЛ-478, ІЛ-479, ІЛ-480, ІЛ-481, ІЛ-482, ІЛ-483, ІЛ-484, ІЛ-485, ІЛ-486, ІЛ-487, ІЛ-488, ІЛ-489, ІЛ-490, ІЛ-491, ІЛ-492, ІЛ-493, ІЛ-494, ІЛ-495, ІЛ-496, ІЛ-497, ІЛ-498, ІЛ-499, ІЛ-500, ІЛ-501, ІЛ-502, ІЛ-503, ІЛ-504, ІЛ-505, ІЛ-506, ІЛ-507, ІЛ-508, ІЛ-509, ІЛ-510, ІЛ-511, ІЛ-512, ІЛ-513, ІЛ-514, ІЛ-515, ІЛ-516, ІЛ-517, ІЛ-518, ІЛ-519, ІЛ-520, ІЛ-521, ІЛ-522, ІЛ-523, ІЛ-524, ІЛ-525, ІЛ-526, ІЛ-527, ІЛ-528, ІЛ-529, ІЛ-530, ІЛ-531, ІЛ-532, ІЛ-533, ІЛ-534, ІЛ-535, ІЛ-536, ІЛ-537, ІЛ-538, ІЛ-539, ІЛ-540, ІЛ-541, ІЛ-542, ІЛ-543, ІЛ-544, ІЛ-545, ІЛ-546, ІЛ-547, ІЛ-548, ІЛ-549, ІЛ-550, ІЛ-551, ІЛ-552, ІЛ-553, ІЛ-554, ІЛ-555, ІЛ-556, ІЛ-557, ІЛ-558, ІЛ-559, ІЛ-560, ІЛ-561, ІЛ-562, ІЛ-563, ІЛ-564, ІЛ-565, ІЛ-566, ІЛ-567, ІЛ-568, ІЛ-569, ІЛ-570, ІЛ-571, ІЛ-572, ІЛ-573, ІЛ-574, ІЛ-575, ІЛ-576, ІЛ-577, ІЛ-578, ІЛ-579, ІЛ-580, ІЛ-581, ІЛ-582, ІЛ-583, ІЛ-584, ІЛ-585, ІЛ-586, ІЛ-587, ІЛ-588, ІЛ-589, ІЛ-590, ІЛ-591, ІЛ-592, ІЛ-593, ІЛ-594, ІЛ-595, ІЛ-596, ІЛ-597, ІЛ-598, ІЛ-599, ІЛ-600, ІЛ-601, ІЛ-602, ІЛ-603, ІЛ-604, ІЛ-605, ІЛ-606, ІЛ-607, ІЛ-608, ІЛ-609, ІЛ-610, ІЛ-611, ІЛ-612, ІЛ-613, ІЛ-614, ІЛ-615, ІЛ-616, ІЛ-617, ІЛ-618, ІЛ-619, ІЛ-620, ІЛ-621, ІЛ-622, ІЛ-623, ІЛ-624, ІЛ-625, ІЛ-626, ІЛ-627, ІЛ-628, ІЛ-629, ІЛ-630, ІЛ-631, ІЛ-632, ІЛ-633, ІЛ-634, ІЛ-635, ІЛ-636, ІЛ-637, ІЛ-638, ІЛ-639, ІЛ-640, ІЛ-641, ІЛ-642, ІЛ-643, ІЛ-644, ІЛ-645, ІЛ-646, ІЛ-647, ІЛ-648, ІЛ-649, ІЛ-650, ІЛ-651, ІЛ-652, ІЛ-653, ІЛ-654, ІЛ-655, ІЛ-656, ІЛ-657, ІЛ-658, ІЛ-659, ІЛ-660, ІЛ-661, ІЛ-662, ІЛ-663, ІЛ-664, ІЛ-665, ІЛ-666, ІЛ-667, ІЛ-668, ІЛ-669, ІЛ-670, ІЛ-671, ІЛ-672, ІЛ-673, ІЛ-674, ІЛ-675, ІЛ-676, ІЛ-677, ІЛ-678, ІЛ-679, ІЛ-680, ІЛ-681, ІЛ-682, ІЛ-683, ІЛ-684, ІЛ-685, ІЛ-686, ІЛ-687, ІЛ-688, ІЛ-689, ІЛ-690, ІЛ-691, ІЛ-692, ІЛ-693, ІЛ-694, ІЛ-695, ІЛ-696, ІЛ-697, ІЛ-698, ІЛ-699, ІЛ-700, ІЛ-701, ІЛ-702, ІЛ-703, ІЛ-704, ІЛ-705, ІЛ-706, ІЛ-707, ІЛ-708, ІЛ-709, ІЛ-710, ІЛ-711, ІЛ-712, ІЛ-713, ІЛ-714, ІЛ-715, ІЛ-716, ІЛ-717, ІЛ-718, ІЛ-719, ІЛ-720, ІЛ-721, ІЛ-722, ІЛ-723, ІЛ-724, ІЛ-725, ІЛ-726, ІЛ-727, ІЛ-728, ІЛ-729, ІЛ-730, ІЛ-731, ІЛ-732, ІЛ-733, ІЛ-734, ІЛ-735, ІЛ-736, ІЛ-737, ІЛ-738, ІЛ-739, ІЛ-740, ІЛ-741, ІЛ-742, ІЛ-743, ІЛ-744, ІЛ-745, ІЛ-746, ІЛ-747, ІЛ-748, ІЛ-749, ІЛ-750, ІЛ-751, ІЛ-752, ІЛ-753, ІЛ-754, ІЛ-755, ІЛ-756, ІЛ-757, ІЛ-758, ІЛ-759, ІЛ-760, ІЛ-761, ІЛ-762, ІЛ-763, ІЛ-764, ІЛ-765, ІЛ-766, ІЛ-767, ІЛ-768, ІЛ-769, ІЛ-770, ІЛ-771, ІЛ-772, ІЛ-773, ІЛ-774, ІЛ-775, ІЛ-776, ІЛ-777, ІЛ-778, ІЛ-779, ІЛ-780, ІЛ-781, ІЛ-782, ІЛ-783, ІЛ-784, ІЛ-785, ІЛ-786, ІЛ-787, ІЛ-788, ІЛ-789, ІЛ-790, ІЛ-791, ІЛ-792, ІЛ-793, ІЛ-794, ІЛ-795, ІЛ-796, ІЛ-797, ІЛ-798, ІЛ-799, ІЛ-800, ІЛ-801, ІЛ-802, ІЛ-803, ІЛ-804, ІЛ-805, ІЛ-806, ІЛ-807, ІЛ-808, ІЛ-809, ІЛ-810, ІЛ-811, ІЛ-812, ІЛ-813, ІЛ-814, ІЛ-815, ІЛ-816, ІЛ-817, ІЛ-818, ІЛ-819, ІЛ-820, ІЛ-821, ІЛ-822, ІЛ-823, ІЛ-824, ІЛ-825, ІЛ-826, ІЛ-827, ІЛ-828, ІЛ-829, ІЛ-830, ІЛ-831, ІЛ-832, ІЛ-833, ІЛ-834, ІЛ-835, ІЛ-836, ІЛ-837, ІЛ-838, ІЛ-839, ІЛ-840, ІЛ-841, ІЛ-842, ІЛ-843, ІЛ-844, ІЛ-845, ІЛ-846, ІЛ-847, ІЛ-848, ІЛ-849, ІЛ-850, ІЛ-851, ІЛ-852, ІЛ-853, ІЛ-854, ІЛ-855, ІЛ-856, ІЛ-857, ІЛ-858, ІЛ-859, ІЛ-860, ІЛ-861, ІЛ-862, ІЛ-863, ІЛ-864, ІЛ-865, ІЛ-866, ІЛ-867, ІЛ-868, ІЛ-869, ІЛ-870, ІЛ-871, ІЛ-872, ІЛ-873, ІЛ-874, ІЛ-875, ІЛ-876, ІЛ-877, ІЛ-878, ІЛ-879, ІЛ-880, ІЛ-881, ІЛ-882, ІЛ-883, ІЛ-884, ІЛ-885, ІЛ-886, ІЛ-887, ІЛ-888, ІЛ-889, ІЛ-890, ІЛ-891, ІЛ-892, ІЛ-893, ІЛ-894, ІЛ-895, ІЛ-896, ІЛ-897, ІЛ-898, ІЛ-899, ІЛ-900, ІЛ-901, ІЛ-902, ІЛ-903, ІЛ-904, ІЛ-905, ІЛ-906, ІЛ-907, ІЛ-908, ІЛ-909, ІЛ-910, ІЛ-911, ІЛ-912, ІЛ-913, ІЛ-914, ІЛ-915, ІЛ-916, ІЛ-917, ІЛ-918, ІЛ-919, ІЛ-920, ІЛ-921, ІЛ-922, ІЛ-923, ІЛ-924, ІЛ-925, ІЛ-926, ІЛ-927, ІЛ-928, ІЛ-929, ІЛ-930, ІЛ-931, ІЛ-932, ІЛ-933, ІЛ-934, ІЛ-935, ІЛ-936, ІЛ-937, ІЛ-938, ІЛ-939, ІЛ-940, ІЛ-941, ІЛ-942, ІЛ-943, ІЛ-944, ІЛ-945, ІЛ-946, ІЛ-947, ІЛ-948, ІЛ-949, ІЛ-950, ІЛ-951, ІЛ-952, ІЛ-953, ІЛ-954, ІЛ-955, ІЛ-956, ІЛ-957, ІЛ-958, ІЛ-959, ІЛ-960, ІЛ-961, ІЛ-962, ІЛ-963, ІЛ-964, ІЛ-965, ІЛ-966, ІЛ-967, ІЛ-968, ІЛ-969, ІЛ-970, ІЛ-971, ІЛ-972, ІЛ-973, ІЛ-974, ІЛ-975, ІЛ-976, ІЛ-977, ІЛ-978, ІЛ-979, ІЛ-980, ІЛ-981, ІЛ-982, ІЛ-983, ІЛ-984, ІЛ-985, ІЛ-986, ІЛ-987, ІЛ-988, ІЛ-989, ІЛ-990, ІЛ-991, ІЛ-992, ІЛ-993, ІЛ-994, ІЛ-995, ІЛ-996, ІЛ-997, ІЛ-998, ІЛ-999, ІЛ-1000, ІЛ-1001, ІЛ-1002, ІЛ-1003, ІЛ-1004, ІЛ-1005, ІЛ-1006, ІЛ-1007, ІЛ-1008, ІЛ-1009, ІЛ-1010, ІЛ-1011, ІЛ-1012, ІЛ-1013, ІЛ-1014, ІЛ-1015, ІЛ-1016, ІЛ-1017, ІЛ-1018, ІЛ-1019, ІЛ-1020, ІЛ-1021, ІЛ-1022, ІЛ-1023, ІЛ-1024, ІЛ-1025, ІЛ-1026, ІЛ-1027, ІЛ-1028, ІЛ-1029, ІЛ-1030, ІЛ-1031, ІЛ-1032, ІЛ-1033, ІЛ-1034, ІЛ-1035, ІЛ-1036, ІЛ-1037, ІЛ-1038, ІЛ-1039, ІЛ-1040, ІЛ-1041, ІЛ-1042, ІЛ-1043, ІЛ-1044, ІЛ-1045, ІЛ-1046, ІЛ-1047, ІЛ-1048, ІЛ-1049, ІЛ-1050, ІЛ-1051, ІЛ-1052, ІЛ-1053, ІЛ-1054, ІЛ-1055, ІЛ-1056, ІЛ-1057, ІЛ-1058, ІЛ-1059, ІЛ-1060, ІЛ-1061, ІЛ-1062, ІЛ-1063, ІЛ-1064, ІЛ-1065, ІЛ-1066, ІЛ-1067, ІЛ-1068, ІЛ-1069, ІЛ-1070, ІЛ-1071, ІЛ-1072, ІЛ-1073, ІЛ-1074, ІЛ-1075, ІЛ-1076, ІЛ-1077, ІЛ-1078, ІЛ-1079, ІЛ-1080, ІЛ-1081, ІЛ-1082, ІЛ-1083, ІЛ-1084, ІЛ-1085, ІЛ-1086, ІЛ-1087, ІЛ-1088, ІЛ-1089, ІЛ-1090, ІЛ-1091, ІЛ-1092, ІЛ-1093, ІЛ-1094, ІЛ-1095, ІЛ-1096, ІЛ-1097, ІЛ-1098, ІЛ-1099, ІЛ-1100, ІЛ-1101, ІЛ-1102, ІЛ-1103, ІЛ-1104, ІЛ-1105, ІЛ-1106, ІЛ-1107, ІЛ-1108, ІЛ-1109, ІЛ-1110, ІЛ-1111, ІЛ-1112, ІЛ-1113, ІЛ-1114, ІЛ-1115, ІЛ-1116, ІЛ-1117, ІЛ-1118, ІЛ-1119, ІЛ-1120, ІЛ-1121, ІЛ-1122, ІЛ-1123, ІЛ-1124, ІЛ-1125, ІЛ-1126, ІЛ-1127, ІЛ-1128, ІЛ-1129, ІЛ-1130, ІЛ-1131, ІЛ-1132, ІЛ-1133, ІЛ-1134, ІЛ-1135, ІЛ-1136, ІЛ-1137, ІЛ-1138, ІЛ-1139, ІЛ-1140, ІЛ-1141, ІЛ-1142, ІЛ-1143, ІЛ-1144, ІЛ-1145, ІЛ-1146, ІЛ-1147, ІЛ-1148, ІЛ-1149, ІЛ-1150, ІЛ-1151, ІЛ-1152, ІЛ-1153, ІЛ-1154, ІЛ-1155, ІЛ-1156, ІЛ-1157, ІЛ-1158, ІЛ-1159, ІЛ-1160, ІЛ-1161, ІЛ-1162, ІЛ-1163, ІЛ-1164, ІЛ-1165, ІЛ-1166, ІЛ-1167, ІЛ-1168, ІЛ-1169, ІЛ-1170, ІЛ-1171, ІЛ-1172, ІЛ-1173, ІЛ-1174, ІЛ-1175, ІЛ-1176, ІЛ-1177, ІЛ-1178, ІЛ-1179, ІЛ-1180, ІЛ-1181, ІЛ-1182, ІЛ-1183, ІЛ-1184, ІЛ-1185, ІЛ-1186, ІЛ-1187, ІЛ-1188, ІЛ-1189, ІЛ-1190, ІЛ-1191, ІЛ-1192, ІЛ-1193, ІЛ-1194, ІЛ-1195, ІЛ-1196, ІЛ-1197, ІЛ-1198, ІЛ-1199, ІЛ-1200, ІЛ-1201, ІЛ-1202, ІЛ-1203, ІЛ-1204, ІЛ-1205, ІЛ-1206, ІЛ-1207, ІЛ-1208, ІЛ-1209, ІЛ-1210, ІЛ-1211, ІЛ-1212, ІЛ-1213, ІЛ-1214, ІЛ-1215, ІЛ-1216, ІЛ-1217, ІЛ-1218, ІЛ-1219, ІЛ-1220, ІЛ-1221, ІЛ-1222, ІЛ-1223, ІЛ-1224, ІЛ-1225, ІЛ-1226, ІЛ-1227, ІЛ-1228, ІЛ-1229, ІЛ-1230, ІЛ-1231, ІЛ-1232, ІЛ-1233, ІЛ-1234, ІЛ-1235, ІЛ-1236, ІЛ-1237, ІЛ-1238, ІЛ-1239, ІЛ-1240, ІЛ-1241, ІЛ-1242, ІЛ-1243, ІЛ-1244, ІЛ-1245, ІЛ-1246, ІЛ-1247, ІЛ-1248, ІЛ-1249, ІЛ-1250, ІЛ-1251, ІЛ-1252, ІЛ-1253, ІЛ-1254, ІЛ-1255, ІЛ-1256, ІЛ-1257, ІЛ-1258, ІЛ-1259, ІЛ-1260, ІЛ-1261, ІЛ-1262, ІЛ-1263, ІЛ-1264, ІЛ-1265, ІЛ-1266, ІЛ-1267, ІЛ-1268, ІЛ-1269, ІЛ-1270, ІЛ-1271, ІЛ-1272, ІЛ-1273, ІЛ-1274, ІЛ-1275, ІЛ-1276, ІЛ-1277, ІЛ-1278, ІЛ-1279, ІЛ-1280, ІЛ-1281, ІЛ-1282, ІЛ-1283, ІЛ-1284, ІЛ-1285, ІЛ-1286, ІЛ-1287, ІЛ-1288, ІЛ-1289, ІЛ-1290, ІЛ-1291, ІЛ-1292, ІЛ-1293, ІЛ-1294, ІЛ-1295, ІЛ-1296, ІЛ-1297, ІЛ-1298, ІЛ-1299, ІЛ-1300, ІЛ-1301, ІЛ-1302, ІЛ-1303, ІЛ-1304, ІЛ-1305, ІЛ-1306, ІЛ-1307, ІЛ-1308, ІЛ-1309, ІЛ-1310, ІЛ-1311, ІЛ-1312, ІЛ-1313, ІЛ-1314, ІЛ-1315, ІЛ-1316, ІЛ-1317, ІЛ-1318, ІЛ-1319, ІЛ-1320, ІЛ-1321, ІЛ-1322, ІЛ-1323, ІЛ-1324, ІЛ-1325, ІЛ-1326, ІЛ-1327, ІЛ-1328, ІЛ-13











ГМ-КСФ стимулює протипухлинну і антимікробну активність макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів, індукуює синтез ними цитокінів ФНП-а, ІЛ-1, М-КСФ; інгібує міграцію нейтрофілів і тим самим сприяє їх накопиченню в зоні запалення.

При нуклеїні ген виникають патологічні зміни аладог легень.

Тест визначення — підтримання клонального росту кісткомозкових попередників гранулоцитів-макрофагів.

**Гранулоцит-колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ).** Г-КСФ, або колонієстимулювальний фактор β, — глікозильований білок з молекулярною масою 19 кД і 174 або 177 амінокислотних залишків, остання форма має з 20 разів більшу активність. Кодується одним геном на хромосомі 17. За характером просторової структури належать до родини цитотрипсинальних цитокінів. Видова специфічність відсутня; з мишиним аналогом має 70 % гомології.

Продуктантами цього цитокіну є макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію та стромні кісткового мозку.

Рецептор Г-КСФ має молекулярну масу 150 кД і містить 759 або 812 амінокислотних залишків, має 46 % гомології з β-лангоном ІЛ-6. Рецептор Г-КСФ виявляється на клітинах кісткового мозку, нейтрофілах, ендотеліоцитах.

Біологічний ефект — підтримання росту, диференціювання нейтрофілів у кістковому мозку, підвищення активності зрілих нейтрофілів. Виявляється в кровотоці. У разі блокади гену — дефект мієлопоет, нейтропенія.

Тест визначення — колонієутворення у напірідковому агарі та стимулювання проліферації клітин ліній NFS 60.

**Макрофаг-колонієстимулювальний фактор (М-КСФ).** М-КСФ, або колонієстимулювальний фактор 1 (КСФ-1), існує в трьох формах, що різняться за кількістю амінокислотних залишків (522, 406, 224), з молекулярною масою білкової частини 45 — 90 кД. Усі три форми є продуктами одного гена в 8-й хромосомі і не різняться за біологічною активністю.

Молекула М-КСФ є дисульфідом СК-гомомером. Біл-3 ефективна активність якого тісно пов'язана з першими 149 амінокислотними залишками з N-кінця молекули. Просторова будова М-КСФ подібна до такої ГМ-КСФ, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4. Рецептор М-КСФ (CD 115) належить до родини ІФ-подібних рецепторів, має молекулярну масу 150 кД і 953 амінокислотних залишків. Цей рецептор виявляється на моноцитах, макрофагах та лімфоцитах. Цитоплазматична ділянка рецептора має тирозинкіназну активність. Зв'язування М-КСФ із рецептором індукуює димеризацію останнього. Під час взаємодії М-КСФ з відповідним рецептором (CD115) індукуються кіназна активність та фосфорильованість як самого рецептора, так і низки білків клітин. Рецептор М-КСФ сполучений з G-білком при активізації рецептора відбувається протидифузія фосфатидилінозитолу до клітинної мембрани. Продуктантами М-КСФ є багато клітин: макрофаги, фібробласти, ендотеліальні клітини тощо. В кровотоці М-КСФ не виявлено. Він стимулює ріст макрофагальних колоній з кісткомозкових попередників, а також індукуює проліферацію макрофагів *in vitro* і активує зрілі макрофаги, які секретиють ІЛ-1, Г-КСФ, інтерферони, простагландини; підсилює їх цитотоксичність відносно інфекційних та пухлинних клітин. М-КСФ поєднує мішачі клітини, але не навпаки. Тест на виявлення — колонієутворення в напірідковому агарі та використання М-КСФ-залежної клітин мишей М-NFS 60.

**Створбово-клітинний фактор (СКФ).** Відомий також під назвами «фактор Стіла», «с-Кіт-ліганд», «фактор росту мастоцитів», «фактор СКФ», розчинний та мембранозв'язаний. Рецептором для СКФ є CD-117 (с-Кіт, який був відкритий як онкоген).

Продуктанти — різні стромальні клітини кісткового мозку: фібробласти, епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини судин, утворюються переважно локально у великій кількості; їх активність значно підвищується при сумісній дії з іншими цитокінами (ІЛ-3, ІЛ-7, ГМ-1 і Г-КСФ, еритропоетин).

СКФ належить до головних регуляторів кровотворення. Він підтримує існування, проліферацію та диференціювання потентних створбових, кровотворних клітин, клітин-предсудків різних родів кровотворення. Складається з СКФ-1 і СКФ-2. СКФ-1 стимулює диференціювання потентних створбових кровотворних клітин у бік компотанних попередників з подальшим утворенням імунокомпетентних та кровотворних клітин.

Існує синергізм між СКФ і ІЛ-11 при їх дії на потентні створбові кровотворні клітини, а також між СКФ і ІЛ-2 при дії на природні клітини.

Для мастоцитів він є основним фактором росту і хемокіном.

**Еритропоетин.** Еритропоетин — глікопротеїн з молекулярною масою 34 кД і 166 амінокислотних залишків. Молекула еритропоетину містить два дисульфідних зв'язки, що забезпечує активну конформацію трьох славомісних N-глікозидних та О-глікозидних ланцюгів. Деглікозильована півдичина еритропоетину не втрачає активності *in vitro*. Існує дві форми еритропоетину — α і β, які різняться тільки кількістю вуглеводів, але при цьому мають однакову біологічну активність. Виявлено високу гомологію (80 — 95 %) між еритропоетинною людиною та інших ссавців, що зумовлює відсутність видової специфічності. Ген еритропоетину знаходиться на 7-й хромосомі. В неонатальному періоді він утворюється в основному в печінці, у постнатальному — синтезується епітелієм нирок в незначній кількості (10—15 %) печінкою. За нормальних умов концентрація його в крові становить 0,01 мкг, при гіпоксії його рівень підвищується. Новак ген еритропоетину або його рецептора спроби вивести з ембріонального мезенхімального періоду розвитку. Рецептор еритропоетину належить до суперродни цитокінових рецепторів і має масу 85—100 кД і 444 амінокислотних залишків.

Основна функція еритропоетину — регуляція разом з іншими цитокінами (ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11, ГМ-КСФ) утворення еритроцитів із неріплих кісткомозкових попередників. Він також захищає від апоптозу еритроїдні клітини-предсудки на пізніх стадіях розвитку і перекриєвний щодо застосування при різноманітних анеміях.

Тест на виявлення еритропоетину — його здатність викликати утворення еритроцитарних колоній з кісткомозкових попередників у метелізований або стимуляції проліферації клітинної лінії Т-1.

**Трансформуючий фактор β (ТФР-β).** ТФР-β являє собою розчинний білок, складений з молекула (β1, β2, β3), поліпептидна частина якої складається з 112 амінокислотних залишків з молекулярною масою 25 кД. Основною формою є ТФР-β1 — дисульфідзв'язаний гомодимер з молекулярною масою близько 25 кД, який синтезується в латентній формі й активується в процесі протеолітичного розщеплення. Протеолітичну уязву координує ТФР-β1, ці білки у людини і білоса ідентичні, а мишині відрізняються одним амінокислотним залишком. Виявлено три гени, які кодують цей цитокін. ТФР-β1 і ТФР-β2 відрізняються певною мірою за структурою, але в прояві функціональної активності відмінностей не виявлено. Гени ТФР-β знаходяться в 19-й хромосомі. Клітинами-продуктантами ТФР-β є клітини і тканини — активовані Т-лімфоцити, макрофаги, тромбоцити, клітини нирок і плаценти тощо.

Рецептори до ТФР-β виявлено на тих самих клітинах, які його секретиють, що свідчить про можливість його аутокринної дії. Відомо три типи рецепторів до ТФР-β — два високоафінні та низкоафінні, які зв'язують усі три ізоформи цього цитокіну і мають молекулярну масу відповідно 55, 80 і 250 — 350 кД. ТФР-β має широкий спектр біологічної дії. Він викликає *in vitro* трансформації фібробластів, супресує проліферацію Т- і В-клітин, інгібує утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів і активацію макрофагів та ІМІЛГ. Отже, він є антитуморальним, і справді, у мишей, які позбавлені гена ТФР-β, розвиваються неконтрольовані запальні процеси. Разом з тим ТФР-β відіграє важливу роль у розвитку гуморальної імунної відповіді — він перекладає біосинтез імунoglobуліну на ІдА-зв'язку. Він здатний індукувати ріст судин, а також виявляти *in vitro* антипроліферативну активність відносно ендотеліальних, епітеліальних і ранніх створбових гемопоетичних клітин.

ТФР-β визначає за його здатності гальмувати ріст клітин ліній МV-1-Ід.

#### 9.4. ЦИТОТОКСИЧНІ ФАКТОРИ.

**Фактори некрозу пухлин та інші цитотоксичні фактори.** Важливими гуморальними факторами неспецифічної резистентності є фактори некрозу пухлин — ФНП-а і ФНП-β (лімфотоксин). Вони здатні ізувати великий набір пухлинних клітин *in vitro* і *in vivo*.

Нещодавно виявлено, що один член цієї родини — мембранний лімфотоксин ЛТβ, а ФНП-β (ЛТ) почали називати ЛТА. Крім розчинної форми лімфотоксину α існує ще мембранозв'язана його форма. Всі три представники родини факторів некрозу пухлин мають багато спільних ознак — спричинюють подібний біологічний ефект: цитотоксичність пухлинних клітин, мають загальні рецептори на чутливих клітинах, гомологію на 34 %, генів всіх трьох факторів розмешані тісно в хромосомі 6. Всі три фактори гомологічні з Fas-лігандом, мембранним молекулами CD30 і CD40, фактори некрозу нерів і створюють особливу родину білків, для яких на чутливих клітинах існують дві форми спільних рецепторів — p55 і gp75. Слід зазначити, що Fas-ліганд індукуює апоптоз і виявляється в p55, але не в gp75. ЛТβ має особливий рецептор на стромальних клітинах лімфодіних органів, який сприймає сигнал від мембранного ЛТ.

ФНП-α продукують моноцити, макрофагами, ендотеліоцитами, мастоцитами, клітинами нейтрофілів і в окремих випадках — Т- і В-лімфоцитами, а має 157 амінокислотних залишків з молекулярною масою 17 кД. Основним субстратом ФНП-α є мікрогрозанни, їхні продукти життєдіяльності та інші фактори, що активують фагоцити.

Основними продуктантами ФНП-α є Т-лімфоцити - як CD4, так і CD8. ФНП-β має молекулярну масу близько 20 кД і 171 амінокислотних залишок. Індукторами ФНП-β є специфічні антигени або мітогени.

ФНП-α і ФНП-β різняться за швидкістю їх секреції — ФНП-α секретується вже через 40 хв після стимуляції, а ФНП-β — тільки через 2 — 3 доби після дії на Т-клітини специфічних антигенів або мітогенів.

У сироватці крові здорових людей ні ФНП-α, ні ФНП-β не виявляються. Проте під час інфекційних захворювань, онкозахворювань та деяких неінфекційних патологій у сироватці крові з'являються ФНП.

Спектр біологічної дії ФНП дуже широкий. Основні — це ліній пухлинних, трансформованих та вірусіндукованих клітин і регуляція багатьох функцій організму. Цитотоксична активність ФНП проявляється в двох формах: індукції апоптозу та індукції на клітинній мембрані цитотоксичних факторів — активних форм кисню, азоту, супероксидрадикалів. ФНП-α бере активну участь у здійсненні цитотоксичної функції НК і ЛАК-клітин. Для ФНП спрямована в основному на змінені (трансформовані) й пухлинні клітини. Проте не всі пухлини *in vitro* і не всі ліній культивування пухлинних клітин чутливі до дії ФНП. Деякі пухлини та клітини резистентні навіть до цієї дії. Попередня обробка таких клітин у ІФ-омо надде й чутливості до ФНП, і вони діються ними. Основним механізмом підвищення цитотоксичної активності ФНП ІФ-омі є підвищення ними експресії рецепторів до ФНП на пухлинних клітинах.

Під час взаємодії з пухлинними клітинами ФНП здатні індукувати експресію на них антигенів гістоспецифічності класу I, що сприяє розпізнаванню їх ефторними клітинами. Вони також можуть підвищувати проникність ендотелію судин, що зумовлює збільшення міграції ефторних клітин до пухлин або до осередку запалення. ФНП також здатні активувати ефторні клітини (природні килери, макрофаги, поліморфні лейкоцити), які можуть руйнувати пухлинні клітини. Цитотоксична дія ФНП зумовлена в основному порушенням функціонування мітохондрій. Слід зазначити, що до дії факторів некрозу пухлин чутливі й нормальні клітини, однак ця чутливість виражена в них набагато менше.

Показано, що тумороцидна активність макрофагів тісно пов'язана з наявністю в клітинній мембрані ФНП-α, кількість якого різко збільшується після обробки ІФ-омі, що призводить до значного зростання цитотоксичної активності. ФНП-α має протипухлинну активність — він гальмує репродукцію деяких вірусів. Ця дія, можливо, зумовлена індукуванням ІФ-омі, оскільки монохлоральні антитіла до останнього відносять антивірусну дію ФНП-α.

ФНП-α гальмує також ріст ринетів, особливо ІФ-омі, що стимулює кандидидозну активність поліморфно-ядерних лейкоцитів. Крім того, ФНП-α може діяти як ростовий фактор, як індуктор диференціювання пухлинних клітин, регулювати функції нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів, Т- і В-лімфоцитів, ендотелію судин, стимулювати каскад арахідонової кислоти з утворенням простагландинів і лейкотриєнів, спричинювати хемотаксис нейтрофілів і стимулювати їх адгезію до ендотелію судин, підвищувати температуру, зумовлювати експресію рецепторів до інтерлейкінів.

ФНП відіграють важливу регуляторну роль у функціонуванні захисних сил організму. Так, вони індукують продукування імунокомпетентними клітинами багатьох біологічно активних речовин, що регулюють функціональну активність певних класів сил організму. Це ІЛ-1, ІЛ-6, КСФ-

ГМ, простагландин Е2, ІФ-и. Крім того, деякі біологічно активні речовини (ІФН-γ, ІЛ-1, КСФ-1), що виробляються імунокомпетентними клітинами, індукують синтез ФНП.

У багатьох випадках дія фактора некрозу пухлин більш виражена при взаємодії з ІФН-γ та з ІЛ-1. Разом з ІЛ-1 вони стимулюють проліферацію макрофагів, продукування фібробластами людини факторів і стимуляції викинення колоній гранулоцитів-макрофагів і гранулоцитів, трансміграції рецепторів епідермального фактора росту на фібробластих.

Рекомбінантний ФНП-α має радіопротекторні властивості, викликає протигенний ефект, діючи безпосередньо на органи-мішені за межами гемоенцифалічного бар'єру. Біологічні процеси — ушкодження, запалення, в захисних реакціях організму й тканинного гомеостазу. Біологічні ефекти ФНП можуть бути захисними або ушкоджувальними залежно від взаємодії з іншими медіаторами, клітинного оточення, концентрації й тривалості взаємодії з клітинами.

Слід мати на увазі, що ФНП мають також низку токсичних ефектів щодо різних органів, що стимулює їх клінічне застосування. Так, вони є основними медіаторами детального шоку при експериментальному введенні бактеріального ендотоксину, сприяють резорбції хряща й кісток, що зумовлює їх патогенетичну роль при деяких захворюваннях.

**Онкостатин М** — глікопротеїн, який містить 227 амінокислотних залишків з молекулярною масою 16 кД, має широкий спектр біологічної дії. Він здатний гальмувати ріст клітин пухлинних ліній та солідних пухлин, моделювати ріст і диференціювання гемопоетичних клітин, сприяти утворенню ІЛ-6, гострозалпальних білків, регулювати різноманітну функціональну активність цитокінів родини ІЛ-6, що продукуються макрофагами й моноцитами.

Специфічні рецептори до онкостатину М виявлено на різних клітинах. Встановлено, що до складу рецептора для онкостатину М входить компонент CD130, який є спільним для ІЛ-6, ІЛ-11, ІЛ-6, та цитокінеспецифічний ланцюг OSMR-β. Онкостатин М зв'язується з рецептором ЛІФ і активує його, тоді як ціла молекула ЛІФ не може зв'язатися з рецептором онкостатину М.

**Лейкеміїнігіруючий фактор (ЛІФ).** ЛІФ, або фактор інгібування післядії лейкемії, має понад 10 назв. Це глікозильований білок з молекулярною масою 58 кД і 179 амінокислотних залишків. Виділяють ЛІФ-А і ЛІФ-В, які відрізняються за ступенем глікозильованості, але останній не впливає на біологічну активність фактора. ЛІФ людини і мишей мають 79 % гомології за амінокислотними залишками. Цитоплазматична ділянка рецептора має тирозинкіназну активність.

Ген ЛІФ містить три екзони. Він розмешаний у хромосомі 22q12 людини недалеко від гена онкостатину М. Ген ЛІФ мишей знаходиться в хромосомі 11 і має близько 75 % гомології з аналогічним геном людини.

ЛІФ продукується активними моноцитами і фібробласти, антигенстимульованими Т-клітинами, а також мітогенстимульованими сілосцитами, асцитними клітинами Кребса й Ердха. Фібробласти легень людини продукують ЛІФ постійно. Синтез ЛІФ індукують ІЛ-1α, Т-ростовий фактор β.

Рецептор ЛІФ складається з двох компонентів. Один із них, глікопротеїн gp130, є також рецептором цитокінів субродни ІЛ-6 і функціонує як сигнальний трансдукційний одиниця рецептора. Альфа-ланцюг відповідає за зв'язування рецептора з цитокіном. Із сироватки мишей відіокрили глікопротеїн з молекулярною масою 90 кД, який специфічно зв'язує ЛІФ і позначається як ЛІФ Р-β, або ЛІФ-зв'язувальний протейн. Він є розчинною формою α-ланцюга клітинного рецептора й, очевидно, є інгібитором зв'язування цитокіну з клітинним рецептором. На моноцитах, макрофагах та їх попередниках експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

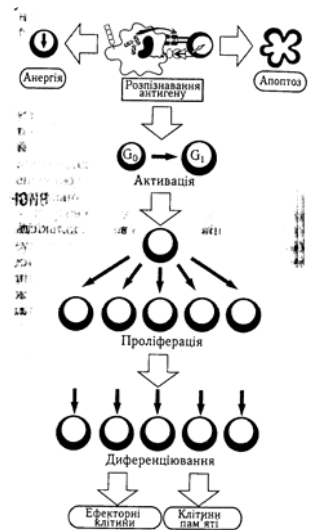
Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

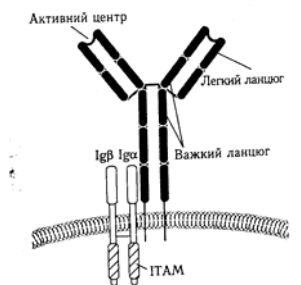
Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв'язуватися з позаклітинним матриксом і діяти на сусідні клітини. Рад фактор свідчить про різну біологічну активність розчинних і мембранозв'язаних форм ЛІФ. ЛІФ гальмує ріст багатьох мієлоїдних лейкоцимних клітин та індукуює їх диференціювання на макрофаги. ЛІФ не виявляє колонієстимулювальну активність для ранніх клітин клітинного розвитку, але індукуює розвиток зрілих клітин. ЛІФ стимулює моноцити, макрофаги та їх попередників експресується приблизно 300—500 високоафінних рецепторів на одну клітину. ЛІФ людини з великою афінністю може зв'язувати рецептори ЛІФ мишей, але останні не здатні зв'язувати ЛІФ людини.

Біологічна активність ЛІФ деякою мірою зумовлена його здатністю зв

Мембранні форми імунoglobulinів з'являються в результаті альтернативного сплайсингу їх матричних РНК. На відміну від секреторних, mlg мають гідрофобну С-кінцеву ділянку, яку затримують ці імунoglobулини в мембрані. Мембранний IgM має мономерну форму, на відміну від сироваткової пентамерної форми.



Мал. 69. Можливі наслідки розпізнавання чужорідного антигену лімфоцитом (активізація з наслідком проліферацією і диференціюванням з утворенням ефекторних клітин та клітин пам'яті або апоптозу)

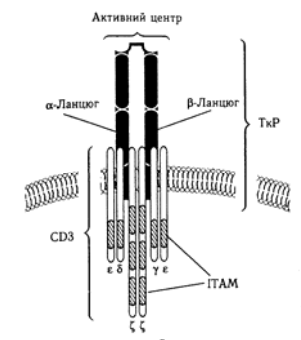


Мал. 70. Будова антигенрозпізнавального рецепторного комплексу В-клітин

собою, і належать до суперродини імунoglobulinів. Кожен з ланцюгів має в надмембранній частині цитоплазматичний хвіст (40 і більше залишків), на ланцюгах CD3-комплексу знаходяться активні послідовності ITAM.

Ланцюги  $\epsilon$  і  $\delta$  кодуються одним геном, експресуються в результаті альтернативного сплайсингу і різняться між собою за наявністю або відсутністю в молекулі продуктів останнього екзону. Вони не належать до суперродини імунoglobulinів. Характерною особливістю їх структури є короткий надмембранний домен і дуже довгий цитоплазматичний хвіст (із 143—185 амінокислотних залишків). На відміну від ланцюгів  $\gamma$ ,  $\delta$  і  $\epsilon$ , ланцюги  $\epsilon$  і  $\delta$  мають не по одній, а по три послідовності ITAM.

Поліпептиди CD3-комплексу виконують таку саму функцію, що й додаткові молекули Bp, і призначені для передавання сигналу про зв'язування антигену у середину клітини. Дослідження топології та визначення молекулярної маси солізованого TкР-CD3-комплексу дають змогу припустити, що на поверхні Т-клітин повний антигенрозпізнавальний комплекс представлений у вигляді димеру. Його формула ( $\alpha\beta$ ),  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  ( $\zeta_2$ ). Модель структури TкР-CD3-комплексу наведено на мал. 71



Мал. 71. Будова антигенрозпізнавального рецепторного комплексу Т-клітин: а — схематичне зображення основних компонентів комплексу; б — топографія гетерологічного комплексу Т-клітинного рецептора (вигляд зверху — проекція на площину мембрани, за даними G. Fernandez-Miguel і співавт., 1999)

Складання більшої частини TкР-CD3-комплексу відбувається в ендоплазматичному ретикулумі, однак повністю завершується на мембрані. Вважають, що для складання та експресії рецепторного комплексу на поверхні клітини велике значення мають взаємодії протилежно заряджених амінокислотних залишків у складі трансмембранних сегментів поліпептидних ланцюгів: позитивно заряджених залишків лізину (або аргініну) в  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ланцюгах TкР та негативно заряджених залишків аспартичної кислоти в CD3-ланцюгах. На поверхні зрілих наївних Т-клітин, що не контактували з антигеном, міститься 30 000-400 000 молекул TкР.

**Кореторні Т- і В-клітини** — рецептори, що знаходяться поряд з TкР або BкР і розпізнають антиген. Вони збільшують явність взаємодії рецепторів з антигеном, а також підсилюють інтенсивність сигналу про розпізнавання антигену, який передається в клітину. До кореторів Т-клітин належать молекули CD8 у Т-кілерів і CD4 у Т-хелперів. На В-клітинах кореторів представлений комплекс з трьох молекул — CD19/CD21/TAPA.

Кореторні Т-клітини мають специфічність до константних доменів MHC. Причому коретор Т-кілерів CD8 розпізнає константний домен  $\alpha 3$  MHC I, а коретор Т-хелперів CD4 — константний домен  $\beta 2$  MHC II. Таким чином, наявність кореторів на Т-клітинах зумовлює той факт, що Т-клітери розпізнають антиген у комплексі з MHC I, а Т-хелпери — в комплексі з MHC II. Кореторний комплекс CD19/CD21/TAPA В-клітин взаємодіє з CD3 $\epsilon$ -компонентом комплексу, який сорбується на бактеріальних клітинах, циркулюючих комплексах антигенів з антитілами, агрегованих антигенах тощо. Отже, розпізнавання антигену Т- і В-клітинами часто супроводжується розпізнаванням додаткових структур, що безпосередньо контактують з антигеном — MHC та CD3 $\epsilon$  за допомогою кореторів цих клітин.

Кореторні Т-лімфоцити асоційовані в цитоплазматичній частині з кіназою Lck, а коретор В-клітин — з кіназою Fyn або Lyn, а також з PI-3-кіназою та білком Vav. Функцію цих молекул у сигнальній трансдукції буде описано далі.

## 10.2. ПЕРЕДАВАННЯ СИГНАЛУ ВІД РЕЦЕПТОРІВ ЛІМФОЦИТІВ

Повноцінна активація лімфоцита відбувається за участю складної сигнальної системи, яка забезпечує індукування та передавання сигналів у середину клітини як від антигену, так і від котимігуляторних мембранних молекул та розчинних факторів. Головний, специфічний, сигнал клітина отримує від антигенрозпізнавальних рецепторів. Передавання сигналу від рецепторів супроводжується формуванням сигнального каскаду з послідовним залученням ферментів і адапторних білків, що пов'язані з рецепторним апаратом лімфоцита.

**Основні класи тирозинових кіназ, що беруть участь у передаванні сигналу від рецепторів лімфоцитів.** Тирозинові кінази, що беруть участь у передаванні сигналу від антигенспецифічного рецептора Т- і В-клітин, поділяють на чотири родини за спільними ознаками будови та гомологією амінокислотних послідовностей. Слід підкреслити, що всі тирозинові кінази, крім каталітичної, мають консервативні домени, які визначають взаємодію кіназ з певними субстратами, а також їх локалізацію в сигнальному комплексі. Це, як правило, домени SH2 та SH3, а також домен PH, який є характерним для кіназ Tec-родини.

**Кінази Src-родини.** Кінази Src-родини завдяки сполученню з мембраною клітини за допомогою залишків міристової кислоти. У такому положенні їх активні центри знаходяться на рині цитоплазматичних частин CD3-комплексу в Т-лімфоцитах або Ig $\alpha$ / $\beta$ -комплексу в В-лімфоцитах. Кінази Src-родини першими «відповідають» на розпізнавання антигену. Вони фосфорилують спеціальні послідовності ITAM (від англ. *Immunoreceptor tyrosine based activation motif*) цитоплазматичних частин CD3- або Ig $\alpha$ / $\beta$ -комплексу. Кожен ITAM — це послідовність, що містить два залишки тирозину на відстані 9—11 інших амінокислотних залишків. Обидва залишки тирозину в ITAM мають бути фосфорильовані для успішного проходження сигналу.

У В-лімфоцитах тирозинові залишки, що входять до складу ITAM, фосфорильовуються такими кіназами Src-родини, як Lyn, Fyn, Blk і, можливо, Lck, тоді як у Т-лімфоцитах цю функцію виконують в основному кінази Lck та Fyn.

Кінази Src-родини, якщо правило, неаполітично сполучені з цитоплазматичною частинною кореторів Т- і В-клітин. У Т-клітинах вони перебувають в асоціації з молекулами CD4 або CD8 (залежно від субпопуляції Т-клітин), а у В-клітинах — з кореторним білком, що складається з трьох субодиниць — CD19, CD21 та TAPA. Наближення коретора до рецептора під час розпізнавання антигену призводить до того, що кінази Src-родини розміщуються біля послідовностей ITAM і фосфорильовують їх.

Регуляцію функцій кіназ цієї родини на прикладі Src-кінази. Нормальна Src-кіназа складається з кількох доменів: N-кінцевого SH3-домени, SH2-домени, каталітичного домену і C-кінцевого «хвоста». 3 N-кінця до Src-кінази ковалентно приєднаний залишок міристової кислоти, необхідний для «закорчування» кінази в мембрані. Домени Src-кінази здатні до інтрамолекулярної та міжмолекулярної взаємодії. Домени SH3 і SH2 притягують активність Src-кінази внаслідок взаємодії з залишками міристової кислоти на рині боків від каталітичного центру. Взаємодія з фосфотирозином pTyr527 хвостової ділянки. Цей залишок фосфорильовується іншою цитоплазматичною кіназою Csk, яка є негативним регулятором Src-кінази. Внаслідок такої взаємодії каталітичний центр Src-кінази позбавляється доступу до субстратів. Утворюється замкнена структура, яка стабілізується взаємодією SH3-домени з послідовністю між SH2- і SH3-доменими. Ця послідовність містить тільки один залишок проліну, тому SH3-домен зв'язується з нею з невеликою афінністю (мал. 72).

У такій замкненій структурі каталітичний центр Src-кінази знаходиться в клітинах у нормі і неактивний, тому що субстрат не може потрапити до активного центру кінази. Активація кінази відбувається при відкритті доменів SH3 та SH2, які беруть участь в інтрамолекулярній взаємодії, внаслідок міжмолекулярної взаємодії з більш афінними лігандами. Для цього повинно відбутися відщеплення фосфатного залишку від Tyr527 за допомогою фосфатази. Як правило, фосфорильовані кінази Src-родини в клітинній імунній системі здійснюють фосфатазу CD45, тобто CD45 є активатором кіназ Src-родини.

**Кінази Syk/Zap-70-родини.** Кінази Syk/Zap-70-родини представлені в клітинах імунної системи двома видами: Syk (у В-лімфоцитах) і Zap-70 (у Т-лімфоцитах), завдяки яким рідина й дістає своє назву. Ці кінази не містять залишків міристової кислоти, тому в нормі вони не асоційовані з мембраною, тобто є цитоплазматичними протеїнами. Характерною ознакою кіназ цієї родини є наявність розміщених однією за однією двох SH2-доменів. Для допомоги танцю з двома SH2-доменими кінази Syk/Zap-70-родини здатні специфічно взаємодіяти з двома фосфорильованими тирозинами, що входять до складу ITAM. По суті, фосфорильовані послідовності ITAM є специфічними сайтами для взаємодії з кіназами Syk/Zap-70-родини. Після того як кінази Src-родини фосфорильовують цитоплазматичні частини CD3 або Ig $\alpha$ /Ig $\beta$ , до цих частин приєднуються кінази Syk/Zap-70-родини.

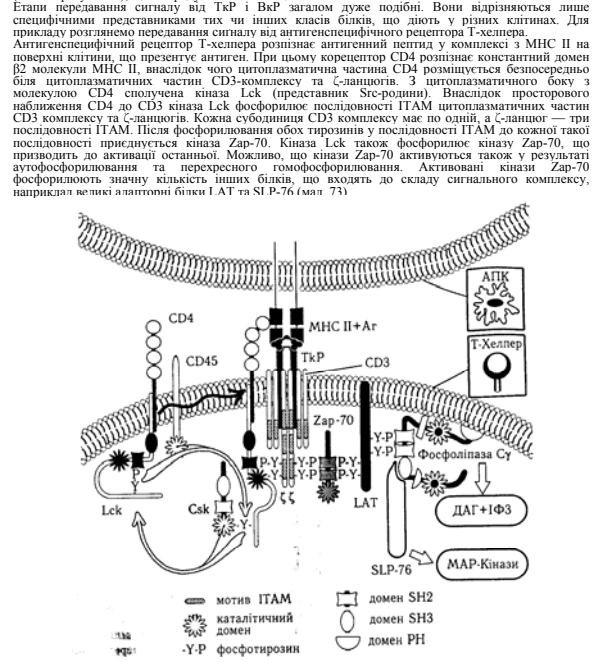
**Кінази Tec-родини.** Представники кіназ Tec-родини за будовою дуже нагадують кінази Src-родини, однак, на відміну від останніх, вони не містять N-кінцевого залишку міристової кислоти. Замість нього у них N-кінцевий PH-домен. PH-домени здатні приєднуватися до мембрани під час взаємодії з ФІФ $_3$ , тому кінази Tec-родини можуть знаходитися як у цитоплазмі, так і в контакт з мембраною клітини, залежно від наявності у клітинній мембрані ФІФ $_3$ . Отже, при активації в клітині P13-кінази, яка утворює ФІФ $_3$ , кінази Tec-родини приєднуються до мембрани і залучаються в процес передавання сигналу.

У пацієнтів із тяжкими формами імунodefіцітності, наприклад з хворобою Брутона, знайдено мутації в генах, що кодують кінази Tec-родини (Blk). Можливою функцією кіназ цієї родини є активація фосфоліпази Cy, причому різні представники Tec-родини активують різні ізоформи фосфоліпаз. У Т-клітинах знайдено щонайменше три представники кіназ Tec-родини — Tec, Itk і Rlk/Tkx. У В-клітинах найважливішу функцію в процесі передавання сигналу виконує інший представник цієї родини — кіназа Btk.

**Кінази Csk-родини.** Csk-Родина тирозинових кіназ у клітинах імунної системи представлена однією кіназою Csk (від англ. *C-terminal Src kinase* — кіназа C-кінця Src) — негативним регулятором кіназ Src-родини. За своєю будовою Csk нагадує кінази Src-родини, однак вона не має залишків тирозину на C-кінцевому «хвості» і міристової кислоти на N-кінці молекули. Тому вона є цитоплазматичною кіназою і постійно перебуває в активному стані.

**Формування сигнального комплексу.** Розпізнавання антигену рецепторами Т- і В-клітин супроводжується змінами конфігурації цих рецепторів, які передаються до цитоплазматичних частин допоміжних молекул CD3 або Ig $\alpha$ /Ig $\beta$ , та латеральної транслокації кореторів до рецепторних комплексів. Ці зміни призводять до передавання сигналу всередину клітини. Для нормального проходження сигналу потрібна участь сотень рецепторів на поверхні лімфоцита. Залучення кореторів до процесів розпізнавання антигену значно зменшує необхідну кількість рецепторів. Усі рецептори, що розпізнають антиген, скручуються на мембрані разом (олігомеризуються), що є перелювою активації клітини.

Етапи передавання сигналу від TкР і BкР загальному дуже подібні. Вони відрізняються лише специфічними представниками тих чи інших класів білків, що діють у різних клітинах. Для прикладу розглянемо передавання сигналу від антигенспецифічного рецептора Т-хелпера. Антигенспецифічний рецептор Т-хелпера розпізнає антигенний пептид у комплексі з MHC II на поверхні клітини, що презентує антиген. При цьому коретор CD4 розпізнає константний домен  $\beta 2$  молекули MHC II, внаслідок чого цитоплазматична частина CD4 розміщується безпосередньо біля цитоплазматичних частин CD3-комплексу та С-ланцюгів. З цитоплазматичного боку з молекулою CD4 сполучена кіназа Lck (представник Src-родини). Внаслідок просторового наближення CD4 до CD3 кіназа Lck фосфорильовує послідовності ITAM цитоплазматичних частин CD3 комплексу та С-ланцюгів. Кожна субодиниця CD3 комплексу має по одній, а С-ланцюг — три послідовності ITAM. Після фосфорильовування обох тирозинів у послідовності ITAM до кожної такої послідовності приєднується кіназа Zap-70. Кіназа Lck також фосфорильовує кіназу Zap-70, що призводить до активації останньої. Можливо, що кінази Zap-70 активуються також у результаті аутофосфорильовування та перехресного гоомофосфорильовування. Активовані кінази Zap-70 фосфорильовують значну кількість інших білків, що входять до складу сигнального комплексу, наприклад великі адапторні білки LAT та SLP-76 (мал. 73).



Мал. 73. Схема передавання сигналу від Т-клітинного рецептора після розпізнавання Т-хелпером чужорідного антигенного пептиду в комплексі з MHC II на поверхні АПК











з АПК. Оскільки в популяції лімфоцитів кількість Т-клітин, специфічних до кожного індивідуального антигену, є незначною, можливість здійснення активації досягається уловлюванням клонів антигенспецифічних Т-клітин у місцях локалізації АПК. Цей процес чітко простежується в регіонарних лімфовузлах, де роль АПК виконують ЛДК.

**Уловлювання клітин Т-клітин у лімфатичних органах.** Після того як «навантажені» антигеном вузлові клітини потрапляє у Т-клітинну зону вторинного лімфатичного органу, в ньому починається процес, відомий як уловлювання клонів Т-клітин. Суть цього явища полягає у збільшенні рециркуляції лімфоцитів через лімфатичний орган, внаслідок чого підвищується ймовірність специфічного розпізнавання найважливіших Т-лімфоцитів антигенного пептиду, що знаходиться на ЛДК. Відомо, що важливу роль при цьому відіграє синтез ДК прозальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8, ФНП та певних хемокинів, після чого змінюється експресія адгезивних молекул на венах з високим ендотелієм (ВЕН), що проходять через вторинні лімфатичні органи, а також підвищення проникливості ВЕН.

Після потрапляння активованої АПК у лімфатичний орган спостерігається «арешт» антигенспецифічних лімфоцитів. Експериментально встановлено, що за дві доби після введення антигену в певний лімфатичний вузол у ньому можуть зосередитися всі антигенспецифічні Т-лімфоцити, які відлучаються з циркуляції. «Арештовані» в лімфовузлах та інших лімфатичних органах Т-лімфоцити активуються локалізованими в них АПК.

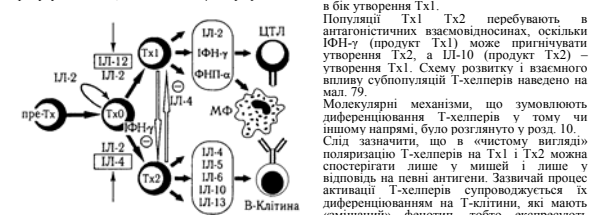
**Активізація антигенспецифічних лімфоцитів за участю АПК.** Для активації Т-лімфоцитів на поверхні АПК має бути представлена достатня кількість молекул МНС II з відповідним антигеном пептидом, а також коstimуляторні молекули (В7.1/2 та ін.), тобто АПК має бути повністю активованою. Контакт АПК з Т-клітинним відбудеться в Т-зоні вторинних лімфатичних органів, куди Т-клітини потрапляють унаслідок процесу рециркуляції. Найважливіші Т-лімфоцити розпізнають активовані АПК і встановлюють контакт з ними за допомогою взаємодії на їхній поверхні з інтегрином LFA-1, лігандом якого є лімфотатин молекула ICAM-1. На активних АПК і Т-клітинних інтегринах LFA-1 експресується у «відкритій» конформації, а на найважливіших — у «закритій» тоді його ліганд ICAM-1 наявний в однаковому стані як на найважливіших, так і на активних клітинах. Тому контакт між двома неактивними клітинами є, як правило, слабкішим або зовсім неможливим.

Під час активації найважливого Т-хелпера активована АПК надає йому антигенспецифічний сигнал за допомогою молекули МНС II з пептидами, а також коstimуляторний сигнал за допомогою молекули В7.1/2. Антигенспецифічний сигнал сприймається ТхР Т-хелпера, а коstimуляторний — молекулою CD28, що конститутивно наявна на мембрані найважливого Т-лімфоцита. Обидва сигнали забезпечують адекватну активацію Т-хелпера, що супроводжується звуженням клітинної щільності, секреції ІЛ-2 та експресії с-убодиниці CD25 високомобільного рецептора для цього інтерлейкіну. Далі аутокринна секреція Т-клітинною ІЛ-2 забезпечує наступний етап активації та проходження клітинного циклу. Активовані Т-лімфоцити набувають ознак, потрібних для виконання його ефektorних функцій.

Під час активації також за спектром чутливості до хемокинів. Тх2 експресує хемокинові рецептори CCR3, CCR4 та CCR8, а Тх1 — експресує переважно CCR5 та CXCR3. Це може пояснювати переважну акумуляцію Тх1 у зоні запалення під час багатьох гострих і хронічних слизових процесів та акумуляцію Тх2 у зоні алергічного запалення дихальних шляхів, шкіри й тканин слизових оболонок.

Напрямок диференціації Т-хелперів визначають різні фактори: умови локального мікрооточення, особливості АПК, кількість антигену, наявність певних цитокінів тощо. Так, показано, що ІДК, які потрапили в лімфовузол з шкіри, активують насамперед Тх1, а ДК слизових — Тх2. На активних В-клітинах активуються переважно Тх2, а на макрофагах Тх1. Висока щільність антигену на поверхні АПК або висока афінність їхньої взаємодії з ТхР призводить до переважної утворення Тх1, а низька щільність і афінність — до утворення Тх2. Локальне продукування цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 НКТ-клітинами та мастоцитами в лімфатичній тканині слизових підслизових продуктування Тх2, а синтез ІФН-γ макрофагами або НК-клітинами в лімфовузлах змінює рівновагу між Тх1 та Тх2.

Популяції Тх1 та Тх2 перебувають в антагоністичних взаємовідносинах, оскільки ІФН-γ (продукт Тх1) може пригнічувати утворення Тх2, а ІЛ-10 (продукт Тх2) — утворення Тх1. Схему розвитку і взаємного впливу субпопуляцій Т-хелперів наведено на мал. 79.



Мал. 79. Схему розвитку і взаємного впливу субпопуляцій Т-хелперів

реакції імунітету (мал. 80). Однак у кожному випадку розрізняють дві основні реакції. Розвиток клітинної чи гуморальної імунної відповіді визначається сукупністю факторів, серед яких головним є сам антиген, його характер та особливості хімічної структури, а також шляхи надходження його в організм. Розглянемо, як відбувається розвиток імунної відповіді при проникненні інфекційних агентів через слизові оболонки та шкіру.



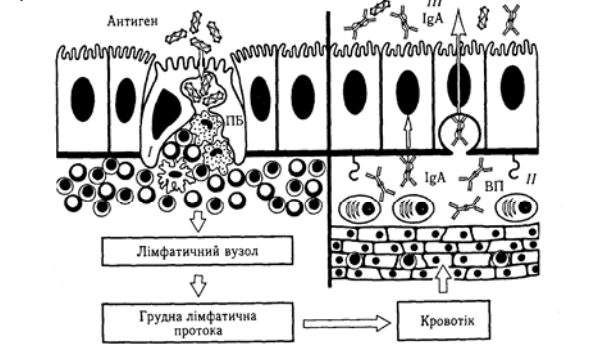
Мал. 80. Загальна схема розвитку клітинної і гуморальної імунної відповіді: 1 — захоплення чужорідного антигену АПК; 2 — презентація на АПК антигенного пептиду (АпП) в комплексі з МНС II; 3 — розпізнавання Т-хелпером на АПК комплексу МНС II + АпП та його активація; 4 — розпізнавання чужорідного антигену імуннодобульним рецептором В-клітини і презентація В-клітиною антигенного пептиду в комплексі з МНС II; 5 — розпізнавання активованим Т-хелпером на В-клітині АпП в комплексі з МНС II; 6 — активація В-клітини і диференціація її в плазматичну клітину; 7 — синтез плазматичною клітиною специфічних антитіл; 8 — розпізнавання активованим Т-хелпером на АПК-містку АпП в комплексі з МНС II, активація цієї АПК та розпізнавання ЦТЛ на АПК-містку-АпП в комплексі з МНС I; 9 — активація ЦТЛ; 10 — знищення активованим ЦТЛ клітин-мішені.

**Імунна відповідь у слизових оболонках та шкірі.** Елімінація патогенних мікроорганізмів, що надходять у слизові оболонки, забезпечується переважно розвитком гуморальної імунної відповіді продукуванням секреторних ІгА. У пей'єрових блішках (нижче епітелію купула блішки) та інших фолікулярних структурах, куди потрапляє антиген, відбувається прямивання найважливіших Т- і В-лімфоцитів, активізація, проліферація та детермінація шляхів наступного етапу диференціації. Продуковані клітинами мікрооточення цитокіни спрямовують диференціацію CD4-клітин у Тх2 та Тх1 з перекладення синтезу імунoglobulinів з ІгМ-зв'язування на ІгА-зв'язування. Перекладення зв'язування антитіл, вироблено ТхР-β, що продукується Тх2. Так, тільки називають субпопуляцію Т-хелперів, що локалізовані в слизових оболонках ТхР-β та ІЛ-4 та ІЛ-10 є важливими для стимуляції утворення ІгА-антитіл В-лімфоцитами слизових. Праймовані Т- і В-лімфоцити виходять з пей'єрової блішки, входять через аферентну лімфатичну судину в регіонарний мезентеріальний лімфовузол, звідки через грудну протоку потрапляють у кров'яне русло, а з кров'ю в селезінку, де затримуються на кілька діб (упорядку яких триває їх диференціація), після чого вони знову повертаються у слизову оболонку (мал. 81).

У власній плазмі ІДК В-клітини отримують додаткові стимули, що активують термінальну стадію диференціації їх на ІДК-плазматичні клітини і підслизовий синтез ІгА. Основними факторами, що стимулюють диференціацію ІгА В-клітин на плазматичні, є ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-6, джерелом яких є Тх2 (остатні переважають серед домінуючих у власній плазмі CD4-клітин). ІЛ-4 і ІЛ-5 можуть секретуватися також Тх3 та мастоцитами. Найпотужнішим індуктором синтезу ІгА, як вважають, є ІЛ-6, який діє синергічно з ІЛ-5. Встановлено, що тільки ІгА В-клітини (які без винятку) кишок людини експресують високі рівні рецепторів для ІЛ-6. Високі цього цитокіну в антигеному у слизових оболонках може бути досягнуті досить великою кількістю, як і в продуктах його, крім Тх2, є різні типи клітин (моніцити, макрофаги, фібробласти, ендотеліоцити), а одним з найбільш сильних індукторів його синтезу є бактеріальний ліпопептид (ЛПНП), постійним джерелом якого є мікрофлора слизових оболонок. Встановлено, що після внутрішньовенного введення ЛПНП уже через 2 год рівень ІЛ-6 у сироватці крові підвищується на три порядки (у 1000 разів).

Локалізовані у *Lamina propria* плазматичні клітини синтезують ІгА у димерній формі у вигляді двох молекул, що з'єднані між собою І-ланцюгом. Цей димер зв'язується на базолатеральній поверхні епітеліальної клітини синтезованим ним пол-Іг-рецептором (pIgR). Утворений комплекс — димерний ІгА — pIgR потрапляє внаслідок ендотозу в епітеліальну клітину, упаковується в

цитоплазматичну везикулу (зазвичай зв'язаний з її мембраною за допомогою pIgR) і переноситься в ній через клітину до її апікальної поверхні. Тут транспортні везикули зливаються з плазматичною мембраною епітеліальної клітини, а pIgR розщеплюється за допомогою спеціального ферменту на дві частини: одна з них залишається зв'язаною з мембраною, а інша — а-Ф-фрагмент ІгА з функцією як секреторний компонент. Останній загальне розщеплення згА прогелітиними ферментами



Мал. 81. Розвиток імунної відповіді в слизових оболонках: ПБ — пей'єрова блішка; ВП — власна плазматична слизова оболонка; І — індуктивна, II — продуктивна, III — ефektorна фази імунної відповіді

Проникнення і персистенція в шкірі певних патогенів (зокрема, внутрішньоклітинних паразитів) переважно індукує клітинні імунні реакції — реакцію ГСТ та реакцію цитотоксичних Т-лімфоцитів, які уможовляють елімінацію або ізоляцію збудника (мал. 82).



Мал. 82. Розвиток імунної відповіді в шкірі: І — зустріч у шкірі клітин Лангерганса з чужорідним антигеном, його захоплення і експонування на своїй поверхні в комплексі з МНС; 2 — міграція у лімфатичний вузол КЛ, що транспортує чужорідний антиген і наводить форму вузловидіючої клітини ІДК (інтердигітальна клітина дендритна клітина); 3 — міграція в аферентну лімфатичну судину; 4 — міграція активованих Т-клітин з кров'ю до шкіри; 5 — вихід ефektorних Т-клітин з кров'яного русла в осередок запалення та активація ними макрофагів, що нейтралізують чужорідний агент; І, II, III — фази імунної відповіді (див. мал. 81)

Мал. 82. Розвиток імунної відповіді в шкірі:

І — зустріч у шкірі клітин Лангерганса з чужорідним антигеном, його захоплення і експонування на своїй поверхні в комплексі з МНС; 2 — міграція у лімфатичний вузол КЛ, що транспортує чужорідний антиген і наводить форму вузловидіючої клітини ІДК (інтердигітальна клітина дендритна клітина); 3 — міграція в аферентну лімфатичну судину; 4 — міграція активованих Т-клітин з кров'ю до шкіри; 5 — вихід ефektorних Т-клітин з кров'яного русла в осередок запалення та активація ними макрофагів, що нейтралізують чужорідний агент; І, II, III — фази імунної відповіді (див. мал. 81)

Кох у 1890 р. Однак лише через півстоліття було доведено, що цей вид реактивності має імунну природу та клітинну основу, і, отже, було обґрунтовано існування клітинної імунітету клітинного типу, а механізми клітинного імунітету та форми його прояву з'ясували лише у другій половині ХХ ст.

Існує два типи специфічних імунних клітинних реакцій: **цитотоксична реакція Т-лімфоцитів** та **реакція гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ)**. Ці реакції ґрунтуються на ефektorних механізмах, що спрямовані на елімінацію клітин, на поверхні яких експресуються чужорідні антигени. Основою механізму цитотоксичної реакції є індукція та реалізація цитотоксичної функції Т-клітерів, що знищують інфіковані чи злоякісно трансформовані клітини. У механізмах реакції ГСТ основна роль належить активації продуктами Т-хелперів інфікованих макрофагів, які знищують локалізовані в них патогени.

Залучення макрофагів чи Т-клітерів для знищення того чи іншого внутрішньоклітинного патогену визначається його біологічними властивостями, особливостями паразитизму, локалізацією в клітині та певною мірою типом інфікованої клітини, тобто механізмом, що породжує його антигенів. Часто за патологічних станів імунна відповідь супроводжується активацією і макрофагів, і Т-клітерів та паралельним розвитком реакції ГСТ і цитотоксичної реакції Т-клітерів.

Слід зазначити, що імунна відповідь організму на чужорідні антигени ніколи не розвивається за типом клітинної реакції у «чистому вигляді». Паралельно з розвитком клітинних реакцій завжди відбувається синтез антитіл, які можуть модифікувати клітинну відповідь. Синтезовані антитіла виконують, зокрема, важливу функцію в деяких (антиліпоосередкованих) клітинних цитотоксичних реакціях, забезпечуючи прикріплення ефektorних клітин до клітин-мішеней.

У реакціях клітинного імунітету провідна роль належить Тх1-клітинам. Вони активують (або підсливають) за допомогою продукованих ними цитокінів функції ефektorних клітин у реакціях сповільненої гіперчутливості та клітинноосередкованій цитотоксичності; Тх2, стимулюючи синтез антитіл, сприяють запуску реакції антиліпоозередкованій цитотоксичності.

#### 1.2.1. Цитотоксична реакція Т-лімфоцитів.

Клітинна цитотоксичність є важливим механізмом захисту при багатьох інфекційних захворюваннях, збудника яких є внутрішньоклітинними паразитами (облігатними чи факультативними), а також при злоякісних новоутвореннях. Цей вид реактивності забезпечує захист організму від патогенів, що живуть у цитоплазмі інфікованих клітин — насамперед вірусів, а також деяких бактерій та найпростіших (наприклад, *Toxoplasma gondii*). Оскільки в клітині ці патогени є недоступними для антитіл, вони можуть бути елімовані лише у разі знищення інфікованих клітин. Цитотоксичність може виявляти кілька типів клітин як лімфатичних, так і мисловидних (макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли) рядів. Лімфатичні цитотоксичні клітини мають спільну назву — **клітини цитотоксичності**. Вважаючи клітин-мішені, різні клітин-вбивці різняться між собою як за особливостями їх розпізнавання, так і за механізмами реалізації цитотоксичної дії. Знаючи на ці відмінності, виділяють два типи цитотоксичних лімфатичних клітин — Т-клітери та природні килери. Із двох типів цитотоксичних клітин імунною специфічністю характеризується лише Т-клітери. Т-клітери, або цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), активуються антигеном і вбивають ті клітини-мішені, що несуть імунізаційні антигени на своїй поверхні. Антигени розпізнаються ними в комплексі з молекулами МНС.

Переважаючі більшість ЦТЛ (90 %) становлять Т-клітини з кореспондентом CD8, які розпізнають антигенні пептиди в асоціації з молекулами МНС I, і лише незначна частина їх представлена CD4-Т-клітинами, які реституовані за антигеном МНС II. Ці клітини мають певну роль у захисті організму від вірусів та віруснобудованих пухлин, у відторгненні трансплантованих чужорідних органів і тканин. Т-клітери легко активуються вірусними, пухлинними або аллогенними антигенами і вбивають клітин-мішені, що несуть відповідні антигени, розпізнаючи експресовані на їхній поверхні пептиди цих антигенів у комплексі з молекулами МНС I. В експериментальних дослідженнях Т-клітери отримують *in vitro*, імунізуючи мишей пухлинними клітинами або вірусами. Цитотоксичну активність виділяють (через 10–11 діб після імунізації) із селезінки тварин лімфоцитів визначають, культивуючи їх *in vitro* з міченими <sup>51</sup>Cr клітинними-мішенями. Пухлинними, гемологічними тим, що використовувалися для імунізації, або інфекційними відповідним вірусом. Цитотоксичну активність Т-клітерів оцінюють за виходом у середовище <sup>51</sup>Cr.

Т-клітери ефективно активуються також аллогенними пептидами в асоціації з аллогенними молекулами МНС. Це відбувається в змінній культурі лімфоцитів (ЗКЛ) від несумісних осіб, в якій унаслідок взаємної антигенної стимуляції генетично чужорідних клітин генеруються Т-клітери

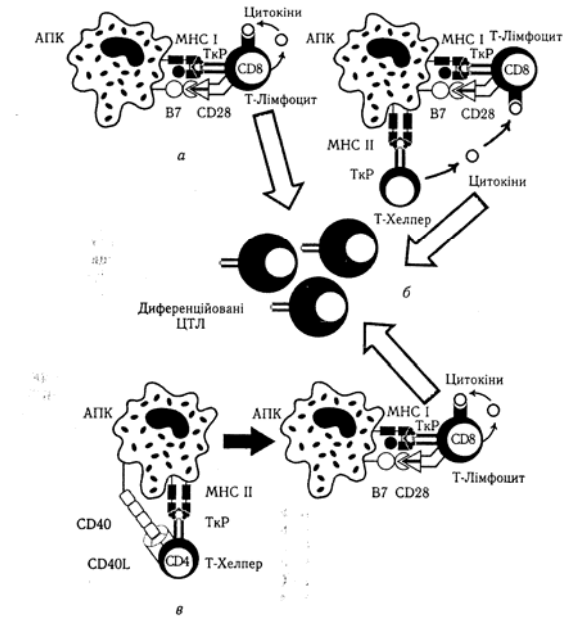
різних генотипів. Реакція залежить від наявності в культурі 1 — 2 % макрофагів (моноцитів), що виконують роль АПК. Отже, у цій системі і ефекторами клітинами, і клітинними-мішенями є цитотоксичні Т-лімфоцити. В алогенній ЗКЛ на рівні клітинної популяції спостерігається двоспрямований ліній клітин — клірну активність виявляють лімфоцити обох генотипів. Однак у кожній окремій парі лімфоцитів, що взаємодіють між собою, лінійну активність вірогідно виявляє та клітина, рецептори якої мають більшу спорідненість до антигену.

**Активізація цитотоксичних Т-лімфоцитів.** Для вивчення клітинних взаємодій у цитотоксичній реакції Т-лімфоцитів, зокрема для з'ясування ролі Т-хелперів та АПК у диференціюванні ЦТЛ з їхніх найіших попередників, було використано так звану «дефектну» ЗКЛ, в якій виключається функція Т-хелперів за збереження функції попередників ЦТЛ (пре-ЦТЛ). Для виключення функції Т-хелперів із ЗКЛ виділяли безсерозидні клітини хелперної групи фенотипу CD4 або інактивовані (програмували, оброблюючи ультрафіолетовим випромінюванням) МНС II антигенпрезентувальні клітини-стимулятори, що активують Т-хелперів. У такій «дефектній» ЗКЛ пре-ЦТЛ не диференціювалися в ефекторні ЦТЛ після стимуляції їх як алогенними, так і модифікованими чужорідними антигенами синтетичними клітинами. Утворення ЦТЛ спостерігалось лише тоді, коли в культуральне середовище «дефектної» ЗКЛ додавали надосадкову рідину з «повноцінної» ЗКЛ або коли «дефектну» культуру розділяли у подвійній мікродифузійній камері.

У цих дослідженнях було встановлено існування та умови синтезу розчинних факторів (цитокинів) і їхню роль у клітинних взаємодіях та в активній субпопуляції лімфоцитів, що беруть участь у цитотоксичній реакції. Було зроблено висновок, що для активної пре-ЦТЛ і генерації ЦТЛ потрібно приймати два послдовних сигнали, які індукуються антигеном та ІЛ-2. Перший сигнал пре-ЦТЛ отримує під час розпізнавання ТкР комплексу антигенний пептид — МНС I на клітині-мішені, а другий сигнал — під час зв'язування експресованим на його поверхні рецептором (ІЛ-2R) ІЛ-2, секретованого активним на АПК Т-хелпером. АПК потрібна лише для активності Т-хелпера, але не пре-ЦТЛ.

Однак сьогодні відомо, що клітинні-мішені не можуть активувати наївні CD8Т-клітини, як це вважали раніше, оскільки вони, як правило, не експресують молекули B7 (CD80 і CD86) і в зв'язку з цим не можуть забезпечити коstimulatoryний стимул через взаємодію з CD28Т-лімфоцитами.

Згідно з існуючими нині уявленнями, експресія і диференціація цитотоксичних CD8Т-клітин може здійснюватися за участю лише АПК або АПК і Т-хелперів. При цьому АПК забезпечує антигенний і коstimulatoryний стимул, а Т-хелпери або самі пікліються є забезпечення ІЛ-2 (табл. 83).



Мал. 83. Роль Т-хелперів і коstimulatoryних молекул у диференціюванні ЦТЛ. Активізація наївних CD8Т-клітин та їх диференціація на ефекторні цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ) під впливом сигналів, індукуючих:

а — антигенним пептидом і коstimulatoryними молекулами B7, експресованими на активній АПК; б — антигенним пептидом, презентованим на АПК, та ІЛ-2, який продукується активним Т-хелпером; в — антигенним пептидом і коstimulatoryними молекулами B7, експресованими на АПК, що попередньо активується Т-хелпером

Найіпогрудіше активізація наївних CD8Т-клітин (які і CD4Т-клітини) здійснюється «апрофесійно» активними АПК, надаючи їм для розпізнавання антигенний пептид у комплексі з МНС I та забезпечуючи сильний додатковий стимул через взаємодію великої кількості експресованих на їхній поверхні коstimulatoryних молекул B7 з лімфоцитарними рецепторами CD28. Під впливом індукованого розпізнавання антигену сигналу CD8Т-клітини виходять із фази спокою (G<sub>0</sub>) у ранню фазу G<sub>1</sub>, трансформуються на бласти і експресують молекулу CD25 — α-ланцюг високоаффінного рецептора для ІЛ-2. Додатковий сигнал стимулює продукування активними CD8Т-клітинами ІЛ-2, який, зв'язуючись із гомологічними рецепторами, забезпечує їх розмноження за аутокринним механізмом (див. мал. 83, а).

Джерелом ІЛ-2 під час активності CD8Т-клітин можуть бути й активні Т-хелпери, які забезпечують розмноження активних антигенів пре-ЦТЛ за паракринним механізмом. Однак з урахуванням феномену МНС-рестрикції Т-хелпери не можуть безпосередньо, внаслідок прямого контакту активувати CD8Т-клітини, оскільки останні не несуть на своїй поверхні молекулу МНС II. Тому взаємодія між Т-хелперами і CD8Т-клітинами опосередковується професійною АПК (ІДК), на поверхні якої експресуються молекули МНС класу I і II. Активізація відбувається на поверхні однієї й тієї самої АПК, де Т-хелпери і пре-ЦТЛ утворюють кластери (див. мал. 83, б). АПК в цій взаємодії виконує функцію «моста» між Т-хелпером і пре-ЦТЛ, оскільки представляє антигенні пептиди в асоціації з молекулами МНС обох класів.

Крім того, активними у процесі імунної відповіді Т-хелпери можуть посилювати експресію молекул B7 на АПК за рахунок продукування ІФН-α, отже, стимулювати їхню здатність активувати CD8Т-клітини (див. мал. 83, в).

Активний антиген пре-ЦТЛ розмножується під впливом ІЛ-2 і диференціюється на ефекторні клірні клітини. Події клітин відбуваються кожні 8 годин і вже через 3 — 4 доби після проникнення інфекційного агента (наприклад, вірусу) в організм накопичується велика кількість ефекторних ЦТЛ. Слід зазначити, що ІЛ-2 зумовлює перехід із ранньої фази G<sub>0</sub> у пізню, не викликаючи на наступний рух клітини по циклу, і підтримує тривалу проліферацію як активних CD8Т-клітин. Активізація ЦТЛ *in vivo* відбувається в тимусе та інших лімфатичних органах — паракортикальній зоні лімфатичних вузлів та періартеріальних м'яфтах селезінки. Утворені ЦТЛ надходять у циркуляцію, звідки можуть мігрувати у місця запалення (завдяки посиленню експресії інтегринів) і знищувати локалізовані в них інфіковані або трансформовані клітини. ЦТЛ виявляють лише ті клітини-мішені, які несуть молекули МНС I з тим самим антигенним пептидом, що знаходився на АПК.

Активні ЦТЛ здійснюють клірну функцію після взаємодії ТкР з комплексом антигенний пептид — МНС I на поверхні клітини-мішені за відсутності коstimulatoryних молекул, але за участю корепорторів (CD8) та молекул адгезії, які сприяють установленню щільного контакту між клітинами. Реалізація цитотоксичної функції пов'язана з набуттям ЦТЛ здатності синтезувати білки «на експорт» (перфрину, гразмину, грануліну), а також мембранні молекули (наприклад, Fas-L), що відіграють важливу роль у механізмі апоптозу клітин-мішеней.

**Стадії взаємодії цитотоксичних Т-лімфоцитів з клітинними-мішенями.** В експериментальних дослідженнях Т-клітинного цитотолу з використанням двох тестів — адсорбції лімфоцитів на моношарі клітин-мішеней та утворення комплексів ЦТЛ — клітин-мішеней під час осадження суміші клітин центрифугування з наступним ресуспендуванням осад у в'язкому середовищі було з'ясовано послдовність подій, яка призводить до загибелі клітин-мішеней. Процес взаємодії ЦТЛ і клітин-мішеней умовно поділяють на три стадії, що відбуваються послдовно: стадія I — розпізнавання ЦТЛ клітин-мішеней і встановлення контакту між клітинами, що взаємодіють, стадія II — програмування лізису (смертельного удару) — запуск літичного механізму, стадія III — ліній клітин-мішеней — реалізація літичного механізму. Кожна стадія взаємодії реалізується за певних умов. Відізняються вони передусім за ступенем залежності від двовалентних катіонів. Для встановлення щільного контакту між ЦТЛ і клітинно-мішенню необхідна наявність катіонів Mg<sup>2+</sup>. Запуск літичного механізму відбувається тільки за наявності в середовищі катіонів Ca<sup>2+</sup>. Однак ліній клітин-мішеней не залежить від наявності катіонів. Відмінності в потребах катіонів дають змогу відокремлювати стадії одна від одної та детально їх вивчати.

Під час вивчення літичного циклу використовували так звані Ca<sup>2+</sup>-пульсовий метод із застосуванням катіонів Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> та EDTA. Якщо у середовищі з клітинними-мішенями не додавали ліній катіонів Mg<sup>2+</sup>, то відбувалось зв'язування без програмування лізису, а наступне введення катіонів Ca<sup>2+</sup> запусало смертельний удар. Тривалість цієї стадії визначали введенням в певні періоди часу EDTA, який розділює конюгат ЦТЛ — клітин-мішеней. Розпізнавання клітин-мішеней ЦТЛ здійснюється за допомогою ТкР (за участю корепорторів CD8), який зв'язує на поверхні клітин-мішеней комплекс антигенного пептида з молекулою МНС I. Ц зв'язування визначає специфічність взаємодії. Встановленню тісного контакту між клітинами, що є необхідною умовою реалізації цитотоксичної дії, сприяють взаємодії експресованих на поверхні обох клітин комплементарних молекул адгезії. Серед останніх найважливіше значення мають пов'язані з функцією ЦТЛ молекули LFA-1 (CD11a/CD18) та LFA-2 (CD25), які розпізнають експресовані на клітині-мішені відповідно молекули ICAM-1 та LFA-3 (CD58).

Зближення клітин відбувається у два етапи: перший здійснюється за участю мікрофіламентів (притягується цитохалазин А) і залежить від наявності іонів Mg<sup>2+</sup>, другий — Mg<sup>2+</sup>-залежний. Запуск літичного механізму (програмування лізису) — метаболічно активний процес. Він розвивається за температур 37 °C і за наявності енергетичного метаболізму, збереження активності цитотоксичних ефекторних ЦТЛ спричиняє інгібітори метаболізму (азидо-натрію, динітрофенол) як низькими температурами. В ЦТЛ відбувається реорганізація елементів цитоскелета і цитоплазматичних гранул: орґанізація і концентрування гранул під мембраною в місці контакту з клітинно-мішенню та орґанізація в напрямі до неї апарату Гольджі й центру окислювальної мікроциркуляції. На стадії програмування лізису клітин-мішеней відбуваються процеси, які неминусе призводять її до загибелі, з чим і пов'язана друга назва її — смертельний удар. Деструкція клітин-мішеней відбувається після відокремлення від неї ЦТЛ. Готовність до лізису після отримання смертельного удару зберігається у клітині-мішені до 5 год за умови охолодження тіла до 15 °C. Після цього лізису потрібна температура не вища за 30 °C (максимальний ефект спостерігається при 37 — 41 °C). Отже, ЦТЛ не бере безпосередньої участі в деструкції клітин-мішеней, а лише запусає в ній цитолітичний механізм.

**Механізми цитотоксичної дії Т-клірів.** ЦТЛ реалізують клірну функцію через індукцію апоптозу (див. розд. 10). Найпоширеніший шлях індукції апоптозу ЦТЛ, як і в НК-клітин, перформінскаційний, що пов'язаний із секретцією літичних гранул і доставлянням усередину клітин-мішеней через утворені перформінном пори індукторів апоптозу гразмину та грануліну (див. розд. 2). Серед інших ідентифікованих гразмину (A, B, C, D, E, F, G, H, K, M), з яких лише кілька експресуються кожною клірною клітиною, на найбільшу увагу заслуговують найпоширеніші у людей і мишей гразмину A і B, особливо B. Механізми індукції загибелі клітин-мішеней цими білками досліджено *in vitro*.

Роль обох білків — перфрину і гразмину B в загибелі клітин доведено на трансформованих мастоцитах, у яких зв'язування Fcε-рецепторів та викид літичних гранул відбуваються за подібним до ЦТЛ механізмом. Мастоцити, що трансформовані перфрину геном гразмину B, не здатні вбивати клітин-мішеней, а трансформовані лише геном перфрину здатнію клітині недостатньо ефективно, однак ефективність підвищується (до її рівня в ЦТЛ) після введення їм ще гена гразмину B. Показано, що гразмину B за відсутності перфрину може проникати в клітину ендоцитозом, зв'язуючись із клітинною рецепторною системою (наприклад, рецептором-б-інтегрином), проте для виходу його з ендоцитозного компартменту в цитозоль потрібні перфрину.

Гразмину B відіграє як каспазоактивуючий (див. розд. 10), так і незалежну апоптотичну загибель клітин. У першому випадку гразмину B активує каспазу 3, яка розщеплює інгібітор каспазоактивованої лікази (CAD) блок IAPD, який сприяє активації ферменту та олігонуклеотидного фрагментування ДНК. У другому випадку гразмину B індукуює безпосередньо загибель олігонуклеотидного ушкодження ДНК за участю різних нуклеаз: виявляючи мітохондріальну ендонуклеазу G (ENDOG) внаслідок порушення зовнішньої мембрани мітохондрій та активуючи CAD розщепленням її інгібітору.

Гразмину A індукуює каспазоактивуючий, але інший, ніж гразмину B, тип загибелі клітин через порушення мембранного потенціалу мітохондрій і активацію нуклеазі GAAD (гразмину A-активатора ДНКаз), яка ушкоджує ДНК не з розривами подвійних її ланцюгів, а з утворенням односторонніх надірв. Каспазоактивуючі загибель клітин з односторонніми надірвами ДНК індукують також гразмину C (експресується у мишей), однак утворені при цьому надірви ДНК митяться полімеразамі Кленова і TdT, тоді як індукують гразмину A — лише полімеразою Кленова.

Грануліну (експресується ЦТЛ і НК-клітинами людини) за високої концентрації порушує зовнішню мембрану мітохондрій, виявляючи AIF (фактор, що індукуює апоптоз), цитохром c та ENDOG, і може індукувати каспазоактивуючий, а також залежний від каспаз клітин-мішеней апоптоз, але фактично, з точки зору механізму, не продукують ні перфрину, ні гразмину.

Т-кліри використовують також інший, незалежний від перфрину, механізм індукції апоптозу, який полягає у передаванні цитотоксичного сигналу через поверхневі молекули клітин-мішеней — рецептори «смерті»: Fas-рецептор і рецептор для ФНП. Ліганди для Fas — L-молекула FasL (Fas-ліганд) експресується на цитотоксичних CD8Т-клітинах після їх активації, а також на активних CD4Т-клітинах (Tx1), які, на відміну від CD8Т-клітин, не продукують ні перфрину, ні гразмину. Зв'язування молекули Fas мембрані клітин-мішеней з Fas-лігандом на мембрані ЦТЛ зумовлює агрегацію молекул Fas і приєднання до їхніх цитоплазматичних «смертоносних» доменів внутрішньоклітинного «білка смерті» MORT-1. Це призводить до індукції апоптозу через активацію каспаз аналогічно індукції апоптозу через перформінскаційний механізм.

Передавання цитотоксичного сигналу через ФНП-рецептор, що експресується на клітині-мішені, здійснюється опосередковано через взаємодію з цим рецептором продукуюваного ЦТЛ цитокіну ФНП. Вважають, що ФНП лише частково відповідає за цитотоксичність Т-клітин. Зв'язування ФНП з відомими рецепторами клітин-мішеней здійснюється через взаємодію з Fas-лігандом. Отже, ЦТЛ використовують різні способи для того, щоб обмежити поширення внутрішньоклітинних патогенів. При цьому вони вибірково, з великою точністю виявляють інфіковані клітини, що експресують специфічний антиген, не ушкоджуючи сусідніх нормальних клітин. Така спрямованість дії ЦТЛ клітин-мішеней, що несе ознаки активної і чітко сфокусована в точку контакту з нею має особливо велике значення для мінімізації руйнування тих тканин, в яких регенерація не відбувається (нейрони ЦНС) або дуже обмежена (острії Лангерганса).

Т-кліри не лише селективні, а й «серйозними» вбивцями. Після відбукта однієї клітин-мішені вони швидко відновлюють свій цитотоксичний потенціал і успішно вбивають інші клітини, що було продемонстровано в тонких мікроманіпуляційних експериментах (при перенесенні окремих ефекторних Т-клітин за допомогою мікропіпетри на нові клітини-мішені). Т-кліри, що встановили контакт одразу з кількома клітинними-мішенями, вбивають їх по черзі, одну за одною, реорґанізуючи свій секреторний апарат у напрямі кожної з них. Відновлення цитотоксичного потенціалу пов'язано з синтезом *de novo* перфрину і гразмину, що індукуються лігандом рецепторів. Зрлі наївні CD8Т-клітини, що виходять із тимуса, запрограмовані на синтез цих ефекторних білків, але ще не експресують їх. Ці білки синтезуються під час першого контакту наївних пре-ЦТЛ з антигеном на АПК і зберігаються в антиген-незалежних гранулах мітохондріально-пероксидальних ферментів. Передача цитотоксичного сигналу через ФНП-рецептор, що експресується на клітині-мішені, здійснюється опосередковано через взаємодію з цим рецептором продукуюваного ЦТЛ цитокіну ФНП. Вважають, що ФНП лише частково відповідає за цитотоксичність Т-клітин. Зв'язування ФНП з відомими рецепторами клітин-мішеней здійснюється через взаємодію з Fas-лігандом. Отже, ЦТЛ використовують різні способи для того, щоб обмежити поширення внутрішньоклітинних патогенів. При цьому вони вибірково, з великою точністю виявляють інфіковані клітини, що експресують специфічний антиген, не ушкоджуючи сусідніх нормальних клітин. Така спрямованість дії ЦТЛ клітин-мішеней, що несе ознаки активної і чітко сфокусована в точку контакту з нею має особливо велике значення для мінімізації руйнування тих тканин, в яких регенерація не відбувається (нейрони ЦНС) або дуже обмежена (острії Лангерганса).

Т-кліри не лише селективні, а й «серйозними» вбивцями. Після відбукта однієї клітин-мішені вони швидко відновлюють свій цитотоксичний потенціал і успішно вбивають інші клітини, що було продемонстровано в тонких мікроманіпуляційних експериментах (при перенесенні окремих ефекторних Т-клітин за допомогою мікропіпетри на нові клітини-мішені). Т-кліри, що встановили контакт одразу з кількома клітинними-мішенями, вбивають їх по черзі, одну за одною, реорґанізуючи свій секреторний апарат у напрямі кожної з них. Відновлення цитотоксичного потенціалу пов'язано з синтезом *de novo* перфрину і гразмину, що індукуються лігандом рецепторів. Зрлі наївні CD8Т-клітини, що виходять із тимуса, запрограмовані на синтез цих ефекторних білків, але ще не експресують їх. Ці білки синтезуються під час першого контакту наївних пре-ЦТЛ з антигеном на АПК і зберігаються в антиген-незалежних гранулах мітохондріально-пероксидальних ферментів. Передача цитотоксичного сигналу через ФНП-рецептор, що експресується на клітині-мішені, здійснюється опосередковано через взаємодію з цим рецептором продукуюваного ЦТЛ цитокіну ФНП. Вважають, що ФНП лише частково відповідає за цитотоксичність Т-клітин. Зв'язування ФНП з відомими рецепторами клітин-мішеней здійснюється через взаємодію з Fas-лігандом. Отже, ЦТЛ використовують різні способи для того, щоб обмежити поширення внутрішньоклітинних патогенів. При цьому вони вибірково, з великою точністю виявляють інфіковані клітини, що експресують специфічний антиген, не ушкоджуючи сусідніх нормальних клітин. Така спрямованість дії ЦТЛ клітин-мішеней, що несе ознаки активної і чітко сфокусована в точку контакту з нею має особливо велике значення для мінімізації руйнування тих тканин, в яких регенерація не відбувається (нейрони ЦНС) або дуже обмежена (острії Лангерганса).

**ІЛ-2. Реакції гіперчутливості оповідувального типу.** Гіперчутливість оповідувального типу (ГСТО) постійно розвивається при хронічних бактеріальних (туберкульоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс), зумовлених грибами (бластомікоз, кокцидіоз) і вірусами (герпес) інфекціях, а також при захворюваннях, спричинених найпростішими (лейшманіоз) та глістовими інвазіями (шистозомоз).

Реакція ГСТО відіграє важливу роль у захисті хазяїна від тих внутрішньоклітинних патогенів, які заважають формуванню віршів і виходу із зараженої клітини інфекційного вірусу, який здатний інфікувати інші клітини. Інші ферменти, зокрема ризин протейнази, що розщеплюють білки, можуть спричинити несприятливий вплив (порушуючи тою чи іншою мірою життєдіяльність) на такі патогени, як бактерії та найпростіші, що паразитують у цитоплазмі. Відомо, що секретований ЦТЛ грануліну вбиває внутрішньоклітинні бактерії (*Mycobacterium tuberculosis* то і т.), підвищуючи проникність їхніх мембран. У руйнуванні нуклеонової кислоти і білків не тільки клітин-мішеней, а й патогенів полягає перевага апоптозу над некрозом, оскільки звільнені у процесі осмотичного лізису (некрозу) клітини інфекційні агенти можуть заражати інші клітини.

Гіперчутливість оповідувального типу (ГСТО) постійно розвивається при хронічних бактеріальних (туберкульоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс), зумовлених грибами (бластомікоз, кокцидіоз) і вірусами (герпес) інфекціях, а також при захворюваннях, спричинених найпростішими (лейшманіоз) та глістовими інвазіями (шистозомоз).

Реакція ГСТО відіграє важливу роль у захисті хазяїна від тих внутрішньоклітинних патогенів, які заважають формуванню віршів і виходу із зараженої клітини інфекційного вірусу, який здатний інфікувати інші клітини. Інші ферменти, зокрема ризин протейнази, що розщеплюють білки, можуть спричинити несприятливий вплив (порушуючи тою чи іншою мірою життєдіяльність) на такі патогени, як бактерії та найпростіші, що паразитують у цитоплазмі. Відомо, що секретований ЦТЛ грануліну вбиває внутрішньоклітинні бактерії (*Mycobacterium tuberculosis* то і т.), підвищуючи проникність їхніх мембран. У руйнуванні нуклеонової кислоти і білків не тільки клітин-мішеней, а й патогенів полягає перевага апоптозу над некрозом, оскільки звільнені у процесі осмотичного лізису (некрозу) клітини інфекційні агенти можуть заражати інші клітини.

Гіперчутливість оповідувального типу (ГСТО) постійно розвивається при хронічних бактеріальних (туберкульоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс), зумовлених грибами (бластомікоз, кокцидіоз) і вірусами (герпес) інфекціях, а також при захворюваннях, спричинених найпростішими (лейшманіоз) та глістовими інвазіями (шистозомоз).

Реакція ГСТО відіграє важливу роль у захисті хазяїна від тих внутрішньоклітинних патогенів, які заважають формуванню віршів і виходу із зараженої клітини інфекційного вірусу, який здатний інфікувати інші клітини. Інші ферменти, зокрема ризин протейнази, що розщеплюють білки, можуть спричинити несприятливий вплив (порушуючи тою чи іншою мірою життєдіяльність) на такі патогени, як бактерії та найпростіші, що паразитують у цитоплазмі. Відомо, що секретований ЦТЛ грануліну вбиває внутрішньоклітинні бактерії (*Mycobacterium tuberculosis* то і т.), підвищуючи проникність їхніх мембран. У руйнуванні нуклеонової кислоти і білків не тільки клітин-мішеней, а й патогенів полягає перевага апоптозу над некрозом, оскільки звільнені у процесі осмотичного лізису (некрозу) клітини інфекційні агенти можуть заражати інші клітини.

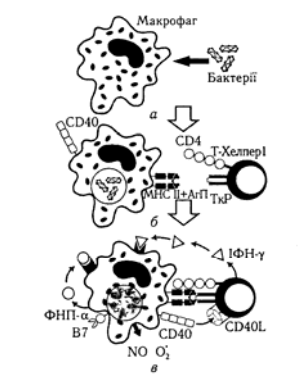
Гіперчутливість оповідувального типу (ГСТО) постійно розвивається при хронічних бактеріальних (туберкульоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс), зумовлених грибами (бластомікоз, кокцидіоз) і вірусами (герпес) інфекціях, а також при захворюваннях, спричинених найпростішими (лейшманіоз) та глістовими інвазіями (шистозомоз).

Гіперчутливість оповідувального типу (ГСТО) постійно розвивається при хронічних бактеріальних (туберкульоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс), зумовлених грибами (бластомікоз, кокцидіоз) і вірусами (герпес) інфекціях, а також при захворюваннях, спричинених найпростішими (лейшманіоз) та глістовими інвазіями (шистозомоз).

Гіперчутливість оповідувального типу (ГСТО) постійно розвивається при хронічних бактеріальних (туберкульоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс), зумовлених грибами (бластомікоз, кокцидіоз) і вірусами (герпес) інфекціях, а також при захворюваннях, спричинених найпростішими (лейшманіоз) та глістовими інвазіями (шистозомоз).

**Активізація макрофагів Тх1-клітинами.** Активізація макрофагів та підсилення антимікробних механізмів у них є найважливішою ефекторною функцією Тх1-клітин. Цю функцію здатні виконувати лише активовані Тх1-клітини внаслідок попереднього контакту з відповідним антигеном.

Активовані Тх1-клітини забезпечують обидва сигнали, необхідні для активації макрофагів (мал. 84). Один із них генерує ІФН- $\gamma$ , інший — CD40-лігандом (CD40L). Секрета Тх1-клітинного ІФН- $\gamma$  та експресія CD40L індукуються розпізнаванням Тх1 бактеріального пептиду в асоціації з молекулою МНС класу II на поверхні інфікованого макрофага. Синтез цитокіну розпочинається впродовж першої години з часу подраження рецептора.



Мал. 84. Активізація Т-хелперів 1 (Тх1) макрофага для знищення внутрішньоклітинних бактерій: а — інфікування макрофага бактерією; б — презентація макрофагом ушкодженого антигенного пептиду в комплексі з МНС II та зустріч з Тх1; в — розпізнавання Тх1 антигенного пептиду, взаємодія коstimуляторних молекул CD40 — CD40L та виділення Тх1 цитокіну; г — приводить до активації макрофага та знищення внутрішньоклітинних бактерій

переважно з пероксидантами, що утворюються внаслідок взаємодії оксиду нітрогену NO з перексидом гідрогену  $H_2O_2$ . Максимальна продукція NO індукється сумісно дією на макрофаги різних стимуляторів. Для цього макрофаги мають потрібні послідовно стимулювати ІФН- $\gamma$  та ІФН- $\alpha$ , які діють синергічно. ІФН- $\alpha$  започатковує утворення оксиду нітрогену в ІФН- $\gamma$  активній процес. Джерелом ІФН- $\alpha$  можуть бути самі макрофаги за умови активації їх ІФН- $\gamma$  і мікробними продуктами, наприклад ЛПІІІ. Активовані продуковані Тх1-клітинами ІФН- $\gamma$  і бактеріальним ЛПІІІ макрофаги посилюють експресію ІФН-рецепторів і секретують ІФН- $\alpha$ , який забезпечує аутокритичний сигнал для започаткування процесу утворення NO. Аналогічний ефект на макрофагах людини можна досягти лише за умови стимуляції їх, як правило, кількома цитокінами з одночасним перехресним зв'язуванням експресованих на їхній поверхні Fc $\epsilon$ R1I рецепторів (CD23).

Завдяки підсиленню антимікробних механізмів активовані макрофаги набувають здатності ефективно знищувати внутрішньоклітинні (або недавно вивільнені зовнішні) мікроорганізми, які не знищуються неактивними макрофагами. В активованих макрофагах відбуваються також зміни, які допомагають посилити імунну відповідь залученням нових Тх1-клітин, — підвищення експресії коstimуляторних молекул та секретії цитокінів. Так, завдяки збільшенню експресії молекули МНС II, CD23 та CD40L, активовані макрофаги набувають здатності ефективно активувати антигенні, сприйнятні та індукують коstimуляторні сигнали, сприяючи таким чином активації інших наївних CD4T-клітин. Секрета активованих макрофагами ІЛ-12 може спрямовувати диференціацію первинно активованих CD4T-клітин у бік Тх1-клітин.

**Регуляція активної макрофагів.** Індукуюча розпізнаванням антигену секрета ІФН- $\gamma$  та експресія CD40L відбуваються полярно, внаслідок контакту мембрани макрофага з Тх1-клітиною. Завдяки такій сфокусованій секретії ІФН- $\gamma$  активується саме той макрофаг, що презентує антиген Тх1-клітині, тоді як сусідні, неінфіковані клітини, як правило, не активуються, незважаючи на те що рецептори до ІФН- $\gamma$  мають усі макрофаги.

Однак висока концентрація ІФН- $\gamma$  може зумовити активацію не лише інфікованих, а й неінфікованих макрофагів. Гіперсекрета ІФН- $\gamma$  та надмірна активація макрофагів має потенційну небезпеку ушкодження тканин, оскільки самі інфіковані клітини інших типів (наприклад, при туберкульозі легень) можуть вийняти Т-клітинами. Виражені локальні ушкодження тканин, як правило, супроводжують реакції Тх1-клітин на інфекційні патогени, наприклад, внаслідок черевця, яких макрофаги не спроможні фагоцитувати. Для знищення цих патогенів активовані макрофаги виділяють названі активні субстанції (вони звичайно діють під час руйнування внутрішньоклітинних патогенів), які є токсичними і для клітин хазяїна.

Для уникнення небажаних ефектів на нормальні тканини активація макрофагів Тх1-клітинами має чітко регулюватися. Для мінімізації деструктивних процесів у осередку ГСТ спряцьовують механізми регуляції активації макрофагів, наприклад механізми контролю синтезу та дії ІФН- $\gamma$ .

Обмеження періоду синтезу ІФН- $\gamma$  може бути досягнуто скороченням періоду напіорування мРНК, що кодує ІФН- $\gamma$  та інші цитокіни, внаслідок наявності в Т-клітин послідовності (AUUUA) на 3' кінці, що транслюється, та руйнування цитокінової мРНК унаслідок активації Т-клітин для продукування іншого білка. Отже, швидке руйнування цитокінової мРНК разом з сфокусованою транспортуванням ІФН- $\gamma$  у точку контакту між клітинами, що взаємодіють, лімітує дію Тх1-клітин на інфікований макрофаг і унеможливає активацію сусідніх клітин.

Крім того, самоактивація макрофагів за аутокритичним механізмом (секретованими ними самими ІФН- $\gamma$  і ІФН- $\alpha$ ) може пригнічуватися такими цитокінами, як ТФР- $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13. Оскільки більшість цих цитокінів продуковують Тх2-клітинами, (які, до речі, разом з Тх1-клітинами виявляються в грануломах при туберкульозі та інших хронічних інфекціях), то регулювання цього типу хелперних клітин вродилося б важливим метаболічним шляхом, що регулює активність Тх1-клітин і контролює ефекторні функції активованих макрофагів.

Відомо, що в активації макрофагів і регуляції співвідношення Тх1-Тх2-клітин у людини бере участь кальдіолін (1,25-дигідроксикальціферол), який утворюється в кістковій тканині (25-гідроксикальціферол) за участю ферменту 1- $\alpha$ -гідроксикази, що експресується стимульованими ІФН- $\gamma$  макрофагами. Закріплюючись на відповідних рецепторах, кальдіолін додатково стимулює вже активовані ІФН- $\gamma$  макрофаги і одночасно за механізмом зворотної негативної регуляції ризику пригнічує Тх1-клітини. Зв'язано, що кальдіолін утворюється у значних кількостях у хворих на туберкульоз та саркоїд.

Існує також негативна регуляція ефекторних функцій макрофагів. Показано, що вже активовані макрофаги можуть бути дезактивовані. Здатність відмінити індукуюче ІФН- $\gamma$  підвищення активності Тх1-клітин внаслідок внутрішньої клітинної імунної відповіді на внутрішньоклітинні патогени не беруть, але відіграють важливу роль у координуванні імунної відповіді на внутрішньоклітинні патогени та підвищенні її ефективності. При цьому підвищення ефективності імунної відповіді досягається за різних спосібів.

Один цитокіни сприяють збільшенню кількості клітин, що беруть участь в імунній відповіді: ІЛ-2 індукуює проліферацію Т-клітин, а гемопоетичні фактори росту ІЛ-3 та ІЛ-КСФ стимулюють утворення нових макрофагів, діючи на СКК в кістковому мозку. Інші цитокіни акумулюють макрофаги в осередку інфекції ІФН- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  індукують експресію на васкулярному ендотелі адгезивних молекул, що зумовлює прилипання до нього макрофагів (моніцитів), а макрофагальний хемотаксичний фактор сприяє міграції їх із кров'яного русла в тканину.

Слід зазначити, що хронічно інфіковані макрофаги під впливом локалізованих усереднених фагоцитозом бактерій можуть втрачати здатність до активації. В таких випадках Тх1-клітини можуть вбивати ці макрофаги внаслідок індукуючого апоптозу через взаємодію Fas-ліганду з експресованою на їх поверхні Fas-молекулою. Біологічний сенс цього явища полягає в тому, щоб забезпечити вихід патогенів з клітини в позаклітинний простір і створити умови для залучення до боротьби з ними функціонально повноцінних ефекторних клітин. До виявства хронічно інфікованих макрофагів (та інших типів клітин) можуть залучатися Т-клітери, які це відбувається під час туберкульозної інфекції.

Збільшені з інфікованих макрофагів, що були вбиті CD4 і CD8T-клітинами, патогени можуть бути захоплені іншими макрофагами, які ще здатні активуватися й знищувати бактерії. Крім того, є дані, що активовані CD8T-клітини сприяють безпосередньому знищенню інфікованих макрофагів, мікробактерій туберкульозу. Відповідальним за клініч (об'єктив) бактерій є гранулизи, що містяться в секретованих ЦТЛ літних гранулах.

Значний селективний тиск, що виникає внаслідок взаємодії мікробактерій з хазяїном, потребує залучення до захисту різних субпопуляцій Т-клітин для інтенсифікації імунної відповіді. Крім традиційних МНС-реактивних CD8T-клітин, що стимулюються мікробактеріальними пептидами, в імунній відповіді проти *M. tuberculosis* беруть участь і нетрадиційні (мінорі) Т-клітини, що стимулюються різними компонентами небіологічної природи, на якій багата клітинна стінка цих бактерій. Ці субпопуляції Т-клітин після стимуляції продукують ІФН- $\gamma$  та виявляють цитотоксичну активність і, ймовірно, можуть відігравати важливу роль у клітинній імунній відповіді на інфекцію CD8T-клітин, рестриктовані за неклітинними молекулами HLA, які розпізнають наявні у клітинній стінці мікробактерій ліганди (фосфатидилінозитолманозиди, ліпідорабіноманози, міколові кислоти, гексозиди-1-фосфотриглицериди), презентовані молекулами CD1, та нерестриктовані Т $\gamma$ , які стимулюються невеликою кількістю антигенів, що містяться в мембрані мікробактерій (наприклад, коліганти). Оскільки ж Т $\gamma$ , що експресують V- $\alpha$ 2 комбінацію ланцюгів, становлять майже 5 % усіх Т-клітин периферичної крові дорослої людини і після стимуляції продукують ІФН- $\gamma$  та виявляють мікробактерицидну активність, то вважають, що вони можуть виконувати роль першої лінії захисту при туберкульозі. Показано, що мийшеї Т $\gamma$  захищають організм від високої інфекційної дози мікробактерій туберкульозу, керують утворенням формант.

**Ізоляція патогенів у грануломах.** Активовані макрофаги можуть контролювати ріст внутрішньоклітинних патогенів, однак нових їх знищення досягається рідко. Якщо мікроорганізми ефективно протистоять впливу активованих макрофагів і не знищуються ними, інфекція набуває хронічного перебігу з розвитком запального процесу. В місці локалізації збудника формуються

гранулома — морфологічна структура зі скучення клітин, яка є наслідком імунного запалення. При хронічних реакціях ГСТ в утворенні грануломи провідна роль належить не міграції клітин, а проліферативним процесам. У центрі грануломи зосереджуються збудник, інфіковані макрофаги і похідні макрофагів, багатоядерні гігантські клітини (гіганти макрофаги) та епітеліодні клітини (сплощені макрофаги), які можуть бути макрофагами. Проте, оскільки ці клітини морфологічно формують з'являються внаслідок хронічної стимуляції макрофагів цитокінами і належать до секреторних, а не до фагоцитарних клітин. Клітини макрофагального ряду оточуються Т-лімфоцитами з переважанням CD4T-клітин та клітинами інших типів (залежно від природи збудника). При деяких інфекціях, наприклад, туберкульозі, в центрі грануломи (туберкули) утворюється зона некрозу, яка виникає внаслідок цитотоксичних ефектів макрофагів, руйнування самих макрофагів Т-клітерами, накопичення токсичних метаболітів, тріфичної недостатності. Оскільки в зоні некрозу міститься детрит, то цей процес називають казеозним (сиринистим) некрозом.

Макроби можуть тричі виконувати функції, які виконують свій метаболізм (перекладаються на катаболізм ліпідів та азотисте дихання). Фактично грануломи утворюються для ізоляції тих патогенів, які не можуть бути знищені та еліміновані. Важливу роль при цьому відіграють цитокіни ІФН- $\alpha$  і ІФН- $\beta$ , які беруть участь у запаленні, регулюючи формування та підтримання структурної цілісності грануломи. Роль ІФН- $\alpha$  в обмеженні поширення *M. tuberculosis* у тканинах людини підтверджується зростанням ризику реактивації туберкульозу в осіб, яким проводилися анти-ІФН- $\alpha$ -терапія, зокрема у хворих на ревматоїдний артрит.

Індуковані активованими Тх1-клітинами ефекторні механізми зумовлюють затримку поширення мікробів у малих гранулематозних ураженнях у тканині, але такий ефект не завжди є довготривалим. За певних умов бар'єрна функція грануломи може порушуватися, що сприяє поширенню мікробів у тканині. Постійна стимуляція макрофагів, активованих антигенами персистувального патогеного агента, і виділення ними високоактивних метаболітів кісно та ферментів гідролізу може призвести до ушкодження тканин. Вважають, що після вакцинації БДЖ або первинного інфікування *M. tuberculosis* в організмі людини відбувається Виродження первинної імунної відповіді, збільшеного розвивається динамічний баланс між персистенцією бактерій та захистом хазяїна, який може підтримуватися впродовж усього життя. В грануломах у зоні некрозу мікробактерії гинуть, що зумовлено нестачею кисню, факторів живлення (насамперед заліза), сильним закисленням середовища. В зв'язку з запаленням збудник не може вийти з грануломи. Туберкула звивається сполучнотканниною капсулою (внаслідок розмноження активованих фібробластів), руйнується і нерідко звальнюється. Точні механізми, завдяки яким цей баланс досягається, і як він порушується під час розвитку виявленої клінічно форми захворювання, інші ще не з'ясовано. В умовах надмірної активації Тх1-клітин секретція фагоцитарних деструктивних процесів набувають прогресивного розвитку, казеозна маса в грануломах руйнується під дією протеолітичних ферментів макрофагів. Створюються сприятливі умови для розмноження мікробактерій, і кількість їх у казеозному детриті різко збільшується. Якщо утворені в легенях некротичні порожнини охоплюють альвеоли, вони стають джерелом збудника інфекції і становлять небезпеку для хазяїна, а якщо збудник проникає в кров, створюються умови для генералізації інфекційного процесу.

Отже, гіперчутливість сповільненого типу, основною якої є активація макрофагів Тх1-клітин, — це такий вид імунної реактивності, який має як позитивні, так і шкідливі для організму риси. Подібно до інших типів реакцій реакції ГСТ спряцьована на захист організму, однак у зв'язку з участю в ній факторів запального характеру вона нерідко з патологічним компонентом у розвитку локальних інфекційних процесів. Захисний чи патогенетичний ефект реакції ГСТ визначається ступенем сенсебілізації організму. В умовах помірної сенсебілізації внаслідок розвитку реакції ГСТ створюється бар'єр, який забезпечує локалізацію збудника в зоні некрозу, який не може вийти з грануломи. Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій.

### ІЛ-3, ГИМУРАЛЬНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ

Умолярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю.

Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антитіла здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антитіл пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсинів.

Виконання різних функцій антигелі пов'язане з різними структурними частиними їхніх молекул: активні центри антигелі відповідають за специфічне розпізнавання антигену, а Fc-фрагмент — за реалізацію ефекторних реакцій. Рішення про гуморальний імунітет сформувалося ще на початку ХХ ст. В 1904 р. П. Еріх сформував умолярну теорію імунітету, згідно з якою у відповідь на потрапляння антигену з'являються розчинні фактори, які специфічно взаємодіють з антигеном і нейтралізують його біологічну дію. За П. Еріхом, основною походження специфічності антигелі є селекція антигеном самої цієї рецепторної частини антигелі, утвореної внаслідок селекції антигену. Ця селекція відбувається внаслідок того, що тільки ті рецептори, які зв'язують антиген, можуть вижити і репродукуватися.

Умоволярну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними розумними захисними факторами організму. Умолярні антитіла імунітет називають умолярними, а процес активації В-клітин і синтезу специфічних імуноглобулінів — умолярною імунною відповіддю. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігаючи його поширенню в організмі, нейтралізують біологічну активність токсинів та запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Ці функції антигелі здатні реалізовувати самостійно. Інші функції антигелі пов'язані із залученням додаткових ефекторних механізмів імунітету. Крім того, антитіла можуть виконувати важливі функції в регуляції імунної відповіді, процесу загибання токсин

Таблиця 52. Комплементарні молекули Т- і В-клітин, що беруть участь у регуляції активації В-лімфоцитів

Рецептори В-клітин	Ліганди на Т-клітинах	Наслідок міжклітинної взаємодії для В-клітин
MHC II	Tcr, CD4	Стимуляція разом з іншими сигналами проліферації, диференціація та презентація антигену
CD40	CD154 (CD40L)	Проліферація, диференціація, переключення ізотипів антитіл, продукування цитокінів, захист від апоптозу, здатність формувати зародкові центри й утворювати клітини пам'яті
CD11a—CD18/CD54	CD54/CD11a—CD18	Клітинна адгезія, відслення презентації антигену та активної клітини
CD72	CD100	Продуктування високоафінних IgG та підсилення презентації антигену В2-клітинами
CD134L/OX40L	CD134/OX40	Підсилення продукування IgG
CD27	CD70	Диференціація на плазматоцити
CD30/CD153	CD153/CD30	Інгібування В-клітинної відповіді, переключення ізотипів та диференціація на плазматоцити
CD95/Fas	CD95L/FasL	Індукування апоптозу

За первинної імунної відповіді спочатку ДК активують Т-хелпери, а активовані Т-хелпери (Th2), у свою чергу, активують В2-лімфоцити. Після активації В-лімфоцити набувають здатності активувати навіні Т-хелпери завдяки індукованим експресії на них коstimуляторних молекул B7.1 (B7.2). Тому виникає позитивний зворотний зв'язок в імунній відповіді, що призводить до різкого збільшення числа активованих лімфоцитів. За вторинної імунної відповіді активація Т-хелперів може відбуватися також на активованих В-клітинах пам'яті.

Активовані Т-хелпери В-клітини проліферують, диференціюються на плазматичні клітини (плазматоцити), які виконують функцію продукування антитіл.

**Проліферація В-клітин і диференціація їх на плазматичні клітини.** Для того щоб виконати функцію продуцентів антитіл, активовані В-лімфоцити мають пройти багатостадійний процес диференціації в плазматичні клітини. Кінцевою стадією диференціації є утворення активованих В-лімфоцитів з плазматичних клітин — продуцентів антитіл. Слід зауважити, що не всі навіні В-лімфоцити досягають цієї стадії. Якщо В-лімфоцит тривалий час не зустрічається зі специфічним антигеном, він може загинути внаслідок апоптозу. Стимульована антигеном В-клітина проходить 7–8 клітинних циклів перед тим, як стане плазматичною клітиною. Тому від однієї В-клітини потенційно може утворитися клон із 128–256 плазматоцитів, які будуть синтезувати антитіла тієї самої або більшої афінності, ніж мав імуноглобуліновий рецептор навіних В-клітин. При цьому може змінитися клас і підклас імуноглобулінів, що секретуються. Морфологічно особливості плазматичних клітин описано в розд. 1.

**Утворення зародкових центрів.** В-клітини мова підклітин, як уже зазначалося, на такі функціональні субпопуляції: навіні B1 (IgM CD5 CD38-CD23-) і В2-клітини (IgM CD5-CD38-CD23+), які потенційно здатні реагувати відповідно на тимусезалежні та тимусезалежні антигени. Крім того, серед В-клітин виокремлюють клітини, здатні безпосередньо перетворюватися на плазматичні клітини та клітини, які можуть формувати зародкові центри, де відбуваються процеси, пов'язані з збільшенням афінності та селекційним злиттям імуноглобулінів. Поширюються В2-клітини, що утворюють зародкові центри, іноді називають В2<sup>+</sup>-клітинами. Для плазматичних клітин, що є нащадками В2<sup>+</sup>-клітин, характерна висока кількість мутацій у V-генах легких і важких ланцюгів.

Розширення антигену В-лімфоцитом і взаємодія з активованим Т-хелпером — це перша (індуктивна) фаза гуморальної імунної відповіді. Друга фаза первинної гуморальної відповіді починається тоді коли активовані В-клітини мігрують у первинні фолікули, де проліферують і утворюють зародкові центри. Зародкові центри утворюють переважно ті В-лімфоцити, які після взаємодії з Т-хелпером імуноглобулінів IgG. Зародкові центри формуються активованими В-лімфоцитами навколо ФДК, що знаходяться у первинних фолікулах В-зон. ФДК експонують на своїй поверхні нативний антиген у формі імунних комплексів і надають В-клітинним сигнали, необхідні для виживання.

Міграція активованих В-клітин у первинні фолікули сприяє хемокіні BLC, який взаємодіє з хемокіновим рецептором CXCR5 В-лімфоцитів. Після Т-хелперів після активації починають експресувати рецептор CXCR5, внаслідок чого вони також мігрують до фолікулів. Такі Т-клітини називають фолікулярними Т-хелперами (Т<sub>fh</sub>).

У зародкових центрах локалізуються також ЦДК, що активують тут Т-хелпери, які, можливо, входять у зародкові центри і підтримують проліферацію В-лімфоцитів. В-лімфоцити морфологічно зародковий центр поділяють на базальну (нижню) та апікальну (верхню) частини (мал. 85). У базальній частині відбувається проліферація В-клітин та відбір репертуару їхніх рецепторів, а в апікальній частині збираються перед виходом уже зрілі плазматичні клітини і клітини пам'яті.

Базальна частина має світлу і темну зони. Зони зародкового центру укривають мантию, що складається з В-клітин пам'яті і плазматоцитів. Навколо мантиї розміщені Т-лімфоцити, які продукують цитокіни, необхідні для диференціювання В-клітин. В-клітини зародкових центрів істотною можна розподіляти на центроцити (slgD-CD38 CD77-) і центробласти (slgD-CD38 CD77+). У центроцитах відбуваються процеси переключення ізотипів антитіл, а в центробластах активуються процеси соматичного гіпермутагену. Центроцити розміщені переважно у світлій зоні зародкових центрів, тоді як центробласти, які активно проліферують, — у темній зоні. У світлій зоні розміщені також ФДК, які забезпечують процес відбору центроцитів.

У темній зоні спостерігають відбілювання, а це означає, що відбуваються не лише процеси проліферації й відбору, а й активної апоптоїтичної загибелі клітин, що не здатні розпізнати антиген, представлений на ФДК. Апоптоїтичність фагоцитують на ФДК.

Розширення тут макрофагами.

У зародкових центрах здійснюється активна проліферація В-клітин, під час якої відбуваються соматичні гіпермутації у V-генах імуноглобулінів та відбираються В-клітини з підвищеною афінністю рецепторів до антигену. Крім того, в зародкових центрах відбуваються процеси переключення константних ланцюгів важких ланцюгів антитіл, що призводить до зміни ізо типу антитіл, які продукуються.

**Переключення синтезу антитіл різних класів.** Плазматичні клітини синтезують тільки один певний клас антитіл. Причому переключення ізотипів імуноглобулінів відбувається під час диференціювання активованих В-лімфоцитів у плазматичні клітини. Активують навіних В-клітин, що експресують лише мембранні IgM-рецептори, можуть змусити тільки Th2. Експресія IgD на поверхні В-клітин індукється, коли активований В-лімфоцит знаходиться ще в Т-зоні лімфовула. Переключення інших ізотипів антитіл відбувається переважно в зародкових центрах після активації В-клітин відповідними Т-хелперними сигналами або безпосередньо після виходу плазматоцитів з фолікула.

Переключення ізо типу імуноглобулінів залежить від експресії CD40L молекули на хелперній Т-клітині і сприяється певними цитокінами. Переключення ізо типу антитіл залежить від наявності цитокінів, які продукують не лише Th2, а й Th1 і Th3. Отже, в зародкові центри крім Th2, можливо, можуть проникати Т-хелпери інших субпопуляцій або їхні речовинні продукти — цитокіни. Вплив основних цитокінів на синтез різних ізотипів антитіл наведено в табл. 53.

Ізотипи антитіл, які синтезують плазматичні клітини, залежить від способу проникнення антигену та особливостей мікрооточення В-клітин в лімфодіному органі, наявності цитокінів і генотипу організму. Антитіла класу IgG синтезуються переважно плазматичними клітинами, що утворилися в селезінці й функціонують у кістковому мозку, а антитіла класів IgA та IgE — плазматичними клітинами в слизових. Важко, щоб вони мігрують В-лімфоцити, які пройшли певний розвиток у зародкових центрах, але це не повністю диференціювалися клітини. Імовірно такі плазматичні клітини можуть змінювати ізо тип синтезованих антитіл саме під дією локального мікрооточення в MALT. Переключення синтезу антитіл на IgA відбувається під дією T<sub>fh</sub>, який виділяють Th3, а переключення на IgE — під дією IL-4 та IL-5, що можуть секретуватися Th2, Th3 та мастоцитами.

Таблиця 53. Вплив цитокінів на експресію імуноглобулінів різних ізотипів

Цитокіни	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	+	+	+	+	+	+	+
IL-5	+	+	+	+	+	+	+
IL-6	+	+	+	+	+	+	+
TGF-β	+	+	+	+	+	+	+

Примітки: + — індукція експресії; — — інгібування експресії; ⊕ — збільшення продукції антитіл.

**Збільшення афінності рецепторів.** Майже 40 років минуло з того часу, коли Eisen та Siskind уперше повідомили про феномен *збільшення афінності імуних рецепторів*, який можна розглядати, по-перше, як збільшення афінності рецепторів В-клітин під час перебування імунної відповіді і, по-друге, як збільшення афінності рецепторів клітин пам'яті порівняно з середньою афінністю ефекторних клітин, що брали участь у первинній імунній відповіді. Виявлялося, що процеси дозрівання афінності відбуваються під час утворення плазматичних клітин та клітин пам'яті у зародкових центрах. Основною якою явля є два процеси — соматичний гіпермутагенез і відбір, які відбуваються у різних зонах лімфодіного фолікула зародкового центру. У темній зоні центробласти активують селекційний відбір, при цьому в їхніх ізо типів відбуваються процеси соматичного гіпермутагену. Частота соматичних гіпермутацій досягає 2%, що на 6–8 порядків вище, ніж частота спонтанного соматичного мутагену. Гіпермутації відбуваються переважно в гіперваріабельних ділянках, що кодують CDR-райони антитіл. Унаслідок цих процесів можуть з'являтися В-клітини, які мають більш високу афінність до антигену.

Наступний процес — відбір утворених центробластів за здатністю зв'язувати антиген. Відбір відбувається на ФДК, розміщених у світлій зоні зародкового центру. Центробласти стають центроцитами і намагаються зв'язати антиген, фіксований на поверхні ФДК. Після зв'язування з антигеном В-клітини отримують від ФДК «сигнал» на виживання, який полягає у збільшенні на клітинних антиапоптоїтичного фактора bcl-2. Важливо, що сигнал для виживання В-клітини отримує від кореспондента CD21, який зв'язується з певним лігандом на поверхні ФДК. У міру розвитку імунної відповіді кількість В-клітин у зародковому центрі збільшується, а отже, між центроцитами виникає конкуренція за зв'язування з антигеном. Тільки ті В-клітини, що мають найбільшу афінність рецепторів до антигену, зможуть зв'язатися з поверхнею ФДК і продовжити диференціювання на плазматоцити, а всі інші В-клітини загинуть внаслідок апоптозу або повернуться для подальшого розмноження в темну зону, де накопичують нові мутації в активних центрах своїх рецепторів. Плазматоцити, які мають підвищений рівень експресії bcl-2, емігрують з вторинного лімфодіного фолікула, заселяють місця в лімфодіній тканині, в яких вони диференціюються на плазматоцити.

**Стадії диференціації плазматичних клітин.** У зародкових центрах формуються плазматоцити, плазматичні клітини та клітини пам'яті. Плазматичні клітини розміщуються в лімфодіній тканині у місцях синтезу антитіл, а клітини пам'яті — в лімфодіній тканині. Перші стадії диференціації В-клітин під дією антигенного стимулу відбуваються в зародкових центрах лімфатичних фолікулів. Малий В-лімфоцит трансформований на плазматоцити через стадію великого лімфоцита. Плазматичні клітини проходять у своєму розвитку такі етапи: плазмобласт (15–20 мкм), великий плазмобласт (10–15 мкм) та зрілий плазматичний клітин (10–12 мкм). Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Мігнотичний цикл плазмобластів триває 8–12 год. Після 3–6 поділів плазмобласт переходить у стадію юного плазмобласта, а через 2–3 поділи, що відбуваються впродовж 18–24 год, юний плазмобласт трансформований у зрілий плазматичний клітин. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Мігнотичний цикл плазмобластів триває 8–12 год. Після 3–6 поділів плазмобласт переходить у стадію юного плазмобласта, а через 2–3 поділи, що відбуваються впродовж 18–24 год, юний плазмобласт трансформований у зрілий плазматичний клітин. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий плазмобласт, який є здатний до проліферації, зрілий плазматичний клітин не здатний до проліферації. Великий плазмобласт мігрує у інші лімфодіони організму, де вони диференціюються на плазматичні клітини, що забезпечує генералізацію імунної відповіді.

Зрілі плазматичні клітини вже не здатні до поділів і дуже стійкі до зовнішніх впливів. Так, пригнічення плазматичних клітин клітинними факторами на сиринг антигену не призводить до зменшення їхньої кількості. Зрілі плазматичні клітини не здатні до проліферації. Великий

стимуляції кролів антигеном сальмонел плазмодити виявляються в регіонарних лімфовузлах на четверту добу, їх кількість збільшується вдвічі на шосту — восьму добу, а на чотирнадцяту — зменшується до вихідного рівня. Під час вторинної відповіді вони з'являються вже через дві доби, а в період між другою і четвертою добою їх кількість збільшується вдвічі кожен 12 год.

У динаміці утворення антитіл виділяють чотири фази:

- 1) фаза спокою (лаг-фаза, індуктивна фаза) — з моменту надходження антигену в організм до появи антитіл у сироватці крові;
- 2) фаза наростання титру антитіл (лог-фаза, продуктивна фаза) — від появи антитіл до моменту досягнення їх максимальної кількості;
- 3) фаза стабілізації, в якій титр антитіл залишається незмінним;
- 4) фаза зниження рівня антитіл унаслідок виведення їх (у комплексі з антигеном) або завдяки катаболізму.

Гризалість кожної фази і рівень антитіл залежить від природи антигену та особливостей організму (за умови використання однакових доз та способу введення антигену).

Повторна імунізація через кілька тижнів або місяців змінює динаміку імунної відповіді. Латентний період і період наростання титру антитіл стають коротшими, а фази стабілізації та зниження титру — тривалішими. Титр антитіл значно вищий (у 10 і більше разів), досягає максимуму швидше і зберігається на високому рівні довше. Крім того, підвищується афінність і титр антитіл спорідненість до антигену. В складі антитіл переважають IgG, тоді як за першої імунної відповіді значну частку становлять IgM, синтез яких переде поє IgG (мал. 86).

Підсилена гуморальна вторинна імунна відповідь на Т-залежні антигени свідчить про утворення в організмі не лише В-клітин пам'яті, а й Т-клітин пам'яті з хелперною активністю. Прискорений розвиток вторинних імунних реакцій, таких як прискорення вторинного трансплантата, свідчить також про утворення Т-клітин пам'яті з цитотоксичною функцією та їхню роль у формуванні вторинної імунної відповіді клітинного типу. Отже, імунна відповідь клітинного і гуморального типу супроводжується утворенням ефекторних клітин та клітин пам'яті. Основою цих процесів є проліферація і диференціація антигенспецифічних клонів. Клітини пам'яті можуть бути окремо лінійно диференціювання активованих антигеном клітин, що з'являються паралельно з утворенням ефекторів, але в меншій кількості, бо клітини пам'яті — не повністю зрілі ефектори, диференціювання яких припинилося у зв'язку з виведенням антигену в організм. Очевидно, що обидва механізми контролюють утворення різних субпопуляцій клітин пам'яті. Розрізняють клітини центральної пам'яті, або центральні клітини пам'яті, які рециркулюють у лімфі та крові між вторинними лімфатичними органами, і клітини периферичної пам'яті, або ефекторні клітини пам'яті, здатні активувати до АПК у тканинах. Клітини центральної пам'яті відділяються від клітин периферичної пам'яті експресією хемокінових рецепторів CCR7, який зумовлює їхній рух до вторинних лімфатичних органів.

Вважають, що ефектори Т-клітин пам'яті після зустрічі з антигеном (у периферичних тканинах) у відповідь на активацію продукують цитокіни або виділяють цитотоксичні гранули, опосередковуючи запальні або цитотоксичні реакції. Центральні Т-клітин пам'яті опосередковують вторинні імунні відповіді до повторно введених (чи тих, що проникли природним шляхом) антигенів.

Хемокінові рецептори, характерні для наївних Т-клітин, на Т-клітинах периферичної пам'яті містяться у значно вищій кількості, ніж на ефекторах Т-клітин, що підтверджує припущення про те, що Т-клітини пам'яті — попередники ефекторних клітин, які уникли загибелі.

Для диференціювання клітин пам'яті на ефектори потрібна менша кількість сигналів, ніж для наївних клітин, що і зумовлює прискорений розвиток імунної відповіді після наступного потрапляння антигену в організм. Це одне пояснення існування тривалого імунітету після імунізації є уявлення про персистенцію антигену на ФДК і ЛДК у лімфатичних структурах упродовж кількох років. Така персистенція антигену потрібна, з одного боку, для підтримання життєдіяльності певних типів клітин пам'яті, а з іншого — для подальшої трансформації клітин пам'яті, що супроводжується проліферацією та диференціюванням у відносно невеличкій кількості наївних Т-В-клітин.

Завдяки існуванню імунної пам'яті іноді можна спостерігати явище конкуренції антигенів, які були введені послідовно. Це створює певні прогалини в лінії імунного захисту. Відомо, що за вторинної імунної відповіді до реакції переважно залучаються клітини пам'яті, які усувають від участі в імунних процесах наївні клітини, особливо конкуруючи за сайти зв'язування на АПК. Це може призводити до несподіваних наслідків. Наприклад, людина, яка щойно перенесла інфекцію грипу, зумовлену вірусом одного штаму, може легко заразитися аналогічним вірусом іншого штаму. Причому в разі зараження новим штамом без зумовлена імунна відповідь переважає на її антигенні детермінанти, які є спільними з детермінантами вірусу першого штаму. Особливо це характерно для другого штаму розпізнаватимуться гірше, оскільки наївні клітини майже не будуть залучені до імунної відповіді. Отже, розвиток імунної відповіді та створення тривалого імунітету до вірусу другого штаму не таке ефективне, як до вірусу першого штаму.

## 11.6. ЕФЕКТОРНІ МЕХАНІЗМИ ІМУНІТЕТУ

Антигенспецифічні ефекторні фактори специфічної імунної відповіді (антитіла та Т-лімфоцити) можуть самостійно реалізувати захисні функції нейтралізації шкідливої дії патогенів чи їхніх продуктів (токсинів) та знищення власних клітин організму, що змінили антигенні властивості внаслідок інфекції або продукції трансформуваних клітин. Антитіла також можуть опосередковувати захисні функції клітин пам'яті (наприклад, відсутність здатності зв'язувати комплемента) як ефекторних клітин (відсутності рецепторів до відповідних антитіл). Так, локалізовані в секретах слизових оболонок антитіла потім зв'язують компоненти клітин патогенних мікробів (адгезини), відокремлюючи їх прилипання (адгезини) до епітелію, запобігаючи таким чином розвитку інфекції, що асоціюється з слизовими оболонками.

**Ефекторні механізми, основані на фагоцитозі.** Фагоцитоз можна вважати найважливішим фактором природного імунітету, якому належить провідна роль в антимікробному, зокрема антибактеріальному, захисті. Основою його є розпізнавання фагоцитами за допомогою примітивних (неспецифічних) механізмів патогенних бактерій, поглинання їх і розщеплення за участю бактеріцидних факторів (та гідролітичних ферментів). Однак патогенні бактерії використовують нарізноантінні способи для того, щоб протидіяти розпізнаванню і поглинанню їх фагоцитами або протистояти дії бактеріцидних субстанцій усередині фагоцита (докладніше ці способи викладено у розд. 15).

Фактори адаптивного імунітету підвищують ефективність фагоцитарної реакції принесенням елемента специфічності для розпізнавання об'єктів фагоцитозу або підсиленням бактеріцидних механізмів. Підвищення ефективності розпізнавання досягається за допомогою опосередковані об'єктів фагоцитозу (бактерій та їхніх токсинів) антитілами субкласів IgG та IgG3 та компонентом комплексу С3b (що фіксується на комплексі антиген-антитіло). Так опосередковані об'єкти розпізнаються завдяки наявності на фагоцитах Fcγ-рецепторів (FcγR1 — на макрофагах, FcγR2 — на нейтрофілах), які зв'язуються з антитілами, та рецепторів для комплексу (CR), що розпізнають переважно C3b.

Основою стимульованої дії цитокінів на фагоцитоз є підсилення бактеріцидних властивостей фагоцитів. Продуковані Тх1-клітинами цитокіни, насамперед IFN-γ зумовлюють активацію макрофагів, яка супроводжується посиленням утворення різних факторів бактеріцидності, що сприяє вбивству та розщепленню внутрішньоклітинних патогенів.

Антитіла, специфічні до поверхневих антигенів клітин-мішеней, зв'язуючись із ними, утворюють імунні комплекси, які фіксують комплемента і запускають його активацію за класичним шляхом, різко підвищуючи ефективність цитотолу (порівняно із зумовленим активацією комплексу без участі антитіл). Цей механізм цитотолу відіграє основну роль у лізисі еритроцитів під час переливання несумісної крові та під час аутоімунних патологій. Однак значення його для антимікробного імунітету набагато менше, ніж це вважалося раніше, й обмежується, як інші доведено, лише інфекціями, що спричинені збудниками роду нейсерія.

**Ефекторні механізми, основані на клітинноопосередкованому цитотолу.** Описаний вище механізм цитотоксичності за участі Т-клітин є формою імунного цитотолу, пов'язаного зі специфічним розпізнаванням клітерних клітин-мішеней. Відомі й інші форми клітинно-опосередкованого цитотолу, що ґрунтуються на функціонуванні клітин природного імунітету, ефекторні функції яких значно підсилюються факторами імунної відповіді — антитілами та цитокінами.

Одним із варіантів природного цитотолу, механізми якого «доосначуються» антитілами і цитокінами, є НК-цитотоксичність. НК-клітини використовують зовсім інший механізм розпізнавання клітин-мішеней, ніж цитотоксичні Т-лімфоцити (див. розд. 2). Реалізація обох видів цитотоксичності залежить від експресії на клітинна-мішенях молекул МНС I, однак розпізнавання цих молекул ЦТЛ та НК-клітинами відбувається цілком протилежним чином: «заборону» до вбивства. Цитотоксична активність НК-клітин суворо контролюється інгібіторними рецепторами (KIP), що реалізують інгібіторну функцію через розпізнавання аутологічних молекул МНС I.

НК-клітини ідентифікують клітини-мішені, розпізнаючи своїми рецепторами конститутивно експресовані на їхній поверхні ліганди, наприклад залишки манози на молекулах глікопротеїнів та гліколіпідів, і вбивають їх лише за умови втрати ними (внаслідок інфекції чи трансформації) експресії молекул МНС I (природна НК-цитотоксичність). НК-цитотоксичність не модифікується впливом підкласів IgG1 та IgG3 завдяки наявності на НК-клітинах Fcγ-рецепторів типу FcγR2 (CD16), за допомогою яких клітери клітини зв'язуються з антитілами, що опосередковують клітинно-мішені, активуються і зумовлюють цитотол (антицитотоксична клітинна цитотоксичність — АЗКЦ). Залучення Fcγ-рецепторів до процесу розпізнавання значно підвищує ефективність цитотолу.

Слід зазначити, що активація НК-клітин як через зв'язування ліганду до Fcγ-рецептора, так і через взаємодію з численними лігандами під час здійснення природної цитотоксичності залежить від тривалого протектизації. Однак активації сигнали, що надаються ними двома шляхами, різні. У разі АЗКЦ активація НК-клітин залежить від фосфотидилінозит-3-кінази, а в разі природної цитотоксичності — від протектизації. Незважаючи на відмінності в розпізнаванні клітин-мішеней та у трансдукції активаційних сигналів, обидва види цитотоксичності здійснюються НК-клітинами з використанням одного механізму — перфоринозалежного цитотолу.

Цитотоксична активність НК-клітин значно підвищується також під дією цитокінів, насамперед IL-2. Активовані IL-2 НК-клітини, що становлять більшість лімфоцитозактивованих клітин — ЛАК, проліферують, значно підвищуючи свій цитотоксичний потенціал, і набувають здатності зумовити лізис багатьох клітин-мішеней, в тому числі щойно виділені пухлинні клітини деяких типів. Оскільки щойно виділені пухлинні клітини досить часто експресують молекули МНС I і не вбиваються нерозпізнаними НК-клітинами, то вивчення їхньої цитотоксичності дозволяє припускати, що ефект IL-2 може зумовлюватися зняттям KIP-інгібування. Отримання ЛАК-клітин унаслідок активації *in vitro* інтерлейкіном 2 лімфоцитів хворого з наступним введенням їх в організм, як сподівалися буде ефективним способом протипухлинної терапії, однак клінічні випробування поки що бажаних результатів не дали.

НК-клітини і ЦТЛ відіграють важливу роль у забезпеченні противірусного та протипухлинного імунітету знищенням інфекційних вірусів та зловисок трансформованих клітин, функціонуючи як дві складові, що за певних умов доповнюють одна одну. Це одне з пояснень ефективного сумісного дії факторів набутого і природного імунітету є підвищення цитотоксичності еозинофілів, механізм яких поєднаний з ексцитотозом гранул і звільненням активних субстанцій (показальний цитотол). Обзори антитілами та активовані IL-5, продуковані Тх2, еозинофіли відіграють важливу роль при паразитарних інфекціях, наприклад шистосомозі та ін. Зв'язуючись за допомогою FcεR1 або FcεR2 з опсонізуючими IgE або IgA елімантиними, еозинофіли починають синтезувати та секритувати токсичні гранули, які уражають патогени. Залученню еозинофілів до місця локалізації гельмінтів сприяють медіатори запалення, які звільняються внаслідок дегрануляції базофілів і мастоцитів, активованих зв'язуванням фіксованим на їхній поверхні (на FcεR1) IgE паразитарного антигену.

Таким чином, ефекторні клітини природного імунітету, еозинофіли і мастоцити, виконують імунний захист як самостійно, так і в поєднанні з ефекторними факторами природної ланки, завдяки чому значно розширюється арсенал ефекторних реакцій імунітету й підвищується їхня інтенсивність.

## ВІСНОВКИ

**ВІСНОВКИ.** Імунна відповідь — реакція імунної системи на чужорідні агенти, спрямована на виділення їх з організму. Вона включає дві ланки — природну та адаптивну, що формуються послідовно і забезпечують відповідно неспецифічний та специфічний до антигену факторами. Адаптивна відповідь є наслідком низки метаболічних процесів, що здійснюються в АПК і лімфоцитах, включаючи ідентифікацію антигенів, пролиферацію і переселення їх у доступні для розпізнавання Т-лімфоцитами форми, активацію антигенспецифічних клонів лімфоцитів і синтез ефекторів (антитіл та клітин) із чіткою реактивністю щодо цього антигену.

Тип адаптивної імунної відповіді залежить переважно від цитокінів, що продукуються АПК та клітинами мікрооточення, спрямовують диференціацію CD4-клітин на Тх1 чи Тх2, які запускають відповідно розвиток клітинної чи гуморальної імунної реакції. Основою гуморальної імунної відповіді є активація В-лімфоцитів і синтез антитіл. У процесі відповіді відбувається перекончення синтезу антитіл з IgM на ефективніші в імунному захисті IgG та IgA (у слизових оболонках). Антитіла виконують функції: специфічності афінності та специфічності зв'язування. Антитіла реалізують захисну функцію різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, утворюють імунні комплекси, сприяючи швидкому виведенню антигенів з організму. Клітинна імунна відповідь ґрунтується на функціонуванні Т-лімфоцитів, які реалізують захисні функції різними способами: блокують здатність патогенів прикріплюватися до клітин хазяїна, нейтралізують токсичні властивості їхніх продуктів, у





Мал. 87. Метод аналізу стовбурових кровотворних клітин:  
1 – одержання клітин кісткового мозку (ККМ); 2 – трансплантат ККМ миші, попередньо опроміненій детальною дозимою рентгенівського променів; 3 – видалення з миші через 8 днів після трансплантації колонії еритроцитарної (Ер), гранулоцитарної (Гр) і мегакариотичної (Мг) клітин; 4 – видалення клітин еритроцитарної колонії; 5 – трансплантат Ер клітин миші, який попередньо опромінено детальною дозою рентгенівського променів; 6 – видалення з миші через 8 днів після трансплантації колонії еритроцитарної (Ер) і мегакариотичної (Мг) клітин; 7 – видалення з миші через 8 днів після трансплантації колонії еритроцитарної (Ер) і мегакариотичної (Мг) клітин; 8 – видалення з миші через 8 днів після трансплантації колонії еритроцитарної (Ер) і мегакариотичної (Мг) клітин; 9 – видалення з миші через 8 днів після трансплантації колонії еритроцитарної (Ер) і мегакариотичної (Мг) клітин; 10 – видалення з миші через 8 днів після трансплантації колонії еритроцитарної (Ер) і мегакариотичної (Мг) клітин.

популяції клітин буде значно збагачена на СКК. Для їх ідентифікації використовують дві критерії — здатність до самовідновлення *in vitro* і відсутність поверхневих маркерів, характерних для всіх відомих гемопоетичних ліній (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD56, CD11b, CD14, CD15). Такий фенотип скорочено позначають Lp (lineage). Для того щоб отримати Lp клітин, потрібно окремо видалити всі інші субпопуляції клітин за допомогою антигнів до певних маркерів. Нині СКК мишей ідентифікують за експресією рецептора c-kit до стовбурових клітин та вибірково експресією одного з маркерів Thy-1.1 чи Flk2. Тобто СКК миші мають фенотип Lp c-kit Thy-1.1 (Flk2).

Для аналізу СКК людини використовують трансплантацію кісткового мозку людини мишам з тяжкими вадами розвитку лейкоцитів клітин, які отримують схрещуванням мишей ліній NOD і SCID. Ця експериментальна модель не є повністю адекватною, тому більшість дослідів із СКК людини проводять у культурі *in vitro*.

Показано, що майже всі СКК людини експресують салюмоцун CD34, який виявляється також на клітинах ендотелію, де він є лігандом для L-селектину. Вважають, що CD34 може зумовлювати взаємодію СКК зі стромальними елементами кісткового мозку. На СКК людини відсутня експресія маркера CD38. Отже, найімовірніше, що СКК людини мають фенотип Lp CD34 CD38.

**Міграція СКК.** Високим показником життєздатності СКК є їх здатність вижити в мозку в кров, циркулюючи в кров'яному руслі та колонізувати інші відділи кровотворної лімфоїдної системи (насамперед тимус) і навіть нелімфоїдні периферичні тканини. Міграція СКК починається ще під час ембріогенезу. Як уже зазначалося, СКК з'являються спочатку в жовтківковому мішечку приблизно через 7,5 доби розвитку ембріона миші. Ці клітини дають початок першим еритроїдним клітинам та імунним клітинам Х-селекції. Тому їх ще називають гемангіобластами. Вони не мають здатності захищати смертельно опромінені дорослі тварини, очевидно, через відсутність у них хемокінових рецепторів і здатності заселяти кістковий мозок. Через 9–10 днів розвитку в ембріональній печінці з'являються СКК, які, ймовірно, потрапляють сюди з жовтківкового мішка. Ці клітини вже мають здатність заселяти опромінені реципієнти та мігрувати в кістковий мозок. Аналогічні властивості набувають через 10 днів розвитку СКК жовтківкового мішка. На 12-ту добу печінка набуває максимальної гемопоетичної активності. СКК печінки Mac-1 відзначаються від СКК кісткового мозку за проблемою клітин, на які вони можуть диференціюватися. Так, клітини ембріональної печінки Mac-1 мають здатність субпопуляції B-1 (CD5) та V $\alpha$ 3 і V $\gamma$ 4 T-клітин. Крім того, з печінки виходять CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, що експресують інтегрин  $\alpha$ 4 $\beta$ 7. Вважають, що такі клітини є напівстовбуровими клітинами, які дають початок антигенпрезентувальним ДК (таким як клітини Лангерганса), НК-клітинам і, можливо, ФДК. На 16–17-ту добу розвитку СКК з печінки починають заселяти кістковий мозок. Отже, завдяки міграції емоїдальних СКК забезпечується постале заселення різних гемопоетичних органів.

Певна частина СКК постійно циркулює з кров'ю і в дорослих мишей. Цей показник у мишей становить 0,3 % загальної кількості (3,3  $\times$  10<sup>6</sup>) СКК в організмі. Концентрація СКК в крові ембріона перевищує в кілька разів їхній уміст в дорослому організмі. Максимальний рівень клітин в пренатальній і ранній постнатальній період. У процесі старіння мишей інтенсивність міграції СКК знижується.

У крові людини також спостерігається висока концентрація СКК в пренатальній період, тому клітини пуповинної крові можна використовувати як гемопоетичні клітини замість кісткового мозку при трансплантації. Очевидно, в перспективі будуть проводити криоконсервацію пуповинної крові кожного народженого малюка, що дасть можливість (у разі потреби) проводити трансплантацію власної гемопоетичної активної тканини.

Ендотеліальні клітини кісткового мозку завдяки експресії молекули адгезії VCAM-1, інтегрин VLA-4, L-селектини тощо, що зумовлює хомінг («повернення додому») СКК, що мігрують. Крім того, СКК експресують хемокіновий рецептор CXCR4 і селективно відповідають на ліганд SDF-1 $\alpha$  що експресується ендотеліальними кісткою мозку.

Переконливі докази здатності СКК мігрувати були отримані (Р. В. Петров Р. М. Хайтов) в експериментах на з'єднанні у парабіозі (спільній анатомії) сингенних мишах (лінії CBA/H), що різнилася за хромосомним маркером T616. Одного із партнерів по парабіозу до операції опромінювали повністю, а іншому (з маркером) екранували задні кінцівки. У селезінці повністю опроміненого партнера всі ендогенні КМР-Ос несли характерний маркер, що свідчить про міграцію їх з екранованого кісткового мозку. Також А. М. Хайтов і Р. В. Петров показали, що в певних органах контролюється ендогенними глюкокортикоїдами (гормонами надниркових залоз). Вважають, що фізіологічні концентрації цих гормонів вірогідно спричинюють стримувальний вплив на міграцію СКК, а підвищення їх рівня, наприклад унаслідок інтенсивної дії різних стресових факторів, супроводжується зменшенням кількості СКК в крові.

Міграція й рециркуляція СКК є важливим етапом імунізації. Імунізація антигенами і вакцинами значно інтенсифікує ці процеси. Після введення полішукридантних антигенів кількість СКК, що рециркулюють, збільшується в десятки разів. Процеси запалення і різні цитокіни та значні втрати крові стимулюють міграцію СКК до рециркуляції СКК. Фізіологічний рух міграції СКК, крім міграції в тимус, залишається невідомою. Одним із можливих пояснень міграції є потреба в перерозділі гемопоетичної тканини між комірками кісткового мозку. Завдяки міграції СКК можуть потрапляти в різні комірці, що підтримує баланс кровотворної тканини в різних відділах кісткового мозку. Крім того, СКК можуть потрапляти в інші органи незлідилої природи і диференціюватися на клітини цих органів. Так, *in vitro* показана можливість диференціювання СКК на нервові клітини, гепатоцити, серцеві й скелетні м'язи тощо. Таке диференціювання СКК називають *трансдиференціюванням*. Чи має місце фізіологічне трансдиференціювання *in vivo*, поки що залишається предметом дискусії, але, як припускають, таке диференціювання може відбуватися у разі травм чи ураження периферичних клітин. Можливо, на саму цю проблему впливають підвищений рівень рециркуляції СКК під час запалення. Відома, що під час запалення збільшується вихід з кісткового мозку в кров нейтрофілів, які частково розщеплюють позаклітинну матрицю на судинах, залишаючи «дрізки» для виходу інших клітин. Показано, що нейтрофіли сприяють нейтрофілічній рециркуляції СКК, а також збільшують кількість СКК в крові. Нині інтенсивно вивчається можливість використання СКК для відновлення ушкоджених тканин за різних патологічних станів, зокрема при інфаркті міокарда.

Отже, завдяки міграції й рециркуляції СКК та заселенню ними лімфоїдних органів, наприклад тимуса, де здійснюється їх диференціація, в організмі підтримується гомеостаз гемопоетичної системи.

**Пролиферація і диференціація СКК.** Стовбурові клітини характеризуються двома важливими властивостями — здатністю до самовідновлення своєї популяції внаслідок поділу і здатністю до диференціювання на різні типи клітин крові. Здатність до самовідновлення зумовлює значну тривалість життя популяції СКК та її здатність швидко компенсувати можливі втрати різних типів клітин крові, зокрема лімфоїдів, впродовж усього життя організму. Можливість поповнення постійних втрат клітин за незначної частки пролиферувальних СКК зумовлена існуванням напівстовбурових клітин (похідних від СКК). Останні, як уже зазначалося, інтенсивно пролиферують, але диференціювання їх на комтовані попередники відбувається повільно, через багато митотичних циклів.

У нормі переважна більшість СКК (90 %) перебувають у стадії спокою (G<sub>0</sub>) або в тривалому періоді G<sub>1</sub>. Частка пролиферувальних клітин є незначною і становить не більше 10 % загальної кількості (і лише у деяких ліній майже 20%). В умовах різких ушкоджень впливом на кістковий мозок (наприклад, під час опромінення) пролиферація може індукуватися в усій популяції СКК, що зберігає Адам навіть за цих умов здатність СКК до самопідтримання повністю не вичерпується завдяки чіткій регуляції процесів пролиферації і диференціювання. Саме регуляція цих процесів забезпечує самопідтримання популяції СКК. Завдяки цій регуляції диференціювання у результаті диференціювання в умовах величезного пошуку на клітині різних типів на периферії.

Регуляція пролиферації та диференціювання СКК здійснюється мікрооточенням і забезпечується тими сигналами, що індукуються контактами СКК зі стромальними клітинами кісткового мозку, та локальним продукуванням цитокінів. Перш ніж розглянути вплив мікрооточення на зсування ролі мікрооточення в регуляції пролиферації і диференціювання СКК, були проведени наприкінці 60-х — на початку 70-х років XX ст. (С. N. Wolf, I. J. Frentin, 1968; А. Я. Фриденштейн та ін., 1973; І. Л. Чертков, 1974).

Характерною особливістю СКК є те, що під час поділу вони утворюють наслідків, які не обов'язково стають на шлях диференціювання. Саме тому вони можуть зберігати свій пролиферативний потенціал. В умовах стабільного кровотоку відбувається диференційний поділ СКК, коли після поділу материнської клітини одна дочірня залишається стовбуровою, замінюючи материнську, а інша диференціюється в потрібному напрямі (так званий асиметричний поділ). У разі гемопоетичного стресу відбувається так званий симетричний поділ, коли після поділу материнської клітини обидві дочірні залишаються стовбуровими (не залучаються до диференціювання). Для підтримання пролиферації СКК і самоновлення їх популяції велике значення має продукування ними спеціального фактора росту (фактор росту СКК) та експресія рецептора до нього.

Для задоволення потреб у кровотворенні СКК використовуються з урахуванням їхнього віку. До пролиферації залучаються насамперед старші клітини, які зробили більшу кількість поділів, отже, зберігають молодіша їх популяція з високою здатністю до самопідтримання.

Одночасно з пролиферацією здійснюється диференціація СКК за етапостадійний процес, у ході якого клітини втрачають здатність до самопідтримання і вибирає один із шляхів шляху розвитку — комітутується. Перетворення СКК на спеціалізованого попередника завершується лише через кілька десятків поділів. У диференціюванні (як і в пролиферації) СКК важлива роль належить їх клітинному мікрооточенню і факторам, що діють локально, у тих органах, де здійснюється цей процес.

Молекулярні механізми, що визначають комітутування СКК у тому чи іншому напрямі розвитку, почали інтенсивно вивчатися лише в останні роки. Значний прогрес у вивченні цього питання був досягнутий завдяки розвитку методів специфічного порушення генів у мишей, які дістали назву «нокауту генів». Розвиток методів генетичного нокауту вимагає спеціальної системи позначення генотипів змінюваних генів. Наявність певного гена в геномі тварини позначають символом «+», а відсутність — символом «-» після назви відповідного гена. Наприклад, генотип гомозиготних мишей, дефектних за фактором транскрипції Pax5, позначають Pax5<sup>-/-</sup>. Гетерозиготи, у яких відсутній лише один ген Pax5 з алельною парі, позначають відповідно Pax5<sup>+/+</sup>.

Іншим важливим методом аналізувати процеси розвитку клітин, є метод аналізу генної експресії на рівні однієї клітини. Завдяки застосуванню цих методів нині з'ясовано роль транскрипційних факторів, які є необхідними для диференціювання різних типів гемопоетичних клітин, хоча принципі активності цих факторів у багатьох випадках ще залишаються невідомими (див. нижче). Усі етапи диференціювання різних типів клітин позначають символами «+» та «-» моноцитів, здійснюється безпосередньо в кістковому мозку і завершується утворенням функціонально повноцінних клітин, що виходять на периферію, де й виконують притаманні їм функції (див. розд. 1.2).

Диференціювання спільних попередників лімфоїдних клітин у напрямі Т- та В-лімфоцитів потребує різних умов мікрооточення і відбувається в різних лімфоїдних органах. Крім того, навіть проходження послідовних стадій диференціювання клітин однієї лімфоїдної лінії всередині одного органа залежить від факторів мікрооточення в різних його компартментах. Диференціювання В-лімфоцитів відбувається безпосередньо в кістковому мозку. Диференціювання Т-лімфоцитів здійснюється за умови спрямованої міграції їх попередників з кісткового мозку до тимуса, в різних компартментах якого і відбуваються різні стадії диференціювання. Особливістю лімфоїдних клітин-предодників, яка відзначається від клітин-предодників інших ліній кровотворення, є збереження в них експресії унікального ферменту СКК — *темоциту*, що зберігається в гемоцитозі. Це свідчить про наявність у СКК певних пролиферативних можливостей, які будуть реалізовуватися шими клітинами не лише у лімфоїдах, а й у процесі розвитку лімфоїдними імунної відділи.

У життєвому циклі лімфоцитів можна виділити дві фази: дозрівання в центральних лімфоїдних органах за відсутності антигенів і постнатальне дозрівання в периферії після контакту з чужорідним антигеном. Процес дозрівання супроводжується позитивним і негативним відбором репертуару рецепторів, зумовленим взаємодією незрілих лімфоцитів з власними антигенами, і завершується утворенням зрілих навісних лімфоцитів, які несуть рецептори, реактивні проти чужорідних і толерантні щодо власних антигенів. Диференціювання, викликане активацією навісних лімфоцитів особливим антигеном, призводить до збільшення кількості специфічних до цього антигену лімфоцитів і утворення клону ефektorних клітин та клітин пам'яті. Постнатальне дозрівання Т- і В-клітин було розглянуто у розд. 10 і 11. Тому в цьому розділі детально розглянемо лише антигенспецифічне диференціювання Т- і В-лімфоцитів із з'ясуванням механізмів, що лежать в основі цього процесу. Також буде розглянуто, як відбуваються це до контактування лімфоцитів з чужорідними антигенами.

## 1.2. РОЗВИТОК Т-ЛІМФОЦИТІВ У ТИМУСІ

Розвиток Т-лімфоцитів відбувається в тимусі, куди мігрують їхні кістково-мозкові попередники, і тому їх називають тимусними клітинами. У мишей тимус розвивається в 1-клітинний орган. Роль тимуса в розвитку Т-клітин було доведено в експериментах, в яких цей орган видалювали у нормальних мишей або пересаджували їм беттисимусним мишам.

### 1.2.1. Роль тимуса в розвитку Т-клітин

Т-клітини, як уже зазначалося, виконують ефektorні функції в реакціях клітинного імунітету і відіграють важливу роль у гуморальних імунних реакціях на тимусзалежні антигени, активуючи В-лімфоцити до синтезу антитіл. Саме тому тимусу належить провідна роль у функціонуванні системи імунітету, в забезпеченні імунної реактивності організму. Однак важливість тимуса для організму людини не з'ясовано. У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі. Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.

Виявляючи важливість тимуса для розвитку і функції Т-лімфоцитів була доведена лише на початку 60-х років XX ст. (Muller та ін., 1962). У експериментах на з'єднанні у парабіозі мишей, в яких була видалена одна з частин тимуса, не спринчало істотного впливу на імунореактивність. Як виявилось, це пов'язано з існуванням Т-клітин пам'яті і здатних до самопідтримання популяції Т-клітин, локалізованих у слизових оболонках та шкірі.



негативних тимокитів (CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> CD44<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) і, як припускають, здійснюється опосередковано — сорбією (і презентацією) факторів росту та цитокінів на міжклітинній матриці. Межклітинні клітини можуть впливати також на формування раннього тимичного епітелію, відгортаючи стимулюючий ріст і диференціювання епітеліоцитів безпосередньо — за допомогою продукованих факторів росту та цитокінів.

Слід зазначити, що самі тимокити можуть безпосередньо впливати на формування необхідного для їх розвитку мікрооточення. Тимокити спричиняють регуляторний вплив на розвиток як кортикального, так і медулярного епітелію. Так, у трансгенних мишей з мутаціями генів  $\alpha$ -ланцюга молекули CD3 припиняє розвиток тимокитів на ранній стадії, підсилюється з глибокими аномаліями розвитку тимичного кортексу. Розвиток медулярного епітелію може регулюватися локалізованими в медуллі зрілими тимокитами. Підтвердженням цього є дані про виникнення дефектів в організації медулярного епітелію під час блокування розвитку тимокитів та відновлення структури медулярного епітелію після введення Т-клітин, наприклад у мишей *scid* з тяжким комплексним імунodefіцитом.

Отже, різні взаємодії і взаємовплив епітеліального та лімфоїдного компартментів тимуса забезпечують утворення в різних зонах органа специфічних клітинних мікрооточень, які впливають на різні стадії розвитку Т-лімфоцитів і спеціалізованих клітин-попередників.

#### 12.2.2. Заселення тимуса Т-попередниками та їх дозрівання.

Заселення зачатка тимуса попередниками Т-лімфоцитів з ембріональної печінки у пташів і ссавців відбувається у вигляді кількох міграційних актів. У розвинений тимус Т-попередники проникають у постнатальний період з кісткового мозку постнатально. Так, в ембріоні мишей заселення відбувається у вигляді двох хвиль — перша 11–13 та 17–19 днів ембріогенезу, а в дорослих мишей — починаючи з 7-ї доби після народження.

В ембріоні попередники Т-клітин потрапляють до тимуса через межклітинну капсулу, оскільки перша колонізація органа передсуде аскурулізації. В дорослих організмів клітини-попередники проникають усередину тимуса крізь стіни великих венул у кортикомедулярній ділянці, долаючи гематотимічний бар'єр. В утворенні бар'єра беруть участь судинні ендотеліальні клітини, що частково перекривають одна одну, розміщених за ними шар макрофагів і базальна мембрана (зовнішня епітеліальна висітка). Бар'єр забезпечує вибіркове проникнення в тимус СКК (попередників Т-клітин), запобігаючи проникненню клітин інших типів. Подолання бар'єра Т-попередниками зумовлено наявністю на їхній поверхні рецепторів хомінгу (молекула CD44, інтегрини VLA-4 і 6, L-селектину), за допомогою яких вони розпізнають комплементарні структури на судинному ендотелі та позаклітинному матриці. Ліганди молекули CD44 є похідні гіалуронової кислоти на відміну від компліментарної міжклітинної матриці фібрионектин, а ліганди інтегрини VLA-4 і VLA-6 — білки матрицевої фібрионектин і замінні L-селектин розпізнає кішечні залишки D- $\beta$ -N-ацетилглюкозаміну в складі глікопротеїнів ендотелію. Проходження крізь базальну мембрану зумовлюється інвазивними властивостями Т-попередників — продукуванням ферментів гіалуронідази та колагенази.

Т-попередники рекрутуються в тимус за допомогою певних хемотаксичних факторів, що продукуються клітинами цього органа. Одним із можливих кандидатів, відповідальних за залучення попередників Т-лімфоцитів з кісткового мозку до тимуса, вважається хемокін CCL25 (TECK). Цей хемокін експресується тимичними ДК та індукуює міграцію *in vitro* незрілих та зрілих периферичних Т-клітин. Однак, як виявилось, МКАТ до цього хемокіну не перешкоджають колонізації тимуса. Це може свідчити про те, що TECK не відповідає за міграцію попередників Т-клітин до тимуса або принаймні не є єдиним хемотаксиком для них. Є дані, що функцію хемотаксису для Т-попередників виконують такі хемокіни, як CXCL1 (лімфотактин) та CCL2 (MCP-1).

Важливими процесами у розвитку Т-лімфоцитів є комітування попередників до диференціювання на Т-клітини та вибір між  $\alpha\beta$  та  $\gamma\delta$ -клітинними лініями. Тривалий час було невідомо, чи комітування клітин-попередників до розвитку на Т-клітини відбувається ще до проникнення їх у тимус, чи їхній розвиток детермінується тимчасовим вибором, здійснюється ще на етапі комітування.

Нещодавно отримані експериментальні дані свідчать на користь другого припущення. Першими в ембріональному тимусі розвиваються  $\gamma\delta$ -Т-клітини з попередників першої хвилі міграції.  $\alpha\beta$ -Т-клітини диференціюються з попередників другої хвилі міграції, що проникли в тимус із ембріональної печінки. Попередники з кісткового мозку, що після народження заселяють тимус мишей, переважно диференціюються на  $\alpha\beta$ -Т-клітини, які поповнюють периферичний пул Т-лімфоцитів.

**Стадії диференціювання Т-клітин.** Після проникнення усередину тимуса клітини-попередники мігрують до зовнішнього шару кори, а в субкапсулярну ділянку. У міру дозрівання клітини переміщуються у глибокий внутрішній шар кори та в медулярну зону. Розвиток попередників на зрілі Т-клітини відбувається внаслідок багатостадійного диференціювання. На всіх етапах диференціювання в тимусі клітини називають *тимокитами*, а процес розвитку Т-клітин у тимусі — *дозріванням*. На сьогодні детально досліджено розвиток  $\alpha\beta$ -Т-клітин, хоча деякі важливі моменти, зокрема механізми їх подальшого вибору, залишаються ще недостатньо з'ясованими. Дозрівання Т-клітин супроводжується змінами їх фенотипу — появою або зникненням поверхневих молекул. Певні специфічні комбінації цих молекул є маркерами Т-клітин на різних стадіях дозрівання і дають змогу диференціювати різні субпопуляції тимокитів. Серед численних молекул клітинної поверхні найважливішими є CD1, що відображає етапи функціонального дозрівання Т-клітин. Це насамперед Т-рецепторний комплекс (ТкР) і кореспонденти CD4 і CD8. Кісткомозковий клітин-попередник, що вперше колонізує тимус, можуть давати початок як  $\gamma\delta$  і  $\alpha\beta$ -Т-ліній, так і лімфоїдним ДК. Після диференціювання і проліферації впродовж тижня вони вже несуть специфічні для Т-клітинної лінії молекули (наприклад, CD2 у ліодіїв, Thv1 у мишей), але не експресують жодного з трьох функціонально значущих маркерів (ТкР-CD3, CD4, CD8).

Важливими подіями у розвитку  $\alpha\beta$ -Т-клітин є реорганізація їх експресії генів  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів ТкР та вибір репертуару незрілих  $\alpha\beta$ . Нагадаємо, що перебудову генів ТкР передусім активізація генів рекомбінації RAG1 і RAG2 та генів  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів ТкР (перша фаза диференції), що каталізує синтез олігонуклеотидних вставок у ДНК у місцях з'єднання V, D і J-генетичних сегментів. Процес диференціювання  $\alpha\beta$ -Т-клітин у тимусі можна поділити залежно від експресії низки кореспондентів CD4 і CD8 на три стадії: I — *подвійно-негативних* (CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>), II — *подвійно-позитивних* (CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>) та III — *монопозитивних* (CD4<sup>+</sup> або CD8<sup>+</sup>). У табл. 54 наведено основні етапи експресії основних функціональних маркерів ( $\alpha\beta$ ТкР, CD3, CD4, CD8) у процесі диференціювання Т-клітин у різних анатомічних зонах тимуса і зазначено, на яких етапах відбуваються процеси позитивного та негативного відбору (див. далі).

Таблиця 54. Етапи диференціювання Т-клітин у тимусі

Анатомічна зона тимуса	Клітини мікрооточення	Мембранний фенотип тимокитів	Основні процеси, що відбуваються з тимокитами
Субкапсулярна ділянка	Епітеліальні клітини	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	Інтенсивна проліферація подвійно-негативних попередників з не-реорганізованими генами Т-рецептора
Зовнішній шар кори	Епітеліальні клітини, дендритні клітини	$\alpha$ ТкР <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	Реорганізація подвійно-негативних тимокитів генів $\beta$ -ланцюга та експресія останнього з сурогатним $\alpha$ -ланцюгом і молекулою CD3. Проліферація
Внутрішній шар кори	Епітеліальні клітини, дендритні клітини, макрофаги	$\alpha$ ТкР <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	Експресія подвійно-позитивних тимокитів пре-Т-рецептора ( $\beta$ -ланцюга з сурогатним $\alpha$ -ланцюгом) в асоціації з молекулою CD3
Кортико-медулярна зона	Те саме	$\alpha\beta$ -ТкР <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	Реорганізація подвійно-позитивних тимокитів генів $\alpha$ -ланцюга та експресія у незрілих кількості повноцінного $\alpha\beta$ -рецептора в асоціації з молекулою CD3. Позитивний і негативний відбір
Медулярна зона	Епітеліальні клітини	$\alpha\beta$ -ТкР <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	Експресія монопозитивних тимокитів Т-рецепторного комплексу у великій кількості. Негативний відбір. Проліферація

**Подвійно-негативні тимокити.** Стадію подвійно-негативних тимокитів зазвичай поділяють на етапи залежно від експресії молекули міжклітинної адгезії CD44 та молекули CD25 —  $\alpha$ -ланцюга рецептора IL-2. На ранньому етапі ці клітини експресують CD44, але не несуть CD25. Гени обох ланцюгів ТкР у цих клітин, що мають фенотип CD44<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>, зберігають зародкову конфігурацію. На наступному етапі дозрівання клітини починають експресувати CD25, набуваючи фенотип CD44<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>, і розпочинають реорганізацію генів, що кодують  $\beta$ -ланцюг ТкР. Спочатку відбувається D-J-реаранжування генів  $\beta$ -ланцюга, причому в обох хромосомах. Пізніше ці клітини зменшують експресію CD44 за збереження рівня експресії CD25. На цьому етапі клітинний фенотип CD44<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> затримується до повного завершення реорганізації генів  $\beta$ -ланцюга (відбувається V-DJ-рекомбінація, але тільки в одній хромосомі) та експресують цитоплазматичну форму CD3. Експресивний  $\beta$ -ланцюг з'являється з сурогатним  $\alpha$ -ланцюгом пТА — пре-Т-сел 6 (p $\alpha$ 33), внаслідок чого формується пре-ТкР ( $\alpha$ ТкР), який експресується в асоціації з CD3 на поверхні клітини у невеликій кількості.

Клітиня приймає експресію CD25 (набуває фенотипу CD44<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) та реорганізацію генів  $\beta$ -ланцюга, виходить зі стану спокою в клітинний цикл і проліферує. Показано, що в індукованому утворенні CD44<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> тимокитів головну роль відіграє трансакрипційний фактор GATA-3, а в регуляції проліферації тимокитів після успішного утворення пре-ТкР бере участь молекула Notch-3.

Внаслідок проліферації накопичується велика кількість клітин з певним  $\beta$ -ланцюгом, але з ще не реорганізованими генами  $\alpha$ -ланцюга. Пізні подвійно-негативні тимокити, що активно проліферують, мають морфологію бластичних клітин і тому їх іноді називають *великими подвійно-негативними бластичними*. На цій стадії вони залишаються впродовж шести поділів. Під час проліферації клітини різноманітно експресують молекули CD4 та CD8 і переходять до наступної стадії розвитку.

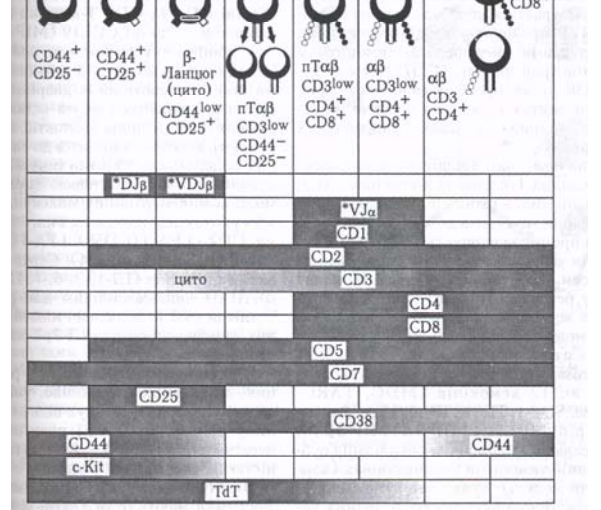
**Подвійно-позитивні тимокити.** Після припинення проліферації клітини реорганізують гени  $\alpha$ -ланцюга ТкР та експресують повноцінний  $\alpha\beta$ -Т-клітинний рецептор. На цій стадії клітини набувають статусу *малих подвійно-позитивних* (CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>) *тимокитів*. Щільність експресії ТкР на їхній поверхні низька. На цій стадії відбувається *позитивний відбір* — скринінг (перевірка) тимокитів на здатність їхніх рецепторів розпізнавати власні молекули МНС. Якщо зв'язування ТкР з комплексами власної МНС — пептид не відбувається, клітиня гине. Середня тривалість життя цих CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> тимокитів — 3-4 доби. Тимокити, рецептори яких узаєв'язуються з комплексом власної МНС — пептид, виживають і продовжують диференціюватися. Пізні подвійно-позитивні тимокити, що пройшли позитивний відбір, починають експресувати велику кількість комплексів ТкР — CD3. Вони займають подальшого позитивного відбору на здатність розпізнавати МНС 1 або МНС II і визначають свою майбутню спеціалізацію.

**Монопозитивні тимокити.** Згодом подвійно-позитивні тимокити припиняють експресію одного з кореспондентів і стають монопозитивними CD4<sup>+</sup> або CD8<sup>+</sup> тимокитами. CD4<sup>+</sup>-клітини у функціональному відношенні є попередниками хелперів, а CD8<sup>+</sup>-клітини — попередниками цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Під час розвитку тимокити займають не лише позитивного, а й *негативного відбору* — скринінгу на аутореактивність, який відбувається як під час монопозитивного, так і подвійно-позитивного стадій розвитку. Аутореактивні клітини елімінуються. Клітини, що мігрують у медулярну зону, затримуються тут на досить тривалий проміжок часу — два тижні з трьох, впродовж яких триває процес дозрівання в тимусі Т-клітин і їхніх попередників. У медулярній зоні, очевидно, триває диференціювання монопозитивних CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> Т-клітин, яке супроводжується зміною профілю експресії багатьох поверхневих молекул (CD24, Qa2, CD62L, CD69, 3G11). Однак не з'ясовано, чи диференціювання на стадії монопозитивних тимокитів здійснюється автономно, чи під впливом певних стромальних (але не епітеліальних) клітин. На цьому етапі відбувається незалежна від взаємодії з МНС проліферація зрілих Т-клітин (іноді називають цю стадію мітогенічних циклів), яка принаймні частково індуктується IL-7. Припускають, що друга хвиля внутрішньотимичної проліферації зрілих Т-клітин перед їхньою міграцією з тимуса потрібна для збільшення кількості відбраного репертуару Т-клітин.

Отже, тимокити на різних стадіях диференціювання ризикують за експресією основних функціональних маркерів. Тимокити першої стадії (ранні) не несуть кореспондентів CD4 і CD8, реорганізують гени  $\beta$ -ланцюга ТкР та експресують пре-ТкР (комплекс  $\beta$ -ланцюга з сурогатним  $\alpha$ -ланцюгом) в асоціації з молекулою CD3. Тимокити другої стадії (міжклітинні) експресують кореспонденти CD4 і CD8, реорганізують гени  $\alpha$ -ланцюга ТкР та експресують невелику кількість комплексів  $\alpha\beta$ -ТкР з CD3. Тимокити третьої стадії (зрілі) несуть лише один із кореспондентів (CD4 або CD8) і велику кількість комплексів  $\alpha\beta$ -ТкР з CD3 (табл. 54).

Крім зазначених маркерів Т-клітини несуть інші поверхневі молекули, експресія яких може змінюватися на різних стадіях диференціювання або зберігатися постійною впродовж дозрівання в тимусі чи навіть після міграції з нього. Експресію маркерів на різних стадіях дозрівання Т-клітин у людини наведено на мал. 88.



Мал. 88. Стадії розвитку ТкР-клітин і зміна їх антигенного фенотипу в процесі дозрівання в тимусі (знаком \* позначено перебування генів  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів ТкР); пТА — сурогатний  $\alpha$ -ланцюг; пТкР — пре-ТкР;  $\alpha\beta$  —  $\alpha\beta$ -ТкР; цито — експресія у цитоплазмі

Один із перших Т-клітинних маркерів, що експресується на клітинах-попередниках ще до проникнення їх у тимус, є молекула CD44 (ембріональний ініціатор у зрілих моноцитів та на зрілих Т-клітинах). Однак за певних умов вони можуть диференціюватися також на В-лімфоцити, НК-клітини, ДК. Ця здатність зберігається у них ще впродовж короткого періоду після проникнення в тимус. З появою на поверхні тимокитів молекули CD25, яка з'являється в часі з експресією маркера Т-клітин — молекули CD3, диференціальні потенціали Т-попередників зумовлюються. На цьому етапі вони зберігають здатність диференціюватися, крім Т-клітин, також на ДК, однак втрачають її одночасно з втратою експресії молекули CD44. До речі, молекула CD44, що виконує роль рецептора хомінгу під час проникнення клітин-попередників у тимус, зберігається лише на найбільш конних тимокитах і знову експресується у невеликому рівні на зрілих тимокитах перед міграцією їх на периферію. Вона експресується також Т-клітинами пам'яті та ефекторними Т-клітинами і відіграє певну роль у їхній міграції.

Іншим маркером Т-попередників є фермент TdT, активність якого найбільша у СК4 СК8-тимокитах, зменшується у СК4 СК8-тимокитах і зникає у зрілих моноцитів та на зрілих Т-клітинах. TdT відіграє важливу роль у створенні репертуару ТкР.

Нині залишається ще не з'ясованим функціональне значення експресії молекули CD25 ( $\alpha$ -ланцюга рецептора до IL-2). Ця молекула експресується лише на ранніх СК4 СК8-тимокитах, що характеризуються високою проліфераційною активністю (ніжше після перебудови  $\beta$ -ланцюга ТкР). Однак після руйнування генів IL-2 внаслідок нокауту розвитку Т-клітин у мишей відбувається нормально. Можливо, IL-2 поряд з іншими цитокінами (IL-1, -6, ТМ-КСФ, ФНП-а) виконує роль коstimулятору проліферації тимокитів (зокрема, на етапі вибору тимокитів, що пройшли реаранжування генів  $\beta$ -ланцюга). Певну роль у проліферативних процесах на ранній стадії, очевидно, відіграє і фактор стромальних клітин, рецептор для якого (СК117) експресується на СКК. Т-попередники і на ранніх CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>-тимокитах. Після інактивності генів цього фактора кількість тимокитів зменшується вдвічі.

Невідомо також роль молекули CD1, яка експресується у п'ятих ізоформах (a, b, c, d, e) тимокитами тільки на стадії CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>, коли відбувається перебудова генів  $\alpha$ -ланцюга ТкР і позитивний відбір тимокитів.

Маркерами проліферації тимокитів є рецептор трансферину (CD71) та молекула CD38, які експресуються на кортикальних тимокитах і лише на незначній частині медулярних та зрілих периферичних Т-клітин.

Зазначимо, що більшість етапів диференціювання Т-клітин відбувається в кортикальній зоні, в різних її ділянках, у міру просування тимокитів до медулярної зони, де цей процес завершується. Міграція тимокитів усередину тимуса є спрямованим процесом, що чітко регулюється. Важливу роль у регуляції міграції тимокитів відіграють хемокіни, що виробляються самими тимокитами та тимичними стромальними клітинами.

Відомо, що в тимусі експресується не менш як 12 хемокінів (MDC, TAKC, 6 Kline, SDF-1, TECK, IP-10, TAC, еотаксин, Lrptn, MIP-1a, MIP-3a, MIP-3b) і, як вважають, специфічна локалізація субпопуляцій тимокитів у різних зонах (кортексі чи медуллі) може бути зумовлена їх диференційною чутливістю до різних хемокінів. У процесі розвитку тимокитів змінюють профіль експресії хемокінових рецепторів і набувають чутливості до інших хемокінів, що зумовлює їх міграцію з одних ділянок тимуса до інших. Наприклад, експресія рецептора CXCR4 та хемотактина відповідно на його ліганд CXCL12 (SDF-1) *in vitro* спостерігаються на всіх стадіях розвитку тимокитів. На такі хемокіни, як CXCL12 (MDC) та CXCL1 (TAKC) — ліганди рецептора CXCR4, — відповідають тільки пізньокортикальні та ранньомедулярні тимокити. Зрілі медулярні тимокити експресують рецептор CXCR6 і відповідають на його ліганд — хемокін CCL25 (TECK). Перед міграцією з тимуса тимокити втрачають експресію CXCR6, а з нею і чутливість до TECK, та набувають чутливості до хемокінів, які залучають їх у тимус (див. нижче).

Зазначимо, що більшість етапів диференціювання Т-клітин відбувається в кортикальній зоні, в різних її ділянках, у міру просування тимокитів до медулярної зони, де цей процес завершується. Міграція тимокитів усередину тимуса є спрямованим процесом, що чітко регулюється. Важливу роль у регуляції міграції тимокитів відіграють хемокіни, що виробляються самими тимокитами та тимичними стромальними клітинами. Відомо, що в тимусі експресується не менш як 12 хемокінів (MDC, TAKC, 6 Kline, SDF-1, TECK, IP-10, TAC, еотаксин, Lrptn, MIP-1a, MIP-3a, MIP-3b) і, як вважають, специфічна локалізація субпопуляцій тимокитів у різних зонах (кортексі чи медуллі) може бути зумовлена їх диференційною чутливістю до різних хемокінів. У процесі розвитку тимокитів змінюють профіль експресії хемокінових рецепторів і набувають чутливості до інших хемокінів, що зумовлює їх міграцію з одних ділянок тимуса до інших. Наприклад, експресія рецептора CXCR4 та хемотактина відповідно на його ліганд CXCL12 (SDF-1) *in vitro* спостерігаються на всіх стадіях розвитку тимокитів. На такі хемокіни, як CXCL12 (MDC) та CXCL1 (TAKC) — ліганди рецептора CXCR4, — відповідають тільки пізньокортикальні та ранньомедулярні тимокити. Зрілі медулярні тимокити експресують рецептор CXCR6 і відповідають на його ліганд — хемокін CCL25 (TECK). Перед міграцією з тимуса тимокити втрачають експресію CXCR6, а з нею і чутливість до TECK, та набувають чутливості до хемокінів, які залучають їх у тимус (див. нижче).

Зазначимо, що більшість етапів диференціювання Т-клітин відбувається в кортикальній зоні, в різних її ділянках, у міру просування тимокитів до медулярної зони, де цей процес завершується. Міграція тимокитів усередину тимуса є спрямованим процесом, що чітко регулюється. Важливу роль у регуляції міграції тимокитів відіграють хемокіни, що виробляються самими тимокитами та тимичними стромальними клітинами. Відомо, що в тимусі експресується не менш як 12 хемокінів (MDC, TAKC, 6 Kline, SDF-1, TECK, IP-10, TAC, еотаксин, Lrptn, MIP-1a, MIP-3a, MIP-3b) і, як вважають, специфічна локалізація субпопуляцій тимокитів у різних зонах (кортексі чи медуллі) може бути зумовлена їх диференційною чутливістю до різних хемокінів. У процесі розвитку тимокитів змінюють профіль експресії хемокінових рецепторів і набувають чутливості до інших хемокінів, що зумовлює їх міграцію з одних ділянок тимуса до інших. Наприклад, експресія рецептора CXCR4 та хемотактина відповідно на його ліганд CXCL12 (SDF-1) *in vitro* спостерігаються на всіх стадіях розвитку тимокитів. На такі хемокіни, як CXCL12 (MDC) та CXCL1 (TAKC) — ліганди рецептора CXCR4, — відповідають тільки пізньокортикальні та ранньомедулярні тимокити. Зрілі медулярні тимокити експресують рецептор CXCR6 і відповідають на його ліганд — хемокін CCL25 (TECK). Перед міграцією з тимуса тимокити втрачають експресію CXCR6, а з нею і чутливість до TECK, та набувають чутливості до хемокінів, які залучають їх у тимус (див. нижче).

Зазначимо, що більшість етапів диференціювання Т-клітин відбувається в кортикальній зоні, в різних її ділянках, у міру просування тимокитів до медулярної зони, де цей процес завершується. Міграція тимокитів усередину тимуса є спрямованим процесом, що чітко регулюється. Важливу роль у регуляції міграції тимокитів відіграють хемокіни, що виробляються самими тимокитами та тимичними стромальними клітинами. Відомо, що в тимусі експресується не менш як 12 хемокінів (MDC, TAKC, 6 Kline, SDF-1, TECK, IP-10, TAC, еотаксин, Lrptn, MIP-1a, MIP-3a, MIP-3b) і, як вважають, специфічна локалізація субпопуляцій тимокитів у різних зонах (кортексі чи медуллі) може бути зумовлена їх диференційною чутливістю до різних хемокінів. У процесі розвитку тимокитів змінюють профіль експресії хемокінових рецепторів і набувають чутливості до інших хемокінів, що зумовлює їх міграцію з одних ділянок тимуса до інших. Наприклад, експресія рецептора CXCR4 та хемотактина відповідно на його ліганд CXCL12 (SDF-1) *in vitro* спостерігаються на всіх стадіях розвитку тимокитів. На такі хемокіни, як CXCL12 (MDC) та CXCL1 (TAKC) — ліганди рецептора CXCR4, — відповідають тільки пізньокортикальні та ранньомедулярні тимокити. Зрілі медулярні тимокити експресують рецептор CXCR6 і відповідають на його ліганд — хемокін CCL25 (TECK). Перед міграцією з тимуса тимокити втрачають експресію CXCR6, а з нею і чутливість до TECK, та набувають чутливості до хемокінів, які залучають їх у тимус (див. нижче).

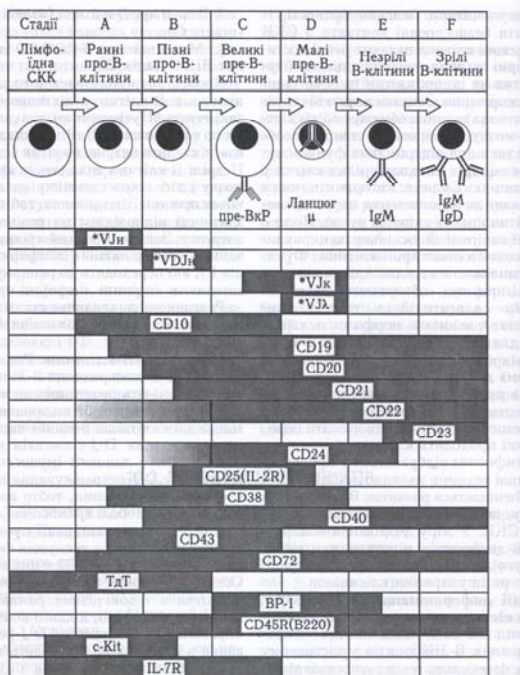
**Вибір репертуару Т-клітин.** Зрілі Т-клітини мають бути здатні відповісти на чужорідні антигенні пептиди в асоціації з власними молекулами МНС (бути МНС-рестриктованими) і не здатні реагувати на власні антигенні пептиди в комплексі з власними МНС (бути аутореактивними). Репертуар МНС-рестриктованих і аутоагресивних Т-клітин формуються під час дозрівання їх у тимусі в процесі подвійного відбору. Перевірка клітин на МНС-рестрикцію здійснюється позитивним відбором, а перевірка на аутоагресивність — процесом негативного відбору. МНС-рестриктовані Т-клітини підтримують позитивний відбір, а аутореактивні елімінуються внаслідок апоптозу в процесі негативного відбору. Факторами відбору в обох випадках є комплекси власних пептидів з МНС, які презентуються тимокитам як класичними (макрофагами, ДК), так і некласичними (епітеліальними і мезенхімальними клітинами) АПК. Механізми, за допомогою яких здійснюється процес відбору, є предметом інтенсивних експериментальних досліджень (деякі з них буде розглянуто нижче).

**Позитивний відбір Т-клітин.** Янше позитивного відбору було відкрито на радіаційних експериментах, в яких стимулювали введенням клітин кісткового мозку Г1-лімфобластичного генотипу МНС<sup>+</sup> смертельно опроміненими мишами батьківського генотипу, наприклад МНС<sup>+</sup>. У цих





VpreB, які складають інваріантний легкий ланцюг рецептора, а також кілька транскрипційних факторів — EBF, F2A, Pax5 (лиш піві).



Мал. 90. Стадії розвитку В-клітин і зміна їх антигенного фенотипу в процесі дозрівання. Знаком \* позначено VJ- і VJk-рекомбінацію генів для важких (H) і легких (K, λ) ланцюгів імуноглобуліну.

Імовірно, ранні про-В-клітини є зворотною стадією розвитку, оскільки ознаки D-J-реаранжування в Н-локусі генів імуноглобуліну можна виявити навіть у лейкоцитів мисливця.

**Пізнні про-В-лімфоцити.** Після завершення D-J-реаранжування в Н-локусі починається V-DJ-реаранжування, тобто придання V-генів до об'єднаних раніше DJ-сегментів. З V-DJ-реаранжування починається стадія пізніх про-В-лімфоцитів. V-DJ-реаранжування підпорядковується правилу алейльного виключення, тобто відбувається лише в одній з пари гомологічних хромосом. Крім активації продуктів генів RAG1, RAG2 V-DJ-реаранжування потребує участі ферменту TdT, яка вносить додаткові нуклеотиди у зону з'єднання V- і DJ-сегментів. Важливо, що під час утворення В-клітин в ембріональній печінці, а також у перші дні після народження фермент TdT не активується. Крім того, активація TdT не відбувається під час розвитку В-клітин.

Головним наслідком V-DJ-реаранжування має стати повноцінний ген важкого ланцюга імуноглобуліну. Для цього потрібно, щоб V-, J- і C-сегменти знаходилися у необхідній рамі зчитування. Оскільки процес соматичної рекомбінації під час реаранжування може відбуватися з помилками, слід контролювати «якість рекомбінації». Тому після V-DJ-реаранжування клітина експресує утворений ген важкого ланцюга. Отже, пізнні про-В-клітини можуть експресувати лише один з поліпептидних ланцюгів, що входять до складу антигенспецифічних рецепторів.

Для того щоб на поверхні В-клітин міг експресуватися повний імуноглобуліновий рецептор, має відбуватися об'єднання важкого ланцюга з легким. Оскільки гени легких ланцюгів залишаються ще не перебудованими, пізнні про-В-клітини використовують інваріантний (сиротаний) легкий ланцюг для утворення нової імуноглобулінової молекули. Сиротаний легкий ланцюг складається з двох молекул: λ5-субодиниці, що аналогічна С-молеку легкого ланцюга, і VpreB-субодиниці, що аналогічна V-молеку легкого ланцюга. Комплекс двох молекул Н-ланцюга з двома молекулами λ5 і двома VpreB називають пре-Вр. Якщо ген важкого ланцюга був перебудований правильно, то пре-Вр збирається і може експресуватися на мембрані разом з молекулами Igα і Igβ. Сигнал від пре-Вр необхідний для проходження наступних стадій диференціації. Однак невідомо, чи розпізнає будь-який ліганд пре-Вр. Імовірно, що ні, оскільки перекресне зв'язування пре-Вр на поверхні про-В-клітин за допомогою MxAT проти λ5-ланцюга чи μ-ланцюга впливає на розвиток про-В-клітин *in vitro*. Можливо, що сам факт експресії пре-Вр на мембрані є сигналом до позитивної селекції про-В-лімфоцитів. Як показали С. Janeway і співатори, у мишей, не здатних перекрутити експресію мембранних імуноглобулінів на різних сегментах антітел, подальший розвиток про-В-клітин блокується. Очевидно, лігандом, який розпізнають про-В-лімфоцити за допомогою пре-В-лімфоцитарного рецептора, є речовини антітел, синтезовані іншими попередньо активованими В-лімфоцитами.

Якщо V-DJ-реаранжування відбулося з помилками, внаслідок чого з'являється нефункціональний важкий ланцюг, який не може утворити комплекс з сиротаним, легким ланцюгом, то в клітині включиться реаранжування локусу Н-генів в іншій хромосомі. Імовірно, відалої рекомбінації генів важкого ланцюга на одній хромосомі становить 1/3, тому ймовірність того, що хоча б на одній із хромосом процес відбувається правильно, становить 2/3. Отже, близько 30 % пізніх про-В-клітин внаслідок нездатності правильно реаранжувати ген важкого ланцюга імуноглобулінового рецептора.

Пізнні про-В-клітини експресують ті самі поверхневі маркери, що й ранні про-В-клітини, і ще ряд додаткових маркерів — CD20, CD40. Крім того, вони втрачають експресію рецептора c-Kit до фактора стовбурових клітин і починають експресувати CD25 — α-ланцюг рецептора до IL-2. Лише частина цих клітин експресує поверхневий рецептор пре-Вр, але у цитоплазмі всіх клітин виявляється білковий продукт транскрипції генів важкого ланцюга.

**Великі пре-В-лімфоцити.** Після закінчення завершення процесів перебудови сегментів в Н-локусі генів імуноглобуліну попередні В-клітин переходять до наступної стадії диференціації. Природа намагається прервати і збільшити їхню кількість, оскільки, внаслідок помилки, процес реаранжування генів не завжди приводить до продуктивного результату. Тому клітини з перебудованими генами важкого ланцюга починають розмножуватися і утворювати клон. Під час розмноження про-В-клітин набувають морфології великих клітин, тому вони мають великі розміри, через що їй дала свою назву. У великих пре-В-клітин не спостерігається наявності активних ферментів-рекомбіназ RAG1 і RAG2 та ферменту TdT, хоча в цитоплазмі містяться мРНК цих ферментів. Кожна така клітина може здійснити близько шести поділів, а отже, утворити клон з 64 однакових пре-В-клітин. На поверхні великих пре-В-клітин завжди міститься пре-Вр, хоча функціональне значення його експресії залишається невідомим. Такі клітини продовжують експресувати рецептори до IL-2 і IL-7, а також набувають нових поверхневих маркерів — амінопептидазу BP-1, молекулу CD24 тощо.

**Маленькі пре-В-лімфоцити.** Після розмноження великих пре-В-клітин вони зменшують свої розміри і починають реаранжувати гени легкого ланцюга імуноглобуліну. Для цього знову активується експресія генів RAG1 і RAG2. Спочатку відбувається перебудова генів сегментів в κ-локусі генів легкого ланцюга. При цьому спостерігається явище алейльного виключення. Як правило, перша рекомбінація наближує певний В-сегмент до Jκ1-сегмента. Правильно перебудований κ-ланцюг експресується разом з важким μ-ланцюгом на поверхні В-клітин. Якщо така експресія стає можливою, подальші процеси перебудови припиняються, а якщо перша V-J-рекомбінація генів κ-ланцюга виявляється непродуктивною, — включиться рекомбінація генів на іншій хромосомі. У разі непродуктивності рекомбінації в обох κ-локусах включиться перебудова генів у λ-локусі. Тому у мишей співвідношення імуноглобулінів з κ-ланцюгом до імуноглобулінів з λ-ланцюгом становить 10:1. У людини це співвідношення приблизно 3:1. Отже, після закінчення стадії малих пре-В-лімфоцитів утворюються незрілі В-клітини, які мають сформовані IgM-рецептори до антигену, але ще не пройшли негативного відбору. IgM-рецептор експресується на мембрані разом з молекулами, необхідними для передавання сигналу (Igα і Igβ, фосфатазою CD40R, кореспондентом CD19), а також MHC та іншими маркерами (CD20, CD24, CD40, BP-1 тощо). Маленькі В-лімфоцити втрачають експресію рецепторів до інтерлейкінів 2 і 7.

Отже, антигеннезалежний розвиток В-лімфоцитів пов'язаний з перебудовою генів їхніх рецепторів. Головним наслідком його має бути експресія повноцінного білкового продукту, який може зчитуватися з перебудованих генів та експресуватися на мембрані клітин. Про-В-лімфоцити перебудовують гени важкого ланцюга імуноглобуліну, а пре-В-лімфоцити перебудовують гени легкого ланцюга імуноглобуліну. Під час цих перебудов відбувається перевірка правильності перебудови, яку можна розглядати як позитивний відбір В-лімфоцитів.

У миші за добу утворюється приблизно  $5 \cdot 10^7$  незрілих В-клітин. В-клітини, які утворилися внаслідок антигеннезалежного диференціального, знаковую негативний відбір. Підраховано, що на периферії знаходиться лише 10 % утворених у кістковому мозку клітин. Усі інші В-клітини, як вважають, гинуть унаслідок апоптозу завдяки аутореактивності їхніх рецепторів.

**Відріперування В2-клітин.** Розвиток В-клітин — досить складний процес і тому потребує кількох «точок контролю». В таких точках контролю з'являється відповідність програми розвитку лімфоцита і визначається його подальша доля. Якщо лімфоцит відповідає необхідним вимогам, він продовжує шлях розвитку, а якщо ні, — то гине. Як і Т-клітин, під час розвитку В-лімфоцитів відбувається їхній позитивний та негативний відбір.

Позитивний відбір можна назвати «контролем якості» клітин. Такий відбір зумовлює появу клітин з функціонально активними рецепторами, оскільки клітини, які виявляють нездатність правильно реаранжувати гени імуноглобуліну, гинуть під час розвитку. Головним наслідком першого етапу позитивного відбору є відбір клітин, що експресують функціональний важкий ланцюг

імуноглобуліну у складі пре-Вр. А другого — функціональний легкий ланцюг у складі Вр. Донині невідомо, що за сигнал отримують попередники В-лімфоцитів від пре-Вр. Не з'ясовано також, чи існує певний ліганд, який має зв'язати пре-Вр. Найімовірніше, що сигналом про правильну перебудову генів важкого ланцюга рецептора є власна експресія пре-Вр на мембрані незалежно від зв'язування лігандом. На користь цієї думки, що MxAT є специфічним сигналом до певних компонентів пре-Вр, а саме, λ5, VpreB або μ-ланцюга, не впливають на розвиток пре-В-клітин. Водночас антітела проти μ-ланцюга повністю блокують розвиток незрілих В-лімфоцитів, у яких уже сформований IgM-рецептор.

Негативний відбір В-лімфоцитів можна назвати «контролем безпечності» клітин, оскільки під час цього процесу знищуються небезпечні та небажані клітини, які несуть специфічні до власних антигенів рецептори. Існування негативної селекції передавач ще Бернет у своїй теорії селекції клонів.

Негативний відбір В-лімфоцитів може відбуватися у два етапи — на стадії малих незрілих пре-В-клітин у кістковому мозку та на стадії незрілих В-клітин у селезінці, куди вони мігрують з кісткового мозку і де завершують їхнє дозрівання. Відповідно перший етап негативного відбору називають *центральним позитивним В-клітин*, а другий — *периферичним*.

Якщо незрілі В-клітини зв'язують власні антигени в кістковому мозку чи в селезінці, вони не здатні активуватися, а швидше загинуть чи залишаться назавжди нездатними активуватися. Однак існує механізм, який може «залишити живими» аутоспецифічні незрілі В-клітини, що розпізнали аутоантиген в кістковому мозку, і змінити специфічність їхніх рецепторів. Деякі В-клітини повторно можуть активувати експресію ферментів-рекомбіназ RAG1 і RAG2 і здійснювати подальше реаранжування генів легких ланцюгів рецептора. Якщо першими до Vκ-сегмента приєднується Jκ1-сегмент, то подальші перебудови генів важкого ланцюга можуть використовувати інші Vκ-сегменти і з'єднувати їх з Jκ2, Jκ3, Jκ4-сегментами тощо. Такий процес подальшої перебудови генів легкого ланцюга називають *процесом редакування рецепторів*. Ці процеси характерні також для розвитку Т-клітин, коли після високоефективного розпізнавання аутоантигенів у тимусі може відбуватися додаткове реаранжування генів α-ланцюга Тр.

У деяких випадках взаємодія рецепторів незрілих В-клітин з аутоантигенами призводить до диференціювання таких В-клітин у В1-клітини, які продукують поліспецифічні антітела.

**12.3.2. Розвиток В2-клітин.** На відміну від традиційного розвитку В2-клітин у кістковому мозку розвиток В1-клітин відбувається на периферії. Вважають, що комитовані попередники В1-клітин закладаються у фетальній печінці у процесі ембріонального розвитку, після чого заселяють червну і пелеральну порожнину, а також селезінку і м'язи селезінки, де і підтримують свій подальший розвиток. Такі клітини можуть відновлювати свою популяцію, тобто здатні до розмноження без диференціації. Мають, саме тому більшість відомих лімфом є переродженнями В1-клітин, які експресують поверхневий маркер CD5.

В1-клітин у своєму розвитку проходять етапи, аналогічні розвитку В2-клітин. Однак під час перебудови генів важкого ланцюга В1-клітин використовують лише Vγ-гени сегментів, які знаходяться поблизу D-сегментів. Крім того, в таких клітинах не активується фермент TdT, а отже, місця з'єднання V-, D- і J-сегментів не мають вставок додаткових нуклеотидів. Тому різноманітність рецепторів В1-клітин більш обмежена, ніж рецепторів В2-клітин, але їхні рецептори здатні зв'язати ширший спектр антигенів.

## 12.4. ТРАНСКРИПЦІЙНІ ФАКТОРИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ДИФЕРЕНЦІОВАННЯ ЛІМФОЦИТІВ.

Транскрипційні фактори, що визначають розвиток лімфоїдних клітин, перебувають у певній ієрархії, тобто ті фактори, що активувалися раніше, активують фактори, необхідні для проходження наступних стадій диференціації.

На підставі експериментальних даних, які були накопичені за останні роки, Т. Enver і М. Greaves зробили припущення, що для комітування СКК до певного розвитку потрібно, щоб відбулася активація специфічних факторів, які в свою чергу впливають на експресію генів, необхідних для інших ліній розвитку. Власність активувати та прересувати різні генетичні програми може мати навіть один транскрипційний фактор, але, як правило, для цього необхідно кілька різних транскрипційних факторів.

**Роль фактора PU.1 в комітуванні стовбурових клітин.** Першим транскрипційним фактором, що значно обмежує потенціал СКК, є фактор PU.1, який експресується лише в гемопоетичних клітинах, що можуть дати початок усім білим клітинам крові (лейкоцитам), але не еритроцитам та мегакариотам. Нюкаунті за PU.1 миші гинуть через 18 днів ембріонального розвитку, і їхні ембріони позбавлені макрофагів, гранулоцитів та лімфоцитів, хоча мають нормальну кількість еритроцитів і мегакариотів. Інші у таких мишах виявляють попередники Т-клітин. Встановлено, що фактор PU.1 активує і підтримує експресію на СКК рецепторів до IL-7, що необхідні для розвитку лімфоїдних клітин, та рецепторів до М-КСФ, необхідних для розвитку лейкоцитів мисливця роду (переважно макрофагів).

Отже, відкриття фактора PU.1 і свідчить про те, що, можливо, лейкоцити місло- та лімфоїдного рядів більше «споріднені» між собою, ніж це передає загальноприйнята схема гематопоезу.

**Транскрипційні фактори, що контролюють розвиток В-клітин.** Специфічними молекулярними маркерами комітування СКК до розвитку в В-лімфоцитарному напрямі, як уже зазначалося, є перші ознаки перебудови генів важкого ланцюга імуноглобуліну (D-J-рекомбінація) та експресія генів сиротаного легкого ланцюга, тобто генів, що кодуєть модулі передавання сигналу Igα та Igβ від майбутнього Вр. Для розвитку В-клітин необхідна попередня активація відповідних транскрипційних факторів ще до того, як з'являються перші з наведених ознак комітування.

**Активация транскрипційних факторів E2A і EBF під час розвитку В-клітин.** Перші етапи В-лімфопоєзу визначають два транскрипційні фактори — E2A і EBF, які разом активують генетичну програму розвитку В-клітин.

Активация факторів E2A і EBF є необхідною, але недостатньою умовою для розвитку В-клітин із СКК. Ці фактори діють скоординовано, оскільки порушення генів кожного з них призводить до повного блокування розвитку В-клітин. Мишенью прямої дії є ген сиротаного легкого ланцюга імуноглобуліну — λ5 і VpreB. Ці гени рекомбіназ RAG1 і RAG2, гені сигнальних молекул рецептора Igα (CD79α) і Igβ (CD79β). Ці фактори також регулюють експресію перебудованого α-ланцюга імуноглобуліну, можливо, навіть після D-J-рекомбінації. Отже, фактори E2A і EBF контролюють синтез молекули пре-Вр. Після експресії пре-Вр на мембрані та передавання сигналу від нього В-клітин E2A-дефектних мишей не експресують кореспондент CD19, крім того вони не характеризують перебудову в Н-локусі генів імуноглобуліну. В-клітини EBF-дефектних мишей не експресують сиротаний легкий ланцюг імуноглобуліну і також не здатні активувати процеси перебудови генів імуноглобуліну.

Після факторів E2A і EBF активується експресія транскрипційного фактора Pax5, який визначає подальший перебіг процесів диференціювання попередників В-клітин.

**Роль транскрипційного фактора Pax5 у диференціюванні В-клітин.** Як і фактори E2A і EBF, фактор Pax5 починає експресуватися на ранніх стадіях розвитку попередників В-клітин і продовжує експресуватися в незрілих В-клітинах. Нюкаунти за Pax5 миші гинуть через 18 днів ембріонального приплення розвитку попередників В-клітин на стадії ранніх про-В-клітин. Такі клітини мають перебудовані D-J-сегменти генів в Н-локусі та експресують ряд генів, характерних для В-клітинного диференціювання, за винятком CD19 та Igα. Ці клітини можуть пролиферувати як зазвичай доволі довго під час IL-7 та стромальних факторів кісткового мозку, але не виявляють при цьому ознак подальшого диференціювання. Якщо жін Pax5 ввести в клітині за допомогою ретровірусного вектора, вони починають нормально диференціюватися у зрілі В-клітини.

Однак з'ясувалося, що у Pax5<sup>-</sup> мишей про-В-клітини відтілюються від про-В-клітин мишей дикого типу. Про-В-клітини Pax5<sup>-</sup> мають багато ознак СКК і можуть дати початок різним популяціям лейкоцитів. Так, додавання до середовища культивування Pax5<sup>-</sup> про-В-клітин *in vitro* М-КСФ (замість IL-7) призводить до утворення повноцінних макрофагів, ГМ-КСФ — ДК, Г-КСФ — гранулоцитів, IL-2 — НК-клітин. Після внесення таких про-В-клітин у тимус вони дають початок Т-лімфоцитам. Цікаво, що у мишей дикого типу про-В-клітини здатні диференціюватися лише у напрямі В-лімфоцитів.

У Pax5<sup>-</sup> про-В-клітин залишаються активними кілька генів, які є характерними для інших клітинних ліній, зокрема гени рецепторів до різних гемопоетичних факторів. Отже, Pax5<sup>-</sup> необхідний не лише для подальшого розвитку про-В-клітин, а й для блокування інших шляхів розвитку попередників В-клітин, тобто для репресії генів, які специфічно експресуються іншими типами лейкоцитів. Зокрема, молекулярними методами було підтверджено, що Pax5<sup>-</sup> діє як репресор генів рецепторів до гемопоетичного фактора М-КСФ. Імовірно, функцію репресії певних генів фактор Pax5 виконує не сам, а разом з іншими коресперсантами, наприклад коресперсантами родини *Gro*то.

Що індукує активацію фактора Pax5 у попередниках В-клітин, залишається невідомим. Нині припускають, що експресія фактора Pax5 активується в клітинах спонтанно, але з невеликою ймовірністю, і саме такі клітини диференціюються на В-лімфоцити. Отже, визначення процесів розвитку СКК у В-лімфоцитарному напрямі можна розглядати як стохастичний процес, який відбувається автономно на рівні кожної клітини.

**Транскрипційні фактори, що регулюють розвиток Т-клітин.** На відміну від В-клітин транскрипційні фактори, що регулюють розвиток Т-клітин, менш вивчені. З'ясовано, що найважливішим сигналом для комітування СКК у бік Т-клітинного ряду є сигнал від рецептора Notch1, який ці клітини отримують саме в тимусі.

Рецептори родини Notch належать до родини рецепторів, які можна розглядати як попередники транскрипційних факторів. Після зв'язування ліганду позаклітинною частиною рецептора його внутрішньоклітинна частина протейолітично відщеплюється та мігрує в ядро, де виконує функцію фактора транскрипції після з'єднання з іншими ядерними факторами, наприклад CBF1/RBP-κ.

У тимусі експресується ліганд Jagged2 для рецепторів Notch1 тимоцитів. Саме взаємодія Jagged2 з Notch1 зумовлює комітування СКК до розвитку на Т-лімфоцити. Сигнальний від Notch1 активує експресію генів *Hes* (*Hairy enhancer of split*), продукти яких репресують активність транскрипційних факторів E2A і EBF (переважно E2A), необхідних для розвитку В-клітин. Якщо в СКК зруйнувати ген Notch1, розвиток тимоцитів порушується на стадії попередників CD4 CD25 (співназича експресії Notch на стадії CD25 CD24 розвитку тимоцитів не впливає на утворення і позитивний відбір CD4 CD8<sup>+</sup> клітин). Крім того, в тимусі накопичуються В-клітини, розвиток яких у цьому органі за нормальних умов гнітується внаслідок сигнального від Notch1.

Якщо в клітині кісткового мозку немає жодного, що експресує лише цитоплазматичний домен рецептора Notch1, тобто власне ділянку з активністю транскрипційного фактора, то розвиток Т-клітин може відбуватися навіть у кістковому мозку незалежно від тимуса.

Показано, що сигнал від рецептора Notch1 в основному сприяє утворенню Tαβ та CD8T-клітин і значною мірою інгібує утворення Tγδ та CD8<sup>+</sup> клітин, що призводить до розвитку γδT- і CD4 T-клітин мають бути додаткові, поки що невідомі транскрипційні фактори.

Отже, виходячи з сучасних уявлень про механізми активації транскрипційних факторів, які контролюють розвиток Т- і В-лімфоцитів, можна зробити висновок, що диференціювання лімфоїдних попередників на В-клітини відбувається «за дефолтом», а на Т-клітини — під дією інструктивних сигналів тимуса.

На ранньому етапі В-лімфопоєзу два фактори — E2A і EBF разом активують генетичну програму, необхідну для розвитку В-клітин. Фактор Pax5 репресує виявляють експресію інших генів, що остаточно комітує попередників для розвитку на В-клітини. Вважають, що активація фактора Pax5 відбувається спонтанно в клітинах кісткового мозку, а отже, розвиток В-клітин детермінований лише внутрішніми процесами, що відбуваються у клітині, тобто не залежить від зовнішніх впливів.

На відміну від В-клітин розвиток Т-клітин контролюється інструктивними сигналами, які клітина-предодник отримує від тимичного оточення через рецептор Notch1.

## 12.5. МІРАЦІЯ ЛІМФОЦИТІВ У ЛІМФОЦИТИХ ЛІМФОЦИТІВ.

Після дозрівання в центральних лімфоїдних органах лімфоцити виходять із них і заселяють периферію. Перед виходом із кісткового мозку і тимуса Т- та В-лімфоцити починають експресувати молекули, необхідні для зйясування міжклітинних взаємодій і проникнення у периферичні органи і тканини. Серед них — молекули хеміні — селектин L, що експресується у великій кількості на поверхні Т- і В-лімфоцитів і також рецептори для хемінін. Крім того, лімфоцити знають інших змін, що є важливими для їх виживання і функціонування на периферії.

Наприклад, на Т-лімфоцитах модифікуються вуглеводи залишки у складі мембранних глікопротеїнів, які можуть розпізнаватися пектиновими рецепторами макрофагів. На зрілих







створені трансгенні миші, які експресували яєчний білок овальбумін у клітинах підшлункової залози. Одна ліній мишей експресувала овальбумін на високому рівні, а інша — на низькому. Трансгенним мишам обох ліній вводили сингенні цитотоксичні Т-лімфоцити, специфічні до епітопи овальбуміну. У мишей з високим рівнем експресії овальбуміну перенесені Т-клітини гинули внаслідок апоптозу, а в мишей з низьким рівнем — специфічні Т-клітини продовжували існувати, але не розвивали імунних реакцій щодо підшлункової залози. Виділені з таких мишей Т-лімфоцити могли розвинути нормальні імунні реакції проти клітин, що експресують овальбумін *in vitro*, але в організмі мишей вони чомусь «омовали». Це явище називають **клональною ігноранцією**. Воно пояснюється тим, що Т-лімфоцити не отримували сигнал, достатній для активації, внаслідок низької щільності специфічних детермінант на клітинах-мішенях. Отже, механізмом високої толерантності в цьому експерименті була клональна делеція, а низької — клональне ігнорування.

Для досягнення толерантності досить інактивувати або блокувати клітин з високоафінитивними рецепторами. Клітини, що несуть рецептори з низькою афінитістю, при цьому можуть залишатися нетолерантними. Отже, клітини-перепородки з високою афінитістю рецепторів чутливіші та більш «нормальні» у період формування толерантності й тому елімінуються вже за невеликих доз антигену.

Чим більш високоефієнтні рецептори на клітинах-переподках, тим менші дози толерогену необхідні для їхньої елімінації.

При ін'єкціях високими дозами антигенів з ад'ювантами толерантності не виникає, оскільки ад'юванти створюють в організмі «делю» антигену, внаслідок чого провокують реакції запалення, які вкрай важливі для набірвання специфічних імунних реакцій.

**13.1.2. Фактори, що сприяють створенню штучної толерантності.**

На формування толерантності до більшості антигенів впливають фактори, які неспецифічно пригнічують імунітет: сублетальні опромінення іонізуючою радіацією, дренаж грудної лімфатичної протоки, хіміопрепарати, що мають імунодепресивну дію, наприклад циклоспирин А, циклофосфан, імуран, метотреглат, а також АІС. Імунодепресанти вводять разом з антигеном або впродовж короткого часу після ін'єкції антигену.

Перитонеальні макрофаги, опромінені *in vitro* або в організмі дорослих, а потім сенсифіковані антигеном, на відміну від інтактних, не здатні індукувати синтез антитіл. Вважають, що радіоактивне опромінення пригнічує процесинг антигену макрофагами, що може бути одним з механізмів його імунопритуплювальної дії. Інше пояснення — це недостатність опромінених макрофагів експресувати коstimуляторні молекули.

Виникнення толерантності до чужорідних антигенів (трансплантатів) після опромінення реципієнта або дії імунодепресантів пояснюється тим, що ці впливи гальмують процеси праймінг-диференціації активованих зрілих лімфоцитів клітин, зумовлюючи загальне гальмування, що профілюється, а незрілі лімфоцити клітини, що утворюються зі стовбурових кістково-мозкових переподок, за наявності чужорідних антигенів стають толерантними до них. Значний успіх спостерігали при трансплантації наслідера пов'язаний з відкриттям імунодепресивних препаратів, що специфічно пригнічують функцію лише окремих субпопуляцій клітин. Так, циклоспирин А пригнічує активацію Т-хелперів у відповідь на стимуляцію ІІ-2 та власне інгібує продукування ІІ-2 в організмі.

Отже, індукуючу імунну толерантність можна визначити як повне або часткове гальмування вторинної імунної відповіді на токсологічний антиген або як неадекватну імунну відповідь. По суті, індукуюча імунна толерантність — це *вторинна імунна відповідь, яка виявляється не підвищеною, а зниженою реакцією організму на повторне введення чужорідного антигену або її повною відсутністю*.

Штучна імунна толерантність індукуються:

- 1) за повторних введеннях малих доз антигену впродовж тривалого часу;
- 2) після введення антигену в надлишковій кількості;
- 3) у разі застосування розчинних антигенів, звільнених від макромолекулярних агрегатів;
- 4) якщо антиген дуже дегратує і тому довго зберігається у тканинах, зокрема в центральних лімфатичних органах;
- 5) у разі неонатального введення аллогенних стовбурових кроветворних клітин.

Механізми індукції толерантності до аллогенних клітин і білкових антигенів, очевидно, різні. До Т-незалежних антигенів небілкової природи, а також до вірусних і бактеріальних корискуляційних антигенів толерантність майже не формується (не беручи до уваги імунодефіцитні стани).

Штучна толерантність може сформуватися за такими механізмами:

- 1) клонального ігнорування — коли клітини «не помічають» антиген, введений у невеликій кількості;
- 2) клональної делеції — загинув специфічних клітин під час розпізнавання великої кількості антигенів;
- 3) блокування еферентної ланки — наявність розчинного антигену в сироватці, що блокує рецептори сенсифікованих лімфоцитів;
- 4) блокування аферентної ланки — гальмування активації В-клітин надлишком антитіл, пригнічення макрофагальної реакції;
- 5) порушення диференціації стовбурових клітин, яке зумовлене відсутністю заградниної залози або створенням стійкого хімерного тмаса.

**13.1.3. Власна толерантність.**

Імунокомпетентні клітини дорослих тварин толерантні (арективні) щодо антигенів власного організму, з якими вони контактують в ембріональному періоді. Однак часте виявлення аутоантитіл у здорових особин свідчить про те, що навіть природа толерантності не є абсолютною. Причини відмін толерантності, які є механізми її формування, у багатьох випадках залишаються нерозкритими.

В експерименті штучно індукуючий стан толерантності припиняється після введення в організм толерантної тварини живих лімфоцитів лімфатичного вузла сенсифікованих або нормальних сингенних тварин. Відміну толерантності зумовлює і трансплантація лімфоцитів від тварин з ГСТ до самої антигену.

Стан штучної толерантності порушується під впливом неспецифічних стимуляторів лімфоцитів, наприклад ендотоксинів (ЛПЦ). Здатність до утворення антитіл, втрачена після опромінення, відновлюється під впливом парентерально введених ендотоксинів.

Після зникнення толерантності антигенна або відрогати трансплантат відновлюється. Втрата толерантності до власних антигенів призводить до аутоімунних захворювань, а втрата толерантності до чужорідних антигенів зумовлює сенсифікацію. Порушення толерантності до власних антигенів відбувається спонтанно у мишей ліній NZB. У віці понад 3 міс. у них виявляються аутоантитіли проти різних антигенів: еритроцитів, еритроцитів, еритроцитів, кардіоліпін, колагену та інших речовин, фактично ця ліній мишей використовується як експериментальна модель для вивчення системного червоного вовчка. Виявлено ліній крурів, в яких у період статевої зрілості виникає тиреоїдит і виявляються антигиреоїдні аутоантитіла. Зниження толерантності до власних антигенів переважно залежить від Т-клітин, оскільки не всі В-клітини у нормі толерантні до всіх аутоантигенів.

Причини порушення толерантності різні. Одна з них — приналежність до власних білків чужорідних гатей. При цьому гатей може змінювати структуру білка так, що він стає чужорідним для власного організму. Такий механізм утворення аутоантигенів при тромбоцитопенічній пурпурі спостерігається у хворих, яких лікують сиреном.

Толерантності немає до антигенів, які в нормі недоступні для лімфатичних клітин. Деякі місця в організмі належать до так званих імунопривілеованих сайтів, куди не можуть потрапити навіні Т-лімфоцити. До таких сайтів належить, наприклад, центральна нервова система. Показано, що якщо тварин імуноізують аутоімунним білком м'язів, введеним у повному ад'юванті Фрейдта, то у них розвивається аутоімунна реакція проти власної нервової тканини. Толерантність у центральних лімфатичних органах також не формується при пізній появі антигену (сперма), коли толерантність індукувати вже важко. Так можна пояснити наявність аутоантитіл до сперми при певних патологіях.

Втрата толерантності може відбуватися під впливом ад'ювантів, перенесених антигенів, у результаті соматичних мутацій у генів, що кодуєть власні білкові антигени, або в генів рецепторів імунокомпетентних клітин. У власних антигенів можуть змінюватися фізико-хімічні властивості, наприклад, агрегований у-глобулін і акритивні вірусами еритроцит набувають антигенних властивостей.

Особливо небезпечним є зрів толерантності внаслідок перенесених інфекцій. Вважають, що інфекційні агенти можуть бути одним з етіологічних факторів у патогенезі багатьох аутоімунних хвороб. Наприклад, добре відомо, що ревматизм іноді буває пов'язаний з перенесеними стрептококковими інфекціями, артрит — з такими вірусними інфекціями, як кір і краснуха, тощо. Це пояснюють перекресними детермінантами білків інфекційних агентів і власних білків. Компоненти клітинної стінки або вірусного капсиду в цьому випадку виконують роль ад'юванту, стимулюючи розвиток запалення та ініціювання специфічних імунних реакцій навіть до тих детермінант, до яких у нормі імунна система була толерантною.

Експериментальною моделлю для вивчення механізмів зриву імунної толерантності після перенесених інфекцій є трансгенні миші, які експресують білок капсиду вірусу грипу в клітинах підшлункової залози. В нормі миші толерантні до цього білка і сприймають його як свій власний. Однак після перенесеної грипоїдної інфекції у мишей з'являються цитотоксичні лімфоцити, які атакують клітини підшлункової залози і в мишей розвивається цукровий діабет. Одним із можливих механізмів зриву толерантності в цьому випадку може бути активація дендритних клітин у слизових оболонках під дією живих вірусних частин. У нормі дендритні клітини не презентували антигенів цього вірусу, оскільки він був локалізований лише в межах підшлункової залози. За інфекційного процесу ДК, які фагоцитують вірусні частини, активуються, переходять у лімфатичні вузли, де й презентують вірусні пептиди цитотоксичним лімфоцитам. Отже, стан системи природного захисту може істотно впливати на індукцію як зрів толерантності, що може виявитися небезпечним у разі наявності у збудника перехресноагрегуючих антигенних детермінант.

Залежно від конкретних умов стан імунної толерантності буває корисним або шкідливим. Природа толерантності до власних антигенів — явище фізіологічне, що забезпечує гомеостаз. Порушення толерантності спричинює виникнення аутоімунних процесів. Під час трансплантації індукуюча толерантності до антигенів донора сприяє подоланню тривалості виживання трансплантата. За толерантності до інфекційних агентів зникає резистентність організму до інфекції і тварини гинуть від малих доз патогенних мікробів. Формування толерантності до антигенів пухлин підлегло ризі цих пухлин.

**13.2. МЕХАНІЗМИ ПРИРОДНОЇ ІМУННОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ.**

**Елімінація або супресія клітин.** Питання про те, чи відбуваються у процесі толерантності елімінація, інактивация або супресія клітин, що реагують на певний антиген, останнім часом не є узгодженою. Ймовірно, різні прояви толерантності забезпечуються різними механізмами (табл. 55). Як уже зазначалося, механізми індукції високої толерантності відрізняються від низької толерантності. Толерантність на рівні Т-клітин відрізняється від толерантності на рівні В-клітин. Крім того, різняється механізм центральної і периферичної толерантності, толерантності до розчинних антигенів і антигенів позаклітинної матриксу та мембранних антигенів живих клітин. Очевидно, у підтримці стану природної толерантності беруть участь багато різних механізмів. Толерантність, яка формується під час розвитку лімфатичних клітин у центральних лімфатичних органах, називають **центральною**. Вона переважно зумовлена елімінацією клонів аутореактивних клітин. Елімінація інфекційних агентів відбувається в центральних лімфатичних органах найпоширеніших аутоантигенів. Ті потенційно аутореактивні клітини, які вносяться з центральних лімфатичних органів на периферію, підлягають периферичній толеризації. Периферична толерантність забезпечується великою кількістю різних механізмів, головні з яких — запобігання розпізнаванню антигенів (ігнорування клітин), відсутність активації рецепторів до антигенів (анергія), специфічне пригнічення функцій (супресія), загальне аутореактивних клітин на периферії внаслідок повторних стимуляцій антигеном (апоптоз). Вважають, що головні механізми підтримки толерантності ще не відкриті.

**13.2.1. Елімінація клонів при центральній толерантності**

Перше теоретичне пояснення імунної толерантності було зроблено на основі клонально-селекційної теорії імунітету. Припускали, що антиген виявляє депресивну дію на незрілі лімфоцити клітин специфічного клону, запобігаючи їх проліферації та диференціюванню. Пізніше уявлення про механізми толерантності розширили, але теорія елімінації клонів залишилася основою догмою.

Вважають, що елімінація аутореактивних клонів (клональна делеція) є головним механізмом центральної толерантності

Таблиця 55. Особливості основних форм толерантності

Механізм толерантності	Особливості толерантності
Толерантність, створена елімінацією специфічних клонів	Імунодефіцити підсаблюють толерантність Стан толерантності віднімається після введення нетолерантних антигенів Зменшена кількість антигенреактивних клітин Після зникнення толерогену у мишей реактивність Т-клітин відновлюється впродовж 6–8 міс., а В-клітин — впродовж 2–3 міс. Зберігається під час стимуляції антигеном <i>in vitro</i> При перенесенні лімфоцитів від толерантних тварин опроміненням реципієнта реактивність відсутня
Толерантність, створена супресією специфічних клонів	Імунодефіцити послаблюють толерантність Введення нетолерантних лімфоцитів не віднімає толерантність Збільшена кількість антигенреактивних клітин Реактивність відновлюється впродовж кількох діб або тижнів Не зберігається під час стимуляції антигеном <i>in vitro</i> При перенесенні лімфоцитів від толерантних тварин опроміненням реципієнта толерантність може зникати

Незрілі аутореактивні Т-клітини елімінуються в тимусі, а незрілі аутореактивні В-клітини — в кістковому мозку.

**Роль тимуса у створенні й підтримці толерантності.** Як було розглянуто в попередньому розділі, в тимусі переподки Т-лімфоцитів набувають здатності розпізнавати власні молекули МНС І та МНС ІІ класів, тобто стають рестриктивними за МНС. МНС-рестрикція може призводити до появи клітин з підвищеною аутореактивністю до власних антигенів гістосумісності. Щоб уникнути можливості потрапляння таких клітин на периферію, в тимусі відбувається негативна селекція клітин, які розпізнають власні молекули МНС з підвищеною афінитістю чи авідністю. Вважають, що толерантність до власних тканин тимотици набувають у результаті елімінації в тимусі клонів лімфоцитів, здатних достатньо афінно розпізнавати власні антигени МНС. Про роль тимуса у створенні толерантності свідчить і те, що толерантність до деяких антигенів втрається після пересадки трансплантата тимусу іншим тваринам (реципієнтам), який має імунодепресивну дію і сприяє виникненню толерантності.

Тривалість толерантності до аллосплантатів шкіри часто збігається з перебуванням у тимусі аллогенних кроветворних клітин. Це дає змогу вважати, що тимус — основне місце формування толерантності. Цяда реактивність проти власних антигенів, що можна припустити, що їх знищення досягається внаслідок загального гальмування. Елімінація клітин-переподок, що зв'язали велику кількість антигену, здійснюється в результаті апоптозу та фагоцитозу. Можливо, в деяких випадках толерантність досягається тим, що специфічні клони під час розпізнавання антигену в тимусі диференціюються до зрілих клітин без проліферації, що призводить до виснаження їх пулу (теорія кінцевого диференціювання).

Практично неможливо, щоб усі власні антигени були наявні у тимусі в кількості, необхідній для елімінації аутореактивних клітин. Підраховано, що всього в організмі людини синтезується приблизно 50 тис. білків, з яких може утворитися до 30 мільйонів антигенних пептидів. На кожній клітині в середньому експресується близько 100 тис. молекул МНС. Тому ймовірність потрапляння на поверхню клітини у комплекс з МНС для кожного пептиду в середньому становить 0,3%. Відповідно, ймовірність презентації двох однакових пептидів ще менша. Безумовно, різні білки мають неоднаковий рівень експресії в клітині, але збільшення ймовірності презентації одних білків робить це менш важливим фактором. Тому формування певної імунної толерантності в тимусі відбувається переважно до тих білків, які мають високій рівень експресії.

**Центральна толерантність В-клітин у кістковому мозку.** Як наслідки очікують незрілі В-клітини, якщо вони зв'язуватимуть власні антигени в кістковому мозку? Вважають, що незрілі В-клітини не здатні активуватися після розпізнавання антигенів, але можливі два наслідки такого розпізнавання — загальне або регуляційне рецепторів.

Під час розвитку в кістковому мозку В-лімфоцити, що розпізнавали власні антигени, гинуть внаслідок апоптозу. Такий шлях є найімовірнішим для незрілих В-клітин. Він зумовлює клональну делецію аутоантиспецифічних В-клітин. Таким чином, механізмом толерантності В-клітин є аутоантиспецифічність. Роль толерогену у цьому випадку виконують антигени, яких дуже багато в організмі, та антигени, які мають полімерну структуру з багатьма однаковими антигенними детермінантами. До таких антигенів належать білки позаклітинної матриксу — колаген, ламінін, фібронектин, фібрин, протеоглікан, глікозуронна кислота тощо. Такі антигени становлять небезпеку активації В-клітин на етапі тимусоутворення, оскільки вони зв'язують перекресно, зумовлюючи формування багаточисельних рецепторів. Тому В-клітини, специфічні до цих аутоантигенів, мають бути знищені у першу чергу. До групи таких антигенів можна також віднести молекули МНС та інші мембранні глікопротеїни, які досить щільно експресовані на мембранах власних клітин організму.

Під зазначити, що у разі зв'язування незрілою В-клітиною з кістковим мозку певного аутоантигену вона не завжди гине. Природа винайшла спосіб економічного використання потенціалу В-клітин. Деякі В-клітини можуть проводити подальше реагування генів легких ланцюгів рецепторів. При цьому може змінюватися специфічність рецепторів і втрачається аутореактивність, зумовлюючи регуляційне зв'язування. Цей механізм є одним з механізмів толерантності у попередньому розділі. Він характерний також для Т-клітин під час їхнього розвитку в тимусі, але вивчений у них недостатньо.

**13.2.2. Механізми периферичної толерантності.**

**Делеція клонів на периферії.** Делеція клонів з центральних лімфатичних органів лімфоцитів, передусім В-клітин, певний час (кілька діб) залишаються незрілими. Дозрівання лімфоцитів відбувається у периферичних лімфатичних органах — В-клітини дозрівають у селезінці, а Т-клітини — у Т-зонах лімфатичних вузлів. Під час такого дозрівання можлива додаткова толеризація лімфоцитів. У разі надходження повільних антигенних стимуляторів від прилеглих тканин лімфоцити потрапляють на сцену на периферії, де вони можуть бути виведені і в інших анатомічних структурах. Наприклад, В-клітини, що мігрують у лімфатичні фолікули, можуть затримуватися після розпізнавання своїми рецепторами аутоантигенів, які оточують клітини. Несвочасне потраплення В-лімфоцита в лімфатичну фолікулу також призводить до його загинув.

Кожним механізмом, що контролює регуляційне зв'язування, є регуляційна активація загальне лімфоцитів (*AICD — activation induced cell death*) (див. розд. 10). Після активації на Т-лімфоцитах збільшується кількість рецепторів Fas і FasL. Це має велике біологічне значення. Активовані лімфоцити, що знаходяться поруч, можуть вбивати один одного. Так явище називають **апоптозом лімфоцитів**. Внаслідок цього більшість активованих лімфоцитів гине впродовж кількох діб. Отже, випадково активовані клони аутореактивних Т-клітин можуть загинути ще до того, як зможуть спричинити певні ускладнення. Показано, що у мишей з дефектами генів Fas і FasL виникає лімфопроліферативний синдром, який характеризується певними аутоімунними шкодами.

**Ігнорування антигену.** Якщо антиген міститься в організмі у невеликій кількості копій, то Т- і В-клітини можуть зовсім не реагувати на нього, навіть якщо їх рецептори специфічні саме до цього антигену. Такий стан арективності лімфоцитів називають **ігноруванням антигену**. Суть ігнорування антигену полягає в тому, що для активації лімфоцитів, як правило, необхідне зв'язування багатьох поверхневих рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинити реакції. Майже завжди, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітин, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-рецепторів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості, тобто моновалентності антигену у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перехресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-кл

наївним). По-п'яте, після активації ДК мігрують у вторинні лімфодійні органи, де приймають процес поглинання і процесингу антигенів, тобто інтердигітальні дендритні клітини лімфозвулів представляють лише ті антигени, які вони поглинули в місці запалення. Активовані ДК активують наївні Т-клітини (Т-хелпери і ТП1), унаслідок чого запускаються специфічні гуморальні та клітинні імунні реакції. Особливо важлива роль ДК при першому контакті організму з антигеном, оскільки з усіх типів АПК лише вони, як вважають, можуть бути ініціаторами імунної відповіді.

**Відсутність коstimуляції під час розпізнавання антигенів.** При кооперативних взаємодіях клітин у системі Т-хелперів — АПК обидві клітини обмінюються коstimуляторними сигналами, які є сигналом про розпізнавання антигену необхідні для активації клітин (див. розд. 10). Нестача коstimуляторних молекул на активованих клітинах може бути наслідком збоїв під час активації або залучення до активації нерідких клітин. За відсутності коstimуляторних сигналів клітини можуть загинути внаслідок апоптозу або набутти реакцію неспецифічного апоптозу. У стані анергії клітини не здатні здійснювати ефекторні функції, але можуть виконувати важливі імунорегуляторні функції, зокрема у процесах підтримання толерантності. Наприклад, Т-клітини у стані анергії можуть конкурувати з наївними Т-клітинами за місця зв'язування з АПК, а можливо, навіть індукувати стан анергії у тих АПК, з якими вони взаємодіють. Це може призводити до поступового збільшення частки алергічних клітин у популяції специфічних до певного антигену Т-клітин і АПК. Хоча такий механізм є гіпотетичним, його можна вважати досить імовірним.

**Блокування рецепторів імуноекспрессивних клітин.** Блокування рецепторів лімфоцитів можливе у разі тривалої персистенції антигену в тканинах за його високої концентрації та низької імуногенності. Вважають, що таким механізмом підтримується природна толерантність до розчинних білкових антигенів крові, лімфи та позаклітинної рідини. Крім того, припускають, що за таким механізмом індукуються штучна толерантність до розчинних білків (феномен Дрессера). Деякі дослідники вважають, що низька імунна реактивність до ракових тканин, поряд з іншими причинами, може бути також зумовлена тривалою експозицією онкогенних антигенів. Блокування специфічних рецепторів лімфоцитів розчинними антигенами, які постійно надають у внутрішнє середовище.

Ефект блокування рецепторів намагаються застосувати для розроблення методів лікування певних аутоімунних захворювань.

**Роль інігіторних рецепторів.** Інігіторні рецептори на поверхні імуноекспрессивних клітин у нормі виконують функцію негативних зворотних зв'язків у системі регуляції імунної відповіді, тобто інгібують активізацію клітин за великої кількості активованих специфічних клітин або антигенів (див. розд. 10, 11). В-клітини експресують IgG з плазми крові за допомогою своїх FcγRII, і такі рецептори можуть бути інігіторними активації В-клітин за умови перекресного зв'язування їх та IgM-рецепторів тієї самої специфічності відповідним антигеном.

Іншим добре вивченим інігіторним рецептором є молекула CTLA-4, що експресується активованими Т-лімфоцитами. Завдяки більшій, ніж CD28, афінності до стимуляторного ліганду антигенпрезентувальних клітин B7 (I2) за недостатньої експресії останнього молекули CTLA-4 першими залучаються до взаємодії, що призводить до гальмування активації лімфоцитів. Можливо, за деяких обставин інігіторні рецептори можуть брати участь у підтриманні стану толерантності до певних антигенів. Також можлива участь інігіторних рецепторів у процесах десенсибілізації організму.

**Клітинні супресори.** Чимало феноменів підтримання імунної толерантності пояснюють існуванням спеціалізованої популяції клітин-супресорів. Про існування таких клітин свідчать певні спостереження. За спонтанної втрати толерантності імунна відповідь у деяких випадках здійснюється за вітряним типом. Поява імунітету після зниження толерантності свідчить про те, що остання була створена в такому випадку без елімінації клітин. Крім того, у лімфодійних органах толерантних тварин є морфологічні зміни, які подібні до морфологічних змін в імунних тваринах. В обох випадках спостерігається гіперплазія лімфодійних елементів.

У мишей під час реакції супресії супресивні Т-клітини, що розпізнають антиген, не лише не зменшуються, а й може збільшуватися. Вивчення клітин-супресорів дало б змогу розглянути це один механізм, за допомогою якого клітини перестають відповідати на цей антиген без елімінації клінон.

Дослідженням на мишах показано, що стан толерантності зникає після їх введення. Тварини, що втратили толерантність, набувають високої реактивності до повторного введення специфічного антигену. На основі цих даних зроблено висновок, що толерантність зумовлюється супресорним впливом специфічної популяції лімфоцитів, чутливих до опромінення. Додамок існування толерантної популяції лімфоцитів є такі дані. У разі одночасного введення опроміненим тваринам суміші лімфоцитів від супресивних і толерантних тварин імунна відповідь на антиген відбувається подібно до супресії. Це пояснюється тим, що популяція лімфоцитів-супресорів толерантних тварин пригнічує імунну відповідь антигенреактивних клітин. Однак спроби виділення Т-лімфоцитів-супресорів в чистому вигляді та характеризувати їхній фенотип і попити записуватися безуспішними. Сподіюється, що супресорів відокрепить певна популяція CD8<sup>+</sup>-клітин. Однак ці погляди були переглянуті. Імовірно, що Т-лімфоцити-супресори — це Т-клітини фенотипу як CD8, так і CD4, в яких у стані активації відсутня експресія певних коstimуляторних молекул. Завдяки цьому вони можуть індукувати стан анергії в АПК (дендритних клітинах, макрофагах, В-лімфоцитах), і такі АПК самі можуть виконувати функції супресії імунної відповіді.

У зв'язку з великою кількістю протирічливих даних про існування Т-супресорів у сучасній літературі Т-клітини із супресорними властивостями часто почали називати Т-регуляторними, або тве-клітинами.

З'ясуванням про Т-супресори були пов'язані певні сподівання щодо створення специфічних вакцин проти аутоімунних захворювань. Вважалося, що після імунізації такими вакцинами виникатиме стан стійкої толерантності, зумовленої активністю Т-супресорів.

Багато проявів імуносупресії можна пояснити існуванням двох субпопуляцій Т-хелперів — Тх1 і Тх2, що перебувають як би собою в антагоністичних стосунках. Під час активації гуморальної ланки імунітету під дією Тх2 може індукуватися толерантність клітинних ланок, і навпаки, за активації клітинної ланки під дією Тх1 може спостерігатися відсутність антитілопродукції. Шпайменіше, антагонізм Тх1 і Тх2 добре пояснює явища розширеної толерантності, яка часто спостерігається в експерименті. Ця пов'язаний подібний механізм із підтриманням стану природної толерантності, поки що сказати не можна.

Явище антагонізму Тх1 і Тх2 намагаються використовувати для лікування аутоімунних захворювань. З'ясувалося, що деякі аутоімунні захворювання пов'язані з дисбалансом Тх1 і Тх2. Наприклад, спонтанний інсулінозалежний діабет у мишей NOD (експериментальна модель діабету), як правило, зумовлений дисбалансом Тх1 і Тх2. При цьому Тх2 має перевагу над Тх1. Імунізація мишей Нр60. Якщо мишей імунізують пептидом р277 з цього білка, то аутоімунній патології вдається запобігти. Виявляло, що імунізація пептидом стимулює активацію Тх2, які пригнічують активність аутоімунних Тх1 і ТП1.

**Антиідиотипічна супресія.** Тривалий час центральну роль уявляли про природу імунорегуляції була теорія ідиотипічних сток. Вважалося, що ідиотипні антигени (антигенні центри) самі можуть виступати як антигенні детермінанти і зумовлювати синтез антиідиотипічних антитіл, які блокують попередні антигени. Змінюючись один за одним, різні антиідиотипічні антитіла призводять до хвилеподібного загасання імунної відповіді. Можливо, певні стани хронічної імуносупресії можна пояснити впливом антиідиотипічних антитіл. Індукування антиідиотипічних антитіл також намагаються використати за терапевтичною метою для лікування аутоімунних захворювань. Наприклад, анти-ДНК-антитіла у мишей ліній NZB мають сильний діючий, який позначають 16/6ld. Пептиди, які мають послідовність, аналогічну CD1-лінійним анти-ДНК-антитілам, здатні індукувати припинення розвитку системного вовчак у NZB-мишей. Крім того, такі пептиди індукують появу антиідиотипічних антитіл, що пригнічують аутоімунну відповідь. Сучасні уявлення про механізми природної толерантності наведено в табл. 56.

Таблиця 56. Механізми природної толерантності

Толерантність	Механізм	В-Клітини	Т-Клітини
Центральна	Елімінація	Елімінація аутореактивних клітин у кістковому мозку. Формується до антигенів позаклітинного антигену, розчинних антигенів і поверхневих клітинних антигенів	Елімінація аутореактивних клітин у тимусі. Формується до антигенів з високим рівнем експресії в тимусі
Периферична	Елімінація наївних клітин	У периферичних лімфодійних органах. Переважає формується до поверхневих клітинних антигенів	У периферичних лімфодійних органах. Формується до антигенів з високим рівнем експресії на периферії
	Елімінація активованих клітин	Зменшення експресії bc12	Збільшення рівня експресії Fas і FasL на активованих клітинах
	Ігнорування антигену	Розчинні антигени	Антиген з низьким рівнем експресії
	Недостатність антигену	Антигени імунорегульованих сайтів	Антигени імунорегульованих сайтів
	Відсутність допомоги	Відсутність Т-хелперів необхідної специфічності	Відсутність активованих дендритних клітин
	Стимуляція гальмівних рецепторів	Інактивація клітин унаслідок сигналілі від рецептора FcγRII	Інактивація клітин унаслідок сигналілі від рецептора CTLA-4
	Недостатня коstimуляція	Анергія за відсутності сигналу через рецептор CD40 та деяких інших	Анергія за відсутності сигналу через рецептор CD28 та деяких інших
	Супресія	?	?
	Антиідиотипічна регуляція	?	?

## ВИСНОВКИ

Усі клітини специфічної складової імунної системи проходять негативний відбір під час розвитку в первинних лімфодійних органах. Завдяки негативному відбору популяція лімфоцитів позбавляється клітин, які специфічні до найпоширеніших в організмі аутоантигенів. На думку більшості дослідників, класична дефіція аутоспецифічних лімфоцитів є головним механізмом формування природної толерантності.

На периферії створено умови для запобігання активації потенційно аутореактивних клітин, що не зазнали негативного відбору. Це насамперед залежить від активації Т-хелперів від дендритних клітин і залежності В-клітин від Т-хелперів. Фактично розпізнавання антигену має бути потрійним: дендритними клітинами, Т-хелперами та ефекторними лімфоцитами. Крім того, має бути висока локальна щільність антигену — за недостатності щільності Т- і В-клітин його ігнорують. Очевидно, що в реалізації периферичної толерантності беруть участь клітини з супресорними властивостями. Імунорегуляторна супресія імунної відповіді можуть забезпечувати як Т-клітини, так і АПК тоді, коли вони перебувають у стані готовності до взаємодії з наївними клітинами, але не здатні забезпечити їх повноцінними коstimуляторними сигналами. Можлива також роль антиідиотипічних взаємодій або інших, ще не встановлених механізмів у підтриманні толерантності до власних антигенів.

## Контрольні запитання

1. Як експериментальні спостереження стали основою для відкриття толерантності?

2. У чому полягає відмінність між термінами «толерантність», «авективність» та «імунodefіцієнтний стан»?

3. Як пояснює механізми формування толерантності теорія Ф. Бернета?

4. Як роль тимуса у формуванні природної толерантності?

5. Чому складно сформувати штучну толерантність до корискових вірусних і бактеріальних антигенів?

6. Що таке центральна і периферична толерантність?

7. В яких експериментальних системах штучна толерантність найбільш подібна до природної?

8. Як механізми толерантності аутоімунних клітин на периферії?

## РОЗДІЛ 14. ЕВОЛЮЦІЯ ІМУНІТЕТУ

У процесі еволюції живої матерії планети, сформувалася, розвивалася і вдосконалювалася система захисту організму від проникнення й розмноження носіїв чужорідної генетичної інформації та контролю зберігання генетичної інформації. У савців вона досягає найвищого рівня і складається з природних і набутих факторів.

## 14.1. ПРИРОДНІ ФАКТОРИ ІМУНІТЕТУ

Фактори природної резистентності, такі як покриви тканин, клітини із захисними функціями та гуморальні фактори захисту, тримуються в ран. коагуляція гемолітичних інкапсуляція чужорідного матеріалу, з'явилися на ранніх етапах еволюційного розвитку. Більшість із них не лише зберігаються впродовж еволюції, а й у міру ускладнення організмів значна частина з них удосконалюється — у них виникають нові структури. Внаслідок цього з'являються відповіди функціональної активності, які відіграють важливу роль у становленні й функціонуванні адаптивних факторів імунної відповіді та регуляції багатьох функцій організму, що сприяло формуванню багатогранної структури імунної системи.

**Покриви тканин.** Одним з найбільш ранніх факторів природного захисту від проникнення чужорідних об'єктів, що зберігає свою функціональну активність і донині, є бар'єри, які формують покриви організму. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній системі, так і в адаптивній. Будова і функціональна активність зовнішніх покривів у процесі еволюційного розвитку ускладнювалася; з'являлися допоміжні захисні фактори — зовнішні скелети, кальциновані раковини, панцирі, луска, пір'я, зроговіння епітеліої шкіри, шерсть тощо. Крім того, ускладнювалася і функціональна активність покривів. Вони виникають як у наївній захисній систем



до складу ЛПЦ бактерій. Припускають, що основою антигенрозпізнавальних структур вищих безхребетних та нижчих хребетних є лектин-, глікан- та ЛПЦ- зв'язувальні білки. Антигенрозпізнавальна структура адаптивного імунітету характеризується наявністю білків суперродини імуноглобулінів, до складу яких входять одно- та багатодомесні білки. Спочатку одностомісні білки функціонували як міжклітинні ліганди для забезпечення орієнтації клітин щодо сусідів, обмеження мітотичної активності та ін. У міру ускладнення структури організмів ускладнювалася і функція білків суперродини імуноглобулінів — унаслідок дублювання початкового гена утворилися багатодомесні білки V- і С-типів, що зумовлює появу гомо- і гетеродимерів, в яких V-домени кооперативно розпізнають ліганди. Як і для більшості білків, що містять V1- домен, предком антигенрозпізнавальної структури був рецептор-димер клітинної поверхні. Перші антигенрозпізнавальні структури типу Т-клітинних рецепторів виявляються у первинних багатоклітинних безхребетних за відсутності лімфоцитоподібних клітин. Імуноглобуліни і частково ТкР безпосередньо перейшли до розпізнавання чужорідних білків, а ТкР поєднали розпізнавання аутологічних та чужорідних пептидів з розпізнаванням детермінант аутологічних антигенів МНС І та МНС ІІ. Лігандами предків ТкР та ВкР, напевно, були примітивні антигени гістосумисності. Про це свідчать одночасна їх поява у хрящових риб, спорідненість С-доменів ТкР, ВкР, антигенів МНС І та МНС ІІ, особливості диференціювання Т-лімфоцитів.

**Система гістосумисності** — одна з найдавніших протективних систем багатоклітинних організмів. Ксенотрансплантати відторгаються в усіх безхребетних. Основними факторами відторгнення є подоби до НК клітини, лектини та біохімічна несумісність. Алогенна гістосумисність виявлена не у всіх безхребетних. Вона відсутня у деяких членистоногих та молюсків, нематод, немуртин. Чужорідні тканини або інфільтруються білужачими амeboцитами, целоцитами, гемоцитами і лізуються, або ізолюються бар'єром щільної міжклітинної речовини. Генетичну природу алогенної гістосумисності доведено для кишковопорожнинних, голкошкірих, покритишків. У покритишків відторгнення алотрансплантатів контролюється генетичним локусом Fu/HC, його алелі експресуються кодомінітно. Відторгнення виникає у разі набуття навіть та одним алелем Fu/CH. Деякі дослідники вважають локус Fu/CH покритишків попередником антигенів МНС І та ІІ класів. У хрящових риб виявлено структури, які гомологічні деяким ланцюгам антигенів МНС І та ІІ класів, що свідчить про поді антигенів гістосумисності. В амфібій і рептилій містяться антигени гістосумисності І і ІІ класів. З'являю певну гомологію їх амінокислотних послідовностей з антигенами МНС І і ІІ типів людини. Антигени МНС І класу з самого початку появи і на всіх етапах еволюції, зокрема ссавців, клітинної і тканинної специфічності не мають.

#### 14.5. ОНТОГЕНЕЗ ІМУНОЇ СИСТЕМИ.

Локалізація органів гемодиференції у хребетних, як правило, змінюється в онтогенезі кілька разів. Гемopoстична стовбурова самопідтримувальна клітина дає початок усім формним елементам крові та новим стовбуровим клітинам і диференціюється в певних органах у мікрооточенні резидентних клітин. Перші стовбурові кровотвірні клітини з'являються в жовтковому мішку на третьому тижні ембріонального розвитку, потім ембріональна печінка стає основним депо стовбурових клітин, де кровотворення триває до кінця ембріогенезу. У ссавців жовтковий мішок функціонує недовго. На п'ятому тижні починається формування селезінки, а в печінці з'являються Т-лімфоцити. Значок тимуса виявляють в ембріоні людини на шостому тижні; на сьомому відбувається формування епітєліального тимуса без наявності в ньому лімфоцитів. Останні з'являються в крові, печінці й активні у реакції змішаної культури, тобто здатні розпізнавати аллоантигени. Перші В-клітини з'являються в паренхімі печінки через 5-7 тижнів ембріонального розвитку. Ці клітини містять у цитоплазмі IgM, але не мають поверхневих та секреторних імуноглобулінів. На 8-му тижні тимус заселяється великими лімфоцитами і з'являються тільця Гассала, відзначається синтез компонентів комплексу CS, C4, C5, інтерферону. Через 7 — 8 тижнів ембріогенезу починається закладання кісткового мозку, але як кровотвірний орган він починає функціонувати на 4-му місяці вагітності. В печінці через 9 тижнів виявляються В-лімфоцити, що експресують поверхні IgM та IgG і починається синтез лізоциму. Клітини тимуса через 10 тижнів відповідають на ФГА та активні в реакції змішаної культури, в тимусі ембріона розрізняють кіркову і мозкову зони, а В-лімфоцити здійснюють повноцінний синтез IgM. На 12-му тижні в тимусі й селезінці виявляються В-клітини, спостерігається початок синтезу IgG, утворюються лімфатичні вузли, клітини селезінки відповідають на ФГА, а Т-клітини розпізнають антигени, індують РТПХ. Зрілі Т-лімфоцити з маркерами CD4 та CD8 з'являються на 14-му тижні ембріогенезу і це супроводжується чіткою експресією молекул МНС І та ІІ класів.

У цей самий період виявляється цитотоксична активність лімфоцитів крові й селезінки та синтез компонента комплексу C1q. Через 16 — 20 тижнів ембріонального розвитку виявляється цитотоксична активність тимоцитів, у слизовій апендикса з'являються скупчення лімфоцитів та первинних фолікулів. Початок синтезу IgA та максимальна гемopoстична активність клітин кісткового мозку спостерігається через 30 тижнів. Отже, у перші 8—12 тижнів розвитку в ембріонах формуються Т- і В-системи імунітету, що свідчить про ранню появу механізмів контролю за генетичною сталістю соматичних клітин організму.

В-клітини в ембріональному періоді спочатку утворюються в печінці, а потім — у кістковому мозку, де диференціюються на зрілі клітини з різними поверхневими імуноглобулінами. Під час диференціювання здійснюється перебудова імуноглобулінових генів. В ембріоні за нормального розвитку плазматичні клітини не утворюються, однак у разі інфекції вони утворюються.

У постнатальному періоді гемопоєз відбувається лише в кістковому мозку. У новонароджених селезінка та лімфовузли розвинені ще мало, рівень імуноглобулінів низький, у крові виявляються лише сліди IgA, IgE, IgD, спостерігається незначний синтез IgM. Винятком є IgG, рівень якого значний і який потрапляє до плода від матері крізь плаценту, а після народження — з материнським молоком. У новонароджених кількість плазматичних клітин значно знижена. Так, у пуповинній крові новонароджених тит IgM-синтезуювальних клітин становить 16 % дорослих, кількість IgA-продукувальних клітин незначна, а синтез IgG не виявлено. Наприкінці першого місяця життя кількість IgM-синтезуювальних клітин досягає рівня дорослих, а кількість IgG- і IgA-продукувальних клітин знижена. Однак вміст Т- та В-клітин у крові, а також проліферативна відповідь на мітогени аналогічна дорослим, здатність лімфоцитів синтезувати імуноглобуліни та відторгати трансплантати досить значна. Водночас реакція Т-клітин на бактеріальні антигени знижена і досягає рівня дорослих на 6 -12-му місяці життя. У Т-клітин знижене продукування ІФН та ІЛ-2 і пригнічена кілерна активність. У новонароджених спостерігається високий рівень супресорних CD8-клітин. Материнські антитіла (IgG) зберігаються до 30 днів; за цей час значно збільшується синтез власних імуноглобулінів. У 9 міс. рівень IgM досягає рівня дорослих.

У процесі старіння ефективність імунітету знижується. Основними причинами вікових порушень гуморальної та клітинної імунної відповіді є пригнічення активності Т-хелперів і Т-супресорів, що зумовлює виникнення так званих хвороб старечого віку — аутоімунні ушкодження та злоякісні пухлини.

#### ВІСНОВКИ.

Захисні реакції у безхребетних виникають одночасно з появою багатоклітинності і опосередковуються клітинними та гуморальними факторами неспецифічного імунітету. У примітивних безхребетних з'являються перші фагоцитарні клітини — білужачі амeboцити, які стають родоначальними клітинами для макрофагів, ПМЯЛ, лімфоцитів та інших клітин крові, розпізнавання «не свого» виникає на найбільш ранніх етапах еволюційного розвитку — у примітивних безхребетних і зумовлене лектинами, агліотининами, комплектонолідами та іншими речовинами. Ефекторними клітинами відторгнення є амeboцити, при цьому нерідко формується слабка недовготривала пам'ять до трансплантата. Припускають, що амeboцити є носіями предкового V-гена.

Значним поштовхом формування імунної системи є виникнення у кільчастих черв'як примітивних органів кровотворення, які на наступних етапах еволюції ускладнювалися й розміщувалися в різних органах і тканинах, та поява спеціалізованих лімфоцитоподібних клітин з маркером Т-лімфоцитів. Вирішальним моментом у становленні адаптивної імунної системи, як самостійної є виникнення зачатків тимуса та зачатків кісткового мозку у круглоротих — миог, що привело до утворення двох самостійних популяцій лімфоцитів — Т- і В-клітин.

#### Контрольні запитання.

1. Які основні захисні фактори у безхребетних?
2. Які механізми розпізнавання «не свого» у безхребетних?
3. Які клітини є родоначальниками імунокомпетентних клітин?
4. Коли виникають і як виявляються ознаки Т-залежних реакцій у безхребетних?
5. В яких організмах виникають В-залежні імуні реакції?
6. Як виникло різноманіття антигенрозпізнавальних структур лімфоцитів?
7. В яких організмах формується специфічна імунна відповідь?
8. Які особливості онтогенезу імунної системи людини?

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

Заобігання проникненню і розмноженню патогенів різної природи є однією з основних функцій імунної системи. Збудниками патологічних процесів в організмі є різноманітні агенти (пріони, віруси, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти), в яких неоднакові розміри, антигена структура, здатність продукувати фактори патогенності, місце існування. Вони проникають в організм переважно переважно через тривалий контакт з поверхнею або шляхом прикріплення до епітеліальних клітин шкіри, слизових оболонок травного каналу, дихального, сечовидільної й статевих систем. Патогени закріплюються на клітинна лише за умови наявності на них рецепторів до певних лігандів, які можуть маскуватися відомими факторами — муциновими сполуками, неспецифічними і специфічними імунoglobulinaми, представниками нормальної мікрофлори.

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

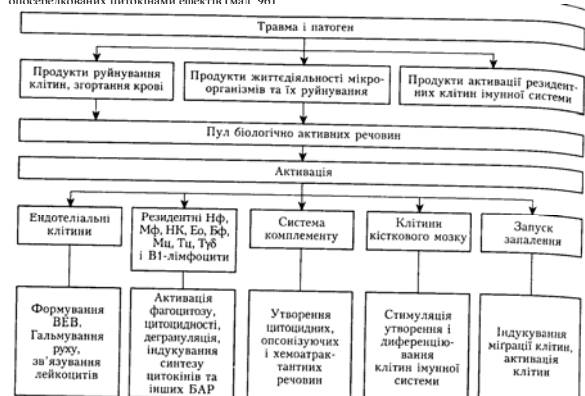
У захисті від проникнення та існування в організмі патогенів на ранній етапі беруть участь переважно неспецифічні механізми (механічні, фізичні, хімічні, біологічні) і фактори природного імунітету, а на пізнішому — специфічні імунні фактори.

Функціонування цих захисних факторів організму залежить від генетичного статусу, віку, харчування, впливу на організм несприятливих факторів (фізичних, хімічних, біологічних), а також від властивостей самого патогену — наявності факторів патогенності (мал. 95). При внутрішньоклітинному існуванні одні патогени можуть швидко лігуватися (пневмококи, віруси герпесу тощо), а інші — протистояти захисним факторам клітини й інтенсивно розмножуватися (микобактерії туберкульозу).



Мал. 95. Фактори патогенності збудників захворювань

Для більшості патогенів однією з перших перешкод на шляху проникнення в організм є цілісність шкіри і слизових оболонок та наявність на їхній поверхні певних захисних факторів (слизу, кислот, лужів, нормальної мікрофлори). Після проникнення в тканини патогени зазнають атаки різних місцевих гуморальних і клітинних неспецифічних факторів. Здебільшого проникнення патогенів у тканини пов'язане з механічним пошкодженням клітин і супроводжується виділенням біологічно активних речовин із пошкоджених клітин організму і патогенів та продуктів життєдіяльності останніх, що зумовлює активацію клітин імунної системи, секрецію цитокінів і виникнення опосередкованих цитотоксичних ефектів (мал. 96).



Мал. 96. Індукування патогенами активації факторів природного імунітету

На кожній стадії взаємодії патогенів з організмом діють відповідні неспецифічні фактори. Більшість факторів природної резистентності діють негайно. Це фагоцити, НК-В1- і Тв-лімфоцити, лізоцим, різні інгібітори, система комплементу. Одночасно з активацією фагоцитів відбувається активація комплементу лектином, альтернативним і класичним шляхами на патогенах завдяки наявності на їхній поверхні певних молекул, які здатні активувати комплемент. Результатом активації комплементу є утворення багатовисхідних біологічно активних компонентів комплементу.

Сукунність бар'єрних факторів та факторів природної резистентності здебільшого знешкоджують патогени. Однак у разі значної вірулентності патогенів або великої його кількості, недостатньої активності факторів природної резистентності indukється запальний процес, меду якого — лізоцита і знешкодження патогену (див. розд. 2).

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

**Адаптивна імунна відповідь.** Важливим фактором, що регулює індукування специфічної імунної відповіді певного виду, є місце існування та розмноження патогенів. Так, при інфекції, збудники яких розмножуються на поверхні епітеліального покриву, активуються Тх2 і формуються переважно місцевий імунітет за участю секреторного ІgА і ІgЕ, макрофагів, мастоцитів та соєнозіїв. За міжклітинної локалізації патогенів роль АПК в основному відіграють макрофаги і В2-лімфоцити; при цьому активуються Тх2 і запасаються гуморальна імунна відповідь із синтезом ІgМ та ІgG. За внутрішньоклітинного існування патогенів основними ефективними факторами їх знешкодження клітинні фактори; при цьому основним АПК є дендритні клітини, що зумовлює диференціювання Тх0 в Тх1 із синтезом ІL-2, ІL-12, -γІFN і призводить до активації цитотоксичних CD8-лімфоцитів, НК та макрофагів. Внутрішньоклітинні патогени знешкоджують або внаслідок активації бактеріальних систем існування макрофагів цитотоксичними факторами, або руйнуванням клітин з патогеном цитотоксичними лімфоцитами. Слід зазначити, що всі внутрішньоклітинні патогени певний час перебувають поза клітинами, де можуть бути об'єктами для захисних систем організму.

В індукуванні певних захисних реакцій організму основну роль відіграють поверхневі макромолекули патогенів. Для більшості патогенів це білки і глікопротеїни оболонок, які є тимчасовими антигенами. Крім того, деякі патогени мають на своїй поверхні певні молекули, що належать до тимчасово-залежних антигенів (ТНЗА) і ІІ типу. ТНЗА, з одного боку, сприяють швидкому розвитку гуморальної імунної відповіді без участі Т-клітин, а з іншого, — неучасті Т-клітин зумовлює синтез переважно ІgМ з низьким афінитетом, нездатність «переключити» синтез іготи на імунoglobulinaми, відсутність формування імунної пам'яті, індукування у деяких випадках анаергії.

У формуванні протифункційної адаптивної імунної відповіді можна виділити кілька фаз: початкову, або проміжну, продуктивну та імунну пам'ять. Початкова антигенспецифічна відповідь, яка займає проміжне подолання між природним захистом і адаптивним імунітетом, на першому етапі формується у перші 3—4 доби на місці прикріплення або проникнення патогену. Вона зумовлюється трьома факторами: наявністю Тв-лімфоцитів, CD8В-лімфоцитів і синтезом антитіл В1-клітин в процесі тимусзалежної імунної відповіді.

Тв-лімфоцити синтезують переважно в слизових оболонках і першими розпізнають специфічний антиген подібно до В1-клітин прямим його зв'язуванням без участі АПК. Вони здатні зв'язувати невелику кількість антигенів — здебільшого стресові білки мікобактерій та інфективні клітини — і лігувати їх. CD8В-клітини можуть розпізнавати обмежену кількість антигенних структур без участі Т-клітин поза зародковими центрами без підсиленого мутагенезу V-генів. Вони синтезують ІgМ

антитіла, які здатні нейтралізувати патогени і здійснювати комплементзалежний цитоліз. Після потрапляння в організм ТНЗА можуть викласти індукувати синтез специфічних імунoglobulinaми місцевими скученнями організованої лімфоїдної тканини (регіонарними лімфовузлами і пейеровими бляшками). ТНЗА ІІ типу (ЛПЦ) indukують синтез ІgМ, а ТНЗА ІІІ типу — ІgМ і ІgG2. Ці антигенні молекули не викликають специфічної імунної відповіді, але мають певні нейтралізуючі комплементзалежувальні активності і можуть взаємодіяти із рецепторами з низькою ефективністю. Мотогена властивість ТНЗА ІІ типу зумовлює поклітинну активацію В-лімфоцитів і синтез антитіл багатьох специфічностей за рахунок основної специфічності, індукування аутоімунних процесів і активації клітинних імунних реакцій. Деякі токсини, що пов'язані з основною специфічністю до 20—30% Т-лімфоцитів різних клонів без індукування захисних реакцій. Це призводить до надмірного синтезу цитокінів, що спричинює масову загибель Т-клітин унаслідок апоптозу й зумовлює розвиток Т-імунodefіciency.

Продуктивна фаза адаптивної імунної відповіді починає функціонувати через 4—5 доб після проникнення патогену. Такий великий інтервал зумовлюється складним шляхом імунної відповіді — поглинання антигену АПК, у деяких випадках (особливо щодо корисливих антигенів) часткове перетравлювання, процесинг антигену і представлення його пептидів на поверхню АПК разом з антигенами МНС класу ІІ, міграція АПК у регіонарні лімфовузли або лімфатичні утвори.

Формування імунної відповіді має переважно локальний характер — вона формується на місці прикріплення і проникнення патогену (слизові оболонки, шкіра). Певні особливості має формування адаптивної імунної відповіді на слизових оболонках. Тут основними АПК є В-лімфоцити і мастоцити та спостерігається локальний синтез ІL-4, що зумовлює Тх2-залежну гуморальну, переважно ІgА-антитілову відповідь. ІgА-утворювальні (плазматичні) клітини формуються в зародкових центрах регіонарних лімфовузлів та лімфатичних фолікулів. Плазматичні клітини заносяться кров'ю під слизовий шар *lamina propria* завдяки здатності їх розпізнавати маркери антигенного ендотелію і синтезувати ІgА. Останні здатні проникати крізь слизову оболонку і зв'язуватися з антигенами, де можуть взаємодіяти з патогенами і нейтралізувати їх, тобто сприяти швидкій елімінації.

Локальний характер інфекції, як правило, триває недовго. Вона або ліквідується захисними силами організму, або поширюється в тканини й органи. При цьому indukється синтез ІgМ і особливо ІgG, що збільшується продукування ІgG, які утворюються в регіонарних лімфовузлах або селезенці.

Захисна дія антитіл різноманітна: вони здатні нейтралізувати патогени внаслідок зв'язування рецепторів, за допомогою яких вони прикріплюються до чутливих клітин, нейтралізувати антигени, впливаю на організм несприятливих факторів, спричинюючи їх фагоцитоз і цитотоксичність, активувати комплемент, зумовлюючи їх лізис. Антитіла можуть бути ефективними лише щодо доступних для них патогенів — у крові та в міжклітинному просторі, на поверхні клітин.

Деякі збудники, переважно внутрішньоклітинні, indukують клітинну імунну відповідь, у процесі якої генеруються цитотоксичні Т-клітини, які активуються макрофагами, що сприяє лізису клітин, інфектованих внутрішньоклітинними бактеріями, найпростішими, грибами, вірусами, або знищення патогенів самими інфектованими клітинами.

Наслідком розвитку гуморальної і клітинної імунної відповіді є виникнення протективного імунітету, який триває 2—3 міс. і захищає організм від повторного захворювання впродовж однієї епідемії та формування імунної пам'яті. У протективному імунітеті в процес знешкодження патогенів можуть залучатися фактори, які відсутні або відіграють незначну роль у процесі первинної інфекції. Так, під час первинних інфекцій, вхідними воротами яких є слизові оболонки, наявні на них селініні, що становлять значну перешкоду для проникнення патогенів, але за наявності протективного імунітету специфічні секреторні ІgА ефективно знешкоджують патогени. Це характерно і для специфічних ІgЕ, які в комплексі з відповідними антигенами можуть активувати мастоцити та соєнозіїв й швидко зумовлюють запальну реакцію через виділення гістаміну для знешкодження патогенів.

Тривалість адаптивного імунітету значною мірою залежить від збудника. В одних випадках його тривалість невелика (грип, аїшур), в інших — зберігається впродовж усього життя (кір, коклюш, віспа). Імунітет може бути системним і місцевим (у певних органах і тканинах). Відомо, що місцевий імунітет має окремі субопулізації В- і Т-лімфоцитів. Ефективність і напрям вторинної імунної відповіді залежить від відносного вмісту серед Т-клітин пам'яті клітин з детермінованими потенціями для диференціювання в напрямі Тх1 або Тх2. Імунна пам'ять зумовлює швидку мобілізацію специфічних гуморальних і клітинних факторів захисту, що сприяє швидкому розпізнаванню патогену і розвитку специфічної імунної відповіді. Формування імунної пам'яті є основою вакцинації імунітет indukється антигенами збудника для профілактики захворювань.

Однак у деяких випадках імунна пам'ять після інфекції не формується. Це зумовлюється такими факторами, як індукування інфекційного процесу тимусзалежними антигенами (інфекції, спричинені пнемоцистами та ін.), значний психоемоційний стрес, який сприяє зменшенню антигенів, що зумовлює при повторному інфікуванні зустріч організму фактично з новим патогеном (вірус грипу, аїшур), або висока агресивність патогену, який гальмує формування імунної відповіді (особливо небезпечні інфекції — чума, холера та ін.).

## 1.1. ІМУНІТЕТ ДО БАКТЕРІЙ

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

Ефективність захисних механізмів організму під час бактеріальних інфекцій залежить як від стану організму, так і від складу та будови клітинної стінки бактерій, способу їх існування та здатності продукувати фактори агресії. За способом існування бактерій поділяють на позаклітинні та внутрішньоклітинні, а за будовою клітинної стінки — на грампозитивні, грамотригативні та мікобактерії. Грампозитивні бактерії мають у складі клітинної стінки значну кількість пептидоглікану, тейкової кислоти, вуглеводів та білки. Пептидоглікан захищає бактерії від дії комплементу, тому основними факторами захисту організму проти грампозитивних бактерій є фагоцити. У грамотригативних бактерій зовнішня мембрана клітинної стінки містить ЛПЦ (ендотоксини), які викликають агресивні реакції організму, а також лізоцим, який є високотоксичним фактором для організму. ЛПЦ та ряд субстанцій клітинної стінки грамотригативних бактерій здатні активувати комплемент альтернативним шляхом, а ліпід А у складі ЛПЦ — це й класичним без участі антитіл, унаслідок чого утворюються опсоніни (С3b, С4b), хемотаксичні фактори (С3a, С5a, С5b6) та інші медіатори запального процесу при інфекції. Окремі компоненти грамотригативних бактерій основними факторами захисту є фагоцити, опсоніни та система комплементу.

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

Основним механізмом антибактеріального захисту є фагоцитоз. Більшість поглинутих фагоцитами бактерій швидко руйнуються бактеріцидними факторами. Ефективність фагоцитозу на ранніх етапах підвищується опсонінами — явищами в організмі природними антитілами та компонентами С3b, С4b, а пізніше фагоцити активуються під впливом цитокінів.

У разі неповного знешкодження бактерій формуються запальні процеси, в якому беруть участь продукти руйнування клітин та життєдіяльності бактерій, фагоцити, НК, лімфоцити, компоненти комплементу, архаїчних кислих продуктів обміну. При цьому запальний процес формуються специфічна імунна відповідь, яка зумовлює утворення протективного імунітету та імунної пам'яті.

**Особливості формування адаптивної імунної відповіді.** Тип імунної відповіді та протективний ефект її механізмів залежать від локалізації патогенів і факторів їх патогенності. Протективний імунітет може формуватися як антибактеріальний, так і антитоксичний. Останній indukється під час інфекції, зумовленої бактеріями, основними факторами патогенності яких є токсини (дифтерія — збудник *Corynebacterium diphtheriae*, паратиф — збудник *Clostridium tetani*), і забезпечується антитілами, що нейтралізують токсини. Тому для специфічної терапії цих інфекцій захворювань використовують антитоксичні сироватки (протидифтерічну, протипаратифічну), що містять специфічні антитіла — антитоксини, а для імунізаційних препаратів — анатоксини, що є знешкодженими (позбавленими отруйних властивостей) токсинами, які indukують синтез антитоксинів.

При інфекціях, спричинених нетоксигенними, але високотоксичними бактеріями, що здатні проникати в тіло людини, а також в інші організми, і розмножуватися в них, зумовлюючи їх ушкодження, формуються антибактеріальний імунітет (переважно клітинний), який не завжди забезпечує повну елімінацію збудника. Класичним прикладом є туберкульозна інфекція, для профілактики якої використовують отриману Кальметом і Гереном вакцину БЦГ (*bacilla Calmet-Guérin*) з ослабленого (субпатогенного) штаму мікобактерії туберкульозу (*Mycobacterium bovis*). Механізми імунітету при туберкульозній інфекції описано в розд. 1.1. Важливу роль в імунітеті проти мікобактерій відіграють активовані Тх1-клітини макрофаги та цитотоксичні Т-клітини.

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

Ефективної вакцинації для створення штучного імунітету немає. Стафілококовий анатоксин здебільшого не захищає від появи інфекції. Для інфекцій, що асоціюються зі слизовими оболонками, незалежно від того, чи супроводжуються вони колонізацією бактеріями епітелію (*Vibrio cholerae*), чи проникненням і розмноженням в епітелій (*Shigella*), а також в інші тканини, а також в інші організми, і розмножуватися в них, зумовлюючи їх ушкодження, велике протективне значення мають секреторні ІgА (sIgA), які зв'язуються з антигенами на поверхні клітин, блокують прикріплення останніх до епітеліальних клітин. Протективний ефект sIgA реалізується у разі повторного інфікування. З урахуванням цього створення протективного штучного імунітету до інтракільних інфекцій можна досить введенням очищених адгезивів бактерій, що підтримують їх на поверхні клітин.

У разі поширення бактерій за межі епітеліального бар'єра і втягнення в імунну відповідь регіонарних лімфовузлів і селезенки зростає роль антитіл класу G, які сприяють виділенню патогенів унаслідок їх опсонізації та нейтралізації токсинів, що ними виділяються. Крім того, ІgG (пастеризовані ІgG1 і ІgG3) та ІgМ, за участю активуючого комплементу, сприяють лізису бактерій компонентами комплементу. Однак чутливість до мембранолізуючого комплексу виявляють лише деякі грамотригативні бактерії, які за будовою зовнішньої мембрани подібні до клітин організму.

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

**Фактори, що гальмують формування антибактеріального імунітету.** Формування протективного імунітету має свої особливості. Великі фактори бактерій, що гальмують формування протективного імунітету, найвідомішими є наступні. Наявність капсули і капсудоподібних речовин захищає бактерії від дії факторів природної резистентності та антитіл — перешкоджає опсонізації і фагоцитозу.

У деяких бактерій протективні антигени характеризуються високою гетерогенністю і поліморфізмом, що ускладнює формування ефективної імунної відповіді на велику кількість







як ФНП-α, FНП-γ, особливо за сумісної їх дії, здатні активувати тромбоцити, а також інші клітини – макрофаги й еозинофіли та знешкоджувати збудників шistosоматозу.

При кишкових формах гелмінтозів важливу роль відіграють Тх2, які у відповідь на дію паразитарних антигенів продукують низку цитокінів, що indukують проліферацію В-клітин і синтез ними антитіл (ІІ-4, ІІ-5), проліферацію частотних клітинних субпопуляцій, приносять до гіпералергічного запального процесу, посилюють продукцію ними слизу. Ураження гелмінтів у кишках відбуваються специфічними антитілами, продуктами дегрануляції сенсибілізованих ІgЕ мастоцитів, антитілозалежною цитотоксичністю еозинофілів, макрофагів, нейтрофілів. Продукти дегрануляції мастоцитів, еозинофілів, нейтрофілів викликають запальні процеси в кровоносних судинах, мати хемотаксичну активність, прискорюють скорочення гладких м'язів, підвищують виділення слизу, келихоподібними клітинами, спричиняють злучувальну клітин епітелію. Взаємодія цих факторів сприяє швидкій евакуації з кишків аскарид і трематод. Показано також, що цитокіни у деяких випадках можуть сприяти розвитку гелмінтозів. Так, ФНП-α стимулює відкладання яєць статевозрілими шistosомами, а ФНП-γ стимулює ріст трихінел.

**Індукування гелмінтами алергічних реакцій.** Гелмінтози супроводжуються виникненням алергічних реакцій всіх чотирьох типів та аутоімунних процесів. Алергічні реакції виконують переважно патогенетичну роль, а в деяких випадках здійснюють захист за повторних інвазій, прискорюють евакуацію гелмінтів, виникають перешкоди для міграції личинок з наступною їх інактивізацією. Алергенами є функціональні та соматичні антигени паразитів, до яких виробляються гомоготипотропні антитіла, здобільшого класів ІgЕ, ІgG та ІgА. Ці антитіла здатні фіксуватися на поверхні клітин хазяїна і запускати алергічні реакції. Ушкодження тканин імунного характеру можуть індукуватися всіма чотирма типами гіперчутливості. Гіперчутливість нетяжкого типу виникає при гострому шistosоматозі, філяріозному лімфангіті, трихінельозному м'язиті, аскаридозній легеневій патології. Алергічні реакції другого типу — комплексент — антитілозалежні цитотоксичні реакції зумовлюють гемоліз еритроцитів при шistosоматозі. Реакції третього типу імунотоксичної етіології спостерігаються при філяріозі, порушують функції специфічних типів виникає при токсолозмі, трихінельозі, трипаносомах, філяріатозах.

**Індукування гелмінтами гранулюм.** Однією з важливих захисних реакцій організму є утворення і функціонування гранулюм. У разі нездатності захисних сил організму знешкодити локалізовані в певних тканинах паразити викликають гранулюми. Формування гранулюми є результатом запального процесу з утворенням різних цитокінів, індукуються процес ізоляції збудника і формування гранулюм. Активовані макрофаги стимулюють утворення гранулюм, що має як позитивне (ізоляція патогену), так і негативне (втрату частини функціонально активних клітин) значення. Слід зауважити, що гранулюми — класичні гранулюми не утворюються.

**Механізми уникнення дії захисних сил організму гелмінтами.** У процесі еволюційного розвитку в гелмінтів сформувалися різні механізми опору природних і специфічних факторів захисту організму, щоб забезпечити своє існування. Одним із таких важливих факторів є великі розміри гелмінтів та значна кількість у них поверхневих антигенів. Більшість дорослих трематод мають поверхню, що складається з складної нерівної структури, що захищає від специфічних цитотоксичної дії комплексів ІgЕ — еозинофіл. Для деяких гелмінтів характерне формування захисту поверхневих антигенів шаром еритроцитарного глікопротеїну, молекулу МНС та ІgG хазяїна. Для аскарид характерне формування мійної кутикули та наявність антигенної мікрміри — поверхні антигенів перекриває реакція із колагеном, зумовлює нерозпізнавання захисними факторами антигенів паразита. На інвазивних личинках *T. spiralis* експресуються антигени з детермінантами 33 кД до СІq-рецептора, які зв'язують СІq на епітеліальних клітинах тонкої кишки, що сприяє проникненню личинок.

Деякі гелмінти здатні виробити антигени, подібні до А- і В-проаглютинінів крові, тобто сприяти маскування паразитів від захисних сил організму. Уникнути дії захисних сил організму гелмінтами допомагають часта зміна і низька імуногенність поверхневих антигенів та вклучення до складу поверхневих антигенів молекул хазяїна фібронектину, гліколіпідів із специфічністю антигенів групи крові АВО, ряду гліколіпідів, що викликають несприятливі реакції захисних неспецифічних імуноглобулінів. Певну роль у захисті від імунної системи організму відіграє злучувальна антитіла з поверхні гелмінтів.

**Імунотолерантні активності гелмінтів.** Деякі паразитарні інвазії супроводжуються імунотолерансними реакціями, що дають адаптивну імунну відповідь, яка може бути зумовлена, з одного боку, продукцією гелмінтами різних імуносупресивних речовин, з другого — індукванню синтезу і виділення клітинами імунної системи факторів, що інгібують певні ланки захисних реакцій. Так Т.heratica виділяють цитокінові істисейнотеїнази, які блокують антитілозалежне прикріплення еозинофілів до личинок гелмінтів, а личинки *Oncoscolex volvulus*, *A. gaili* та інші секретують гастротон — трансферату, що здатна гальмувати активність Тх0 і в цьому спостерігається тяжкий перебіг захворювання. Збудники шistosоматозу виробляють низькомолекулярний інгібітор, який гальмує дегрануляцію мастоцитів і проліферацію Т-клітин, та продукують протезінази, що пригнічують активацію макрофагів і знижують комплексноті залежну цитотоксичність.

Показано, що при трихінельозі, шistosоматозі, ехінококозії виділяються фактори, що індукують лімфотоксичний ефект. Встановлено також, що сироватка крові хворих на опісторхоз та шistosоматоз *in vitro* пригнічує активність макрофагів. Збудники шistosоматозу пригнічують Т-залежну імунну відповідь на бубонній антигені, в тому числі й паразитарні. Збудник ехінококозу здатний подібною активувати В-клітини. При цьому можуть масово протікати неспішні імуноглобуліни, особливо ІgЕ і ІgG4, які зв'язують відповідні рецептори на мастоцитах та не дають змоги придбавати специфічним антитілам і таким чином гальмують специфічність реакції.

Одним із механізмів опору захисних реакцій організму є здатність гелмінтів індукувати надлишковий синтез оксаліну, який не має ефекту на еозинофіли, але може прискорювати до FcγR1 і блокувати приєднання специфічного ІgЕ, що зумовлює гальмування дегрануляції еозинофілів і активації комплексноті альтернативним шляхом.

На фоні розвитку інвазії гелмінтів ризко підвищується тяжкість і деталістність багатьох бактеріальних і вірусних інфекцій. Так, при кишкових гелмінтозах 2–3 рази частіше виникають гострі кишкові захворювання бактеріальної і вірусної природи. При опісторхозах у 4 рази частіше виявляється шквурний діабет, частіше реєструється рак печінки і підшлункової залози. Алергізація паразитарними антигенами ускладнює перебіг алергодерматозів і бронхіальних астм.

Наслідком гелмінтозів захворювань є зниження імунітету, особливо у дітей. Так, при вакцинній дії у дорослих, які хворіли на опісторхоз спостерігалися різкий рівень формування імунітету. Попередня дегельмінтизація тварин сприяє формуванню нормальної імунної відповіді при вакцинації.

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

**ВИСНОВКИ**

Механізми формування захисних реакцій проти патогенів різних груп мають свої особливості. При вірусних інфекціях на ранніх стадіях проникнення збудника в організм та поширення в ньому протидіють фактори природної резистентності, насамперед інтерферони та природні клієри. Утворені в процесі імунної відповіді антитіла неабайдко здатні руйнувати інфековані клітини на ранній стадії репродукції вірусу, запобігаючи тим самим утворенню нових вірусних частинок. Збільшені зі зруйнованих клітин (сформовані) віруси знешкоджуються під впливом нейтралізуючих антитіл. Важливу роль відіграють антитіла захисту від повторної інфекції, що є основними ефекторами клітин.

При бактеріальних інфекціях серед факторів природної резистентності найефективніші фагоцити, які знешкоджують більшість бактерій, як грампозитивних, так і грамотригативних, а деякі з останніх чутливі також до античної дії комплексноті і НК. Антитіла самостійно або разом з комплекснотом забезпечують захист від патогенів, спричиняючи їх шляхом опосередкованого. Бактерії, що протистояли до внутрішньоклітинного паразитування, можуть знищуватися самими інфікованими макрофагами після їх активації Тх1 унаслідок продукування цитокінів або руйнуватися разом з інфекованими клітинами цитотоксичними Т-лімфоцитами.

У протиприродному природному захисті важливу роль відіграє система комплексноту (компоненти С3b та С3d як опосередковані субстанції), а також клітинні фактори (фагоцити, природні клієри, Т-клітини, В1-лімфоцити, еозинофіли, епітеліальні та ендотеліальні клітини). Імунітет при мікозах опосередкований переважно клітинами.

Природну стійкість проти паразитарних інфекцій забезпечують різні ефектори клітин — макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли і тромбоцити, здатні знищувати збудників, так і гелмінтів за допомогою виділення цитотоксичних речовин (метаболітів кисню, оксиду нітрогену (ІІ)), і як здатність посилюється після активації їх цитокінами. У створенні імунітету проти позахистних паразитів провідну роль відіграють антитіла, які самі або в поєднанні з комплекснотом активно посилюють цитотоксичність інфекційних вірусів, перешкоджають евакуації кишкових гелмінтів особливе значення має цитотоксичність, що зумовлена комплексами еозинофіла — ІgЕ. Захист від внутрішньоклітинних найпростіших пов'язаний з функціонуванням Т-лімфоцитів популяції CD4 (Тх1) та CD8 (CTL).

**Контрольні запитання**

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

**РОЗДІЛ 16. ПРОТИУХІЛІННИЙ ІМУНІТЕТ**

Онкологічні захворювання є серйозною медичною та соціальною проблемою в усьому світі, оскільки вважаються серед хвороб другою (після серцево-судинних захворювань) причиною смертності населення земної кулі.

Причиною виникнення злоякісних пухлин є соматичні мутації, що виникають під впливом ендо- та екзогенних канцерогенів – фізичних, хімічних, біологічних. Усі злоякісні новоутворення визначаються проліферацією активних злоякісних клітин, а також їх здатністю проникати в здорові тканини й давати метастази у віддалені органи. Крім того, злоякісні пухлини здатні видихати з-під імунного контролю хазяїна.

Ідея про роль імунної системи в захисті від пухлин була висловлена ще на початку ХХ ст. П. Ерліхом, а згодом розвинута Ф. Бернсом, який створив теорію імунного нагляду, згідно з якою основною фізіологічною функцією імунної системи. Ця теорія ґрунтується на постулаті про еволюційне формування системи імунітету для збереження антигенного гомеостазу шляхом елімінації всіх генетично чужорідних клітин і передусім трансформованих. Згідно з цією теорією, імунна система, особливо її Т-клітини, ланка зв'язують збудників злоякісних пухлин, запобігаючи їм до появи клінічних проявів, однак має велике значення, як припущав автор, також для затримання росту пухлин, що розвиваються, і для регресії вже розвинених пухлин.

Для підтвердження ролі імунної системи в захисті від пухлин наводилися факти клінічних та експериментальних спостережень.

Зародки пухлин в органах і тканинах виявляються при патолого-гістологічних дослідженнях у десятки разів частіше, ніж клінічно визначували пухлини. Достатньо часто пухлини, що не метастазують, інфільтруються лімфоцитами, а лімфатичні вузли, які дренують ділянку їх росту, займають гіперпластично аналогічно тим, що відповідають на антигенне подразнення; можлива спонтанна регресія пухлин, яка частіше зустріється також більш імунізованих пухлин;

зловияс пухлин частіше виникають у ранньому дитячому віці, коли імунна система ще повністю не сформувалася, і в похилому віці, коли вона вже ослаблена; пухлини часто розвиваються в осіб з прирідженою та індукованою імуносупресією. Пригнічення імунної реактивності в експериментальних тварин збільшує частоту виникнення пухлин і сприяє їхньому розвитку. Так, у мишей при р-рх ІІ-4, ІІ-9, ІІ-10. Асоціація імуносупресії з підвищеною частотою онкозахворювань є основним положенням теорії імуносупресії. Воно ґрунтується на результатах спостережень над двома групами хворих з імуносупресією — реципієнтами чужорідних органів та хворими з прирідженими імунodefіcіями, а також на значущих результатах досліджень злоякісних пухлин. Проте результати експериментів на імуносупресованих тваринах показали, що роль імунного нагляду може бути різною при різних типах пухлин, що підтвердилося також під час аналізу типів пухлин у пацієнтів з тривалою імуносупресією.

Слід зазначити, що взаємозв'язки між імунною системою і пухлиною та результатуючий ефект визначаються багатьма факторами. Імунна відповідь при зловиясному рості та формування імунітету до пухлин мають свої особливості. Створення імунітету, а отже, і ефективності імунного нагляду залежають, з одного боку, від того, чи експресує пухлина чужорідні антигени, що здатні індукувати імунну відповідь з утворенням ефекторних факторів, а з другого — визначаються тим, наскільки ця пухлина чутлива до цитотоксичної дії цих факторів і чи спроможна вона їх уникати.

Деякі характеристики антигенів пухлин та імунної відповіді на пухлини є фундаментальними для розуміння протипухлинного імунітету та розвитку стратегій протипухлинної терапії.

**Пухлини експресують антигени, що розпізнаються імунною системою наст як чужорідні.** Клінічними дослідженнями та дослідами на тваринах доведено, що хоча пухлині клітини походять від клітин хазяїна, пухлини можуть індукувати імунну відповідь.

Перші докази того, що пухлини можуть індукувати розвиток протективної імунної відповіді, отримано в експериментах з трансплантатами з трансформованих пухлин. У мишей з лінійною шкірою канцероген метилхолантрену (МХА) було індуковано розвиток саркоми. Якщо таку МХА-індуковану пухлину видаляли і трансплантували іншій сингенній тварині, така пухлина ростиме далі. І навпаки, якщо пухлину ретрансплантувати первинному хазяїну, відбувається її регресія. Фактично, якщо пухлина сингенна тварині, але не здатна до відторгнення МХА-індукованих пухлин інших носіїв. Більше того Т-клітини, узяті від тварин, що мали пухлини, можуть перенести протективний імунітет до пухлини іншим безпухлинним тваринам. Такі відповіді на пухлини мають ознаки адаптивної імунної відповіді специфічності та пам'яті й опосередковані клітинними факторами.

**Імунна відповідь часто не перешкоджає росту пухлин.**

Існує кілька причин, чому протипухлинний імунітет недостатній для елімінації трансформованих пухлин. По-перше, пухлині клітини багато в чому нагадують нормальні клітини. Більшість пухлин експресують лише незначну кількість антигенів, що можуть бути розпізнані як «не свої», і, отже, не викликають сильної імунної відповіді. Пухлини експресують певні антигени, що є самими по собі антигенами відповіді, експресують чужорідні антигени чи мутовані форми власних білків. Розвиток таких пухлин індукуються онкогенними вірусами, в яких віруси білків є чужорідними антигенами, а також канцерогенами, які часто спричиняють мутації в нормальних клітинних генах. Багато спонтанних пухлин, що виникають у природі, зумовлені зловживаннями з курінням тютюну, а отже, відповідь імунного нагляду. По-друге, швидкий ріст і поширення пухлин можуть значно попередити здатність імунної системи знищувати пухлині клітини, а для контролю пухлин потрібно, щоб усі пухлині клітини було еліміновано. По-третє, багато пухлин мають спеціалізовані механізми для уникнення імунної відповіді.

**ІgА АНТИГЕНІ ПУХЛИН**

Пухлині антигени визначають чужорідність пухлин для організму і є матеріальним субстратом розвитку імунної відповіді. Пухлині агенти — основний предмет імунології пухлин. Однак пошуки пухлинних антигенів у людей, тварин і мишей мали успіху, але не здатні до відторгнення чистотипісних тварин та відповідних методів досліджень. Успішне існування пухлинних агентів було доведено в 50-х роках ХХ ст. (Пен, Мейн) в експериментах з трансплантатів індукованої метилхолантреном пухлин в ібідрих мишей. А на початку 60-х років був ідентифікований перший пухлинний антиген, що асоціюється з карциномним печінки.

**Методи ідентифікації пухлинних антигенів.** Згідно з сучасними уявленнями, певну субстанцію можна назвати пухлинним антигеном, якщо вона продукується пухлинною клітиною і розпізнається специфічними ефекторними Т-клітинами та/чи антитілами. З урахуванням цього розроблено методи ідентифікації пухлинних антигенів.

Пухлині пухлини, які розпізнаються Т-лімфоцитами, можна виявити ідентифікацією пептидів, які розпізнаються пухлинноспецифічними CTL, чи генів, які кодують ці пептиди. В обох випадках ідентифікація антигенних пептидів на поверхні клітини проводиться за допомогою клонових ліній CTL, які отримують з лімфоцитів периферичної крові пацієнта чи з лімфовузлів, що дренують пухлину, кокультури клітин з пухлинними і стимулюють з культурою. Пептиди, що пухлині антигени, які розпізнаються CTL, є невеликими пептидами, що процесуються з клітинних білків і представляються в комплексі з молекулами МНС І.

Для ідентифікації антигенів пухлин, які розпізнаються Т-лімфоцитами, використовують два підходи: прямий і непрямої. Прямий підхід полягає у виділенні пептидів, зв'язаних з МНС І пухлинних клітин (у буфері з низьким рН), фракціонуванні суміші їх за допомогою високороздільної рідинної хроматографії зі зворотною фазою (*high-performance liquid chromatography-HPLC*) з наступним тестуванням отриманих пептидних фракцій на здатність сенсибілізувати неухлині клітини з пухлинними лініями МНС І. Існують також методи ідентифікації пухлинних антигенів, які використовували лінії CTL, аналізувати за допомогою методу маспектроскопії, визначають їх амінокислотну послідовність і, порівнюючи її з даними про амінокислотну послідовність відомих білків, ідентифікують пептид пухлинного антигену.

Пухлині пухлині антигени, які розпізнаються пухлинними антигенами є молекулярне клонування генів, що кодують ці антигени. Він полягає у підготовці лдЖК-бібліотеки з клітин пухлин та молекулярних конструктів генів бібліотеки, які сприяють експресії цих генів при внесенні в лінії клітин. Пухлими ДНК таких бібліотек трансфектують нормальні клітини, ідентичні з пухлинними, і експресують МНС І. Існують також методи ідентифікації пухлинних антигенів, які використовували лінії CTL, що не свідчать про те, що привнесені гени кодують антигени пептиди, які розпізнаються CTL.

Унаслідок багатьох таких послідовних трансфекцій, в яких використовували все більш обмежений набір фракцій пухлинних ДНК, створені з нього бібліотеки, які кодують антигени пухлин, і проводять ідентифікацію їх, порівнюючи з генами відомих антигенів.

Біохімічний і генетичний підходи були успішно застосовані для виявлення антигенів меланоми, які індукують CTL-залежну відповідь у хворих з цією пухлиною.

Антитіла, на відміну від Т-клітин, розпізнають пухлині антигени в нативній конформації незалежно від молекули МНС, зв'язаної з пептидними, так і з клітинними епітопами. Пухлинноспецифічні антитіла виявляються в сироватці крові онкологічних хворих. З урахуванням цього розроблено стратегію пошуку пухлинних антигенів, яку назвали SREX (*serological analysis of recombinant cDNA expression libraries*). Технологія SREX полягає у виділенні з пухлинної тканини пуку загальної мРНК, створенні з нього бібліотеки ДНК-експресії бібліотеки антигенів пухлин з наступним інфікуванням отриманими фактами *E.coli*. Продуктовані бактеріями різні антигени пухлинних клітин досліджують на реактивність із сироваткою хворого-донора пухлин і сироватками хворих з подібною патологією на наявність специфічних до пухлинних антигенів антитіл. За SREX-технологією було виявлено кілька антигенів пухлин, як відомих, так і невідомих, зокрема карциному стравоходу і меланоми (Nr-ESO-1, HOM-MEL-40, MAGE-1).

**Характеристика антигенів пухлин.** На сьогодні ідентифіковано багато антигенів, що експресуються в пухлинах різних типів і різняться за походженням та ступенем специфічності для пухлин. Глобальний огляд антигенів пухлин наведемо на дві великі категорії: пухлинноспецифічні антигени (PSA) та пухлинноасоційовані антигени (PAA).

**Пухлинноспецифічні** називають антигени, що експресуються лише на пухлинах, але не на нормальних клітинах. Деякі з цих антигенів уникали для індивідуальних пухлин, а деякі експресовані також на пухлинах того самого походження. PSA утворюються в разі опосередкованого вірусом трансформовані клітин або випадкових порушень геному. До PSA належать антигени, утворені внаслідок точкових мутацій в онкогенах чи геннах-супресорах пухлин, транслокації ДНК (химерні білки), порушення сплайсингу РНК (аберантні білки), а також ідіотипічні антигени детермінанти.

**Пухлинноасоційовані** називають пухлині антигени, що експресовані також на нормальних клітинах. PAA в основному представлені надмірно експресованими в пухлинах білками нормальних клітин. До PAA відносять онкофетальні антигени, антигени певних ліній клітин, віруси білки, продукти онкогенів та генів-супресорів.

Учасники класифікації антигенів пухлин ґрунтуються на особливостях їхньої молекулярної структури. Характеристика пухлинних антигенів на молекулярному рівні дає змогу краще зрозуміти генетичні процеси, що сприяють їх утворенню. Так, PSA можуть бути кодовані первинною відкритою рамкою зчитування певних продуктів генів, які по-іншому експресуються в пухлинах, ніж у нормальних клітинах, або трансльованими альтернативними рамками зчитування, мутованими генами, псевдогенами, послідовностями інтрона, антисмысловими послідовностями чи генами, що утворилися внаслідок транслокацій. Коротко розглянемо основні групи пухлинних антигенів.

**Пухлині антигени, що кодується геномами онкогенних вірусів.** Продукти онкогенних вірусів виконують роль пухлинних антигенів та індукують специфічні Т-клітинні відповіді. На відміну від МХА-індукованих пухлинних антигенів, що продукують імунну відповідь на пухлині, ці антигени, кодовані вірусом антигени не є унікальними для кожної пухлини, а експресуються різними пухлинами, індукованими одним і тим самим вірусом.

ДНК-віруси є причиною розвитку різних пухлин у експериментальних тварин і людей. У більшості індукованих ДНК-вірусів вірусні пухлині кодовані вірусом антигени містяться в ядері, цитоплазмі чи плазматичній мембрані пухлинних клітин. Ці ендогенно синтезовані білки можуть бути процесовані, а комплекси їхніх пептидів з молекулами класу МНС І — експресуються на поверхні пухлинних клітин. Оскільки вірусні пептиди є чужорідними антигенами, ДНК-віруси-індуковані пухлини є найбільш імунізованими.

Здатність адаптивного імунітету запобігати розвитку ДНК-вірусиіндукованих пухлин було доведено в багатьох експериментах та клінічних спостереженнях. Показано, що папавіруси (в тому числі поліомавіруси і мавячий вірус SV40) та аденовіруси індукують розвиток зловиясних пухлин у неонатальних тваринах з імунodefіcією.

У людей асоційовані з герпесвірусом Епштейн-Бар В-клітинні (ВЕБ) лімфоми та асоційовані з вірусом папіломи людини (HPV) раки шкіри найчастіше виникають у імуносупресованих пацієнтів, таких як реципієнти алотрансплантатів та хворі на СНІД. Імунізація імунотоксичними тваринах вірусом SV40 аденовірусом сприяє розвитку пухлин трансформовані клітин або випадкових порушень геному. До PSA належать антигени, утворені внаслідок точкових мутацій в онкогенах чи геннах-супресорах пухлин, транслокації ДНК (химерні білки), порушення сплайсингу РНК (аберантні білки), а також ідіотипічні антигени детермінанти.

Пухлинні антигени, що кодується геномами онкогенних вірусів, що експресовані також на нормальних клітинах, PAA в основному представлені надмірно експресованими в пухлинах білками нормальних клітин. До PAA відносять онкофетальні антигени, антигени певних ліній клітин, віруси білки, продукти онкогенів та генів-супресорів. Так, PSA можуть бути кодовані первинною відкритою рамкою зчитування певних продуктів генів, які по-іншому експресуються в пухлинах, ніж у нормальних клітинах, або трансльованими альтернативними рамками зчитування, мутованими генами, псевдогенами, послідовностями інтрона, антисмысловими послідовностями чи генами, що утворилися внаслідок транслокацій. Коротко розглянемо основні групи пухлинних антигенів.

**Пухлині антигени, що кодується геномами онкогенних вірусів.** Продукти онкогенних вірусів виконують роль пухлинних антигенів та індукують специфічні Т-клітинні відповіді. На відміну від МХА-індукованих пухлинних антигенів, що продукують імунну відповідь на пухлині, ці антигени, кодовані вірусом антигени не є унікальними для кожної пухлини, а експресуються різними пухлинами, індукованими одним і тим самим вірусом.

ДНК-віруси є причиною розвитку різних пухлин у експериментальних тварин і людей. У більшості індукованих ДНК-вірусів вірусні пухлині кодовані вірусом антигени містяться в ядері, цитоплазмі чи плазматичній мембрані пухлинних клітин. Ці ендогенно синтезовані білки можуть бути процесовані, а комплекси їхніх пептидів з молекулами класу МНС І — експресуються на поверхні пухлинних клітин. Оскільки вірусні пептиди є чужорідними антигенами, ДНК-віруси-індуковані пухлини є найбільш імунізованими.

Здатність адаптивного імунітету запобігати розвитку ДНК-вірусиіндукованих пухлин було доведено в багатьох експериментах та клінічних спостереженнях. Показано, що папавіруси (в тому числі поліомавіруси і мавячий вірус SV40) та аденовіруси індукують розвиток зловиясних пухлин у неонатальних тваринах з імунodefіcією.

У людей асоційовані з герпесвірусом Епштейн-Бар В-клітинні (ВЕБ) лімфоми та асоційовані з вірусом папіломи людини (HPV) раки шкіри найчастіше виникають у імуносупресованих пацієнтів, таких як реципієнти алотрансплантатів та хворі на СНІД. Імунізація імунотоксичними тваринах вірусом SV40 аденовірусом сприяє розвитку пухлин трансформовані клітин або випадкових порушень геному. До PSA належать антигени, утворені внаслідок точкових мутацій в онкогенах чи геннах-супресорах пухлин, транслокації ДНК (химерні білки), порушення сплайсингу РНК (аберантні білки), а також ідіотипічні антигени детермінанти.



росту пухлин чи підтримання трансформованого фенотипу, такі антигенспецифічні пухлинні клітини мають переваги для росту в організмі хазяїна. Аналіз пухлин, які серійно трансплантують від однієї тварини до іншої, показав, що втрата антигенів, які розпізнаються ЦТЛ, корелює з збільшенням росту та метастатичного потенціалу. В динаміці росту пухлин може відбуватися не тільки втрата пухлинних антигенів, а й зміна антигенної структури, що зумовлено генетичною нестабільністю та постійною мінливістю пухлин. Відмінності в антигенній структурі визначаються як у межах однієї пухлини, так і в метастазуючих пухлинах. Клітини з змінним антигенним фенотипом нечутливі до імунних факторів, що індукувалися раніше експресованими пухлинними антигенами. Відбувається нібито селекція клонон клітин, резистентних до імунних факторів, що і є причиною росту пухлини за наявності імунної відповіді.

3. Антигени поверхні пухлинних клітин можуть бути сховані від імунної системи молекулами глікокаліксу, таким як глікозилізовані гліколи, що містять сілосні кислоти. Цей процес називають *маскуванням антигенів*. Він може бути наслідком того, що часті експресують більше молекул глікокаліксу, ніж нормальні клітини, як, наприклад, хоріонепітеліома, що розвивається з ембріональної тканини. Так само, деякі пухлини можуть «ховатися» від імунної системи через активізовану систему коагуляції, утворюючи так звані «фібриновий кокон». Протипухлинні антигени, що укриваються поверхневими структурами пухлинних клітин, але не активують при цьому ефекторні механізми (в яких вони беруть участь — АЗКЛ, фагоцитоз), можуть також скривати пухлинні антигени чи прискорювати ендотіоз цих антигенів і тому роблять пухлини резистентними до імунної атаки.

4. Причиною притягнення імунної відповіді вже в індуктивній фазі може бути енергія Т-клітин, що розвивається внаслідок відсутності на пухлинних клітинах коstimуляторних молекул, що, очевидно, може розглядатися як варіант периферичної толерантності. Як відомо, коstimуляторні молекули В7-1 (CD80) та В7-2 (CD86) необхідні для активації Т-клітин та ініціювання імунної відповіді. Пухлинні клітини не експресують коstimуляторні молекули і не індукують активність ЦТЛ. Більше того, під час взаємодії пухлинних клітин з лімфоцитами ці клітини не тіють, не диференціюються у функціонально активні (ефекторні) Т-клітини, а переходять у стан анерсії, що виявляється в їх неспроможності розвивати відповідь під час наступної стимуляції.

5. Пухлинні антигени можуть індукувати специфічну імунну толерантність. Толерантність до пухлинних антигенів може встановитися тоді, коли пухлинні антигени потрапляють в організм, що стикається з імунною системою в стадії ембріонального чи раннього постнатального розвитку, або тому, що пухлинні клітини представляють свої антигени в толерогенній формі зрілим лімфоцитам. Як свідчать деякі експериментальні дані, толерантність до пухлинних антигенів призводить до сильного росту пухлини, як і рак, індукований новонародженим мишем, який отримувати онкогенні віруси від своєї матері під час вигодовування. Миші стають толерантними до вірусу та доведених ним антигенів і з його носіями впродовж життя. Коли такі миші дорослішають, у них часто розвивається рак молочної залози, і такі пухлини не індукують імунної відповіді. Однак ці пухлини є імуногенними, оскільки відторгаються, коли їх трансплантують в організм вільної від вірусу неспівомірної синтетичної тварини. Описаний приклад є варіантом центральної толерантності, зумовленою, очевидно, елімінацією специфічних до пухлинних антигенів клонон Т-лімфоцитів під час селекції в тимусі. Під час пухлинного росту може формуватися також периферична толерантність. В індукції пухлинного росту відіграють різні пухлинні антигени в низьких толерогенних дозах.

6. Продукти синтезу пухлинних клітин можуть гальмувати протипухлинні імунні відповіді. Приклад імуносупресорного продукту пухлин — це трансформувальний фактор росту В (ТФР-β), що в певній кількості зустрічається багатьма пухлинами і гальмує проліферацію та ефекторні функції лімфоцитів і макрофагів. Притягнення протипухлинної імунної відповіді також гальмується продукцією пухлинною ІЛ-10. Цим цитокіном, як відомо, пов'язана супресія для Тх2-відносно Тх1-клітин, що ініціюють і контролюють цитотоксичні реакції Т-лімфоцитів. Здатність притягувати протипухлинну імунну відповідь характеризується також простагландин Е-2.

Деякі пухлини експресують Fas-антиген, що є Fas-аналогом, який, як намагаються з'ясувати, знищує пухлинні клітини. Зв'язування Fas-антигену призводить до апоптозу лімфоцитів. Важливі ці механізми виходу з-під імунного контролю ще остаточно не з'ясовано, оскільки FasL було виявлено лише в деяких спонтанних пухлинах. Крім того, трансфекція FasL у пухлинні клітини не завжди призводить до загибелі лімфоцитів *in vitro*.

Таким чином, пухлинні клітини можуть використовувати різні механізми для виходу з-під імунного нагляду й уникнення ушкодження. Подальші дослідження в цьому напрямі важливі для розробки підходів з метою підвищення імуногенності пухлин та ефективності протипухлинної відповіді.

#### 16.4. ІМУНОТЕРАПІЯ ПУХЛИН.

Імунотерапія як метод лікування хворих на онкозахворювання 100 років тому і спроб використати імунну сироватку для лікування тварин на онкозахворювання. З того часу для імунотерапії почали використовувати велике розмаїття імунотенезовальних агентів, у тому числі фракції бактеріальних клітин, цитокінів, гормонів тимуса, антиглі, модифікованих пухлинних клітин та клітин імунної системи організму хазяїна. Імунотерапію використовують для стимулювання активності слабкої імунної відповіді хазяїна (активна імунотерапія) або пасивного забезпечення ураженого онкологічним процесом організму певними факторами імунітету у вигляді пухлинноспецифічних антигнів або Т-клітин (пасивна імунотерапія).

**Активна імунотерапія пухлин.** Активна імунотерапія полягає у введенні протипухлинних вакцин, цитокінів і коstimуляторних молекул для стимулювання специфічної відповіді, а також індукторів запалення та поліклональних активаторів лімфоцитів для неспецифічного стимулювання імунної системи.

**Вакцинація пухлинними клітинами та антигенами пухлин.** Нині завдяки сучасним методам молекулярної біології стало можливим ідентифікувати пептиди, що розпізнаються пухлинноспецифічними ЦТЛ, та клонування генів, що кодують ці антигени. Імунізація очищеними антигенами пухлин разом з ад'ювантами є одним з найпоширеніших підходів у створенні протипухлинних вакцин (табл. 57).

Таблиця 57. Протипухлинні вакцини (А. К. Abbas, А. Н. Lichtman, 2003)

Тип вакцини	Приготування вакцини	Моделі на тваринах	Клінічні випробування
Вбиті пухлинні клітини	Вбиті пухлинні клітини + ад'ювант	Меланома, рак товстої кишки та ін.	Меланома, рак товстої кишки
Очищені антигени пухлин	Антигени меланоми	Меланома, рак товстої кишки	Меланома, рак товстої кишки
Вакцини на основі АПК	Дендритні клітини, що поглинули антигени пухлин	Меланома, В-клітинна лімфома, саркома	Меланома, В-клітинна лімфома, саркома
Вакцини на основі використання цитокінів та коstimуляторних молекул	Дендритні клітини, трансфектовані генами, що кодують пухлинні антигени	Меланома, рак товстої кишки	Меланома, рак товстої кишки
ДНК-вакцини	Пухлинні клітини, трансфектовані цитокінами чи генами В7 АПК, трансфектовані генами цитокінів + введення пухлинних антигенів	Рак нирок, саркома, В-клітинний лейкоз, рак легень	Меланома, саркома та ін.
Вірусні вектори	Імунізація плазмидами, що кодують антигени пухлин	Меланома	Меланома
	Аденовіруси, вакцини на основі вірусів, що кодують антигени пухлин ± цитокіни	Меланома, саркома	Меланома

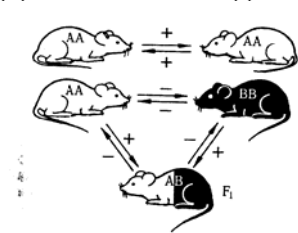
Нещодавно було розроблено новий метод імунізації онкохворих дендритними клітинами, отриманими від пацієнтів та інкубованими з пухлинними антигенами або трансформованими генами, що кодують ці антигени. Для антигенів, унікальних для індивідуальних пухлин, таких як антигени, що виникають внаслідок випадкових точкових мутацій клітинних генів, такі методи вакцинації неперспективні, оскільки потребують ідентифікування антигенів з кожної пухлини. Такі антигени, як MAGE, grp100 — відносно антигени меланоми і глобальні, а також мутовані Ras і p53-білки багатьох пухлин, можуть бути використані для вакцинації з певними типами пухлин. Розвиток індукованих вірусами пухлин може бути заблокований за допомогою запобіжної вакцинації вірусними антигенами або ослабленими живими вірусами, цей підхід ефективний у зменшенні частоти виникнення лейкозу у котів та запобігання герперсупериндукованим лімфомам (які називають хворобою Маркса) у курчат. У людей таку вакцинацію проводять проти гепатиту В, що може зменшити частоту виникнення гепатоцелюлярних карцином та асоційованої з інфікуванням HBV раку печінки.

**Підвищення імунітету хазяїна до пухлин за допомогою цитокінів та коstimуляторних молекул.** Пухлинні клітини індукують слабку імунну відповідь, оскільки не несуть на своїй поверхні коstimуляторні молекули і використовують для вакцинативної ІЛ-17-експресувальні молекули. Пухлинні клітини індукують розвиток протективного імунітету проти немодифікованих пухлинних клітин, які вводили у віддалені сайти організму тварини. Успішне використання нового підходу на експериментальних моделях тварин продемонстрували клінічні випробування. Зразок пухлинного пацієнта впроваднюють до тварин, потім трансфектують генами коstimуляторних молекул, оприлюднюють і знову вводять хворому. Показано, що таким методом може бути успішним навіть тоді, коли імунотенні антигени пухлин невідомі.

Для підвищення адаптивної та природної імунної відповіді на пухлини можна використовувати цитокіни. Пухлинні клітини безпосередньо трансфектують генами цитокінів, щоб досягти ефекту саме в тому сайті, де це потрібно (табл. 58). Наприклад, коли пухлинні клітини трансфектують генами ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-18, ІЛ-21, ІЛ-22, ІЛ-23, ІЛ-24, ІЛ-25, ІЛ-26, ІЛ-27, ІЛ-28, ІЛ-29, ІЛ-30, ІЛ-31, ІЛ-32, ІЛ-33, ІЛ-34, ІЛ-35, ІЛ-36, ІЛ-37, ІЛ-38, ІЛ-39, ІЛ-40, ІЛ-41, ІЛ-42, ІЛ-43, ІЛ-44, ІЛ-45, ІЛ-46, ІЛ-47, ІЛ-48, ІЛ-49, ІЛ-50, ІЛ-51, ІЛ-52, ІЛ-53, ІЛ-54, ІЛ-55, ІЛ-56, ІЛ-57, ІЛ-58, ІЛ-59, ІЛ-60, ІЛ-61, ІЛ-62, ІЛ-63, ІЛ-64, ІЛ-65, ІЛ-66, ІЛ-67, ІЛ-68, ІЛ-69, ІЛ-70, ІЛ-71, ІЛ-72, ІЛ-73, ІЛ-74, ІЛ-75, ІЛ-76, ІЛ-77, ІЛ-78, ІЛ-79, ІЛ-80, ІЛ-81, ІЛ-82, ІЛ-83, ІЛ-84, ІЛ-85, ІЛ-86, ІЛ-87, ІЛ-88, ІЛ-89, ІЛ-90, ІЛ-91, ІЛ-92, ІЛ-93, ІЛ-94, ІЛ-95, ІЛ-96, ІЛ-97, ІЛ-98, ІЛ-99, ІЛ-100, ІЛ-101, ІЛ-102, ІЛ-103, ІЛ-104, ІЛ-105, ІЛ-106, ІЛ-107, ІЛ-108, ІЛ-109, ІЛ-110, ІЛ-111, ІЛ-112, ІЛ-113, ІЛ-114, ІЛ-115, ІЛ-116, ІЛ-117, ІЛ-118, ІЛ-119, ІЛ-120, ІЛ-121, ІЛ-122, ІЛ-123, ІЛ-124, ІЛ-125, ІЛ-126, ІЛ-127, ІЛ-128, ІЛ-129, ІЛ-130, ІЛ-131, ІЛ-132, ІЛ-133, ІЛ-134, ІЛ-135, ІЛ-136, ІЛ-137, ІЛ-138, ІЛ-139, ІЛ-140, ІЛ-141, ІЛ-142, ІЛ-143, ІЛ-144, ІЛ-145, ІЛ-146, ІЛ-147, ІЛ-148, ІЛ-149, ІЛ-150, ІЛ-151, ІЛ-152, ІЛ-153, ІЛ-154, ІЛ-155, ІЛ-156, ІЛ-157, ІЛ-158, ІЛ-159, ІЛ-160, ІЛ-161, ІЛ-162, ІЛ-163, ІЛ-164, ІЛ-165, ІЛ-166, ІЛ-167, ІЛ-168, ІЛ-169, ІЛ-170, ІЛ-171, ІЛ-172, ІЛ-173, ІЛ-174, ІЛ-175, ІЛ-176, ІЛ-177, ІЛ-178, ІЛ-179, ІЛ-180, ІЛ-181, ІЛ-182, ІЛ-183, ІЛ-184, ІЛ-185, ІЛ-186, ІЛ-187, ІЛ-188, ІЛ-189, ІЛ-190, ІЛ-191, ІЛ-192, ІЛ-193, ІЛ-194, ІЛ-195, ІЛ-196, ІЛ-197, ІЛ-198, ІЛ-199, ІЛ-200, ІЛ-201, ІЛ-202, ІЛ-203, ІЛ-204, ІЛ-205, ІЛ-206, ІЛ-207, ІЛ-208, ІЛ-209, ІЛ-210, ІЛ-211, ІЛ-212, ІЛ-213, ІЛ-214, ІЛ-215, ІЛ-216, ІЛ-217, ІЛ-218, ІЛ-219, ІЛ-220, ІЛ-221, ІЛ-222, ІЛ-223, ІЛ-224, ІЛ-225, ІЛ-226, ІЛ-227, ІЛ-228, ІЛ-229, ІЛ-230, ІЛ-231, ІЛ-232, ІЛ-233, ІЛ-234, ІЛ-235, ІЛ-236, ІЛ-237, ІЛ-238, ІЛ-239, ІЛ-240, ІЛ-241, ІЛ-242, ІЛ-243, ІЛ-244, ІЛ-245, ІЛ-246, ІЛ-247, ІЛ-248, ІЛ-249, ІЛ-250, ІЛ-251, ІЛ-252, ІЛ-253, ІЛ-254, ІЛ-255, ІЛ-256, ІЛ-257, ІЛ-258, ІЛ-259, ІЛ-260, ІЛ-261, ІЛ-262, ІЛ-263, ІЛ-264, ІЛ-265, ІЛ-266, ІЛ-267, ІЛ-268, ІЛ-269, ІЛ-270, ІЛ-271, ІЛ-272, ІЛ-273, ІЛ-274, ІЛ-275, ІЛ-276, ІЛ-277, ІЛ-278, ІЛ-279, ІЛ-280, ІЛ-281, ІЛ-282, ІЛ-283, ІЛ-284, ІЛ-285, ІЛ-286, ІЛ-287, ІЛ-288, ІЛ-289, ІЛ-290, ІЛ-291, ІЛ-292, ІЛ-293, ІЛ-294, ІЛ-295, ІЛ-296, ІЛ-297, ІЛ-298, ІЛ-299, ІЛ-300, ІЛ-301, ІЛ-302, ІЛ-303, ІЛ-304, ІЛ-305, ІЛ-306, ІЛ-307, ІЛ-308, ІЛ-309, ІЛ-310, ІЛ-311, ІЛ-312, ІЛ-313, ІЛ-314, ІЛ-315, ІЛ-316, ІЛ-317, ІЛ-318, ІЛ-319, ІЛ-320, ІЛ-321, ІЛ-322, ІЛ-323, ІЛ-324, ІЛ-325, ІЛ-326, ІЛ-327, ІЛ-328, ІЛ-329, ІЛ-330, ІЛ-331, ІЛ-332, ІЛ-333, ІЛ-334, ІЛ-335, ІЛ-336, ІЛ-337, ІЛ-338, ІЛ-339, ІЛ-340, ІЛ-341, ІЛ-342, ІЛ-343, ІЛ-344, ІЛ-345, ІЛ-346, ІЛ-347, ІЛ-348, ІЛ-349, ІЛ-350, ІЛ-351, ІЛ-352, ІЛ-353, ІЛ-354, ІЛ-355, ІЛ-356, ІЛ-357, ІЛ-358, ІЛ-359, ІЛ-360, ІЛ-361, ІЛ-362, ІЛ-363, ІЛ-364, ІЛ-365, ІЛ-366, ІЛ-367, ІЛ-368, ІЛ-369, ІЛ-370, ІЛ-371, ІЛ-372, ІЛ-373, ІЛ-374, ІЛ-375, ІЛ-376, ІЛ-377, ІЛ-378, ІЛ-379, ІЛ-380, ІЛ-381, ІЛ-382, ІЛ-383, ІЛ-384, ІЛ-385, ІЛ-386, ІЛ-387, ІЛ-388, ІЛ-389, ІЛ-390, ІЛ-391, ІЛ-392, ІЛ-393, ІЛ-394, ІЛ-395, ІЛ-396, ІЛ-397, ІЛ-398, ІЛ-399, ІЛ-400, ІЛ-401, ІЛ-402, ІЛ-403, ІЛ-404, ІЛ-405, ІЛ-406, ІЛ-407, ІЛ-408, ІЛ-409, ІЛ-410, ІЛ-411, ІЛ-412, ІЛ-413, ІЛ-414, ІЛ-415, ІЛ-416, ІЛ-417, ІЛ-418, ІЛ-419, ІЛ-420, ІЛ-421, ІЛ-422, ІЛ-423, ІЛ-424, ІЛ-425, ІЛ-426, ІЛ-427, ІЛ-428, ІЛ-429, ІЛ-430, ІЛ-431, ІЛ-432, ІЛ-433, ІЛ-434, ІЛ-435, ІЛ-436, ІЛ-437, ІЛ-438, ІЛ-439, ІЛ-440, ІЛ-441, ІЛ-442, ІЛ-443, ІЛ-444, ІЛ-445, ІЛ-446, ІЛ-447, ІЛ-448, ІЛ-449, ІЛ-450, ІЛ-451, ІЛ-452, ІЛ-453, ІЛ-454, ІЛ-455, ІЛ-456, ІЛ-457, ІЛ-458, ІЛ-459, ІЛ-460, ІЛ-461, ІЛ-462, ІЛ-463, ІЛ-464, ІЛ-465, ІЛ-466, ІЛ-467, ІЛ-468, ІЛ-469, ІЛ-470, ІЛ-471, ІЛ-472, ІЛ-473, ІЛ-474, ІЛ-475, ІЛ-476, ІЛ-477, ІЛ-478, ІЛ-479, ІЛ-480, ІЛ-481, ІЛ-482, ІЛ-483, ІЛ-484, ІЛ-485, ІЛ-486, ІЛ-487, ІЛ-488, ІЛ-489, ІЛ-490, ІЛ-491, ІЛ-492, ІЛ-493, ІЛ-494, ІЛ-495, ІЛ-496, ІЛ-497, ІЛ-498, ІЛ-499, ІЛ-500, ІЛ-501, ІЛ-502, ІЛ-503, ІЛ-504, ІЛ-505, ІЛ-506, ІЛ-507, ІЛ-508, ІЛ-509, ІЛ-510, ІЛ-511, ІЛ-512, ІЛ-513, ІЛ-514, ІЛ-515, ІЛ-516, ІЛ-517, ІЛ-518, ІЛ-519, ІЛ-520, ІЛ-521, ІЛ-522, ІЛ-523, ІЛ-524, ІЛ-525, ІЛ-526, ІЛ-527, ІЛ-528, ІЛ-529, ІЛ-530, ІЛ-531, ІЛ-532, ІЛ-533, ІЛ-534, ІЛ-535, ІЛ-536, ІЛ-537, ІЛ-538, ІЛ-539, ІЛ-540, ІЛ-541, ІЛ-542, ІЛ-543, ІЛ-544, ІЛ-545, ІЛ-546, ІЛ-547, ІЛ-548, ІЛ-549, ІЛ-550, ІЛ-551, ІЛ-552, ІЛ-553, ІЛ-554, ІЛ-555, ІЛ-556, ІЛ-557, ІЛ-558, ІЛ-559, ІЛ-560, ІЛ-561, ІЛ-562, ІЛ-563, ІЛ-564, ІЛ-565, ІЛ-566, ІЛ-567, ІЛ-568, ІЛ-569, ІЛ-570, ІЛ-571, ІЛ-572, ІЛ-573, ІЛ-574, ІЛ-575, ІЛ-576, ІЛ-577, ІЛ-578, ІЛ-579, ІЛ-580, ІЛ-581, ІЛ-582, ІЛ-583, ІЛ-584, ІЛ-585, ІЛ-586, ІЛ-587, ІЛ-588, ІЛ-589, ІЛ-590, ІЛ-591, ІЛ-592, ІЛ-593, ІЛ-594, ІЛ-595, ІЛ-596, ІЛ-597, ІЛ-598, ІЛ-599, ІЛ-600, ІЛ-601, ІЛ-602, ІЛ-603, ІЛ-604, ІЛ-605, ІЛ-606, ІЛ-607, ІЛ-608, ІЛ-609, ІЛ-610, ІЛ-611, ІЛ-612, ІЛ-613, ІЛ-614, ІЛ-615, ІЛ-616, ІЛ-617, ІЛ-618, ІЛ-619, ІЛ-620, ІЛ-621, ІЛ-622, ІЛ-623, ІЛ-624, ІЛ-625, ІЛ-626, ІЛ-627, ІЛ-628, ІЛ-629, ІЛ-630, ІЛ-631, ІЛ-632, ІЛ-633, ІЛ-634, ІЛ-635, ІЛ-636, ІЛ-637, ІЛ-638, ІЛ-639, ІЛ-640, ІЛ-641, ІЛ-642, ІЛ-643, ІЛ-644, ІЛ-645, ІЛ-646, ІЛ-647, ІЛ-648, ІЛ-649, ІЛ-650, ІЛ-651, ІЛ-652, ІЛ-653, ІЛ-654, ІЛ-655, ІЛ-656, ІЛ-657, ІЛ-658, ІЛ-659, ІЛ-660, ІЛ-661, ІЛ-662, ІЛ-663, ІЛ-664, ІЛ-665, ІЛ-666, ІЛ-667, ІЛ-668, ІЛ-669, ІЛ-670, ІЛ-671, ІЛ-672, ІЛ-673, ІЛ-674, ІЛ-675, ІЛ-676, ІЛ-677, ІЛ-678, ІЛ-679, ІЛ-680, ІЛ-681, ІЛ-682, ІЛ-683, ІЛ-684, ІЛ-685, ІЛ-686, ІЛ-687, ІЛ-688, ІЛ-689, ІЛ-690, ІЛ-691, ІЛ-692, ІЛ-693, ІЛ-694, ІЛ-695, ІЛ-696, ІЛ-697, ІЛ-698, ІЛ-699, ІЛ-700, ІЛ-701, ІЛ-702, ІЛ-703, ІЛ-704, ІЛ-705, ІЛ-706, ІЛ-707, ІЛ-708, ІЛ-709, ІЛ-710, ІЛ-711, ІЛ-712, ІЛ-713, ІЛ-714, ІЛ-715, ІЛ-716, ІЛ-717, ІЛ-718, ІЛ-719, ІЛ-720, ІЛ-721, ІЛ-722, ІЛ-723, ІЛ-724, ІЛ-725, ІЛ-726, ІЛ-727, ІЛ-728, ІЛ-729, ІЛ-730, ІЛ-731, ІЛ-732, ІЛ-733, ІЛ-734, ІЛ-735, ІЛ-736, ІЛ-737, ІЛ-738, ІЛ-739, ІЛ-740, ІЛ-741, ІЛ-742, ІЛ-743, ІЛ-744, ІЛ-745, ІЛ-746, ІЛ-747, ІЛ-748, ІЛ-749, ІЛ-750, ІЛ-751, ІЛ-752, ІЛ-753, ІЛ-754, ІЛ-755, ІЛ-756, ІЛ-757, ІЛ-758, ІЛ-759, ІЛ-760, ІЛ-761, ІЛ-762, ІЛ-763, ІЛ-764, ІЛ-765, ІЛ-766, ІЛ-767, ІЛ-768, ІЛ-769, ІЛ-770, ІЛ-771, ІЛ-772, ІЛ-773, ІЛ-774, ІЛ-775, ІЛ-776, ІЛ-777, ІЛ-778, ІЛ-779, ІЛ-780, ІЛ-781, ІЛ-782, ІЛ-783, ІЛ-784, ІЛ-785, ІЛ-786, ІЛ-787, ІЛ-788, ІЛ-789, ІЛ-790, ІЛ-791, ІЛ-792, ІЛ-793, ІЛ-794, ІЛ-795, ІЛ-796, ІЛ-797, ІЛ-798, ІЛ-799, ІЛ-800, ІЛ-801, ІЛ-802, ІЛ-803, ІЛ-804, ІЛ-805, ІЛ-806, ІЛ-807, ІЛ-808, ІЛ-809, ІЛ-810, ІЛ-811, ІЛ-812, ІЛ-813, ІЛ-814, ІЛ-815, ІЛ-816, ІЛ-817, ІЛ-818, ІЛ-819, ІЛ-820, ІЛ-821, ІЛ-822, ІЛ-823, ІЛ-824, ІЛ-825, ІЛ-826, ІЛ-827, ІЛ-828, ІЛ-829, ІЛ-830, ІЛ-831, ІЛ-832, ІЛ-833, ІЛ-834, ІЛ-835, ІЛ-836, ІЛ-837, ІЛ-838, ІЛ-839, ІЛ-840, ІЛ-841, ІЛ-842, ІЛ-843, ІЛ-844, ІЛ-845, ІЛ-846, ІЛ-847, ІЛ-848, ІЛ-849, ІЛ-850, ІЛ-851, ІЛ-852, ІЛ-853, ІЛ-854, ІЛ-855, ІЛ-856, ІЛ-857, ІЛ-858, ІЛ-859, ІЛ-860, ІЛ-861, ІЛ-862, ІЛ-863, ІЛ-864, ІЛ-865, ІЛ-866, ІЛ-867, ІЛ-868, ІЛ-869, ІЛ-870, ІЛ-871, ІЛ-872, ІЛ-873, ІЛ-874, ІЛ-875, ІЛ-876, ІЛ-877, ІЛ-878, ІЛ-879, ІЛ-880, ІЛ-881, ІЛ-882, ІЛ-883, ІЛ-884, ІЛ-885, ІЛ-886, ІЛ-887, ІЛ-888, ІЛ-889, ІЛ-890, ІЛ-891, ІЛ-892, ІЛ-893, ІЛ-894, ІЛ-895, ІЛ-896, ІЛ-897, ІЛ-898, ІЛ-899, ІЛ-900, ІЛ-901, ІЛ-902, ІЛ-903, ІЛ-904, ІЛ-905, ІЛ-906, ІЛ-907, ІЛ-908, ІЛ-909, ІЛ-910, ІЛ-911, ІЛ-912, ІЛ-913, ІЛ-914, ІЛ-915, ІЛ-916, ІЛ-917, ІЛ-918, ІЛ-919, ІЛ-920, ІЛ-921, ІЛ-922, ІЛ-923, ІЛ-924, ІЛ-925, ІЛ-926, ІЛ-927, ІЛ-928, ІЛ-929, ІЛ-930, ІЛ-931, ІЛ-932, ІЛ-933, ІЛ-934, ІЛ-935, ІЛ-936, ІЛ-937, ІЛ-938, ІЛ-939, ІЛ-940, ІЛ-941, ІЛ-942, ІЛ-943, ІЛ-944, ІЛ-945, ІЛ-946, ІЛ-947, ІЛ-948, ІЛ-949, ІЛ-950, ІЛ-951, ІЛ-952, ІЛ-953, ІЛ-954, ІЛ-955, ІЛ-956, ІЛ-957, ІЛ-958, ІЛ-959, ІЛ-960, ІЛ-961, ІЛ-962, ІЛ-963, ІЛ-964, ІЛ-965, ІЛ-966, ІЛ-967, ІЛ-968, ІЛ-969, ІЛ-970, ІЛ-971, ІЛ-972, ІЛ-973, ІЛ-974, ІЛ-975, ІЛ-976, ІЛ-977, ІЛ-978, ІЛ-979, ІЛ-980, ІЛ-981, ІЛ-982, ІЛ-983, ІЛ-984, ІЛ-985, ІЛ-986, ІЛ-987, ІЛ-988, ІЛ-989, ІЛ-990, ІЛ-991, ІЛ-992, ІЛ-993, ІЛ-994, ІЛ-995, ІЛ-996, ІЛ-997, ІЛ-998, ІЛ-999, ІЛ-1000, ІЛ-1001, ІЛ-1002, ІЛ-1003, ІЛ-1004, ІЛ-1005, ІЛ-1006, ІЛ-1007, ІЛ-1008, ІЛ-1009, ІЛ-1010, ІЛ-1011, ІЛ-1012, ІЛ-1013, ІЛ-1014, ІЛ-1015, ІЛ-1016, ІЛ-1017, ІЛ-1018, ІЛ-1019, ІЛ-1020, ІЛ-1021, ІЛ-1022, ІЛ-1023, ІЛ-1024, ІЛ-1025, ІЛ-1026, ІЛ-1027, ІЛ-1028, ІЛ-1029, ІЛ-1030, ІЛ-1031, ІЛ-1032, ІЛ-1033, ІЛ-1034, ІЛ-1035, ІЛ-1036, ІЛ-1037, ІЛ-1038, ІЛ-1039, ІЛ-1040, ІЛ-1041, ІЛ-1042, ІЛ-1043, ІЛ-1044, ІЛ-1045, ІЛ-1046, ІЛ-1047, ІЛ-1048, ІЛ-1049, ІЛ-1050, ІЛ-1051, ІЛ-1052, ІЛ-1053, ІЛ-1054, ІЛ-1055, ІЛ-1056, ІЛ-1057, ІЛ-1058, ІЛ-1059, ІЛ-1060, ІЛ-1061, ІЛ-1062, ІЛ-1063, ІЛ-1064, ІЛ-1065, ІЛ-1066, ІЛ-1067, ІЛ-1068, ІЛ-1069, ІЛ-1070, ІЛ-1071, ІЛ-1072, ІЛ-1073, ІЛ-1074, ІЛ-1075, ІЛ-1076, ІЛ-1077, ІЛ-1078, ІЛ-1079, ІЛ-1080, ІЛ-1081, ІЛ-1082, ІЛ-1083, ІЛ-1084, ІЛ-1085, ІЛ-1086, ІЛ-1087, ІЛ-1088, ІЛ-1089, ІЛ-1090, ІЛ-1091, ІЛ-1092, ІЛ-1093, ІЛ-1094, ІЛ-1095, ІЛ-1096, ІЛ-1097, ІЛ-1098, ІЛ-1099, ІЛ-1100, ІЛ-1101, ІЛ-1102, ІЛ-1103, ІЛ-1104, ІЛ-1105, ІЛ-1106, ІЛ-1107, ІЛ-1108, ІЛ-1109, ІЛ-1110, ІЛ-1111, ІЛ-1112, ІЛ-1113, ІЛ-1114, ІЛ-1115, ІЛ-1116, ІЛ-1117, ІЛ-1118, ІЛ-1119, ІЛ-1120, ІЛ-1121, ІЛ-1122, ІЛ-1123, ІЛ-1124, ІЛ-1125, ІЛ-1126, ІЛ-1127, ІЛ-1128, ІЛ-1129, ІЛ-1130, ІЛ-1131, ІЛ-1132, ІЛ-1133, ІЛ-1134, ІЛ-1135, ІЛ-1136, ІЛ-1137, ІЛ-1138, ІЛ-1139, ІЛ-1140, ІЛ-1141, ІЛ-1142, ІЛ-1143, ІЛ-1144, ІЛ-1145, ІЛ-1146, ІЛ-1147, ІЛ-1148, ІЛ-1149, ІЛ-1150, ІЛ-1151, ІЛ-1152, ІЛ-1153, ІЛ-1154, ІЛ-1155, ІЛ-1156, ІЛ



еритроцитах. Водночас на мишачих еритроцитах антигени системи H-2 експресовано досить



Мал. 97. Результати трансплантації між мишами батьківських ліній з генотипами А і В, а також гібридами першого покоління (F<sub>1</sub>), які мають генотип АВ (на малюнку знаком «+» позначено відторгнення трансплантації, а знаком «-» — його приживання).

генетичної спорідненості визначає ступінь антигенної спорідненості. На генетичній спорідненості донора і реципієнта ґрунтуються сучасна номенклатура трансплантатів (трансплантації).

Назва трансплантації	Ступінь генетичної спорідненості
Аутологічний	Та сама особина
Сингенний	Та сама генетична лінія. Одоновидні близнюки
Алогенний	Інша генетична лінія
Ксеногенний	Інший вид тварин

Мал. 98. Класифікація трансплантатів залежно від ступеня генетичної спорідненості донора і реципієнта

Найбільшого успіху досягнуто у трансплантації нирок, перше в світі операцію з пересадження алогенної нирки на судини стегна провів професор Ю. Воронков у 1935 р. в Харкові, а вдало гомотипну трансплантацію цього органа — Миттау в 1954 р. в США. Нині щорічно у всьому світі пересаджується понад 10 000 нирок, тривалість виживання яких упродовж 5 років становить 80 — 90 %. Досить поширеними, хоча і менш успішними (показники виживання нижчі порівняно з нирками), є пересадження кісткового мозку, печінки, серця, легень. Із застосуванням імуносупресивної терапії кількість випадків відторгнення трансплантатів значно зменшилася, але вони ще повністю не ліквідовані.

Підбір донора і реципієнта за антигенами МНС підвищує відсоток успіху трансплантації, але навіть у разі повної сумісності за МНС, як, наприклад, між рідними братами та сестрами, відторгнення може бути зумовлене генетичними відмінностями за іншими локусами. Основними підходами до подолання трансплантатної реакції є пошуки нових, ефективніших імуносупресивних засобів та розробка способів індукування толерантності до трансплантованих тканин.

У цьому розділі буде розглянуто механізми трансплантатних реакцій (РХПТ і РПТХ) та способи їх пригнічення для запобігання відторгненню пересаджуваних органів і тканин.

#### 17.1. РЕАКЦІЯ ВІДТОРГНЕННЯ ТРАНСПЛАНТАТА.

Реакція відторгнення розпочинається з розпізнавання імунною системою (Т-лімфоцитами) реципієнта чужорідних антигенів (агенів) трансплантата (агенна фаза).

Ефекторні механізми і закінчуються атакою ними транспланта (ефектна фаза).

##### 17.1.1. Розпізнавання алогенних трансплантатів Т-клітинами реципієнта.

Відторгнення алогенного трансплантата зумовлюється імунною реакцією реципієнта, що спрямована проти чужорідних антигенів донора. Найважливішими індукторами реакції відторгнення є чужорідні молекули МНС, які можуть активувати велику кількість Т-клітин реципієнта. Як уже зазначалося (див. розд. 7), кількість Т-клітин в організмі, специфічних до будь-якої алогенної молекули МНС і здатних відреагувати на неї сильніше, ніж на звичайний білок, становить від 1 до 10 %. Саме через провідну роль у відторгненні транспланта головної комплексу гістоусвідомості початкове дістав свою назву.

Слід зазначити, що крім антигенів генетичної системи МНС відторгнення транспланта, хоча і повільніше, можуть зумовити антигени, що кодуються іншими генетичними локусами. Поліморфні антигени, що зумовлюють відторгнення трансплантатів, ідентичні за МНС, називають *широкодіящими антигенами* (або антигенами *Н-антигенів*). Міноріні Н-антигени представлені поліморфними клітинних білків, що презентуються молекулами МНС клітин транспланта. Більшість міноріних Н-антигенів зв'язуються і презентуються молекулами МНС І, хоча у відповіді проти ідентичних за МНС трансплантатів можуть брати участь також комплексовані з молекулами МНС ІІ пептиди. Оскільки міноріні Н-антигени індукують значно сильнішу порівняно з антигенами МНС ІІ відповідь (що пов'язано з невеликою кількістю специфічних до них Т-клітин), однак реакції проти кількох міноріних Н-антигенів можуть спричинити відторгнення транспланта. Реакціями проти міноріних Н-антигенів зумовлюється відторгнення трансплантатів між ідентичними за МНС (Н-2) інбредними лініями мишей, що різняться за численними міноріними Н-антигенами, а також між ідентичними за НІА-сисаами. Велике значення мають міноріні Н-антигени у відторгненні кісткового мозку.

Прикладом міноріних Н-антигенів є білки, що кодуються локусами Y-хромосоми. Ці білки експресуються лише в чоловічій статі, що зумовлює розвиток імунної системи у чоловіків, який проти міноріних антигенів гістоусвідомості людини. Шо стоєть міноріних Н-антигенів, що кодуються аутономними генами, то природа більшості їх невідома, за винятком одного, НА-2, який є пептидом, що утворюється з білка мюліну.

Імунне розпізнавання алогенних, що спрямоване на клітини транспланта, здійснюється Т-клітинами реципієнта двома способами — прямим і непрямым.

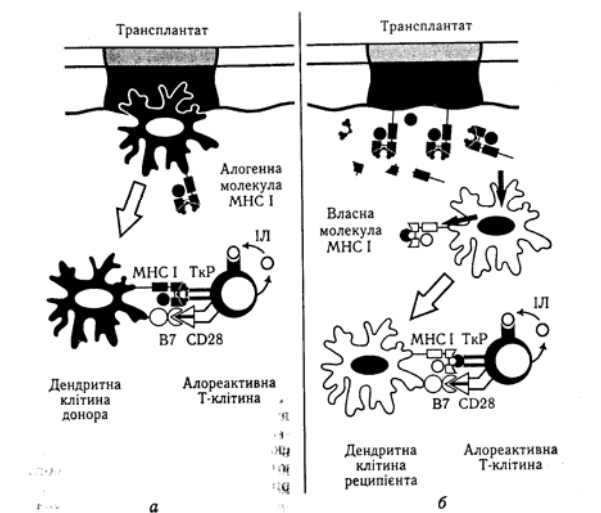
**Пряме алорозпізнавання (direct allogene recognition).** У разі прямого алорозпізнавання найліт аloreактивні Т-клітини реципієнта розпізнають безпосередньо алогенні молекули МНС пересадженого органа, які не ідентичні з власними МНС. Функцію презентації алогенних та активних Т-клітин виконують АПК донора (раніше описані як «ефекторні каскади», що залишилися в трансплантованому органі), які мають молекули МНС класів І і ІІ та коstimуляторні молекули (мал. 99, а). Завдяки експресії АПК молекул МНС обох класів створюються умови для активних як CD8 Т-клітин (Т-кілерів), так і CD4 Т-клітин (Т-хелперів). Донорські АПК залишають трансплантат і мігрують лімфою до регіональних лімфатичних вузлів реципієнта, що не мають рецепторів до алогенних молекул МНС транспланта. Приміжкою для можливих механізмів розпізнавання Т-клітинами алогенних та антигенів АПК донора: Т-рецептора безпосередньо з молекулою МНС, з унікальною або зі структурною, у формуванні якої бере участь також алогенний МНС пептид (див. розд. 7) Після активації аloreактивні ефекторні Т-клітини мігрують з кров'ю до транспланта і безпосередньо атакують його та швидко руйнують (мал. 100). Про роль донорських АПК у сенсифікації свідчать експериментальні дослідження, в яких елімінація АПК обробленим пересаджуваною тканиною моноклональними антитілами призводила до сповільненого відторгнення транспланта. При цьому умовою відторгнення транспланта є наявність у ділянці транспланта лімфатичного дренажу. Необхідність лімфатичного дренажу для сенсифікації Т-клітин було експериментально доведено в дослідженнях з використанням природних і штучно створених імунорегулюючих місць. Імунорегулюючими називають такі анатомічні місця в організмі, в яких пересаджений алогенний трансплантат може тривало приживатися, оскільки реакція відторгнення не відбувається внаслідок відсутності лімфатичного дренажу (передня камера ока, тестикули, мозок та ін.). Серед них найбільш вивчено є сполучна тканина захисного миша (дуплікатора слизової, що може виникати) золотистого хом'ячка.

Якщо алогенну шкіру пересадити безпосередньо в захисний мишок, то вона приживеться. Якщо цьому самому реципієнтові пересадити шкіру на поверхню грудної клітки, то обидва трансплантати відторгнуться за первинним типом. Тканина захисного миша виконує роль біологічного бар'єра, перешкоджаючи сенсифікації реципієнта, що зумовлюється відсутністю в ній лімфатичних судин (за наявності кровеносних). Утворення (внаслідок сенсифікації) при пересадженні шкіри на грудну клітку ефекторні фактори проникають через кровеносні судини до локального в тканині захисного миша транспланта і зумовлюють його відторгнення. Аналогічні результати отримані також при створенні штучних імунорегулюючих місць — виділення у гвинтєвої свинки (за допомогою чашки Петрі) шматка шкіри, який з'єднувався з твариною через судинну ніжку (шлунково-кровоносних судин). Пересаджувати на виділений шматок несумісний трансплантат відторгнення після відновлення лімфатичного дренажу. Отже, при пересадженні шкіри сенсифікація реципієнта здійснюється за участю лімфатичних судин, через які донорські АПК (клітини Лангерганса) мігрують до регіональних лімфатичних вузлів, де презентують алогенні Т-клітинами реципієнта. Лімфатичний дренаж має першочергове значення для сенсифікації реципієнта антигенами транспланта шкіри.

**Непряме алорозпізнавання (indirect allogene recognition).** Цей спосіб розпізнавання полягає у захопленні, процесуванні алогенних білків транспланта власними АПК реципієнта і презентації Т-клітинам їх пептидів в комплексі з власними МНС реципієнта (мал. 99, б). Серед пересаджуваних АПК реципієнта пептиди з міноріні Н-антигенів та пептиди, виділені з донорських молекул МНС. Презентація пептидів алогенних АПК реципієнта власним Т-клітинам і їх активація відбуваються в регіональних лімфатичних вузлах, звідки утворені аloreактивні ефекторні Т-клітини мігрують до транспланта і руйнують його.

В експериментах на конгенних мишах встановлено, що коли з трансплантатів, які є ідентичними реципієнту за антигенами МНС, але відмінними за міноріними Н-антигенами, елімувати власні АПК, то вони відторгнуться швидше, ніж позбавлені власних АПК трансплантації, які ідентичні реципієнту за міноріними Н-антигенами, але відізняються за МНС. Новітні відторгнення відмінних за МНС трансплантатів свідчать про те, що АПК реципієнта не можуть індукувати пряму

відповідь проти чужорідних молекул МНС транспланта. Відторгнення цих трансплантатів, як вважають, здійснюється, ймовірно, внаслідок запалення, індукованого Т-клітинами, активними розпізнаванням пептидів алогенних у комплексі з МНС на АПК (макрофагах) реципієнта.



Мал. 99. Механізми прямого (а) і непрямого (б) розпізнавання транспланта аloreактивними Т-клітинами реципієнта:

а — Т-клітина розпізнає алогенну молекулу МНС дендритної клітини з транспланта; б — Т-клітина розпізнає антигенний пептид алогенної молекули МНС в комплексі з власною молекулою МНС дендритної клітини реципієнта (ТкР — Т-клітинний рецептор, ІЛ — інтерлейкін).

Значення прямого і непрямого механізмів алорозпізнавання для відторгнення транспланта залишається невідомим. Вважають, що головним індуктором гострого відторгнення є пряме алорозпізнавання, особливо у разі відмінності донора і реципієнта за МНС, оскільки воно активує велику кількість аloreактивних Т-клітин, які здійснюють пряму цитотоксичну атаку на трансплант.

Т-клітини, активні в непрямо розпізнаванні алогенних, реагують, результуючи дію на трансплант опосередковано, активуючи макрофаги та індукуючи синтез антитіл.

#### 17.1.2. Основний феномен відторгнення імунітету.

Для вивчення реакції відторгнення в експерименті зазвичай мишах пересаджують на ділянку спини трансплант шкіри розміром 1 см<sup>2</sup>.

Дослідженнями на різних тваринах встановлено, що ауто- та іотрансплантати шкіри приживаються без застосування імуносупресивної терапії.

Алотрансплантати спочатку також приживаються, але через певний час починають некротизуватися і відторгнутися в результаті розвитку імунної реакції реципієнта проти чужорідних антигенів транспланта.

Упродовж перших двох діб пересаджуваний шматок шкіри росте і розстаєся кров'ю з шкірою реципієнта і встановлюється кровообіг між тканинами донора та реципієнта (васкуляризація транспланта) у результаті встановлення в трансплантаті шкіри розриву судин реципієнта. Васкуляризація транспланта індукується антигенними факторами (ТОР). Трансплантат покривається шаром регенеруваної епітелії донора і набуває вигляду нормальної шкіри.

Патологічні зміни в алотрансплантах шкіри за первинного пересадження зазвичай виникають через 5 — 7 діб. Спостерігаються набряклість, інфільтрація транспланта лімфоцитами і моноцитами, припинення кровотоку, крововилив.

Трансплант стає синюшним, твердим, відбуваються дегенеративні зміни в епідермі та волосяних фолікулах. Епітелія руйнується, дерма оголюється і висихає, поверхня вкривається струмом. Через 10-12 діб трансплантат відмирає і не регенерує навіть після пересадження донору. Відповідь реципієнта на первинно пересаджену тканину, що зумовлює її відторгнення, називають *первинною реакцією відторгнення*. Вона опосередковується Т-клітинами. У мишей *нидє*, які не мають Т-клітин, шкіра не відторгнеться.

За повторного пересадження відторгнення шкіри чужорідного донора шкіри чи іншої тканини розвивається реакція за типом прискореного відторгнення (*second-set rejection*) приблизно адвчі швидше (через 6 — 7 діб). При цьому васкуляризація транспланта є короточасною і швидко змінюється тромбозом судин та некрозом. Інші розвивається відторгнення за типом білого транспланта (*white graft*), коли процеси деструкції розпочинаються відразу після пересадження транспланта до реципієнта.

Трансплантат. Про прискорену відповідь на повторно пересаджений трансплантат називають *вторинною реакцією відторгнення*. Якщо цьому самому реципієнту пересадити шкіру від іншого донора, то відторгнення розвивається не прискорено, а як первинна реакція відторгнення.

Підсилення реакції на повторне пересадження трансплантатів від того самого донора та прискорення термінів їх відторгнення стали підставою для висновку, що основою цього явища є імунні механізми. У 1944 р. імунну природу реакції відторгнення транспланта вперше експериментально довів П. Мелдар.

Прискорений розвиток вторинної реакції відторгнення може бути відтворений у нормальної, інтактної або опроміненої тварини пересадженням їй Т-клітин реципієнта, які відторгнуту попередньо пересаджений трансплантат. Такий спосіб перенесення трансплантатного імунітету називають *адоптивним*, і він свідчить про імуну специфічність реакції відторгнення. Під час первинного пересадження відбувається імунізація реципієнта антигенами донора, утворення клітин пам'яті, які зумовлюють вторинну реакцію.

Виявляється, що відторгнення транспланта прискорено (за типом вторинної відповіді) відторгнення повторно пересадженого транспланта.

#### 17.1.3. Механізми відторгнення транспланта.

За алогенної трансплантації між реципієнтом і пересадженою тканиною розвивається імунний конфлікт. Інтенсивність його перебігу залежить від ступеня відмінності за антигенами гістоусвідомості та реактивності реципієнта, від кількості антигенів гістоусвідомості в трансплантованій тканині.

На відміну відторгнення транспланта впливає розвиток судинних анастомозів між трансплантатом і тканиною реципієнта. Чим інтенсивніше васкуляризується алогенний трансплантат, тим швидше він відторгнеться. Це наочно демонструється в експерименті з пересадження транспланта в передню камеру ока. Оскільки рогівка ока прозора, можна бачити, що руйнування транспланта збігається з моментом проростання судин.

Відторгнення транспланта (ефектна ланка трансплантатного імунітету) зумовлюється ефекторними механізмами, що сформувалися внаслідок сенсифікації реципієнта антигенами донора. Для з'ясування ролі клітинноопосередкованих та антигеноопосередкованих механізмів у відторгненні алогенних трансплантатів в експериментальній трансплантації використовували різні методичні прийоми. На ранніх етапах досліджень здійснювали пересадження тканин у мікрофізичні камери, крізь пори яких проходили антитіла, але не клітини. Інший підхід полягав у введенні реципієнту готових імунних факторів — антитіл (сироватки) чи ефекторних лімфоцитів, специфічних до антигенів транспланта (попередньо отриманих від тварин, в яких уже відбулося відторгнення транспланта), і наступному пересадженні йому тканини без камери.

Прискорене (за відторгнення транспланта) відторгнення транспланта реципієнта з введенням йому певним ефекторним фактором свідчить про провідну роль останнього в трансплантатному імунітеті.

Останнім часом трансплантації проводять на реципієнтах з вибірково виснаженими популяціями (субопуляціями) власних лімфоцитів з введенням їм цитотоксичних моноклональних антитіл, а також на мишах, нокаутних за лімфоїдними клітинами або за їх ефекторними молекулами. Інша експериментальна модель — введення бетимісним мишах або тимектомованим реципієнтам несенсифікованих або сенсифікованих антигенами транспланта субопуляцій Т-лімфоцитів (CD4 або CD8 Т-клітин).

Виявляється, що відторгнення алотрансплантатів можуть зумовлювати як клітинні ефекторні механізми, так і механізми за участю антитіл. При цьому вирішальне значення у відторгненні мають



приводить до зниження резистентності до інфекцій. Головною особливістю хронічної хвороби ПТХ у дорослих гібридів, що відзначає її від гострої, є відсутність атрофії лімфної тканини, зокрема тимуса, і наявність чітко вираженої лімфної гіперплазії.

У людини зумовлена РТХ хвороба розвивається після трансплантації аллогенного кісткового мозку для замінювання власного, зруйнованого внаслідок аварій або введення цитотоксичних препаратів з лікувальною метою, наприклад при лейкомі. Хвороба ПТХ може мати гострий і хронічний перебіг. Гостра ХТХ виникає у понад половини реципієнтів з другою донорською 100 днів від пересадження кісткового мозку. Основні симптоми хвороби пов'язані з ураженням шкіри, слизових оболонок, печінки, що викликають в них запалення, некротичні осередки, масивним руйнуванням епітеліальних клітин. Симптоми хронічної хвороби з'являються у частини реципієнтів (20 — 30 %) впродовж року після пересадження. Ризик виникнення хронічної хвороби зростає після кількарізного (більше дозу) перенесеної гострої. Хронічна ХТХ є спадковою генетичною розлада (порочністю) з інтенсивним розвитком імунodefіcиту — Т-клітинної недостатності. Хвороба часто супроводжується розвитком інфекцій та лімфопроліферативних процесів, які можуть бути причиною смерті реципієнта.

Ефектори клітини, що зумовлюють руйнування тканин, зокрема епітелію слизових оболонок кишків та шкіри, нині вивчені недостатньо. Прийнято вважати, що головними клітинами відповідальними за руйнування тканин, є запальні клітини хазяїна, які залучаються у місце розвитку реакції цитотоксичної, що продукують активними CD4 Т-клітинами (Тх1) донора. Залучені клітини, активуючись, також продукують цитокіни. Секретовані запальними в запальній реакції клітинами цитокіни підтримують їх проліферацію й індукують апоптоз клітин епітелію. Під час гістологічних досліджень виявляється НК-клітини, які щільно прилягають до епітелію, що гинуть. Можливо, природні кілери є важливими ефекторами клітинами РТХ.

Розвиток РТХ супроводжується цитощкоженням кровотворної тканини. На моделі РТХ, індукованій введенням гібридам F1 клітин кісткового мозку батьківської лінії, показано, що РТХ зликує клітини КСВ у сервісних клітинах кровотворної клітин. Створення гібридів з меншими активностями ЦТЛ. Утворені донорські ЦТЛ руйнують СКК Т-лімфоцитів реципієнта, тому РТХ у гібридів F1 розглядають як аналог односторонньої реакції з змішаною культурі лімфоцитів *in vitro*. РЗКЛ — спрощений феномен загального стану інтенсивності РТХ.

Слід зазначити, що РЗКЛ у індукованому на периферичній крові, з використанням МхАТ анти-CD34 та стимулюванням для збільшення їх кількості цитотоксичними (КСФ). При цьому відновлення гемопоєзу відбувається швидше, ніж у разі трансплантації кісткового мозку.

**17.3. ПОДОЛАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ.**

Подолання тканової несумісності під час пересадки органів і тканин у клініці досягається підбором донора та пригніченням імунних реакцій реципієнта.

**17.3.1. Підбір донора.** Для трансплантації здійснюють підбір донора, найбільш сумісного за антигеном набором з реципієнтом. Під час підбору донора реципієнт враховують сумісність за антигенами систем АВО, Rh та HLA, наявність у реципієнта преформованих антитіл до антигенів донора. Підбір донора, сумісного за антигенами системи АВО, має особливо велике значення для трансплантації нирки.

Основний метод підбору донора — визначення антигенів системи HLA *in vitro* (HLA-типизація). Як уже зазначалося у розд. 5, система HLA контролюється трьома локусами генів (HLA-A, HLA-B, HLA-C), які кодують антигени HLA класу I, та трьома локусами генів (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP), що кодують антигени HLA класу II. Визначення антигенів HLA донора і реципієнта дає змогу встановити ступінь їх HLA-сумісності, отже, передбачити наслідки трансплантації.

Оцінити ступінь HLA-сумісності можна двома способами: вимірюванням реакції між їхніми лімфоцитами (реакція з змішаною культурі лімфоцитів — РЗКЛ) та проведенням серологічного визначення антигенів. Антигени HLA класу I визначають за допомогою діагностичних анти-HLA-сироваток серологічними методами, а антигени HLA класу II — ще й клітинними тестами, до яких РЗКЛ.

**Змішана культура лімфоцитів.** Реакція змішаних лімфоцитів широко використовується для виявлення аллоантигенів лімфоцитів. Суміш лімфоцитів донора і реципієнта культивують *in vitro* впродовж кількох (від 3 до 5) діб. Якщо лімфоцити донора містять Т-клітини, специфічні до аллоантигенів реципієнта, експресованих на клітинах реципієнта, то вони будуть активуватися, розмножуватися. Аналогічно Т-клітини реципієнта реагують на аллоантигени на клітинах донора. Описаний варіант реакції за двосторонньої гістосумісності донора і реципієнта називають *двосторонньою реакцією в ЗКЛ*.

Частіше використовують *додатковий реакцію в ЗКЛ*, в яку клітини однієї особини вводять інтактними, їх називають *реакційними*, а клітини іншої особини — пригнічують. Йонізуючим випромінюванням або міотомічним С. Оброблені таким способом клітини втрачають здатність синтезувати ДНК і розмножуватися, зберігаючи здатність стимулювати інші клітини, їх називають *цитотоксичними*. У разі трансплантації соціальних тканин у ЗКЛ пригнічують клітини донора, отже, перевіряють реактивність лише клітин реципієнта проти аллоантигенів донора. При трансплантації кісткового мозку реципієнту з причиною імунною системою міотомічним інгібітором обробляють клітини реципієнта і таким чином перевіряють реактивність лише клітин донора.

За допомогою ЗКЛ можна не лише виявити аллоантигени, а й визначити їх, інкубуючи тест-клітини з гомогонітними стимульованими клітинами (лімфоцитами) відомої HLA-І-специфічності, які несуть відомі антигени HLA-DR, HLA-DQ і HLA-DR від гомогоніти за ними донорів. Якщо тест-клітини не реагують біастрасформациєю і проліферацією на стимульовані клітини певного типу, то не слід чекати, чи виявлять ці клітини специфічності до аллоантигенів донора. При сумісності донора і реципієнта без аналізу антигенів HLA та виявити відмінності за антигенами HLA-DQ і особливо HLA-DR, які не виявляють серологічними методами в зв'язку з складністю отримання діагностичних сироваток до них.

Реакція в ЗКЛ трактується як відповідь *in vitro* Т-лімфоцитів на аллоантигени HLA. В-лімфоцити, які в ЗКЛ CD4 Т-клітини стимулюються антигенами HLA класу II на макрофагах. В-лімфоцити, які розвивають проліферативну відповідь, яку оцінюють за включенням <sup>3</sup>H-тимідину. Реакція ЗКЛ супроводжується також активацією CD8 Т-клітин антигенами HLA класу I, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

ЗКЛ є індикатором ступеня гістосумісності донора і реципієнта. Чем сильніше виражена реакція в ЗКЛ, тим більша невідповідність між донором і реципієнтом за антигенами HLA, передусім класу II, яка є найважливішим фактором відторгнення трансплантації. Однак цей метод дає результати реакції через кілька діб і може використовуватися лише за умови планових операцій. Реакція в ЗКЛ — основний метод підбору донора для трансплантації кісткового мозку і лімфної тканини.

При пересадженні органів (особливо від осіб, що загинули) подовіть тканинне типівання — серологічне визначення антигенів HLA класу II на макрофагах. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

При пересадженні органів (особливо від осіб, що загинули) подовіть тканинне типівання — серологічне визначення антигенів HLA класу II на макрофагах. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

**Серологічне визначення антигенів HLA.** Цей метод типівання полягає у серологічному визначенні фено типу HLA донора і реципієнта та встановленні ступеня їх гістосумісності. Фенотип визначають, титруючи лімфоцити периферичної крові, на яких щільно експресовані антигени HLA, за допомогою набору діагностичних анти-HLA-сироваток, що містять антитіла до всіх відомих антигенів системи HLA або моноклональних антитіл МхАТ. Великий набір діагностичних реагентів необхідний у зв'язку з значною кількістю ізоантігенів у цій системі. Ідентифіковано близько 80 різних молекул класу I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) і близько 40 молекул класу II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DR).

В Україні типівання найчастіше проводять за антигенами локусів HLA-A, B, C і DR. Антигени гістосумісності зазвичай визначають за допомогою цитотоксичного тесту, основною якою є здатність сироватки (антитіл), специфічної до певного антигену HLA, зумовлювати за наявності компоненту лізис лімфоцитів, що мають цей антиген. Загальне клітин реструтуру за фарбуванням їх вітальними барвниками, найчастіше — трипановим синім (див. розд. 5). Для визначення антигенів класу I використовують перекрестну реакцію лімфоцитів з антигенами антигенів класу II — суспензію, збагачену В-лімфоцитами, на поверхні яких є ці антигени. Лімфоцити донора і реципієнта лізуються набором (групою) тих сироваток, які є специфічними до експресованих на їхній поверхні антигенів. За результатами реакції з різними сироватками (антитілами) встановлюють серологічний тип кожного антигену HLA на клітинах.

Слід зазначити, що в зв'язку з складністю отримання діагностичних сироваток (для серологічного типівання) до рідкісних антигенів HLA II (особливо HLA-DP) і тривалим перебігом реакції в ЗКЛ останнім часом проводять типівання генів HLA класу II, використовуючи молекулярно-генетичний метод — полімеразну ланцюгову реакцію, принципи якої описано у розд. 21.

Лімфотоксичний тест використовується також для визначення преформованих антитіл до антигенів HLA донора. Цю реакцію з лімфоцитами донора і сироватками реципієнта називають *перекрестною пробою на індифікаційну сумісність* або *крос-матч* (cross-match). Наявність преформованих антитіл є фактором ризику відторгнення трансплантації. Однак відомі випадки надлигового відторгнення трансплантації за негативної перекрестної проби, однією з причин якого може бути пресенсибілізація реципієнта до інших (не HLA) антигенів, особливо до тих, що експресуються на клітинних ендотеліях.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

Зазначимо, що цитотоксичною активністю характеризують антитіла проти антигенів HLA класу I, які експресуються на всіх клітинах організму, а антитіла проти антигенів HLA класу II, які експресуються на клітинах ендотелію. Високотитрові сироватки до антигенів HLA класу II, які диференціюються на ЦТЛ, здатні вбивати клітини-мішені. Кілерний ефект Т-клітин можна протестувати у пробі лімфотоксичності *in vitro* з мішенню CD8 Т-лімфоцитів та мішенню CD4 Т-лімфоцитів. Цитотоксичний ефект генерується у ЗКЛ Т-клітерів виявляють за виявленням <sup>3</sup>С з клітин-мишеней.

адапцій підбір дає змогу коригувати кризи відторгнення пригніченням імунної системи реципієнта за допомогою імуносупресивної терапії.

**17.3.2. Пригнічення імунних реакцій.** Для подолання викликання трансплантації велике значення має виявлення ранніх симптомів кризи відторгнення і своєчасна корекція імуносупресивної терапії з цієї метою після трансплантації здійснюється імунологічний моніторинг реципієнта — спостереження за імунною реактивністю. Найнадійнішим методом діагностики кризи відторгнення трансплантації нині є томографічна аспірація біопсії. Дослідження біоптату (аспірату) дає змогу спостерігати за процесом, що відбувається в самому транзиті, ідентифікувати типи клітин імунної системи за їх поверхневими маркерами (імунофлуоресцентним методом) або за біохімічною (ферментативною) активністю (гістохімічними методами). Розвиток кризи відторгнення супроводжується клітинною інфільтрацією трансплантації, при цьому клітинний склад інфільтрації змінюється в динаміці процесу. Зміна кількості інфільтрації на макрофагальну і нейтрофілну свідчить про розвиток незворотного гострого кризи відторгнення.

Для діагностики кризи відторгнення визначають також показники, які є критерієм активності імунної відповіді: співвідношення лімфоцитів CD4 і CD8 та рівень цитокінів, наприклад IL-2, який, як відомо, продукують активними Т-лімфоцитами, є фактором їх активності і стимулює утворення ЦТЛ. Однак підвищення цих показників у реципієнта не завжди відображає активність імунної відповіді на трансплантат, оскільки вони підвищуються і під час багатьох захворювань, зокрема інфекційних.

Дані імунологічного моніторингу реципієнта — критерій для проведення корекції імуносупресивної терапії та оцінювання її ефективності. Існує два види імуносупресивної терапії — антигенспецифічна та антигеннеспецифічна імуносупресія.

**Неспецифічна імуносупресія** зумовлює загальне пригнічення імунної системи, знижуючи її активність до всіх антигенів. Загальна супресія імунної системи завжди призводить до зниження резистентності організму реципієнта до інфекційних захворювань. На ранніх етапах розвитку трансплантації для пригнічення імунних реакцій проводили загальне опромінення організму реципієнта рентгенівським випромінюванням. Однак для повного пригнічення імунних реакцій необхідні високі дози випромінювання, які хоча і запобігають відторгненню, але одночасно викликають небезпечні побічні ефекти (некроз слизових оболонок, порушення кровотоку, безплідність), оскільки діють на всі клітини, що діляться. Тому для пригнічення імунної системи загальне опромінення у практиці не застосовують.

Нині для пригнічення трансплантатного імунітету широко і досить успішно використовують імуносупресивні агенти — препарати, діючи на походженням, хімічно приносять менш виражені ефекти, ніж опромінення, і впливають на імунну систему. У клінічній практиці найчастіше застосовують імуносупресивні агенти чотирьох типів — кортикостероїди (преднізолон, дексаметазон та ін.), антиметаболіти (азатіоприн), антибіотики (циклоспорин та ін.), антитіла (табл. 59).

Таблиця 59. Імуносупресивні препарати, які використовують при трансплантації

Препарат	Механізм дії
Азатіоприн	<i>Інгібітори синтезу нуклеотидів</i> Блокуює проліферацію активнованих попередників лімфоцитів унаслідок інгібування синтезу аденозинових і гуанінових нуклеотидів
Мікофенолат-мофетил	Блокуює проліферацію лімфоцитів унаслідок інгібування синтезу гуанінових нуклеотидів
Кортикостероїди	<i>Інгібітори експресії гена</i> Зменшують запалення внаслідок інгібування секреції цитокінів макрофагами
Циклоспорин і FK 506	Блокують продукування цитокінів унаслідок інгібування активації фактора транскрипції NF-AT
Рампаміци	<i>Інгібітори трансдукції сигналу цитокіну</i> Блокуює проліферацію лімфоцитів унаслідок інгібування IL-2-залежної сигнальної
Анти-CD25 МхАТ	Інгібує проліферацію Т-клітин, блокуючи зв'язування IL-2
Анти-CD40L*	<i>Інгібітори трансдукції сигналу цитокіна</i> Інгібує активацію макрофагів і ендотелію, блокуючи зв'язування CD40-ліганду (CD40L) Т-клітин з CD40 макрофагів
CTLA4-Ig*	Інгібує активацію Т-клітин, блокуючи зв'язування коstimулятор B7 АПК з CD28 Т-клітин
Анти-CD3, АЛГ, АТТ	<i>Інгібітори функцій Т-клітин</i> Блокують білки-мішені, не елімінуючи клітини, або виснажують популяцію (субопуляцію) Т-клітин, серйозно фагоцитозу або комплементозалежну лізису їх

Примітка. Зірочкою позначено експериментальні препарати; АЛГ — антилімфоцитарний імуноглобулін; АТТ — антигистамінарний імуноглобулін.

**Кортикостероїди** характеризуються вираженими протизапальними властивостями. При застосуванні їх у клінічній трансплантації спостерігається супресія імунної запальної реакції, яка має вирішальне значення у відторгненні трансплантації. Імуносупресивна дія стероїдів пов'язана з інгібуванням секреції запальних цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36, IL-37, IL-38, IL-39, IL-40, IL-41, IL-42, IL-43, IL-44, IL-45, IL-46, IL-47, IL-48, IL-49, IL-50, IL-51, IL-52, IL-53, IL-54, IL-55, IL-56, IL-57, IL-58, IL-59, IL-60, IL-61, IL-62, IL-63, IL-64, IL-65, IL-66, IL-67, IL-68, IL-69, IL-70, IL-71, IL-72, IL-73, IL-74, IL-75, IL-76, IL-77, IL-78, IL-79, IL-80, IL-81, IL-82, IL-83, IL-84, IL-85, IL-86, IL-87, IL-88, IL-89, IL-90, IL-91, IL-92, IL-93, IL-94, IL-95, IL-96, IL-97, IL-98, IL-99, IL-100, IL-101, IL-102, IL-103, IL-104, IL-105, IL-106, IL-107, IL-108, IL-109, IL-110, IL-111, IL-112, IL-113, IL-114, IL-115, IL-116, IL-117, IL-118, IL-119, IL-120, IL-121, IL-122, IL-123, IL-124, IL-125, IL-126, IL-127, IL-128, IL-129, IL-130, IL-131, IL-132, IL-133, IL-134, IL-135, IL-136, IL-137, IL-138, IL-139, IL-140, IL-141, IL-142, IL-143, IL-144, IL-145, IL-146, IL-147, IL-148, IL-149, IL-150, IL-151, IL-152, IL-153, IL-154, IL-155, IL-156, IL-157, IL-158, IL-159, IL-160, IL-161, IL-162, IL-163, IL-164, IL-165, IL-166, IL-167, IL-168, IL-169, IL-170, IL-171, IL-172, IL-173, IL-174, IL-175, IL-176, IL-177, IL-178, IL-179, IL-180, IL-181, IL-182, IL-183, IL-184, IL-185, IL-186, IL-187, IL-188, IL-189, IL-190, IL-191, IL-192, IL-193, IL-194, IL-195, IL-196, IL-197, IL-198, IL-199, IL-200, IL-201, IL-202, IL-203, IL-204, IL-205, IL-206, IL-207, IL-208, IL-209, IL-210, IL-211, IL-212, IL-213, IL-214, IL-215, IL-216, IL-217, IL-218, IL-219, IL-220, IL-221, IL-222, IL-223, IL-224, IL-225, IL-226, IL-227, IL-228, IL-229, IL-230, IL-231, IL-232, IL-233, IL-234, IL-235, IL-236, IL-237, IL-238, IL-239, IL-240, IL-241, IL-242, IL-243, IL-244, IL-245, IL-246, IL-247, IL-248, IL-249, IL-250, IL-251, IL-252, IL-253, IL-254, IL-255, IL-256, IL-257, IL-258, IL-259, IL-260, IL-261, IL-262, IL-263, IL-264, IL-265, IL-266, IL-267, IL-268, IL-269, IL-270, IL-271, IL-272, IL-273, IL-274, IL-275, IL-276, IL-277, IL-278, IL-279, IL-280, IL-281, IL-282, IL-283, IL-284, IL-285, IL-286, IL-287, IL-288, IL-289, IL-290, IL-291, IL-292, IL-293, IL-294, IL-295, IL-296, IL-297, IL-298, IL-299, IL-300, IL-301, IL-302, IL-303, IL-304, IL-305, IL-306, IL-307, IL-308, IL-309, IL-310, IL-311, IL-312, IL-313, IL-314, IL-315, IL-316, IL-317, IL-318, IL-319, IL-320, IL-321, IL-322, IL-323, IL-324, IL-325, IL-326, IL-327, IL-328, IL-329, IL-330, IL-331, IL-332, IL-333, IL-334, IL-335, IL-336, IL-337, IL-338, IL-339, IL-340, IL-341, IL-342, IL-343, IL-344, IL-345, IL-346, IL-347, IL-348, IL-349, IL-350, IL-351, IL-352, IL-353, IL-354, IL-355, IL-356, IL-357, IL-358, IL-359, IL-360, IL-361, IL-362, IL-363, IL-364, IL-365, IL-366, IL-367, IL-368, IL-369, IL-370, IL-371, IL-372, IL-373, IL-374, IL-375, IL-376, IL-377, IL-378, IL-379, IL-380, IL-381, IL-382, IL-383, IL-384, IL-385, IL-386, IL-387, IL-388, IL-389, IL-390, IL-391, IL-392, IL-393, IL-394, IL-395, IL-396, IL-397, IL-398, IL-399, IL-400, IL-4

лімфоцитів. Однак застосування ПКАТ підвищує ризик інфекцій у реципієнта. Можливі й інші ускладнення, пов'язані з наявністю в препаратах чужорідного білка (алергічній реакції) та антитіл різної специфічності (тромбоцитопенія). Крім того, ці препарати глобуліни руйнують Т-лімфоцити незалежно від їх антигенної специфічності, тобто не лише ті, що реагують проти трансплантата. Ефективнішим є застосування «гуморальних» миш'яків МКАТ (див. табл. 22) з певною спрямованою дією, оскільки дає змогу мінімізувати антигенність цих білків для людини. МКАТ специфічно діє на певних поверхневих молекул клітин, що беруть участь у процесах розпізнавання антигену й активації лімфоцитів. Діє як МКАТ можуть зумовити деструкцію лімфоцитів, іші — блокування функції своїх білків-мішеней, не руйнуючи клітин, що їх експресують.

У клінічній трансплантації використовують МКАТ миші проти CD3-молекули людини (муромонаб-CD3), що є частиною Т-клітинного антигенрозпізнавального комплексу. В експерименті для запобігання відторгненню трансплантата використовують МКАТ проти різних молекул клітинної поверхні Т-лімфоцитів. СД4 — маркера гомологічного, як вважають, у реакції відторгнення субклітинної Т-клітин; CD8 — маркера цитотоксичних Т-лімфоцитів, CD25 (а-заціяча рецептора IL-2) — відповідальний за сприйняття сигналу від цитотоксин; ICAM-1 (CD54) — важливий для алергії (і активації) та CD154 (CD40-ліганд), важливий для активації Т-клітин. Досліджується також МКАТ до експресованих на АПК костимуляторних молекул B7.1 (CD80) та B7.2 (CD86), взаємодія яких з певним лігандом CD28 на Т-клітинних запустить каскад необхідних для активації сигналів. Інший підхід полягає у використанні альтернативного до CD28 ліганда костимуляторних молекул — CTLA-4, зв'язування якого з молекулами B7 призупиняє активацію Т-клітин. Показано, що введення розчинного CTLA-4 (або CTLA-4g) тваринам сприяє тривалому виживанню деяких трансплантованих тварин. Ефект CTLA-4 зумовлюється блокуванням коstimуляції Т-клітин, які специфічно до антигенів гістосумісності донора, та індукуванням у них стану анергії.

Отже, антитіла, на відміну від широко вживаних лікарських засобів, здатних спричинити небезпак антитіла до нелімфоїдних тканин, діють спрямовано на певні клітини імунної системи. До того ж ефективність антитіл можна підвищити, коjugувавши їх з токсинами. НІЕ один новий підхід полягає в коjugуванні з токсинами цитотоксин. Наприклад, коjugати IL-2 — токсин, зв'язуючись з IL-2-рецепторами, зумовлюють інактивацію клітин, що несуть ці рецептори. Однак, незважаючи на його прямиблизькість, терапія кризи відторгнення за допомогою біологічних агентів, антитіл і цитотоксин перебуває на стадії розробки. Крім того, біологічні агенти мають певні недоліки, в чому полягає їхня перевага над лікарськими засобами, також характеризуються неспецифічними імуносупресивними властивостями. В перспективі описані нові підходи будуть вдосконалюватися так, щоб можна було вибірково елімінувати або блокувати активність тих клонів лімфоцитів, що специфічно до трансплантата, не впливаючи на всі інші клони. Це дасть змогу уникати небажаних побічних ефектів, а тому численніа ризиків неспецифічної інфекції.

**Специфічна імуносупресія.** Специфічна імуносупресія, на відміну від неспецифічної, зумовлює інактивацію лише тих клонів лімфоцитів, що відповідають за відторгнення трансплантата, не впливаючи на реактивність імунної системи щодо інших антигенів. Сьогодні для запобігання відторгненню трансплантата в експерименті використовують такі індукування толерантності в неонатальний період та активне і пасивне підсилення толерантності.

У гризунів (тварин, які найчастіше використовують в експериментальній трансплантології) Т-клітині емігрують із тимуса відразу після народження і толерантність у них можна індукувати, вводивши їм у цей період клітин, здатні рости і розвиватися й бути постійно алергичними антигенами. Зазвичай мишам однієї батьківської лінії, наприклад В, вводять клітини кісткового мозку гібрида (АхВ) F1, що призводить до розвитку у реципієнта анергичності до антигенів А, яка виникає внаслідок пригнічення утворення зрілих алореактивних анти-А Т-клітин. Індукована толерантність підтримується в багатій центрі, а також при введенні клітин донора гібрида АхВ реципієнта трансплантата від донора лінії А (див. розд. 13).

Вважають, що основною неонатальною індукування толерантності може бути як інактивація антигенним клонів Т-клітин, так і вибіркова активація певних їх субпопуляцій. Так, підвищення кількості донорних антигенів Т-клітин, здатних рости і розвиватися, зокрема IL-10, призводить до продукування Тх1-клітинами IFN-γ та IL-2. Дефіцит донорспецифічних Тх1-клітин, яким належить вирішальна роль у реакції відторгнення, за підвищеної кількості Тх2-клітин призводить до пригнічення реакції відторгнення і сприяє виживанню трансплантата. Існує також думка, що неонатально індукована толерантність може бути зумовлена активацією супресиорів Т-клітин, які об'єднуються можливістю адекватного перенесення супресії реакції відторгнення інтактному реципієнту за допомогою Т-лімфоцитів від донора, толерантного до трансплантата. Однак питання про природу супресорів Т-лімфоцитів остаточно ще не з'ясовано.

У людини введення Т-клітин з тимуса відбувається через 16 — 20 тижнів внутрішньообротного розвитку, тобто наприкінці першого року життя. У тварин індукована толерантність стає незворотною індукованою толерантності (як у гризунів) неможливо. Подібний певною мірою стан виникає у людини після загального опромінення лімфоїдної тканини з екрануванням кісткового мозку і наступного введення антигену. Однак, як уже зазначалося, застосування загального опромінення пов'язане з тяжкими побічними ефектами, що унеможливило широке використання цього методу в клінічній практиці.

У тварин і людини можна індукувати стан анергичності до трансплантата та подовжити його виживання за допомогою гемотрансфузії. У людини в деяких випадках можна подовжити термін виживання трансплантата попереднім переливанням крові. Спричиняючи алергію, яка викликає трансплантата може чинити поперення внутрішньовенна (не іші) трансфузія реципієнту крові не лише від донора органу (*donor specific transfusion*), а й від ішого, не підібраного спеціально, донора, що зумовлено випадковим збігом деяких антигенів донора крові і донора трансплантата (органу).

Емоглотрансфузійний ефект виникає як наслідок активної імунної відповіді реципієнта на введені чужорідні антигени донора, тому цей феномен називають **активним імунним підсиленням толерантності**, або **активним підсиленням виживання трансплантата**. Активне підсилення, як вважають, може опосередковуватися різними механізмами, такими як індукування антигенами крові анергії чи вибіркова активація певних субпопуляцій Т-клітин (Тх2), утворення комплексів «антиген-антитіло», які пригнічують процес розпізнавання та презентації антигенів (блокуючи антигенні детермінанти трансплантата чи руйнуючи АПК — «лейкоцити-пасажирів») або зумовлюють елімінацію алореактивних клітин. У свій час попереднє переливання реципієнту донорської крові широко застосовувалося в багатьох центрах трансплантації. Однак ця процедура пов'язана з певним ризиком сенсibilізації реципієнта та можливим інфікуванням їх вірусами. Із запровадженням ефективних імуносупресивних агентів застосування цього методу в більшості випадків стало недоцільним.

В експерименті тривалою виживання трансплантата досягають також введенням реципієнту під час трансплантації готових антидонорських антитіл, які зумовлюють **пасивне підсилення толерантності** (**пасивне підсилення виживання трансплантата**). Ефект підсилення може бути зумовлений регуляцією введенням антитілами імунної відповіді на трансплантат за механізмом зворотного зв'язку (див. розд. 10, 11).

Як індуковані в організмі реципієнта так і введені готіві антитіла пригнічують реакції відторгнення лише щодо антигенів конкретного донора, що підтверджує імунну специфічність феноменів активного пасивного підсилення.

Отже, специфічна імуносупресія, ослаблюючи імунну відповідь на трансплантат, не знижує резистентності реципієнта до збудників інфекції. Однак застосування методів специфічної імуносупресії в клінічній практиці вродібно стане можливим лише у майбутньому.

## ВИСНОВКИ

Пересаджування алорегенних органів і тканин за відсутності лікування майже завжди супроводжується відторгненням трансплантата. В основі відторгнення лежить розпізнавання імунною системою реципієнта чужорідних антигенів гістосумісності, експресованих на клітинах трансплантата, і розвиток реакцій на них. Найважливіші антигени гістосумісності кодуються генами комплексу МНС. Т-клітинні реципієнти розпізнають безпосередньо алорегенні молекули МНС чи комплексовані з ними пептиди ініціаторні алорегенні білки на АПК донорського походження («лейкоцити-пасажирів»), а також пептиди алорегенних білків в асоціації з власними молекулами МНС на АПК реципієнта. Головним індуктором реакції відторгнення є пряма активація Т-клітин алорегенними молекулами МНС, експресованими на АПК трансплантата. Активовані алореактивні Т-клітин здійснюють пряму цитотоксичну дію на клітини трансплантата або секретують цитокіни, за допомогою яких залучають для його руйнування різні ефекторні механізми, як антигенспецифічні, так і загальні неспецифічні. Цитокіни стимулюють також експресію антигенів МНС і молекул алергії на клітинах трансплантата, сприяючи таким чином реалізації ефекторних механізмів. У патогенезі гострого відторгнення провідну роль відіграють клітинні реакції, тоді як у хронічному відторгненні беруть участь також анти-МНС-антитіла. Профоровані антитіла реципієнта до антигенів МНС донора можуть бути причиною надгострого відторгнення трансплантата. При пересаджуванні кісткового мозку реципієнтам зі зниженою імунореактивністю розвивається реакція трансплантат проти хазяїна, яка індукується антигенами гістосумісності реципієнта і може призвести до його загибелі. Особливі реакції відторгнення та подолання виживання трансплантата можна підібрати донору і реципієнту за антигенами МНС. При цьому найбільше значення має сумісність за антигенами МНС класу II, зокрема HLA-DR, та антигенами HLA-B-класу I. Різні неспецифічні імуносупресивні агенти, які широко використовують у клінічній практиці для блокування реакції відторгнення, подовжують виживання трансплантата, однак зумовлюють загальне пригнічення імунної системи, вони здатні знижувати резистентність до інфекцій. Пошуків цього побічного ефекту методи специфічної імуносупресії — інактивувати лише клонів лімфоцитів, що відповідають за відторгнення трансплантата, поки що знаходяться на стадії експериментального розробки.

## Контрольні запитання

1. У чому полягає суть прямого і непрямого розпізнавання антигенів трансплантата і чим відрізняються реакції, індуковані в результаті прямої і непрямої активації Т-клітин реципієнта?
2. Як з алорганізмів відторгнута реципієнтом швидше, якщо видалити з них власні антигенпрезентувальні клітини: а) відмінні за антигенами МНС, але ідентичні за мінопримом? б) відмінні за мінопримом антигенами, але ідентичні за МНС?
3. Як ефекторні механізми зумовлюють гостре та хронічне відторгнення алотрансплантата?
4. Як механізми спричинюють надгостре відторгнення і чим зумовлена більша складність проблеми відторгнення цього типу при експериментальних порівняно з алотрансплантатами?
5. Як способи, засоби та методи використовують для ослаблення (блокування) реакції відторгнення?
6. Що є абсолютним протипоказанням для трансплантації і яку комбінацію лікарських препаратів, антитіл і антигенів можна вважати оптимальною при пересаджуванні алотрансплантата?

## РОЗДІЛ 18. ГІПЕРЧУЛИВІСТЬ

Встановлено, що імунна відповідь, особливо в разі повторного потрапляння в організм специфічного антигену, може не лише здійснювати захисні функції, а й бути причиною виникнення певних патологічних процесів. Одним із проявів патологічних змін, зумовлених імунною системою, є гіперчутливість (підвищена чутливість).

**Гіперчутливість** — це змінена (звороблена), надмірна або неадекватна імунна відповідь сенсibilізованого організму на повторну зустріч з антигеном, внаслідок чого індукується масове продукування різних факторів захисту організму та надмірна активація ефекторних клітин, що спричиняє різні загальні процеси та захворювання певних клітин, тканин і органів. Під час з'ясування суті процесів, зумовлених реакціями підвищеної чутливості, їм давали назви залежно від причин виникнення та проявів вищевказаних реакцій. Спочатку для характеристики всіх видів гіперчутливості було введено термін «алергія» (в перекладі з грец. — іші дія), «алергічний захворювання». Проте останнім часом термін «алергія» використовують переважно для позначення гіперчутливості типу I.

Гіперчутливість може бути активною внаслідок прямої сенсibilізації організму певними антигенами або гаптенами і пасивною, коли гіперчутливість виникає в результаті перенесення її сенсibilізованих організмів інтактних антигнів, комплексів антиген — антитіло або сенсibilізованих лімфоцитів.

У формуванні реакції гіперчутливості головну роль можуть відігравати гуморальні фактори — антитіла або клітинні фактори — сенсibilізовані Т-лімфоцити. Серед опосередкованих гуморальними факторами реакцій гіперчутливості виокремлюють три типи: 1) *гіперчутливість першого типу*, або *гіперчутливість негайного типу* (ГІТ), провідним фактором якого є

імунноглобуліни класу Е; 2) *гіперчутливість другого типу*, індукована антитілами до антигенів власних клітин, або модифікованих антигенних структур власних клітин, зумовлює цитотоксичний ефект через активацію комплементу; 3) *гіперчутливість третього типу*, індукована розчинними імунними комплексами. Клітинними факторами опосередковуються *гіперчутливість типу II*, або *гіперчутливість сповільненого типу* (ГІІТ) (табл. 60).

Таблиця 60. Реакції гіперчутливості

Тип гіперчутливості	Роль гіперчутливості	Види реакцій	Індуктори реакцій	Ефекторні фактори реакції	Механізми запусту реакції	Термін прояву реакції	Фактори перенесення реакції	Механізми патології
I	Негайного типу	Алергічні, реакції, анафілаксії, анафілаксії	Алергени	ІгЕ, ігЕа, ігЕа, ігЕа, ігЕа	Фіксація алергену на ігЕ на мастоцитах і базофілах	10 — 30 хв	Сироватка крові (ІгЕ)	Дегрануляція мастоцитів і базофілів, виділення медіаторів запалення та алергії
II	Цитотоксичного типу	Цитотоксичні	Антигенні реакції, анафілаксії	ІгГ, ігЕ, ігЕа, ігЕа, ігЕа	Фіксація антигену на ігЕ на мастоцитах і базофілах	—	Сироватка крові (ІгГ, ігЕ, ігЕа)	Активна комплексування ігЕ з антигеном, виділення медіаторів запалення та алергії
III	Імунно-комплексного типу	Імунно-комплексні	Розчинні антигени	Розчинні імунні комплекси, комплемент	Фіксація комплексу на ендотелії судин, активація комплементу, ефекторних клітин	3 — 8 год	Сироватка крові (розчинні імунні комплекси)	Виділення медіаторів запалення та алергії, активна комплексування ігЕ з антигеном, виділення медіаторів запалення та алергії
IV	Сповільненого типу	Туберкулозоподібні	Різні антигени	Сенсibilізовані Т-лімфоцити	Активна сенсibilізовані Т-лімфоцити	24 — 48 год	Клітини крові (сенсibilізовані Т-лімфоцити)	Виділення активних медіаторів запалення та алергії, активна комплексування ігЕ з антигеном, виділення медіаторів запалення та алергії
	Гранулоцитарного типу	Гранулоцитарні	Внутрішньоклітинні антигени	Сенсibilізовані Т-лімфоцити, макрофаги	Активна сенсibilізовані Т-лімфоцити, макрофаги, алергії, проліферативні процеси	До 12 діб	Те саме	Виділення активних медіаторів запалення та алергії, активна комплексування ігЕ з антигеном, виділення медіаторів запалення та алергії
	Контактного типу	Контактні (гаптенні)	Контактні антигени	Сенсibilізовані Т-лімфоцити	Активна сенсibilізовані Т-лімфоцити	24 — 48 год	—	Виділення активних медіаторів запалення та алергії, активна комплексування ігЕ з антигеном, виділення медіаторів запалення та алергії

У розвитку гіперчутливості, зумовленої сенсibilізованими клітинами (реакції негайного або сповільненого типу), використовують такі стадії: ініціювання, активацію, і ефекторну. В *індукованій* стадії відбувається сенсibilізація організму певними антигенами (алергенами), активні учасники — антигени (алергени), АПК (розпізнавання, процесинг, презентація антигену) Т-хелпери, ефекторні клітини, гуморальні фактори, клітини імунної пам'яті. В другій, *активній*, стадії після повторного введення специфічного антигену активуються клітини пам'яті й ефекторні клітини — ті, що утворилися при першому введенні антигену, залучаються й активуються ініціаторними імуннокомпетентні та допоміжні клітини, масово продукують біологічно активні речовини; активними учасниками є специфічні антигени (гаптени), клітини імунної пам'яті, клітини крові й тканин. *Ефекторна* стадія характеризується виникненням порушень функціональної активності та ушкодження певних клітин, тканин і органів, активні учасники — активовані ефекторні клітини, цитотоксини та бактеріциди речовини.

Реакції гіперчутливості, що індукуються імунними комплексами (II і III типів) різняться тим, що при гіперчутливості другого типу утворюються нерозчинні комплекси антиген — антитіло, які масово фіксуються на клітинах і є ініціаторами розвитку імунно-захисних реакцій (активна комплексування, приснадання до Ес-Р та С3-Р ефекторних клітин), при гіперчутливості третього типу утворюються розчинні імунні комплекси, які можуть фіксуватися на ендотелії судин різних органів і тканин, і «запускають» захисні реакції.

У більшості випадків захворювань з виникненням підвищеної чутливості у формуванні патологічних процесів беруть участь кілька типів гіперчутливості. Оскільки виникає захворювання можуть бути зумовлені реакціями різних типів підвищеної чутливості. Так, ексима виникає при ГІТ (алергічній дерматит) і при ГІІТ (дерматит, зумовлений контактною гіперчутливістю). Прояви будь-якої реакції підвищеної чутливості можуть ускладнюватися багатьма неспецифічними факторами, що супроводжують формування цих реакцій, зокрема, що підвищує проникність судин, низькою факторів патогенів, які можуть підсилювати або гальмувати прояви реакції гіперчутливості, а також залучення в цей процес багатьох систем — ендокринної, нервової та ін. Слід зазначити, що реакції підвищеної чутливості впродовж еволюційного розвитку формувалися як захисні, і тільки останнім часом, внаслідок індукування процесу, ставали причиною виникнення деяких компонентів імунної системи та генетична схильність індивідуумів сприяють індуванню певних патологічних проявів.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

## 18.1. ГІПЕРЧУЛИВІСТЬ ТИПУ I (ГІПЕРЧУЛИВІСТЬ НЕГАЙНОГО ТИПУ)

Прояви реакції гіперчутливості типу I відомі давно, і для їх характеристики вживали і вживають різні терміни: алергія, алергічні реакції, реактивні реакції, анафілаксії, реакції негайного типу. Терміном «алергія» (з грец. *allos* — ініцій, *ergon* — дія) позначали прояви неадекватної реакції організму на повторну зустріч з певними антигенами (алергенами).

При вивченні реакцій ГІТ було встановлено провідну роль у механізмі їх індукування певних речовин сироватки крові реакції, що, як було встановлено пізніше, є гомоцитотропними факторами, що супроводжують формування цих реакцій, зокрема, що підвищує проникність судин, низькою факторів патогенів, які можуть підсилювати або гальмувати прояви реакції гіперчутливості, а також залучення в цей процес багатьох систем — ендокринної, нервової та ін. Слід зазначити, що реакції підвищеної чутливості впродовж еволюційного розвитку формувалися як захисні, і тільки останнім часом, внаслідок індукування процесу, ставали причиною виникнення деяких компонентів імунної системи та генетична схильність індивідуумів сприяють індуванню певних патологічних проявів.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

## 18.1. ГІПЕРЧУЛИВІСТЬ ТИПУ I (ГІПЕРЧУЛИВІСТЬ НЕГАЙНОГО ТИПУ)

Прояви реакції гіперчутливості типу I відомі давно, і для їх характеристики вживали і вживають різні терміни: алергія, алергічні реакції, реактивні реакції, анафілаксії, реакції негайного типу. Терміном «алергія» (з грец. *allos* — ініцій, *ergon* — дія) позначали прояви неадекватної реакції організму на повторну зустріч з певними антигенами (алергенами).

При вивченні реакцій ГІТ було встановлено провідну роль у механізмі їх індукування певних речовин сироватки крові реакції, що, як було встановлено пізніше, є гомоцитотропними факторами, що супроводжують формування цих реакцій, зокрема, що підвищує проникність судин, низькою факторів патогенів, які можуть підсилювати або гальмувати прояви реакції гіперчутливості, а також залучення в цей процес багатьох систем — ендокринної, нервової та ін. Слід зазначити, що реакції підвищеної чутливості впродовж еволюційного розвитку формувалися як захисні, і тільки останнім часом, внаслідок індукування процесу, ставали причиною виникнення деяких компонентів імунної системи та генетична схильність індивідуумів сприяють індуванню певних патологічних проявів.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.

На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, з даними ВОЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами — до 50%.







Гіперчутливість типу IV (*сповільнена*) опосередкована CD4 Т-лімфоцитами. Активовані антигенспецифічні Т-хелпери типу I мобілізують різні клітини організму за допомогою низки медiatorів. Відомо три типи реакцій гіперчутливості сповільненого типу: туберкульозна, гранулематозна та контактна. Реакції сповільненого типу є основними джерелами варіантів інфекційно-алергічних форм брукцельозу, риккетсії, аутоімунних захворювань, інфекційно-алергічних захворювань (туберкульозу, лепри, бруцельозу, сифілісу та ін.).

#### Контактні запалення.

1. Що об'єднує контакти та алергічні реакції і що їх відрізняє?
2. Чим відрізняється алергія від алергії?
3. З чим пов'язане постійне зростання алергічних хвороб серед населення планети?
4. У чому полягає еволюційна роль виникнення імунолобулінів класу Е?
5. Як медіатори беруть участь у розвитку реакцій гіперчутливості І, II, III і IV типів?
6. Як фактори зумовлюють виникнення аутоімунних реакцій в організмі?
7. Як механізми формування транзиторних реакцій?

#### РОЗДІЛ 19. АУТОІМУННІ ПРОЦЕСИ ТА АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ.

**Аутоімунні процеси** — це такі стан організму, за якого відбувається продукування антитіл або сенсибілізація лімфоцитів з анормальних антигенів власного організму. Дослідникам ще наприкінці XIX ст. були відомі прояви аутоагресивності. Ж. Борде показав можливість появи ізоантитіл, що аглютують еритроцити, у морських свинок. У 1900 р. аутоімунну реакцію було відмічено українським патологом В. К. Ліндеманою у дослідзі з утворенням нефро- та сперматотоксинів у тварин після введення їм гомологічних тканин. Аналогічні експерименти було відтворювано лише в 1933 р. японським дослідником Мазуті, з ім'ям якого пов'язують розвиток учення про імунотогенез нефриту. У людини утворення антитіл проти еритроцитів власного організму виявили Донат і Ландштейнер у 1904 р. Аутоімунне захворювання вперше описали в 1933 р. Рівс і Шенткер, який вважався відтворити алергічний енцефаліт у миш повторним введенням їй екстракту мозку попереднього оброблення. Доказом існування аутоімунних процесів було показано, що спричиняють аутоімунні реакції значно легше за допомогою ад'ювантів, завдяки чому ад'ювант почали широко використовувати не лише в експериментальній, а й у клінічній імунології.

Здатність організму протистояти розвитку аутоагресивних імунних реакцій формуються ще в процесі онтогенезу. Вирішальну роль при цьому відіграє тимус, який є первинним місцем диференціації Т-лімфоцитів і генерації репертуару Т-клітинних рецепторів. Механізми негативної селекції лімфоїдних клітин у тимусі призводять до програмованої загибелі клітини — апоптозу Т-лімфоцитів, що здатні розпізнавати аутоантигени. Після виходу з тимуса в кров, відомо, що серед Т-клітин, які надходять з тимуса на периферію, трапляються аутоагресивні клітини. Стимуляція реактивності таких клітин у периферичних лімфоїдних органах реалізується за допомогою різних механізмів, одним із яких є індукування енергії, що здійснюється за участю цитокінів, медіаторів, клітин-супресорів, ідіотип-антиідіотипічних взаємодій, простагландинів, гормонів тощо.

Негативної селекції в процесі дозрівання знають і В-лімфоцити. Вважають, що індукування аутоагресивності також відбувається як унаслідок загибелі, так і енергії аутоагресивних В-клітин. Це засвідчить від ефективності зв'язування аутоантигенів і В-клітинного рецептора. Якщо зв'язок міцний, високоафінитивний, це зумовить сенсибілізацію В-клітини. Слабке перекресне зв'язування аутоантигенів, навпаки, індукує толерантність або алергію В-лімфоцита. Якщо аутоагресивні В-лімфоцити збереглися в процесі диференціювання, то можливість розвитку аутоімунної відповіді потребує підтримки аутоагресивних Т-хелперів. Відсутність коstimуляції з боку Т-хелперів призводить до загального аутоагресивного В-лімфоїдного характеру. Алергія В-клітин пов'язана зі зниженням експресії ІgM-рецепторів. Недостатня активність анергічних В-клітин може бути відновлена під дією цитокінів та поліклональних стимуляторів. Таким чином, не всі аутоагресивні Т- і В-клітини сенсибілізовані в процесі диференціювання, багато аутоагресивних клітин знаходяться в неактивному стані. Доказом існування аутоагресивності з уведенням тваринам аутоантигенів разом з ад'ювантами, що зумовлює розвиток аутоагресивності у здорових тварин. Аутоагресивні Т-клітини з крові здорових донорів можна активувати відповідним аутоантигеном у комплексі з ІІ-2. За допомогою процедури клонування отримано клони Т-клітин, які розвивають аутоагресивні антигенні пептиди.

#### 19.1. АУТОАНТИГЕНИ

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

За класифікацією А.Д. Ало, аутоантигени названо «ендоантигенами» і розподілено на дві групи: природні, первинні — антигени «забар/рих» тканин (кришталі, нервова тканина та ін.); набуті, вторинні — антигени (патологічні тканини), які, в свою чергу, поділяють на неінфекційні (утворюються під дією таких фізичних чинників, як високі й низькі температури, йонізуюче випромінювання, а також хімічні чинники), та інфекційні (виникають у разі дії на тканини мікробів, вірусів, грибів, паразитарних агентів).

Аутоантигенами є антигени «забар/рих» тканин (головного мозку, кришталіка, яєчок, щитоподібної залози, сперми), які в ембріональному періоді не контактували з імункомпетентними клітинами. Також аутоантигенами є антигени «набутих» тканин (кришталіка, нервова тканина та ін.), набутих, вторинних — антигени (патологічні тканини), які, в свою чергу, поділяють на неінфекційні (утворюються під дією таких фізичних чинників, як високі й низькі температури, йонізуюче випромінювання, а також хімічні чинники), та інфекційні (виникають у разі дії на тканини мікробів, вірусів, грибів, паразитарних агентів).

#### 19.2. АУТОАНТИГЕНИ

Гриналих час аутоімунні процеси пов'язували головним чином з наявністю аутоантитіл, при цьому виявлення аутоантитіл розглядалися здебільшого як патологічний процес. Однак виявлення аутоантитіл ще не є показником аутоагресії. Дослідникам вже в 40-х роках ХХ ст. було відомо, що аутоантитіла виникають не тільки при аутоагресивності (інфекційних), а й при багатьох фізіологічних станах у здорових людей. Нормальні аутоантитіла визначаються навіть у сироватках крові новонароджених. Для пояснення наявності аутоантитіл в організмі без проявів патології було вироблено критерії, що визначали аутоімунну природу захворювання:

- у хворих мають визначити антигени;
- може бути ідентифікований виділений антиген, з яким вони реагують;
- показана можливість індукування антигелі до аутоантгенів в експериментальних тварин і розвиток симптоматики, аналогічної тій, що спостерігається при відповідному захворюванні у людини.

Ці критерії були сформульовані Е. Фейбсхемом.

**Нормальні аутоантигени.** Аутоімунні процеси відбуваються в організмі за нормальних фізіологічних умов і тому нормальні аутоантитіла виявлено в сироватці всіх хребетних, що синтезують антитіла, і майже до всіх органів і тканин. У сироватці крові всіх людей містяться у невеликих кількостях аутоантитіла, які реагують з ДНК, компонентами цитоскелета, м'ясном, актином, тубуліном, сироватковим альбуміном, цитохромом, мітохондріями, мітохондріями, кардіоліном, трансферіном, з компонентами клітин серця, нирок, еритроцитів, фібробластами. З віком титр цих антитіл зростає. Показано, що у людини з віком підвищується сенсибілізація лімфоцитів до основного протеїну мозку, що корелює з титрами циркулюючих антитіл. Із наявності, можливо, індукується процес руйнування клітинних і субклітинних структур, для виділення яких і призначені утворені антитіла.

Нормальні аутоантитіла — це переважно низькоафінитивні ІgM, тоді як під час хвороби найчастіше продукуються високоафінитивні ІgG. Вважають, що CDSB1-лімфоцити, які виробляють «природні» послідовні ІgM антигелі у перемішаних тварин, є першою ланкою захисту проти патогенних організмів. У нормі функція аутоагресивних Т- і В-лімфоцитів не виходить за певні межі (кількість аутоантител завжди невелика). Дослідники вважають, що природні аутоантитіла можуть виконувати в організмі функцію транспортних білків і видаляти продукти клітинного метаболізму та деструкції, бути факторами регуляції імунного гомеостазу, брати участь у тканинній репарації тощо.

Типовим прикладом фізіологічної й регуляторної ролі аутоантител є існування антиідіотипічних антитіл. Розпізнавання унікальних детермінант виарьованих регіонів В- чи Т-клітинних рецепторів і паратонів секретованих імунолобулінів відіграє важливу роль у механізмах імунорегуляції. Антигелі, що при цьому синтезуються, є фактично аутоантитілами, які регулюють розвиток імунної відповіді — гуморальної чи клітинної.

Таким чином, *аутоімунні процеси в організмі є проявом нормального функціонування імунної системи*. Наявність аутоантител є недостатнім для розвитку аутоімунного захворювання. Доказом цього є наявність, як правило, невеликої кількості аутоантител до різних тканинних антигенів субстанцій у здорових людей, поява їх при деяких патологічних станах, що не належать до аутоімунних, наприклад інфаркти міокарда, інфекційні хвороби, гострі запальні процеси, де вона має тимчасовий характер і не є причиною деструктивних явищ. Введення нормальним тваринам аутологічних білків (без ад'ювантів або підсилювачів імунної відповіді), а також ушкодження тканин, які супроводжуються вивільненням аутоантигенів у циркуляцію, не супроводжується розвитком аутоагресії.

**Аутоантитіла при патологіях.** Аутоантитіла виявляють при багатьох синдромах і захворюваннях. Вони можуть утворюватися до різних аутоантигенів: антигенів клітинної поверхні і клітинних рецепторів, цитоплазматичних і ядерних антигенів, стромальних позаклітинних речовин, імунолобулінів, різних антигенів (фосфоліпідів, міоїнів, протромбін, тромбостатин) та ін. Підтвердженням патологічної дії антител на тканини можуть слугувати експериментальні дослідження зі штучного перенесення аутоагресії за допомогою сироватки від хворих або при пасивному надходженні аутоантител від вагітної матері до плоду. Зумовлені аутоантитілами ушкодження виявляють у результаті реакцій антиген — антитіло та реакцій між механізмами гіперчутливості — цитотоксичності (при гемолітичній анемії та інших аутоімунних ушкодженнях клітин крові) та імунотоксичного (наприклад, при системному червоному вовчак). При деяких захворюваннях спостерігається стимулювальний чи притягувальний вплив антител. Наприклад, при тиреотоксикозі (хвороба Грейва) аутоантитіла до рецепторів тиреоїдних гормонів, а також гормонів, а при перніційній анемії перешкоджають всмоктуванню вітаміну В<sub>12</sub>, що зумовлює розвиток анемії.

Дані про взаємозв'язки титрів аутоантител з вираженими патологічними змінами суперечі: є дані як про прямі, так і про зворотні залежності. Оскільки найчастіше виявляють лише не зв'язні тканинами надходження органів чи тканин аутоантитіла, то неможливо ці титри аутоантител у сироватці крові можуть характеризувати динаміку аутоімунного процесу.

При аутоімунних процесах у сироватці крові виявляють повні й неповні аутоантитіла. Серед типових аутоантител є антитіла класів М і G. Останні часто бувають неповні і можуть проникати крізь плаценту. До них належать неповні сенсибілізатори до базальних мембран ниркових клубочків. Із підвищення титрів аутоантител до базальних мембран ниркових клубочків. ІЕ-фактор виявляють у реакції флуоресценції у вигляді світіння всього ядра, окремих пів навколо ядра чи лише ядерців. Антиядерні фактори при СЧВ можуть належати до імунолобулінів усіх трьох основних класів. У кістковому мозку та в крові виявляють LE-клітини — фагоцити, що поглинули ушкоджені ядра клітин.

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

В організмі людини часто виявляють аутоантитіла класу М, які, очевидно, утворюються у відповідь на частіше зустріч з антигенами. При хронічних інфекційних процесах і хронічних аутоімунних захворюваннях постійно виявляють аутоантитіла, що належать до класу G. Як при експериментальних аутоімунних процесах, так і при аутоімунних захворюваннях аутоантитіла виявляють різними способами: у реакції зв'язування комплексів з тканинними антигенами, методами імунної аглютинації, імунофлуоресцентним, радіоімунними методами.

#### 19.3. МЕХАНІЗМИ ВКЛЮЧЕННЯ АУТОІМУННИХ ПРОЦЕСІВ.

Сьогодні існує багато концепцій механізмів розвитку аутоімунних процесів. При цьому всі теорії розглядають можливі механізми індукування аутоімунних процесів або з погляду порушень функціонування імунної системи, механізмів порушення механізмів регуляції імунної відповіді, клітин-мішеней, локалізації й властивостей аутоантигенів. Розвиток аутоагресивних імунних реакцій в організмі найчастіше пов'язаний з реалізацією кількох механізмів індукування аутоімунності.

1. Активність «забар/рих» клітин лімфоцитів. Аутоімунні процеси в організмі запущаються в результаті активації «забар/рих» клітин лімфоцитів. Гіпотеза ґрунтується на класно-селекційній теорії Бернета (1971), який вважав, що подібні клони виникають в організмі в результаті мутацій у лімфоцитах. Накопичення мутантних клітин призводить до формування аутоагресивних клітин і розвитку імунної відповіді на власні антигени. Згідно із сучасними поглядами, існування «забар/рих» клітин в організмі можливе не тільки завдяки мутаційним процесам, а й в результаті нормального диференціювання і дозрівання в тимусі та кістковому мозку аутоагресивних лімфоцитів, які не зазнають негативної селекції.
2. Недостатність індукування толерантності до власних антигенів імунною системою. Недостатність індукування толерантності до власних антигенів зумовлює зниження аутоімунності розвитку лімфоцитів, що визначається як негативна селекція. Патологія може бути на рівні формування аутоагресивності в тимусі або в периферичному відділі імунної системи. Велике значення для збереження аутоагресивності відіграє тимус, оскільки він є первинним місцем Т-клітинного диференціювання і Т-клітинної селекції. При недостатності процесів апоптозу в тимусі, недостатності дендритних клітин може сприяти надходженню аутоагресивних Т-клітин на периферію. Показано, що у мишей — носіїв мутантних генів Fas-рецептора та Fas-ліганду формується система аутоімунної патології: вочовачий синдром з аутоагресивними антитілами до аутоантигенів, чисел до ДНК, ушкодження нирок. Паралельно в периферичній тканині трапляються такі ж патологічні зміни. Ушкодження Т-лімфоцитів з відсутністю корсеторів CD4 і CD8 та наявність маркера В-лімфоцитів B220.
3. Недостатність суперей аутоагресивних лімфоцитів. Аутоагресивні клони існують в організмі, однак їхня активність стримується супресивними механізмами. Вважають, що аутоімунні захворювання виникають через порушення механізмів стримування аутоагресивності. Супресія здійснюється за допомогою різних механізмів, що охоплюють до супресорів клітин, цитокінів, гормонів (наприклад, стероїдів), продуктів макрофагів, ідіотип-антиідіотипічної взаємодії, неспецифічних медіаторів, простагландинів тощо. Для виникнення аутоімунної реакції має бути порушений баланс цитокінів між супресивними та активуючими факторами. Порушення регуляторних механізмів порушуються, що призводить до зриву толерантності.

У тваринах людини й тварин на різних стадіях ембріогенезу перебувають клітини із супресорними властивостями, які підтримують толерантність до власних антигенів. Зниження функції або кількості супресорних клітин призводить до виникнення аутоімунних захворювань. При аутоагресивних процесах, як і при аутоагресивних патологіях. Наприклад, у хворих на системний червоний вовчак порушене формування супресорних клітин, а також функція антигенспецифічних регуляторних Т-клітин. Важливу роль відіграють хелпери субопуліції. Субопуліція регуляторних клітин CD4 — ядро е у формуванні аутоагресивності. При аутоагресивних процесах порушення регуляторних механізмів порушуються, що призводить до зриву толерантності.

У тваринах людини й тварин на різних стадіях ембріогенезу перебувають клітини із супресорними властивостями, які підтримують толерантність до власних антигенів. Зниження функції або кількості супресорних клітин призводить до виникнення аутоімунних захворювань. При аутоагресивних процесах, як і при аутоагресивних патологіях. Наприклад, у хворих на системний червоний вовчак порушене формування супресорних клітин, а також функція антигенспецифічних регуляторних Т-клітин. Важливу роль відіграють хелпери субопуліції. Субопуліція регуляторних клітин CD4 — ядро е у формуванні аутоагресивності. При аутоагресивних процесах порушення регуляторних механізмів порушуються, що призводить до зриву толерантності.

**4. Порушення балансу цитокінів.** Цитокіни — пептидні гормони, медіатори імунітету, запалення, клітинного диференціювання, проліферації та ін. В експериментальних дослідженнях показано, що порушення балансу цитокінів може слугувати причиною аутоімунних реакцій. Так, введення трансгена гамма-інтерферону в бета-клітини острівців підшлункової залози призводило до аутоімунної деструкції цих клітин у тварин, а введення трансгена фактора некрозу пухлин мишам гібридної лінії NZB/NZW знижувало прояви аутоімунного процесу. Дослідниками встановлено, що при експресії трансгену гамма-інтерферону в бета-клітини острівців підшлункової залози, як і при інсулінозалежному цукровому діабеті, тиреотоксикозі, аутоімунному гепатиті. В тому випадку, коли клітини тих чи інших органів починають експресувати молекули МНС класу II, вони стають потенційною системою. Експресія МНС класу II в клітинах органів, які не мають функції антигенів, індукує гамма-інтерферон. У всіх таких випадках індукується аутоімунний процес клітинного типу.

**5. Зміна фізико-хімічних властивостей аутоантигенів під впливом неінфекційних та інфекційних агентів.** Аутоантигени, білки, ліпиди, нуклеїнові кислоти, а також інші молекули різних чинників зміцненої та фізичної природи: лікарські препарати, віруси, радикали, низькі високі температури, ультрафіолетового та йонізуючого випромінювання тощо. Аутоантигени можуть з'явитися внаслідок порушення синтезу білків та утворення аномальних білків (амілоїдів). Хімічний чи фізичний агент ушкоджує певну тканину, яка набуває антигенних властивостей і стимулює продукування антител. Останні виконують на ній самознищуючу функцію. Підвищене ушкодження, процес стає самопідтримувальним і циклічним. Інші взаємодія екзогенного гатену з білком організму хазяїна призводять до перехресного розпізнавання нормальних аутоантител та індукування аутоімунних реакцій (F. Midrom, S. Dubiski, 1957; P. B. Петров, 1976). Іншими причинами виникнення аутоімунних захворювань є порушення імунної системи, як зв'язуються з білками клітин, що спричинює продукування антител щодо утвореного комплексу лікарського препарату — тканина. Такі механізми спостерігаються при розвитку гемолітичної анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії у відповідь на застосування лікарських засобів.

Найчастіше, очевидно, аутоантитіла виникають до власних тканинних антигенів, змінених під дією інфекційних агентів. Наприклад, вірус грипу, що адсорбується на еритроцитах, руйнує поверхню поліцукридних субстанцій, що призводить до оголення структури, які мають антигенність. Після перенесення грипу в сироватці крові індуї з'являються антиеритроцитарні антитіла. При багатьох патологіях утворюються в клітинах деяких типів, що інфіковані мікробами, які паразитують втрущувальності.

**6. Порушення ізоляції «забар/рих» тканин.** Аутоімунні процеси можна спричинити введенням у кров'яне русло тварин антигенів «забар/рих» тканин. Імунної толерантності до таких антигенів немає, і за наявності доступу лімфоїдних клітин до таких антигенів (основний білок м'яси, протромбін, аутоімунні антитіла до власних еритроцитів). Як і при порушенні відповідних органів. Наприклад, сперматозоїди утворюються в організмі вже після дозрівання імунної системи, у зв'язку з чим вони чужорідні в антигенному відношенні. Однак у нормі проти них аутоімунна реакція не розвивається, оскільки вони захищені від контакту з імункомпетентними клітинами. Сперматозоїди бар'єром, що утворюється внаслідок ушкодження його утворюються аутоантитіла до сперматозоїдів, що може призвести до безпліддя чоловіків. При порушенні ізоляції таких імунорепрессивованих органів і тканин — центральної нервової системи, внутрішнього середовища ока, статевих залоз, фолікулів щитоподібної залози та інших — виникає аутоімунна реакція. Наприклад, при аутоагресивності (F. Ватс, 1959). Особливо це показано при первинному ушкодженні або травмуванні одного з парних органів — ушкодження здорового ока при розвитку запального процесу в травмованому оці або ушкодження обох яєчок при аутоімунному орхіті, який ініціюваний травмуванням одного з них. Еферентна дія імунної відповіді (гуморальна) спрацює: аутоантитіла ушкодують парний здоровий орган, не зустрічаючи бар'єрів.

В усіх розглянутих випадках має місце ситуація, коли для індукування аутоімунного процесу потрібна імунізація «забар/рих» антигеном.

**Наявність перехресних реакцій антигенів у мікробів і організму хазяїна, перехресна реактивність антигенів (молекулярна мімікрія).** Аутоімунні процеси в організмі можуть бути зумовлені перехресно реагуючими антигенами мікробів, коли антитіла продукують і до мікробних антигенів, і до аутологічних антигенів детермінант. Результатом реакції антител не лише з мікробними антигенами, що спричинюють їх продукування, а й з тканинними, є розвиток аутоагресивних процесів (Г. К. Карпан, 1958; І. М. Лямберг і співавт., 1968; Л. Н. Фомінін, І. А. Пеннінський, 1978 та ін.). У людини цей імунний механізм визначає патогенез ревматизму та хронічного нефриту: детермінанти бета-гемолітичного стрептокока мають антигенну подібність із тканинними антигенами серця, а І2-й тип стрептокока — з антигенами базальної мембрани ниркових клубочків. У зв'язку з наявністю подібності між антигенами стрептокока та інфекційних реагують із тканинними антигенами серця чи нирок, зумовлюючи патологію цих органів. Існують численні приклади подібності антигенів мікроорганізмів та хазяїна: перехресно реагуючі антигени виявлено у багатьох ентеробактерій, антитіла до пневмококового поліцукриду перехресно реагують з антигенами серця й нирок людини, антигени кірсовий з рецептором тиреоїдного гормону, антигени кірсовий з антигенами стрептокока, антигени менінгокока групи B — з антигенами ЦНС, антигени трипаносом — з нейронним антигеном. Антитіла, які виявляють при виразковому коліті, взаємодіють з деякими штамами кишкової палички. Спостерігається перехресна реактивність між молекулами HLA-B27 і компонентами клітин деяких штампів кишківника, а також при багатьох патологіях установлено перехресну реактивність між бактеріальними білками теплового шоку і молекулами DR.

**8. Ад'ювантна роль компонентів мікроорганізмів, поліклональна активація лімфоцитів.** При хронічних інфекційних розвитку аутоімунних процесів може бути зумовлений ад'ювантно дією бактерій і висхідних продуктів метаболізму. Ад'ювантна роль мікроорганізмів у розвитку аутоімунності. У патології людини роль ад'ювантів та поліклональних активаторів Т- і В-клітин можуть відігравати такі компоненти, як ліпопідоліпиди, туберкуліни, компоненти паличок коклюшу і бруцельозу. В експерименті після стимуляції В-лімфоцитів мітогенами з'являється здатність антиеритроцитарних антител до аглютації еритроцитів. При цьому спостерігається наявність холодових аутоантител до еритроцитів у хворих на сифіліс, аутоантител до легеневої тканини при туберкульозі, холодових аглютининів при міксплозавній пневмонії. Активацию аутоагресивних лімфоцитів можуть спричинити суперантигени бактерій, які активують велику кількість клітин, що реагують на антигенні пептиди. Суперантигени, які активують багато клітин, можуть бути токсинами деяких бактерій (стафілокок, ентеротоксин, стрептокок токсини A, B, C, D та ін.). Активация клітин здійснюється неспецифічно зв'язуванням молекули суперантигену з молекулами МНС класу II та специфічного антигенів зв'язуючого рецептора. Суперантигени не зазнають процесів у антигенпрезентувальній клітині й безпосередньо формують зв'язок з бета-лангеном Т-клітинного рецептора та молекулою МНС класу II.

#### 19.4. АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ.

Якщо аутоімунні процеси спричинюють в організмі порушення структури та функції органів і тканин, то кінцевим результатом є розвиток аутоімунного захворювання. Захворювання аутоімунної природи поділяються на системні та не системні. Системні аутоімунні захворювання характеризуються аутоантитілами індукованими проти одного чи групи компонентів певного органу. До цієї групи захворювань належать: хвороба Аддісона, перніційна анемія, тиреоїдний Хашимото, пурпурна мікседема (тиреотоксикоз), аутоімунний атрофічний гастрит, інсулінозалежний діабет (тип 1) та ін. При не системних аутоімунних захворюваннях аутоантитіла реагують проти одного або певного іншого виду органу. До таких патологічних процесів відносять системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, дерматоміозит (склеродермію). Так, при СЧВ і ревматоїдному артриті виявляють аутоантитіла до антигенів багатьох тканин і клітин: сполучної тканини, нирок, серця, легень. Аутоантитіла зумовлюють ушкодження різних органів і тканин, що призводить до розвитку аутоімунних захворювань. В деяких випадках розвиток аутоімунного процесу може бути первинним у розвитку захворювання, в інших, особливо при хронічних довготривалих захворюваннях (наприклад, хронічному пієлонефриті, панкреатиті, гепатиті, пневмонії, міокардиті та ін.), — вторинним наслідком захворювання, який дуже ускладнює перебіг хвороби. Морфологічні зміни визначаються або деструктивними у тканинах імунних

комплексів з включенням системи комплементу, що спричинює лізис клітин, або запальною реакцією чи деструкцією тканин під впливом цитотоксичної дії кліринх клітин і макрофагів. Клітинні та молекулярні механізми запального процесу аналогічні тим, що супроводжують інші форми імунної реактивності. За механізмами імунних процесів, залучених у розвиток аутоімунних патологій, їх можна розподілити на такі групи:

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

Клітинні механізми аутоімунної відповіді залежать від того, який тип ефektorних Т-клітин активується. Активация CD8-клітин призводить до реалізації цитотоксичного механізму ушкодження, який зумовлює більш локалізований і менш деструктивний тип ушкодження (наприклад, при інсулінозалежному цукровому діабеті). Активация CD4-хелперів типу I спричинює розвиток гіперчутливості сповільногого типу. Процеси, які супроводжуються розвитком TCT, мають виражені ознаки ушкодження тканин у результаті активації клітин запалення, передусім макрофагів. З активністю реакції клітинного імунітету (IV тип гіперчутливості) пов'язані захворювання на ревматоїдний артрит, експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, множинний склероз.

Можливі типи імуннопатології при різних аутоімунних захворюваннях наведено в табл. 61

Таблиця 61. Особливості імуннопатології деяких аутоімунних захворювань

Захворювання	Аутоантиген	Тип імуннопатології	HLA-Зчеплення
Аутоімунна гемолітична анемія	I-Антиген системи Rh	II	—
Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура	Інтегрин $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$	II	—
Тиреоїдит Хашимото	Тиреоглобулін	IV, II	DR5
Тиреотоксикоз (хвороба Грейвса)	Рецептор тиреоїдстимулювального гормону	II, IV	DR3
Мікседема	Мембранні й мітосомальні антигени, колоїдний антиген SA2	II (?)	—
Міастенія гравіс	Альфа-ланцюг ацетилхолінового рецептора	II	DR3
Інсулінозалежний цукровий діабет	Антиген бета-клітин	IV	DR3, DR4
Синдром Гудачера	Колаген IV типу	II	DR2
Множинний склероз	Основний білок мієліну	IV	DR2
Первинний біліарний цироз печінки	Антиген мітохондрій	IV, II	—
Перніціозна анемія	Внутрішній фактор Касла	II	—
Виразковий коліт	Бактеріальний ліпополісахарид	IV, II	—
Синдром Шегрена	Антигени епітелію слинних залоз, клітин цитоплазматичної залози, антигени ядер і мітохондрій	IV, II	—
Ревматоїдний артрит	Fc-Фрагмент IgG, антиген синовіальної порожнини, колаген, ядерний антиген RANA, MHC класу II	IV, II, III	DR4
Склеродермія Дерматоміозит	Ядерні антигени, IgG	III, IV	—
Системний червоний вовчак	ДНК, гістони, рибосоми, рибонуклеопротеїни, кардіоліпіни	III, IV	DR3

Отримано багато даних, які свідчать про патогенетичну роль аутоантитіл у розвитку аутоімунних захворювань. У людини при аутоімунних захворюваннях виявляють різні аутоантитіла (табл. 62)

Таблиця 62. Види аутоантитіл та їх основне діагностичне значення при різних захворюваннях

Аутоантитіла до антигенів	Захворювання	Методи визначення антитіл
I — до клітинної поверхні: еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, гладких м'язів епітелію залоз	Гемолітична анемія Тромбоцитопенія Лейко- та нейтропенія Т- і В-лімфоцитопенія Склеродермія (дерматоміозит) Синдром Шегрена	Проби Кумбса, аглютинація за 4 °С, гемолітичні тести Реакції аглютинації, лізис тромбоцитів, РЗК, ІФА Лейкоаглютинація, імунофлуоресценція, мікроцитотоксичний тест Мікролімфоцитотоксичний тест, пригнічення Е-РКУ, імунофлуоресценція, пригнічення ЗКЛ Імунофлуоресценція — + —
II — до клітинних рецепторів і диференціальних антигенів (антирецепторні антитіла): тиреоїдних, тиреоїдних, інсулінових, бета-2-адренергічних, допамінових, ацетилхолінових, андрогенових	Тиреотоксикоз Інсулінозалежний цукровий діабет Бронхіальна астма Хвороба Паркінсона, міастенія гравіс Системний червоний вовчак Fc-рецепторів	Блокування зв'язування клітинними мішенями лігандів після преінкубації в сироватці крові хворих Блокування зв'язування мішенію тиреоїдного гормону Блокування зв'язування мішенію інсуліну Блокування зв'язування мішенію бета-2-агоністів Блокування зв'язування мішенію лігандів Блокування зв'язування мішенію лігандів — + — Блокування Fc-рецепторів нейтрофілів і лімфоцитів
III — до цитоплазматичних антигенів: рибосомальної РНК, мітохондрій, мікросом, центромер, цитоскелета	Системний червоний вовчак та ін. Первинний біліарний цироз печінки Системний червоний вовчак Склеродермія Системний червоний вовчак	Імунофлуоресценція, преципітація та ін. Імунофлуоресценція, РЗК з гомогенатом печінки та нирок шурів, преципітація, РІГА та ін. Імунофлуоресценція, преципітація та ін. — + — — + — — + —
IV — до ядерних антигенів: нуклеопroteїду, патинної ДНК, дезацетованої ДНК, гістонів, полі(АДФ)-рибози	Системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит Системний червоний вовчак — + — — + — — + —	Імунофлуоресценція, наявність LE-клітин, РІГА, РЗК, радіоімунні методи, ІФА, імуноблотинг, латекс-аглютинація — + — — + — — + — — + —
V — до стромальних позаклітинних антигенів: базальних мембран	Синдром Гудачера, пухирчатка	Імунофлуоресценція тканин, виявлення C1q-, C3- та C4-компонентів комплементу

Аутоантитіла до антигенів	Захворювання	Методи визначення антитіл
колагену протеолізану основного білка мієліну	Ревматоїдний артрит Поліхондрит Множинний склероз	Імунофлуоресценція — + — РЗК, РІГА, ІФА та ін.
VI — до імуноглобулінів та їх фрагментів: Fc-фрагмента денатурованого IgG	Ревматоїдний артрит, синдром Шегрена та ін. Ревматоїдний артрит та ін.	Тести аглютинації, ІФА, імунофлуоресценція, радіоімунні методи — + —
VII — до різних розчинних антигенів (білків, ферментів, мелаторів, гормонів): білка теплового шоку hsp 65, гормону цитоплазматичної залози	Атеросклероз Тиреоїдит Хашимото, первинна мікседема, тиреотоксикоз, синдром Шегрена Голіміозит Системний червоний вовчак	Радіоімунні, ІФА Реакції преципітації, РІГА, ІФА, радіоімунні методи, імунофлуоресценція, радіоімуноелектрофорез — + — — + — — + —
VIII — до міжвидових антигенів: кардіоліпіну	Системний червоний вовчак та ін.	Реакція Васермана, ІФА

Одним із найтипівіших аутоімунних захворювань, зумовлених патогенною дією антитіл, є аутоімунна гемолітична анемія та інші аутоімунні патології клітин крові (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, ідіопатична лейкопенія та ін.).

У 1904 р. Донат і Ландштейнер виявили у хворих на пароксизмальну холодову гемоглобінурію аутоантитіла, які зв'язувалися з еритроцитами за низьких температур. За низької температури антитіла активували комплемент і спричинювали лізис еритроцитів. Це було першим спостереженням захворювання людини з наявністю аутоантитіл. У результаті адсорбції аутоантитіл на поверхні еритроцитів відбувається руйнування цих клітин — основи аутоімунної набутної гемолітичної анемії. Антиеритроцитарні аутоантитіла належать до IgG-класу, активні за температури тіла та за низьких температур (4-10 °C). Багато антитіл специфічні щодо різних Rh-антигенів. Аутоантитіла до антигенів клітин крові або безпосередньо лізують клітини за наявності комплементу, або комплекс клітина — антитіло захоплюється і пошкоджується фагоцитарними клітинами. Пошкодження ядерних антигенів клітин розвивається також унаслідок механізму антилізозалежного клітинного цитолізу.

Аутоімунні захворювання з наявністю патогенних аутоантитіл до позаклітинних аутоантигенів матриксу трапляються рідко, але мають несприятливий перебіг і прогноз. До цієї групи захворювань відносять такі захворювання, як пухирчатка, синдром Гудачера, поліхондрит, ревматоїдний артрит та ін.

При синдромі Гудачера формуються аутоантитіла до колагену IV типу. Розвивається системний каплярит з ушкодженням мембран ниркових клубочків, легень та судин. Захворювання починається гостро, швидко прогресує і закінчується смертю хворого. В дослідках з пасивним перенесенням антитіл було продемонстровано патогенетичну дію цих антитіл. Антитіла, отримані еліцією з нирки хворого на синдром Гудачера, вводили приматам і спостерігали розвиток типової картини гломерулонефриту, що призводило до загибелі тварин.

Певну групу становлять захворювання, при яких аутоантитіла продукуються до клітинних рецепторів або подібних структур. Такі аутоантитіла здатні посилювати активність клітин-мішені або перешкоджати їй нормальному функціонуванню. Наприклад, при аутоімунному тиреоїдіті (хвороба Грейвса) утворюються антитіла до рецептора для тиреоїдстимулювального гормону на клітинах цитоплазматичної залози. Аутоантитіла, що взаємодіють з рецептором до тиреоїдстимулювального гормону, стимулюють продукування цього гормону. В результаті порушення рівноваги підвищується продукування тиреоїдних гормонів і виникає гіпертиреоз.

Аутоантитіла належать до класу IgG, вони проникають крізь плаценту і зумовлюють феномен неонатального тиреоїдизму в дітей, які народилися від хворих на тиреоїдний матерів. Ця природна модель перенесення антитіл також свідчить про патогенетичну роль аутоантитіл. Через деякий час після розпаду антитіл дитина виліковується.

При міастенії гравіс аутоантитіла продукуються до нейром'язових рецепторів, а саме до альфа-ланцюга ацетилхолінового рецептора. В результаті взаємодії аутоантитіл з рецептором порушується прохідність імпульсу від нейрона до м'яза. Спостерігається слабкість м'язів, особливо ший і голови. Найчастіше захворювання трапляється у дівчаток і жінок віком до 40 років. З віком розвивається гіперплазія тимуса, у ньому виявляються лімфодні фолікули й зародкові центри, а іноді й злізкові новоутворення. Видалення тимуса в деяких випадках сприяє тимчасовому поліпшенню. Антитіла проти рецепторів ацетилхоліну indukують появу симптомів міастенії у тварин. У хворих на міастенію гравіс аутоантитіла до нервової тканини. Феномен, аналогічний тиреоїдизму, відмічений у матерів, хворих на міастенію. У новонароджених дітей материнські антитіла зумовлюють симптоми м'язової слабкості.

Інші рецепторні хвороби трапляються значно рідше. Наприклад, описано випадки з наявністю аутоантитіл до рецепторів до самого інсуліну. Сироватка хворих із синдромом Ламберта — Гейна містить антитіла до пресинаптичних кальцієвих каналів, введення її тваринам спричинює нейром'язові порушення. При синдромі Гейна—Барре в сироватці містяться антитіла до натрієвих каналів.

Перніціозна анемія — захворювання, що характеризується порушенням еритропоезу, розвитком анемії. Перніціозний анемії часто передують атрофічний гастрит. В основі захворювання лежить утворення аутоантитіл проти парієтальних клітин шлунка і внутрішнього фактора Касла, який бере участь у транспортуванні вітаміну B<sub>12</sub> крізь слизову оболонку кишків. Сироватка хворих на перніціозну анемію перешкоджає всмоктуванню вітаміну у здорових людей, якщо вона потрапляє в шлунок разом з комплексом вітаміну — внутрішній фактор. Показано, що у хворих на перніціозну анемію антитіла продукуються плазматичними клітинами шлунка і відділяються в шлункову порожнину.

Ще одним прикладом аутоімунних захворювань є випадки чоловічого безпліддя. Аутоантитіла до сперматозоїдів зумовлюють їх неплідність.

Особлива форма аутоімунних ушкоджень пов'язана з утворенням імунних комплексів. Прикладом найбільш гострої патології в цьому випадку може слугувати системний червоний вовчак — найтипівіший і найтяжчий прояв системної аутоімунної патології. Захворювання виявляється ураженням практично всіх внутрішніх органів, нервової системи, кіло внутрішньої секреції. Клінічна симптоматика надзвичайно поліморфна і варіабельна. Гістологічно захворювання характеризується дезорганізацією, деполімеризацією основної речовини сполучної тканини, розвитком фіброза, лімфоцитарно-плазматичною інфільтрацією і відкладанням імунних комплексів. У сироватці хворих зустрічається значна кількість антитіл до широкого спектра власних тканинних антигенів. Це насамперед антиядерні антитіла, що реагують ДНК та РНК, антиклітинні — до лімфоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, антигнаніни — до тканин серця, м'язів, мієліну, колагену. Імунні комплекси депонуються в шкірі, слизових оболонках, стінках судін, нирках, синовіальних оболонках, легенях, серці. При цьому характерне зниження кількості Т-лімфоцитів, зокрема суперсенсибілізованих.

На системний червоний вовчак люди хворіють найчастіше в молодому віці. Найхарактернішим для захворювання є рецидивний поліартрит. Існують експериментальні моделі СНВ. У гібрид мишей ліній новозеландська чорна (NZB) та возеландська біла (NZW) спонтанно розвивається СНВ. Пригнічення імунних реакцій (введення сироватки до CD4) значно полегшує симптоми захворювання.

Тиреоїдит Хашимото характеризується функціональною неповноцінністю цитоплазматичної залози. В експерименті на кролях захворювання indukється паренхітарним введенням екстракту цитоплазматичної залози з ад'ювантом Фрейнда і характеризується лімфоцитарною інфільтрацією тканини залози та наявністю циркулюючих антитіл до тиреоглобуліну. У людини аутоімунний тиреоїдит Хашимото спостерігається як симптом гіпотиреозидизму. Залоза при цьому збільшена, інфільтрована лімфоцитами. Патологія розвивається найчастіше у жінок. При цьому виявляють гістопатологічні зміни в тканині залози, у сироватці крові містяться аутоантитіла до тиреоглобуліну та цитоплазматичного антигену, який є ферментом — тиреоїдоною пероксидазою. За допомогою моделювання цього захворювання у курей лінії OS було встановлено, що в патогенезі захворювання важливу роль відіграють не тільки аутоантитіла, а й Т-клітини, яким належить центральна роль у регуляції патологічного процесу.

Прикладом цитотоксичної дії Т-клітин можуть бути процеси при інсулінозалежному цукровому діабеті. Це захворювання гістологічно характеризується різким зниженням маси островців підшлункової залози внаслідок запальної реакції. Уражені островці інфільтровані лімфоцитами й моноцитами, останні дуже сильно атрофовані. Природу аутогенезису остаточно не з'ясовано, «кандидатами» можуть бути внутрішньоклітинна дексакорксілова глютамінова кислота і білок р40. Показано, що деструкція бета-клітин панкреатичних островців, які продукують інсулін, здійснюється специфічними цитотоксичними CD8T-клітинами. Трансплантація хворим на діабет фрагмента залози від ідентичного донора не дає терапевтичного ефекту. Трансплантат інфільтрується лімфоцитами. При цьому лімфоцити перенесені клітини залози інфільтрують, а сироватка крові хворих міститься аутоантитіла до підшлункової залози та інших тканин. Захворювання можна indukувати в експериментальних тварин введенням тканин підшлункової залози.

Ревматоїдний артрит — системне аутоімунне захворювання, у розвитку якого беруть участь аутоантитіла та активовані CD4-клітини типу Т-хелперів. Т-лімфоцити, сенсибілізовані до антигенів суглобів, секретиують цитокіни, що сприяють надуттю суглобів і утворенню вузлових форм. Макрофаги, які ушкоджують хрящову тканину суглоба. Медіатори макрофагів і синовіальних клітин відіграють провідну роль у формуванні локального запалення, в тому числі гіперплазії синовіальної оболонки та ушкодженні хряща. Сполучку уражують синовіальні оболонки суглобів, де виникає інфільтрація лімфоцитами й моноцитами, іноді з утворенням вузлових форм. Захворювання трапляється втричі частіше у жінок, ніж у чоловіків. Найхарактерніша імунна ознака захворювання — наявність у синовіальній рідині та сироватці ревматоїдного фактора, який ідентифікований як антитіла класу M, що реагують з Fc-фрагментами IgG, утворюючи імунні комплекси. Встановлено, що при ревматоїдному артриті порушено глибоку реакцію IgG (вступі кінцеві залишки D-галактози), що зумовлює зміну конформації молекули. Виявляється також інші аутоантитіла — до колагену, ДНК, антигенів цитоскелета та ін. Патогенез захворювання пов'язаний також із формуванням і відкладанням імунних комплексів.

Алергічний енцефаломієліт (АЕМ) indukється в експерименті повторним введенням екстракту мозкової тканини ад'юванту Фрейнда значно збільшує частоту захворювання та скорочує час його розвитку з 6—12 міс. до 10—30 днів. Специфічний антиген — основний білок мієлінової оболонки білої речовини — демієлінізує та деструктує мієлін. Алергічний енцефаломієліт — Т-клітинозалежне захворювання. Ушкодження зумовлюють CD4-клітини типу Т-хелперів I. У тимектомованих тварин він не розвивається, однак може бути викликаний у бурсектомованих курчат; пасивно передається Т-клітинами. В патології людини гістологічні порушення, що спостерігаються при енцефаломієліті, виявляють під час



тимуса та прищитоподібної залози, а також інших структур, що розвиваються з третьої та четвертої глоткових кишень під час ембріонального розвитку. Природжений дефект виражений у гіпоплазії (недорозвиненні) тимуса (приводить до недостатнього дозрівання Т-клітин), відсутності прищитоподібної залози (спричиняє порушення гомеостазу кальцію і, як наслідок, гіпокальціємію), порушенні структури лімфатичних вузлів та гіпоплазії м'яких тканин обличчя. Механізм розвитку цих порушень невідомий. У хворих відмічають значне зменшення кількості чи відсутність Т-лімфоцитів периферичної крові. Крім того, Т-клітини не відповідають на поліклональні Т-клітинні активатори чи у реакції змішаної культури лімфоцитів. Сироватковий рівень антитіл знизений у межах норми, але можуть бути присутніми антитіла до деяких антигенів. Як і при інших Т-клітинних розладах, хворі на синдром Ді Джорджі чутливі до мікобактеріальних, вірусних і грибних захворювань.

Імунодефіцити, асоційовані з синдромом Ді Джорджі, можуть бути ґрунтовані при трансплантації ембріонального тимуса чи заміщенні тимуса на штучний імунний орган. Часто з віком відбувається відновлення функцій Т-клітин. Це, можливо, відбувається через наявність деякої частини нормальної тканини тимуса чи внаслідок того, що деякі ділянки лімфатичної тканини поза тимусом забезпечують дозрівання Т-лімфоцитів. Можливо, у таких пацієнтів типові тимуси розвиваються у невідомому місці. Моделлю подібного Т-клітинного імунodefіциту на тваринах є «голі» (безтимусні) миші. Вони мають спадкову ваду в епітеліальних клітинах шкіри, що призводить до випадання волосся, та дефект у вистиланні третьої і четвертої глоткових кишень, внаслідок чого відбувається гіпоплазія тимуса. В основні дефекти лежать мутації генів, що кодує фактор транскрипції, який, як вважають, є необхідним для нормального розвитку певних типів епідермальних клітин. Уражені миші мають рудиментарні тимуси, в яких дозрівання Т-лімфоцитів не відбувається. В результаті у периферичних лімфатичних тканинах Т-клітини відсутні або містяться у малій кількості, а реакції клітинноопосередкованого імунітету не спостерігаються.

### 20.1.3. Комбіновані імунodefіцити

Розлади імунної системи, що відбуваються внаслідок порушення функціонування Т- та В-клітинної ланки з наступними вадами гуморального та клітинноопосередкованого імунітету, називають **тяжкими комбінованими імунodefіцитами (ТКІД)**. Діти з ТКІД зазвичай вже мають інфекції широкого переносного роду, які викликають загальний імунодефіцит. У більшості випадків ТКІД, пов'язаний з Х-хромосомою та спричинений мутаціями загального у-ланцюга рецепторів цитокінів. Приблизно 50 % тяжких комбінованих імунodefіцитів пов'язані з Х-хромосомою та походять від мутації генів, що кодує загальний у-ланцюг, який входить до складу рецепторів інтерлейкіну-2, -4, -7, -15. Ці мутації рецесивні, тобто спадковість передається гомозиготному організму. Жінки з двома хромосомами зазвичай є фенотипно нормальними носіями, тоді як чоловіки, що успадковують Х-хромосому з відповідними мутаціями, мають усі ознаки захворювання.

ТКІД, пов'язаний з Х-хромосомою, характеризується порушенням дозрівання Т-клітин і зменшеною кількістю зрілих Т-клітин. Тому кількість В-клітин, як правило, залишається нормальною або дещо підвищеною. Гуморальний імунodefіцит при цьому захворюванні виражається у недостатній хелперній активності Т-клітин, необхідній для продукування антитіл. Вважають, що цей імунodefіцит виникає внаслідок нездатності рецептора цитокіну ІЛ-7, до складу якого входить у-ланцюг, проводити сигнали стимуляції до іншою та 2-декосаденуції. Порушення активності ферменту призводить до накопичення дезоксидеаденозину та його попередників. С-аденозилгемосинтезу та дезоксиадеозинтрифосфату (дАТФ). Ці проміжні продукти мають багато токсичних ефектів, включаючи інгібування синтезу дАТФ. Хоча АДФ наявна у більшості клітин, лімфоцити під час розвитку є менш ефективними у деградації дАТФ у 2-декосаденуцію, ніж решта типів клітин, і тому дозрівання лімфоцитів є особливо чутливим до недостатньої функції АДФ. Недостатня активність АДФ призводить до зменшення загальної кількості Т- та В-клітин. Кількість лімфоцитів зазвичай є нормальною при народженні, але різко зменшується вже під час першого року життя. Деякі пацієнти можуть мати близькі до нормального рівня кількості Т-клітин, але ці клітини не пролиферують у відповідь на антигенні стимули. Рідкісні аутоимуні-рецидивні форми ТКІД виникають на основі порушення активності іншого ферменту — **гипуриксидозидефосфорилу (ПНФ)**, що також включена у катаболізм пуринів. ПНФ каталізує конверсію інозину на гіпосантин, а гуанозину — на гуанін. Недостатня активність ПНФ призводить до накопичення дезоксигуанозинтрифосфату, що токсично впливає на незрілі лімфоцити, переважно Т-клітини.

**Недостатність експресії МНС II класу, синдром «оголених» лімфоцитів.** Дефіцит експресії МНС класу II, який називають синдромом «оголених» лімфоцитів, є рідкісною гетерозиготною спадковою аутоимунною захворюванням, яке характеризується недостатньо високим рівнем експресії чотирьох класів молекул МНС-II: HLA-DR, HLA-DQ та HLA-DP на В-лімфоцитах, макрофагах і дендритних клітинах у нирі та у відповідь на дію ІФН-γ. У хворих виявляють нормальні або дещо зменшені рівні експресії молекули МНС I та В2-мікроглобуліну. Дефіцит МНС II може бути спричинений мутаціями генів, що кодує фактори транскрипції, необхідні для експресії МНС II. Такі мутації призводять до зменшення експресії МНС II як наслідок, нездатності презентувати антиген CD4 Т-лімфоцитам. Недостатня презентація антигену призводить до дефектної позитивної селекції Т-клітин у тимусі зі зменшенням кількості зрілих CD4 Т-клітин та/чи порушеної активації клітин на периферії. В уражених осіб спостерігають недостатність розвитку гіперулітарного типу та гуморальної імунної відповіді на Т-залежні білкові антигени. Недостатність експресії МНС класу II виявляється вже впродовж першого року життя і має фатальні наслідки, якщо не застосовувати лікування методом трансплантації кісткового мозку.

**Порушення експресії молекули МНС I.** Аутоимунно-рецидивні дефіцити молекули МНС I характеризуються зменшеною кількістю та порушенням функції CD8 Т-клітин. У деяких випадках нездатність експресувати молекули МНС I спричинена мутаціями генів, що кодуєть ГАР-1 чи ТАР-2 субодиниці ТАР-комплексу, який для нормальних умов транспортує пептиди в ендоплазматичний ретикулум, що призводить до зменшення експресії МНС I на поверхні клітин. Пацієнти з порушеннями експресії МНС I страждають переважно від бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, але не від вірусних інфекцій, що є трохи дивним, оскільки принципова функція CD8 Т-клітин полягає у захисті проти вірусу.

**20.1.4. Імунодефіцити, асоційовані з іншими спадковими захворюваннями.** Дефіцити імунітету, пов'язані з порушеннями функцій Т- та В-клітин, можуть бути спричинені також вадами на певних захворювань неімунного походження. Ці захворювання охоплюють широкий спектр порушень різних систем і органів. Однією з таких хвороб є пов'язаний з Х-хромосомою **синдром Вісконта — Олдріча**. Хвороба характеризується ескімою, тромбоцитопенією та підвищеною чутливістю до бактеріальних інфекцій. На початкових стадіях захворювання кількість лімфоцитів зменшена, причиною дефекту полягає у нездатності продукувати антитіла у відповідь на Т-клітиннозалежні пилкозиринні антигени. Тому хворі є особливо чутливими до інфікування інкапсульованими пневмоцинами бактеріями. Рівні лімфоцитів і тромбоцитів часто знижені порівняно з нормою. Зі збільшенням віку у пацієнтів спостерігають поступове зменшення кількості лімфоцитів. Тяжкий перебіг імунodefіциту. При синдромі Вісконта — Олдріча відбувається пошкодження генів, що кодує цитозольний блок, який взаємодіє як з аdataнерною молекулою Grb2, так і з малими G-білками родини Rho, що регулюють активний цитоскелет. Ця молекула експресується виключно клітинами кісткового мозку. У хворих на синдром Вісконта Олдріча також спостерігають зменшення кількості клітинних поверхневих глікопротеїнів, включаючи багатий на залишки сілової кислоти глікопротеїн сілофрину (CD43), який у нормі експресований на поверхні лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, тромбоцитів. Ці зміни клітинної поверхні можуть порушувати процеси міграції лейкоцитів у сайти запалення.

Захворювання, асоційовані з імунodefіцитом, — це **ataxia-telangiectasia**, аутоимунно-рецидивне захворювання, що характеризується порушенням руху (атаксія) та васкулярними дефектами (телеангіектазія), нейтреною недостатністю, збільшеною частотою виникнення пухлин та імунodefіцитом. Імунологічні порушення при цьому захворюванні бувають різного ступеня тяжкості та можуть включати Т- і В-клітинні функції. Найпоширеніший дефект гуморального імунітету, які включають недостатність імунoglobulinу класу А та G2. Т-клітинні порушення, що зазвичай менш виражені, асоційовані з гіпоплазією тимуса. У хворих спостерігаються бактеріальні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, множинні аутоімунні феномени та збільшена з віком частота захворювань на рак. Ген, що відповідає за виникнення цієї хвороби, був ідентифікований на хромосомі 11, він кодує блок ATM (*ataxia telangiectasia mutated*). Встановлено, що блок ATM бере участь у виявленні пошкодження ДНК і запуску сигнальних каскадів, спрямованих на їх ліквідацію.

**Порушення механізмів природного імунітету.** Природний імунітет є первинною лінійною захисту проти інфекційних організмів. Двома важливими складовими природного імунітету є фагоцити та комплемент, що також беруть участь у ефективній фазі адаптивного імунітету. Тому природжені порушення функцій фагоцитів та системи комплементу призводять до рецидивних інфекцій різного типу та тяжкості.

**Порушення макрофагної активності фагоцитів** призводять до розвитку **хронічної гранулематозної хвороби**. Хронічна гранулематозна хвороба є рідкісним захворюванням. Дві третини випадків мають рецесивний тип успадкування, що пов'язаний з Х-хромосомою, інша третина — аутоимунно-рецидивний тип успадкування. Хвороба характеризується рецидивними внутрішньоклітинними бактеріальними та грибними інфекціями, що трапляються як у ранньому дитинстві. Оскільки інфекція не контролюється фагоцитами, вона стимулює хронічні клітинноопосередковані імунні відповіді, що призводять до Т-клітинноопосередкованій активації макрофагів і формування гранулем, які містять активовані макрофаги. Хвороба часто закінчується детально, навіть за умов антибіотичної терапії. Хвороба характеризується рецидивними інфекціями. Хронічна гранулематозна хвороба опосередкована мутаціями в компоненті оксиданси фагоцитів, мембранному протеїні — цитохромі b558, який також відомий як *флакс* (фагоцитарна оксидаса). Ця мутація призводить до порушення продукування супероксидного аніона — реактивного кисневої сполуки, що бере участь в основному механізмі метаболічного знищення бактерій. Дефектний оксидувальний реактивний кисневий посередник призводить до нездатності вбивати фагоцитовані мікроорганізми. Для лікування хронічної гранулематозної хвороби, пов'язаної з Х-хромосомою, використовують ІФН-γ.

**Порушення дегелі лейкоцитів.** Порушення адегії лейкоцитів є аутоимунним захворюванням, що характеризується рецидивними бактеріальними і грибними інфекціями та порушенням загоявання ран. У пацієнтів більшість функцій лейкоцитів, що залежать від адегії, — дефектні. Ці функції включають прикріплення лейкоцитів до ендотелію, агрегацію нейтрофілів та хемотаксис, фагоцитоз і цитотоксичність, опосередковану нейтрофілами, натуральними кілерами (НК) та Т-лімфоцитами.

Молекулярно основана ця дефект чутливості лейкоцитів до хемокінів β-ланцюга. Ці хемокіни глікопротеїни родини CD11/CD18, що включають LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18) та p50/95 (CD11c/CD18). Ці білки беруть участь в адегії лейкоцитів до інших клітин. Як правило, принципний дефект зводиться до дефекту β-ланцюга (CD 18). Ген, що кодує цей ланцюг, може утримувати мутацію і тому продукувати неправильний транскрипт, або рівень його транскрипції може бути зменшеним.

Порушення адегії лейкоцитів другого типу є іншою хворобою, що описана у дуже невеликій кількості пацієнтів. Ця хвороба спричиняється відсутністю вуглеводного ліганду нейтрофілів, сіалу-Lewis X, необхідного для зв'язування з E- та P-селектинами на активованому цитотоксичним ендотелієм. Причиною цього дефекту є мутація генів, що кодує фермент фузилтрансферазу, який включений у синтез компонентів сіалу-Lewis X.

**Порушення активності натуральних кілерів та інших лейкоцитів: синдром Чедак — Хісані.** Синдром Чедак — Хісані є рідкісним аутоимунно-рецидивним захворюванням, що характеризується рецидивною інфекцією потенційними бактеріями, частковим албінізмом шкіри навколо очей.

Перші дослідження цього синдрому виявили у нейтрофілах, моноцитах та лімфоцитах хворих великі цитоплазматичні гранули. Вважають, що хвороба походить з таких аномалій клітин, які призводять до підвищеної здатності внутрішньоклітинних гранул до злиття. Цей феномен злиття характерний для лізосом нейтрофілів і макрофагів (приводить до зниженої стійкості до інфекції), а також мезанотичних гуморальних антигенів. Нейтрофіли можуть мати зменшену кількість лізосомальних енгимів, необхідних для їх бактеріцидної активності. Ці клітини є також дефектними за хемотаксисом та фагоцитозом, що також призводить до дефекту мікробіоцидної активності. Дефекти у лізосомальних дендритних клітин і макрофагах можуть порушувати процесінг та процес презентації антигенів. Дефіцит НК-клітин, який викликає такий дефект, призводить до аномальної цитоплазматичної гранули, що запасає білки, потрібні для цитотолу клітин-мішеней. Слід зазначити, що ЦПГ-залежне вівство клітин-мішеней відбувається нормально.

**Порушення системи комплементу.** Класична система комплементу складається з дев'яти компонентів (C1 — C9) та регуляторних білків (C1-інгібітор, C4-інгібіторного білка, пропердину, факторів І і Н та ін.). На різних етапах активації комплементу відбуваються різні біологічні реакції, важливі для розвитку запальної відповіді та захисту організму від інфекції (див. розд. 2). Генетичні дефекти описані для всіх компонентів системи комплементу людини. У всіх випадках дефекти успадковуються за аутоимунно-рецесивним типом. Описано стани з нефункціональним C1q-компонентом. Дефіцит C8-компонента трапляється дуже рідко. Особливістю будови C8-компонента є нековалентне сполучення β-ланцюга з α- та γ-ланцюгами. За дефіциту C8-компонента в Європі відсутній β-ланцюг, а за подібного дефекту у негроїдів відсутні α- та β-ланцюги. В обох випадках сироватка містить нефункціональний, неповний молекули C8. Дефіцит C9-компонента з кількома частотами трапляється серед японців. Дефіцит пропердину успадковується зчеплено з Х-хромосомою.

Описано також генетичні дефекти трьох інгібіторів системи комплементу: C1-інгібітор, фактор І та Н. Дефіцит C1-інгібітора успадковується за аутоимунно-домінантним типом. Цей дефект призводить до зменшення функції інгібітора, який викликає такий дефект, призводить до зменшення рівня уражених рідичів у сироватці крові відмічають нормальний або підвищений рівень нефункціонального білка в результаті точкових мутацій у гені C1-інгібітора в ділянці екзону, що кодує активну ділянку молекули.

**Імунодефіцити, асоційовані з захворюваннями, зумовленими генетичними дефектами метаболізму.** Нині виділяють багато захворювань, що супроводжуються розвитком імунodefіциту, пов'язаних з патологією хромосом. Трисомія за 21-ю парою хромосом (**синдром Дауна**) супроводжується рецидивними інфекціями. Спостерігається поступове зменшення сироваткових рівнів IgM. Може відбуватися диспласія тимуса та порушення активності НК-клітин. С-т також аномальні порушення гіперчувствитливості сповільненого типу, недостатнє продукування антитіл і цитотоків у хворих. Відомо, що 21-ша хромосома містить ген, що кодує рецептор інтерферону. Тому лімфоцити з трисомією за 21-ю хромосомою чутливі до дії інтерферону, ніж нормальні.

Хвороби, пов'язані з порушеннями метаболізму, частіше інфекцій, аутоімунні захворювання, зловсієкі пухлини. У половині хворих виявляють імунodefіцит зі зниженням сироваткових рівнів IgM та IgG.

Існує велика група захворювань, пов'язаних з природженими порушеннями метаболізму. Деякі з них мають дефекти метаболізму, які впливають на імунну функцію. Наприклад, за дефіциту транскобаламіну 2, транспортного білка вітаміну В<sub>12</sub>, відбувається загальне порушення гемопоєзу та проліферації лімфоцитів. Спостерігається також порушення функції гранулоцитів та імунodefіцит, що переважно впливає на функцію В-лімфоцитів. У разі біотинзалежної недостатності карбоксилази може спостерігатися недостатність імунітету. Дефіцит біотину внаслідок порушення гіперчувствитливості сповільненого типу, недостатнє продукування антитіл і цитотоків у хворих. Відомо, що 21-ша хромосома містить ген, що кодує рецептор інтерферону. Тому лімфоцити з трисомією за 21-ю хромосомою чутливі до дії інтерферону, ніж нормальні.

**20.1.5. Терапевтичні підходи до лікування первинних імунodefіцитів.**

У теорії стратегією терапії природжених порушень імунітету є заміна дефектного гену в клітинних попередниках, що поповнюються. Заміна генів чиниться відділеною метою лікування більшості імунodefіцитів людини. Основною перешкодою для генної терапії нині є труднощі у виділенні та очищенні стовбурових клітин, що поновлюються, як є ідеальною мішенню для введення чи заміни гену. Другою причиною є відсутність методу для введення генів у клітини та досягнення стабільної й рівняної експресії на високому рівні. Сьогодні лікування імунodefіцитів має дві мети: зменшити та контролювати інфекції і замінити дефектні компоненти імунної системи за допомогою адитивного трансферу та/чи трансплантації. Пасивна імунізація пласм гаммаглобулінів дуже важлива для хворих на агаммаглобулінемію і вже зберегла життя багатьом пацієнтам з пов'язаною з Х-хромосомою агаммаглобулінемією. Трансплантацію кісткового мозку нині також широко використовують для лікування імунodefіцитів. Цей метод лікування використовується для лікування ТКІД з дефіцитом АДФ, синдромом Вісконта — Олдріча, синдромом «оголених» лімфоцитів та дефіциту адегії лімфоцитів. Цей метод високоєфективний, коли вилучають Т-клітини з кісткового мозку і знаходять донорів, сумісних за HLA-антигенами, щоб уникнути розвитку важкої реакції «хвороба проти хворого» після трансплантації. Терапія із заміною ферментів АДФ та ПНФ за їх дефіциту також використовувалась з використанням трансфудії еритроцитів як джерела цих ферментів. Цей підхід надає тимчасове клінічне поліпшення у деяких хворих на ТКІД. Інфекції коліновоїого з політлендіагеном бичаючого АДФ, щоб подовжити тривалість напівжиття ферменту в сироватці, у деяких випадках також були ефективні.

### 20.2. ВТОРНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ

Імунодефіцит називають вторинним, якщо він виникає внаслідок захворювання неімунної природи або дії на організм певного агента — радіації, лікарських препаратів тощо.

Імунодефіцити, спричинені вторинними захворюваннями, є недостатні і несправлені харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних захворюваннях. Виникнення вторинних імунodefіцитів часто спостерігається як наслідок розвитку аутоімунних захворювань, при тяжких бактеріальних і вірусних інфекціях.

**Імунодефіцити, зумовлені нестачею харчування.** Нестача білків та енергетична недостатність їжі часто спостерігаються у країнах, що розвиваються, й асоціюються з порушенням клітинного і гуморального імунітету організму. Основною причиною вторинних імунodefіцитів є недостатнє харчування. У розвинених країнах причиною вторинних імунodefіцитів можуть бути лікарські препарати, які використовують у протипухлинній терапії, та імуносупресанти, що їх застосовують при трансплантації органів та аутоімунних











При отриманні гамма-інтерферону було показано, що він ефективно продукується рекомбінантними клітинами (*E. coli* — 25 000 од./л, дріжджі 1 000 000 од./л). На сьогодні відомі роботи із синтезу гамма-інтерферону в клітинах мавп, однак із значно меншим виходом.

### 2.2.2.2. Вакцини.

Інфекційні хвороби були і практично залишаються головною причиною смертності. Вагомим внеском у підтримання здоров'я населення за останні 100 років було введення в практику санітарних норм та вакцинації, які значно знизили рівень смертності від інфекційних хвороб. Сучасна імунологія розвинулася завдяки успіхам Е. Дженнера і Л. Пастера у вакцинації проти віспи та курячої холери. Величезним і тривалим досягненням вивчення віспи, пролонгації її циклу життя, безсвітлового організму охорони здоров'я в 1980 р. Нині триває глобальна кампанія щодо знищення поліомієліту.

Індукування імунітету проти інфекційних агентів можна досягти кількома шляхами. Найдавніший шлях полягав в умисному введенні слабкої інфекції при введенні незмішаного патогену. Цей був принцип варіолції, за якої інюкуляція малої кількості сухого матеріалу з пугути віспи зумовлювала слабку інфекцію, що супроводжувалася довготривалим періодом стійкості до виникнення повторного захворювання. Однак не завжди при варіолції інфекція, що виникала, була слабкою: деталі випадку встановили близько 3 %, що не відповідало сучасним критеріям безпеки. Досягненням Е. Дженнера було усвідомлення того, що інфекція, яку зумовлює коров'ячий аналог віспи, вакцина (від лат. *vaccus* — корова), названа коров'ячою віспою, може сформувати захисну реакцію проти віспи у людей без ризику тяжкого перебігу захворювання. Він назвав цей процес вакцинатією, а Л. Пастер на його честь поширив цей термін на стимулювання захисту від інших інфекційних агентів. Людина не творить на природу форму захворювання при вакцинації, у неї формуються тільки короткотривала й обмежена інфекція, але антигени, які містить вакцина, стимулюють імунну відповідь, яка має перекресну реактивність з антигенами збудника натуральної віспи, і тому виникає стійкість до людської форми захворювання.

Так сформувалися основні принципи вакцин та ефективної вакцинації. Розроблення вакцин на початку ХХ ст. відбувалося двома емпіричними способами: перший — отримання атенованих мікроорганізмів зі зниженою патогенністю, що могли б стимулювати протективну імунітет; другий — отримання вакцин, що ґрунтуються на використанні вітних мікроорганізмів та попередньо очищених їх культурив, які могли бути так само ефективними, як цілий живий організм, але більш безпечними.

Нині імунізацію вважають настільки безпечною та важливою, що у більшості країн практично все дитяче населення вакцинують (щеплюють) проти вірусів кору, епідемічного паротиту та поліомієліту атенованими збудниками, так само як проти припадку (*Corynebacterium diphteriae*), дифтерії (збудник *Corynebacterium diphteriae*) та коклюшу (збудник *Bordetella pertussis*) інфекційними токсінами або анатоксинами. Нещодавно почали застосовувати вакцини проти *Haemophilus B*, одного з агентів, що спричиняє менингіт, проти вірусу гепатиту В.

Проте є ще багато хвороб, для яких немає ефективних вакцин. Крім того, навіть якщо загальною метою вакцин було б бути ефективними у розвинених країнах, технічні та економічні проблеми можуть завадити повсюдному застосуванню їх у країнах, що розвиваються, де смертність від цих хвороб утримується на високому рівні. Тому розвиток вакцин залишається важливою метою імунології, і друга половина минулого століття була присвячена пошуку більш раціонального підходу, що ґрунтується на глибшому розумінні механізмів захисту від мікроорганізмів, аналізі захисної реакції захисника на патогенний організм та розумінні регуляції імунної системи в генеруванні ефективної Т- і В-лімфоїдної відповіді.

Ефективність вакцинації залежить від природи збудника інфекції та реакції на його імунної системи людини. Антигени забезпечують найважливіший механізм захисту захисника від позаклітинних мікроорганізмів (наприклад, основна маса бактерій), тоді як для контролю внутрішньоклітинних патогенів (вірусів, деякі найпростіших) важливою є також відповідь CD8 Т-лімфоцитів. Ідеальна вакцинація забезпечує захист захисника у точці вхідних воріт інфекції, тому стимулювання миттєвого імунітету є важливим моментом вакцинації проти тієї значної кількості мікроорганізмів, які проникають крізь слизові оболонки.

Для формування ефективного захисту проти деяких мікроорганізмів на момент появи інфекції потрібна наявність антигнів, що утворилися раніше. Наприклад, клінічна маніфестація правця й дифтерії цілком зумовлює дію надвживаних сильних ескотоксинів. Існуючі антигніла проти бактеріальної ескотоксинної потреби для забезпечення захисту від цих хвороб. Ці антигніла потрібні також для захисту від деяких внутрішньоклітинних патогенів, таких як вірус поліомієліту, що інфікує чутливі клітини захисника невдовзі після потрапляння в організм і при цьому погано контролюються Т-лімфоцитами, тому потрібна їх елімінація ще до потрапляння в клітину.

Імунна відповідь на інфекційні агенти зазвичай складається із синтезу антигнів, спрямованих на велику кількість епітопів, однак тільки деякі з цих антигнів забезпечують захист. Особливі Т-клітинні епітопи розпізнавання також можуть впливати на природу відповідей. Наприклад, домінуючі епітопи, розпізнавані Т-клітинами після вакцинації респіраторним синциціальним вірусом, індукують не тільки значну запальну реакцію, а й зумовлюють нейтралізацію антигнів, спрямованих на самий патогеноз за відсутності захисної функції. Таким чином, ефективна вакцина має спричинювати генерування антигнів і Т-клітин, спрямованих на певний епітоп інфекційного агента.

Для деяких сучасних препаратів вакцин, в яких використовують лише один чи кілька епітопів, це положення особливо важливе. С це кілька думок, вакцинних умов, які має задовольняти ліва вакцина. По-перше, вона має бути безпечною. Вакцину потрібно надати великої кількості людей, порівняно невелика кількість з них може загинути або індуї захворюти на хворобу, якої вакцина мала б запобігти. Все це означає, що вакцина не повинна мати навіть низький рівень токсичності. По-друге, вакцина має бути здатною виробити захисний імунітет у значного відсотка населення, на якому її було застосовано. По-третє, оскільки неможливо охити естимульованого вакцинного весня, або розосереджену сільську популяцію, влада вакцина має стимулювати виникнення довготривалої імунної пам'яті. Це означає, що Т- і В-лімфоцити мають бути стимульовані вакцинною. По-четверте, вакцина має бути дешева, якщо її застосовуватимуть на великих популяціях. Вакцини є одним із найраціональніших з погляду їх вартості, заходи у збереженні здоров'я, проте ця перевага зникає, коли зростає собівартість їх дози.

Вакцину вважають нешкідливою, якщо вона не спричиняє в щеплюваному організмі патологічних симптомів, покращення загального стану та виділення з організму специфічного збудника, який може інфікувати нещеплених і зумовити появу в них захворювання. Нешкідливість вакцин оцінюють за такими параметрами:

живі та вітні вакцини мають бути звільнені від будь-яких біологічних контамінантів і нерозбачених технологією вірусних продуктів;

усі типи вакцинних препаратів не повинні містити токсичних речовин вірусного або клітинного походження;

живі вакцини мають бути достатньо імуногенними без проявів клінічних та інших сторонніх реакцій.

Основні тести, які використовують для оцінювання нешкідливості вакцин, такі:

застосування високих доз у вєривації вакцин для людей на тваринах;

контроль на прогеністич *in vitro* або *in vivo*;

убиті вакцини досліджують на бактеріальну контамінацію;

ідентифікація сторонніх агентів у різних системах *in vitro* та *in vivo*, аналіз нешкідливості в умовах епідеміологічного польового дослду;

для вакцин на основі полімерних імуностимуляторів крім традиційних методів контролю біологічних і хімічних параметрів потрібно вивчати питання метаболізму та виведення з організму після виконання вакцинних корисної функції.

Існує поділ на традиційні та нетрадиційні вакцини. Традиційними є такі типи вакцинних препаратів: живі, інактивовані, хімічні та кон'юговані. Усі традиційні вакцини — це, як правило, суміш антигенного матеріалу та цільових домішок: ад'юванту, консерванту, стабілізатора тощо.

**Жива вакцина** — це живі штатні збудники у певному стабілізаторі (без ад'ювантів і консервантів). Зазвичай живі вакцини оцінюють як просту механічну суміш усіх компонентів із зазначеним використанням штамів та їх кількісного вмісту. Титр антигену — умовний показник у серологічній реакції. Живі штатні можна ідентифікувати, використовуючи стандартні методи (методи чистих культур, фізико-хімічні та ін.). С специфічні ознаки, характерні тільки для штаму, що входить до складу вакцин: антигена структура, імуногенність, специфічна нешкідливість, здатність вирідніти, онкогенність, серологічна властивість та стабільність асциції. Зазначо відсотку скільком хворобам запобігє вакцина, їх можна поділити на моно- і полівалентні. Полівалентні вакцини особливо цінні, оскільки в разі використання кількох вакцин одночасно спостерігається синергетзм їхньої дії.

**Інактивовані вакцини** за своїм призначенням належать до композицій, отриманих шляхом змішування таких компонентів: штаму збудника, інактивованого хімічним чи фізичним способом; засоби, що підвищують імуногенні властивості основного компонента (консервант і ад'ювант). Для характеристики інактивованих вакцин використовують ті самі принципи, що й для живих, однак потрібно зазначити й тип консерванту (особливо коли використовують хімічну інактивацію патогену) та ад'ювант.

**Хімічні вакцини** — певна композиція антигенних матеріалів, отриманих тим чи іншим способом зі збудника та цільових домішок. Антигенний матеріал може бути отримано зі збудника певною обробкою або з культурального середовища (госени). Як правило, він є молекулярним комплексом часто невідомого складу й структури. Специфічна ідентифікація цих вакцинних препаратів забезпечується застосуванням серологічних методів. Вони дають можливість ідентифікувати окремі компоненти антигенної суміші. Для характеристики використовують також інші ознаки, наприклад: призначення антигену (для профілактики якого захворювання використовують), джерело виділення, методи виділення та очищення. У повному паспорті препаратів має бути зазначено природу виділеного антигену, ознаки, що характеризують його якість: антигенну активність, серологічну активність, імуногенність (здатність створювати гуморальний та клітинний імунітет). Протективний ефект антигену — це одна обов'язкова ознака. Крім того, для вакцин цього типу зазначають токсичність, стійкість до протоколу, термолабільність, імунохімічні або інші засоби контролю гомогенності й прогеністичності.

**Кон'юговані вакцини** — різновид хімічних вакцин. Вони різняться принципом сумісності компонентів у складі препарату. У хімічних вакцинних препаратах антигенний матеріал і ад'ювант — це проста механічна суміш компонентів, а в кон'югованих вакцинних препаратах молекула ковалентним зв'язком присидують до імуностимульовального носія. Імуностимульовальні носії — високомолекулярні полімери (бліж, поліукриди, синтетичні полімери). Кон'юговані вакцини можна включити в групу іммобілізованих біологічно активних речовин. Ознаками їх є ясний і чіткий кількісний склад, хімічний зв'язок між компонентами, призначення та корисна властивість.

Конструювання кон'югованих вакцин здійснюють на хімічній основі. Нині удосконалюють технології в напрямі стабілізації антигенів, вибору носіїв, методів ковалентного (або іншого) зв'язування носіїв.

Нетрадиційні вакцини — принципово нові вакцинні препарати, розроблені на основі передових технологій з урахуванням знань механізмів імунної відповіді. Мішенню дії таких вакцин є конкретна ланка імунної відповіді. Нині ці вакцини перебувають, як правило, на стадії дослідження. До них належать такі типи: генно-інженерні, синтетичні, антиідіотипні.

**Синтетичні вакцини** — індивідуальний макромолекулярний комплекс із встановленою структурою. Для опису цих вакцин використовують назву за хімічною номенклатурою, опис радикалів і груп та їх значення, основні корисні властивості, насамперед імуногенність.

**Антиідіотипні вакцини** є практично моноклональними антитілами, для яких характерна певна сфера застосування. На сьогодні запатентовано всього кілька препаратів таких вакцин.

**Генно-інженерні вакцини** отримують за допомогою генно-інженерного конструювання живих рекомбінантних вакцинних препаратів; генно-інженерного удосконалення традиційних вакцинних препаратів; генно-інженерного отримання конкретних поліпептидів, що мають ту чи іншу антигенну специфічність та ін. Особливим типом нових нетрадиційних вакцинних препаратів є **ДНК-вакцини**, тобто привнесена ДНК, що кодує мікробіальні антигени, в організм людини, наприклад у м'язи. Ці останні дослідження у вакцинній сталі несподівано навіть для речей, які започаткували цей метод. Історія почалася зі спроб використання не здатних до реплікації бактеріальних плазмід, що кодують білки для генної терапії; у білків, які експресуються *in vivo* з цих плазмід, було виявлено здатність до стимулювання імунної відповіді. Коли ДНК, що кодувала вірусний імунген, вводили внутрішньом'язово, це призводило до появи відповіді у вигляді антигнів і

цитотоксичних Т-клітин, що давало змогу миші уникнути наступного ураження цілим вірусом. Ця відповідь не позначається шкідливо на м'язовій тканині, вона безпечна та ефективна, оскільки використовувється тільки один мікробіаль ген (фрагмент мікробної ДНК), вона не несе ризику виникнення активної інфекції. Цю процедуру було названо «ДНК-вакцинацією». Одним із способів введення ДНК стало її внесення спеціальним «генним пістолетом», за допомогою якого мікрочасточки, покриті ДНК, вводяться через шкіру і потрапляють у м'язи, розміщені під нею. Така технологія виявилася ефективною при застосуванні на тваринах і, можливо, придатна для масової імунізації людей, але ще перебуває на стадії виробництва. Об'єднання в плазмдах (векторах) генів, які кодують захисні антигени, з генами, що кодуєть деякі цитокіни, робить ДНК-вакцинацію значно ефективнішою.

Достігнення невдовом, як працює ДНК-вакцина. Чому ДНК-плазмиди ефективно експресуються в м'язовій тканині? Чи то м'язові клітини викликають імунну відповідь, чи тканини дендритні клітини захоплюють ДНК і починають спеціальним «генним пістолетом», за допомогою якого антигенпрезентувальні клітини та розроблення методів генної інженерії для селективного залучення вакцин до шляхів процесингу антигену в середині клітини.

Перспективним засобом підвищення ефективності вакцин є спрямування їхньої дії на антигенпрезентувальні клітини. Це є важливим механізмом впливу ад'ювантів, що входять до складу вакцин. Існує три підходи. Перший полягає в запобіганні протоколу антигену на його шляху до антигенпрезентувальної клітини. Збереження структури антигену є вагомим причиною того, що багато вакцин вводять переважно ін'єкцією, а не перорально, коли вакцина перетравлюється в кишках. Другий і третій підходи — надання вакцинним селективності в організмі до антигенпрезентувальних клітин та розроблення методів генної інженерії для селективного залучення вакцин до шляхів процесингу антигену в середині клітини.

### ВИСНОВКИ.

Імунологія, як наука, що вивчає механізми функціонування імунної системи, стала науковою основою однієї з найважливіших галузей сучасної біотехнології — імунобіотехнології. Її основне завдання — отримання та широкомасштабне виробництво високоспецифічних речовин для впливу на саму імунну систему з метою лікування та профілактики інфекцій, алергії, аутоімунних і ракових захворювань, а також низки високоспецифічних речовин, насамперед для біодіагностики різних сполук. Методи біотехнології є становлять основу сучасної генної інженерії. На сьогодні отримані й використовуються сучасні діагностичні препарати на основі синтетичних та рекомбінантних антигенів, ДНК-кондітів тощо. Ібіоридна технологія отримання моноклональних антигнів відкриває перспективи для створення високоспецифічних діагностичних засобів, профілактичних і терапевтичних препаратів, наприклад гуманізованих антігнів та ін. Інтерферони, отримані з культур клітин та з використанням генно-інженерних маніпуляцій, використовують для лікування не лише вірусних хвороб, а й численних ракових захворювань. Створені нові біотехнологічні препарати для підсилення імунної відповіді, насамперед вакцин, відкривають перспективи ефективної профілактики багатьох інфекційних хвороб.

### Контрольні запитання.

1. Дайте визначення біотехнології.
2. Назвіть сучасні діагностичні препарати.
3. Які біотехнологічні продукти використовують для впливу на імунну систему?
4. Які біотехнологічні препарати використовують для підсилення імунної відповіді?
5. Як і типи вакцинних препаратів?
6. Які тести використовують для оцінювання нешкідливості вакцин?

### ДОДАТКИ.

#### Додаток 1. HLA-Специфічність

Алель	Специфічність	DPB1*1701	—	DPB1*4801	—
		DPB1*1801	—	DPB1*4901	—
DPB1*0101	—	DPB1*1901	—	DPB1*5001	—
DPB1*0102	—	DPB1*20011c	—	DPB1*5101	—
DPB1*0103	—	DPB1*20012	—	DPB1*5201	—
DPB1*0201	—	DPB1*2101	—	DPB1*5301	—
DPB1*0202	—	DPB1*2201	—	DPB1*5401	—
DPB1*02022	—	DPB1*2301	—	DPB1*5501	—
DPB1*0301	—	DPB1*2401	—	DRB1*0101	—
DPB1*0401	—	DPB1*2501	—		
DPB1*0301	—	DPB1*26011c	—	Алель	Специфічність
DPB1*01011c	DPw1	DPB1*26012	—	DQA1*0101	—
DPB1*01012	DPw1	DPB1*2701	—	DQA1*0102	—
DPB1*0201d	DPw2	DPB1*2801	—	DQA1*0103	—
DPB1*02011	DPw2	DPB1*2901	—	DQA1*0104	—
DPB1*02012	DPw2	DPB1*3001	—	DQA1*0201	—
DPB1*0202	DPw2	DPB1*3101	—	DQA1*0301	—
DPB1*0301	DPw3	DPB1*3201	—	DQA1*0302	—
DPB1*0401	DPw4	DPB1*3301	—	DQA1*0303	—
DPB1*0402	DPw4	DPB1*3401	—	DQA1*0401	—
DPB1*0501	DPw5	DPB1*3501	—	DQA1*0501	—
DPB1*0601	DPw6	DPB1*3601	—	DQA1*05011	—
DPB1*0801	—	DPB1*3701	—	DQA1*05012	—
DPB1*0901	—	DPB1*3801	—	DQA1*05013	—
DPB1*1001	—	DPB1*3901	—	DQA1*0502	—
DPB1*1101c	—	DPB1*4001	—	DQA1*0601	—
DPB1*1012	—	DPB1*4101	—	DQB1*0301	DQ5(1)
DPB1*1301	—	DPB1*4401	—	DQB1*0502	DQ5(1)
DPB1*1401	—	DPB1*4501	—	DQB1*05031	DQ5(1)
DPB1*1501	—	DPB1*4601	—	DQB1*05032	DQ5(1)
DPB1*1601	—	DPB1*1701	—		

Продовження дод. 1

DQB1*0504	—	DRB1*1503	DR15(2)	DRB1*1111	—
DQB1*06011c	DQ6(1)	DRB1*1504	DR15(2)	DRB1*1112	—
DQB1*06012	DQ6(1)	DRB1*1601	DR16(2)	DRB1*1113	—
DQB1*0602	DQ6(1)	DRB1*1602	DR16(2)	DRB1*1201	DR12(5)
DQB1*0603	DQ6(1)	DRB1*1603	—	DRB1*1202	DR12(5)
DQB1*0604	DQ6(1)	DRB1*1604	DR16(2)	DRB1*1203	DR12(5)
DQB1*06051c	DQ6(1)	DRB1*1605	—	DRB1*1301	DR12(6)
DQB1*06052	DQB(1)	DRB1*1606	DR2	DRB1*1302	DR13(6)
DQB1*0606	—	DRB1*03011c	DR17(3)	DRB1*1303	DR13(6)
DQB1*0607	—	DRB1*03012	DR17(3)	DRB1*1304	DR13(6)
DQB1*0608	—	DRB1*0302	DR18(3)	DRB1*1305	DR13(6)
DQB1*0609	—	DRB1*0303	DR18(3)	DRB1*1306	DR13(6)
DQB1*0201	DQ2	DRB1*0304	DR3	DRB1*1307	—
DQB1*0202	DQ2	DRB1*0401	DR4	DRB1*1308	DR13(6)
DQB1*0301	DQ7(3)	DRB1*0402	DR4	DRB1*1309	—
DQB1*0302	DQB(3)	DRB1*0403	DR4	DRB1*1310	DR13(6)
DQB1*03031	DQ9(3)	DRB1*0404	DR4	DRB1*1311	DR13(6)
DQB1*03032	DQ9(3)	DRB1*0405	DR4	DRB1*1312	—
DQB1*0304	DQ7(3)	DRB1*0406	DR4	DRB1*1313	—
DQB1*0305	—	DRB1*0407	DR4	DRB1*1401	DR14(6)
DQB1*0401	DQ4	DRB1*0408	DR4	DRB1*1402	DR14(6)
DQB1*0402	DQ4	DRB1*0409	DR4	DRB1*1403	DR14(6)
		DRB1*0410	DR4	DRB1*1404	DR14(4)
Алель	Специфічність	DRB1*0411	DR4	DRB1*1405	DR14(6)
		DRB1*0412	DR4	DRB1*1406	DR14(6)
DMA*0101	—	DRB1*0413	DR4	DRB1*1407	DR14(6)
DMA*0102	—	DRB1*0414	DR4	DRB1*1408	DR14(6)
DMA*0103	—	DRB1*0415	DR4	DRB1*1409	DR14(6)
DMA*0104	—	DRB1*0416	DR4	DRB1*1410	—
DMB*0101	—	DRB1*0417	DR4	DRB1*1411	—
DMB*0102	—	DRB1*0418	DR4	DRB1*1412	—
DMB*0103	—	DRB1*0419	DR4	DRB1*1413	—
DMB*0104	—	DRB1*11011	DR1(15)	DRB1*1414	—
		DRB1*11012	DR1(15)	DRB1*1415	—
Алель	Специфічність	DRB1*1102	DR1(15)	DRB1*1416	—
		DRB1*1103	DR1(15)	DRB1*1417	—
DRA*0101	—	DRB1*11041	DR1(15)	DRB1*0701	DR7
DRA*0102	—	DRB1*11042	DR1(15)	DRB1*0801	DR8
DRB1*0101	DR1	DRB1*1105	DR1(15)	DRB1*08021	DR8
DRB1*0102	DR1	DRB1*1106	DR1(15)	DRB1*08022	DR8
DRB1*0103	DR103	DRB1*1107	—	DRB1*08031	DR8
DRB1*0104	DR1	DRB1*1108	DR1(15)	DRB1*08032	DR8
DRB1*1501	DR15(2)	DRB1*11082	DR1(15)	DRB1*08041c	DR8
DRB1*15021c	DR15(2)	DRB1*1109	DR1(15)	DRB1*08042	DR8
DRB1*15022	DR15(2)	DRB1*1110	—	DRB1*0805	DR8



Продовження дод. 1

DRB1*0806	DR8	B*1505	B62(15)	B*40012	B60(40)
DRB1*0807	DR8	B*1506	B62(15)	B*4002	B61(40)
DRB1*0808	DR8	B*1507	B62(15)	B*4003	B40
DRB1*0809	DR8	B*1508	B62(15)	B*4004	B40
DRB1*0810	DR8	B*1509	B70	B*4005	B4005
DRB1*0811	DR8	B*1510	B7(70)	B*4006	B61(40)
DRB1*09011	DR9	B*1511	B15	B*4101	B41
DRB1*09012	DR9	B*1512	B76(15)	B*4201	B42
DRB1*1001	DR10	B*1513	B77(15)	B*4402	644(12)
DRB3*0101	DR52	B*1514	B76(15)	B*4403	644(12)
DRB3*0201	DR52	B*1515	B62(15)	B*4404	644(12)
DRB3*0202	DR52	B*1516	B63(15)	B*4501	B45(12)
DRB3*0301	DR52	B*1517	B63(15)	B*4601	B46
DRB4*0101	DR53	B*1518	—	B*4701	B47
DRB4*01011C	DR53	B*1519	B76(15)	B*4801	B48
DRB4*01012N	DR53	B*1520	B62(15)	B*4802	B48
DRB4*0102	DR53	B*1801	B18	B*4901	B49(21)
DRB4*0103	DR53	B*1802	B18	B*5001	B50(21)
DRB5*0101	DR51	B*2701	B27	B*5101	B51(5)
DRB5*0102	DR51	B*2702	B27	B*5102	B51(5)
DRB5*0201	DR51	B*2703	B27	B*5103	B51(5)
DRB5*0202	DR51	B*2704	B27	B*5104	B51(5)
DRB5*0203	DR51	B*27051e	B27	B*5105	B51(5)
DRB6*0101	—	B*27052	B27	B*52011d	B52(5)
DRB6*0201	—	B*2706	B27	B*52012	B52(5)
DRB6*0202	—	B*2707	B27	B*5301	B53
DRB7*01011	—	B*2708	—	B*5401	B54(22)
DRB7*01012	—	B*3501	B35	B*5501	B55(22)
Алель	Специфічність	B*3502	B35	B*5502	B55(22)
		B*3503	B35	B*5601	B56(22)
B*0701	B7	B*3504	B35	B*5602	B56(22)
		B*3505	B35	B*5701	B57(17)
B*0702	B7	B*3506	B35	B*5702	B57(17)
B*0703	B703	B*3507	B35	B*5801	B58(17)
B*0704	B7	B*3508	B35	B*5901	B59
B*0802	B8	B*3701	B37	B*6701	B67
B*0802	B8	B*3801	638(16)	B*7301	B73
B*1301	B13	B*3802	B38(16)	B*7801	B7801
B*1302	B13	B*39011c	B3901	Алель	Специфічність
B*1401	B64(14)	B*39013	B3901		
B*1402	B65(14)	B*39021c	B3902	Cw*0101	Cw1
B*1501	B62(15)	B*39022	B3902	Cw*0102	Cw1
B*1502	B75(15)	B*3903	B39(16)	Cw*0201	Cw2
B*1503	B72(70)	B*3904	B39(16)	Cw*02021	Cw2
B*1504	B62(15)	B*40011C	B60(40)		

Продовження дод. 1

Cw*02022	Cw2	G*01011	—	A*2604	A26(10)
Cw*0301	Cw3	G*01012	—	A*2901	A29(19)
Cw*0302	Cw3	G*0102	—	A*2902	A29(19)
Cw*0303	Cw3	G*0103	—	A*3001	A30(19)
Cw*0304	Cw3	Алель	Специфічність	A*3002	A30(19)
Cw*0401	Cw4			A*3003	A30(19)
Cw*0402	Cw4	A*0101	A1	A*31011	A31(19)
Cw*0501	Cw5	A*0102	A1	A*31012	A31(19)
Cw*0601	Cw6	A*0201	A2	A*3201	A32(19)
Cw*0602	Cw6	A*0201	A2	A*3301	A33(19)
Cw*0701	Cw7	A*0202	A2	A*3302	A33(19)
Cw*0702	Cw7	A*0203	A203	A*3401	A34(10)
Cw*0703	Cw7	A*0204	A2	A*3402	A34(10)
Cw*0801	Cw8	A*0205	A2	A*3601	A36
Cw*0802	Cw8	A*0206	A2	A*4301	A43
Cw*0803	Cw8	A*0207	A2	A*6601	A66(10)
Cw*1201	—	A*0208	A2	A*6602	A66(10)
Cw*12021c	—	A*0209	A2	A*68011c	A68(28)
Cw*12022	—	A*0210	A210	A*68012	A68(28)
Cw*1203	—	A*0211	A2	A*6802	A68(28)
Cw*1301	—	A*0212	A2	A*6901	A69(28)
Cw*1401	—	A*0213	A2	A*7401	A74(19)
Cw*1402	—	A*0301	A3	A*8001	—
Cw*1501	—	A*0302	A3	Алель	Специфічність
Cw*1502	—	A*1101	A11		
Cw*1503	—	A*1102	A11		
Cw*1504	—	A*2301	A23(9)	TAR1*0101	—
Cw*1601	—	A*2401	A24(9)	TAR1*02011	—
Cw*1602	—	A*2402	A24(9)	TAR1*02012	—
Cw*1701	—	A*2403	A2403	TAR1*0301	—
E*0101	—	A*2501	A25(10)	TAR1*0401	—
E*0102	—	A*2601	A26(10)	TAR2*0101	—
E*0103	—	A*2602	A26(10)	TAR2*0102	—
E*0104	—	A*2603	A26(10)	TAR2*0201	—

Додаток 2. Номенклатура CD-антигенів

CD-Антиген	Клітина експресії	Молекулярна маса, кД	Функції (взаємодія з суперанти)	Інша назва
CD1a, b, c, d, e	Кортикальні тимоцити, клітини Лангерганса, дендритні клітини, В-лімфоцити (CD1c), епітеліальні клітини (CD1d)	43–49	Молекули класу MHC I. Утворюють комплекс з β2-мікрोगлобуліном. Беруть участь у презентації ліпидних антигенів (Ig)	—
CD2	Т-лімфоцити периферичної крові, тимоцити, природні клітини	45–58	Адаптивна молекула, взаємодіє з CD58, активує Т-клітини (Ig)	T11, LFA-2
CD3	Активовані Т-лімфоцити	γ: 25–28 δ: 20 ε: 20	Асоційовані з Т-клітинним рецептором, необхідні для трансдукції активуючого сигналу (Ig)	T3
CD4	Т-Хелпери, моноцити, макрофаги	55	Коретатор молекули MHC II. Рецептор для IL-2 та IL-3, gp120 (Ig)	14, L2/4
CD5	Тимоцити, Т-лімфоцити, В-лімфоцити	67	Костимулятор Т-клітин. Взаємодіє з CD72. Активує продукування IL-2 та експресії IL-2R (SC)	T1, L2/1
CD6	Тимоцити, Т-лімфоцити, В-клітини хронічної лейкемії, лейкози	100–130	Адаптивна. Активує Т-клітин (SC)	T12
CD7	Синдром медуллярного гемопетозу клітини, тимоцити, Т-лімфоцити, природні клітини, гостра лейкоцитозна лейкемія	40	Передає сигнал, коствулятор на молекулу, індуктор секреції цитокінів (Ig)	—
CD8	Т-Цитотоксичні клітини, тимоцити, природні клітини	α: 32–34 β: 32–34	Коретатор молекули MHC I, маркер клітини (Ig)	T8, L2/3
CD9	Пре-В-лімфоцити, еозинофіли, базофіли, тромбоцити, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини, периферичні нерви, серцевий м'яз	24	Відіграє роль у клітинній міграції, активації та апроприї тромбоцитів (TM-4)	—
CD10	Попередники В-Т-лімфоцитів, гостра В-лімфоцитна лейкемія, В-лімфоцити центрального зв'язування, нейтрофіли, епітеліальні клітини	100	Заг-Металопроtease, регулює ріст і проліферацію В-клітин	Нейтраліза цитотоксичні дан, CALLA

Продовження дод. 2

CD-Антиген	Клітина експресії	Молекулярна маса, кД	Функції (взаємодія з суперанти)	Інша назва
CD11a	Лейкоцити	180	Адаптивна. L-Субодиниця інтергону LFA-1, зв'язується з CD54, CD102, CD58	LFA-1
CD11b	Моноцити, гранулоцити, природні клітини, активовані В-лімфоцити, цитотоксичні лімфоцити	170	Адаптивна. M-Субодиниця інтергону CR3, зв'язується з CD34, комплексом мономеру ICB	Mac-1
CD11c	Моноцити, гранулоцити, природні клітини, дендритні клітини, активовані Т-В-лімфоцити	150	Адаптивна. X-Субодиниця інтергону CR4, зв'язується з фібронектином	CR4, p150,85
CD11d	Лейкоцити	125	Адаптивна. D-Субодиниця інтергону, зв'язується з CD50	—
CDw12	Моноцити, гранулоцити, природні клітини	90–120	Ліпка нечаш	—
CD13	Моноцити, гранулоцити, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини, стромальні клітини кісткової мозку, остеоцити, мієлоїдна лейкемія	150–170	Заг-Металопроtease	Антигені-дан N
CD14	Моноцити, мієлоцити, нейтрофіли, мієлоїдна лейкемія	53–55	Рецептор для ліпидотрансферази	Lewis X
CD15	Нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити, попередники мієлоїдних клітин, мієлоїдна лейкемія, епітеліальні клітини, клітини Лангерганса	—	Складовий елемент анігону для CD62E. Регулює реакцію пентактивної гліколізи	Sialyl-Lewis X
CD15a	Лейкоцити, ендотеліальні клітини	—	Ліпка для CD62E, P	—
CD16	Нейтрофіли, природні клітини, Т-лімфоцити	50–80	Рецептор IgG (FcγR). Опосередковує антитілозалежну клітинну цитотоксичність (Ig)	Gr1/III
CDw17	Нейтрофіли, моноцити	—	Ліпидотрансфераза	—
CD18	Лейкоцити	95	Рецептор ліпидотрансферази біт-рані. Адаптивна молекула, взаємодіє з CD11a, b, c, d	—

Продовження дод. 2

CD-Антиген	Клітина експресії	Молекулярна маса, кД	Функції (взаємодія з суперанти)	Інша назва
CD31	Тромбоцити, гранулоцити, ендотеліальні клітини, Т-лімфоцити	130–140	Адаптивна лейкоцити, та міграція у судні. Гемоглобінна клітина (Ig)	PECAM-1
CD32	Нейтрофіли, моноцити, В-лімфоцити, тромбоцити	40	Fc-Рецептор для агрегованого імуноглобуліну та імуних комплексів (Ig)	—
CD33	Попередники мієлоїдних клітин, гостра мієлоїдна лейкемія, моноцити, гранулоцити	67	Заг-мієлоїдні клітини, молекула клітинної адгезії (CAM)	—
CD34	Гемогенетичні попередники, ендотеліальні клітини, медуллярна лейкоцитозна лейкемія	116	Ліпка для CD62L (L-селектин). Рецептор мієлоїдних клітин (Ig)	—
CD35	Еритроцити, В-лімфоцити, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли, дендритні клітини фолікула	250	Рецептор комплексів, зв'язує CD35-1 СД, зумовлює фагоцитоз (CCP)	CR1
CD36	Тромбоцити, моноцити, еритроцити, ендотеліальні клітини (астроцити)	86	Молекула адгезії, бере участь у фагоцитозі апоптотичних клітин	GPVI, GPIIB
CD37	Зрілі Т-В-лімфоцити, нейтрофіли, моноцити	40–52	Модулює активацію В-клітин (TM-4)	—
CD38	Тимоцити, природні клітини, моноцити, мієлоїдна лейкемія, гострі лімфо- і мієлоїдні лейкоцити, ракові В-лімфоцити, плазматичні клітини	45	ADP-рибозилотрансфераза. Адаптивна, активація і проліферація	T10
CD39	Активовані Т-В-лімфоцити, дендритні клітини фолікула, ендотеліальні клітини, клітини Лангерганса, активовані природні клітини	80	Захист клітин від лінійної дії пошкодженої АТФ	GP1b
CD40	В-лімфоцити, ретикулярні клітини, дендритні клітини, епітеліальні клітини, моноцити, ендотеліальні клітини, карциноми	48	Рецептор для коствуляції В-лімфоцитів, взаємодіє з CD40L (CD154), (NG2F), регулює переключення типу Ig на іншій (агони)	—
CD41	Тромбоцити, мегакаріоти	125 22	αIIb-Ліпидотрансфераза, формує комплекс з CD61, зв'язує фібронектин, фібронектин, тромбоцитозин	—



CD129	T-, B-лімфоцити, моноцити, нейтрофіли	—	Рейтор для IL-9 (CCR)	IL-9R
CD130	Активовані B-лімфоцити, багато типів клітин еритроцитів в стадії активації	130–140	Загальна субодиниця рецепторів для IL-6 та IL-11 (gp) (CCR) (TSHR)	IL-6Rb, OSMR
CD131	Вільна частинка лімфоцитів, тромбоцитів, моноцитів, еритроцитів B-лімфоцитів	120–140	Загальна субодиниця рецепторів для IL-3, IL-5 та GM-CSF (CCR)	IL-3R, IL-5R, GM-CSFR
CD132	T-, B-лімфоцити, природні клітини, моноцити, макрофаги, нейтрофіли	64	Загальна субодиниця рецепторів для IL-3, -4, -7, -9, -13 (CCR)	—
CD133	Попередня клітинна ендотеліальна, CD34-співрозради клітини, гемоцитичні клітини, еритроцити	120	Данак неясно	—
CD134	Активовані B-лімфоцити	48–50	Мембрана адгезії (NGFR), активуючий	OX 40
CD135	Співрозради поліцитів клітини, співрозради нейтрофілів B-лімфоцитів і моноцитів	130	Рейтор термочувливості типу 2, рецептор фактора росту	FLK 2, STK-1
CD136	Еритроцити	180	Протейний рецептор, що стимулює макрофаги. Хематоксин, фактор (NGFR)	MSP-R, RON
CD137	T-, B-лімфоцити, моноцити, макрофаги	85	Костимулятор (активатор) (NGFR)	HLA 4-1BB
CD138	Підклас клітин, пре-B-лімфоцитів, еритроцитів клітини, моноцити	65–70	Протейогліколітичний сульфат; зв'язується з колагеном I типу	—
CD139	B-лімфоцити, дендритні клітини фолікулярні, моноцити, гранулоцити, еритроцити	209–228	Данак неясно	—
CD140a	Еритроцити, моноцити, фібробласти, гладком'язові клітини, моноцити, нейтрофіли	115	Рейтор для тромбозитного фактора росту (CCR)	—
CD141	Еритроцити, моноцити, фібробласти, гладком'язові клітини, моноцити, нейтрофіли, тромбоцити, мегакариоти, дендрити	75	Лектин C-типу Тромбозитин. Антикоагулянт, зв'язує тромбін (CL)	—
CD142	Еритроцити, моноцити, кератиноцити, епітеліальні клітини	45–47	Тканевий фактор, тромбозитин (CCR). Фактор коагуляції, ініціатор каскаду згортання	—
CD143	Більша частина клітин, активних макрофагів, фібробластів, субодиниць B-лімфоцитів	170–180	Фермент, що ковалентно зв'язується з брадикином, метаболіт ангіотензину та брадикину	ACE
CD144	Еритроцити, моноцити	135	VE-Кадгерин, адгезив, міграційна клітина, промисловий каналів	—
CD145	Еритроцити, моноцити, базальні нейтрофіли, стромальні клітини	25, 90, 110	Данак неясно	—

Продовження дод. 2

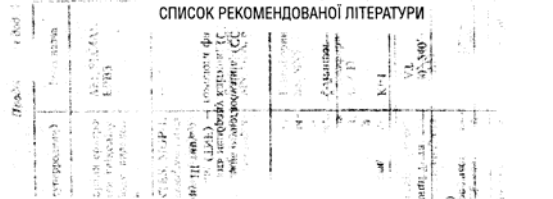
CD-Антиген	Клітинна експресія	Молекулярна маса, кД	Функції (наскільки це суперечить)	Інша назва
CD146	Еритроцити, моноцити, фібробласти, гладком'язові клітини, частини T-лімфоцитів	188, 130	Адгезія (Ig)	MCAM, MUC18, 5-ебін
CD147	Еритроцити, моноцити, фібробласти, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити	55–60	Нейролігін, балетин, Адгезія (Ig)	gp 42, M6, OX-47
CD148	Гранулоцити, моноцити, T-лімфоцити, дендритні клітини, тромбоцити, фібробласти, нервові клітини, клітини Купфера	240–260	Контактна ініціювання росту клітин. Рейтор термочувливості III типу	HPTRP
CD149	Лімфоцити, моноцити	120	Данак неясно	MEM4, MEM133
CD150	Тимотики, T-, B-лімфоцити, дендритні клітини, еритроцити	65–85	Передача сигналу (Ig), коствітор термочувливості на B-лімфоцитів і дендритних клітинах	SLAM
CD151	Тромбоцити, еритроцити, епітеліальні клітини, макрофаги, нервові ганглії	32	Костимулятор з B-інтерфероном (CD4)	PETA-3, SFA-1
CD152	Активовані T- і B-лімфоцити	46–50	Зв'язується з CD80 і CD86, ініціює регуляцію активації T-клітин (Ig)	CTLA-4
CD153	Нейтрофіли, активовані T- і B-лімфоцити та макрофаги	70–75	Ліганд CD30, коствітор ініціює профіліювання T-лімфоцитів та нейтрофілів (TNF)	CD30L
CD154	Активовані T-лімфоцити	28, 30, 33	Ліганд CD40, ініціює B-клітинну проліферацію та активацію (TNF)	CD40L, TRAP, T-BAM, gp 39
CD155	Моноцити, макрофаги, тимотики, нейрони	80–90	Рейтор вірусу поліомієліту	TACE, gNVP
CD156	Моноцити, макрофаги, гранулоцити, дендритні клітини фолікулярні, еритроцити	42–45	АДФ-рибозилотрансфераза	IST-1
CD156a	Субодиниця природних клітин і T-лімфоцитів	30–58	Зв'язується з молекулами MHC класу I, ініціює цитотоксичність природних клітин (Ig)	p50.1, p58.1
CD156b	Те саме	30–58	Зв'язується з молекулами HLA-Сw2, ініціює цитотоксичність природних клітин (Ig)	p50.2, p58.2
CD156c	Частини природних клітин	—	Активна цитотоксичність природних клітин	—

Продовження дод. 2

CD159a	Частини НК-клітин та CD8-T-клітин	—	Регулює антигенпредставлення реакції T-клітин	NG2A
CD160	НК-клітини, T-лімфоцити, імуноцити, дендритні клітини	27	Передача сигналу коствіторів, регуляція активації НК-клітин та CD8-T-лімфоцитів	BV55
CD161	Природні клітини, T-лімфоцити, тимотики	44	Має антигенні властивості, ініціює проліферацію тимотики	NKRP1
CD162	Моноцити, гранулоцити, T-лімфоцити, субодиниця B-лімфоцитів	160–250	Слабоузнавчий адгезивний рецептор до еритроцитів	PSGL-1
CD162b	НК-клітини, пухлини HNS	110–140	Ініціює проліферацію НК-клітин	—
CD163	Дендритні клітини, макрофаги	110	Ініціює диференцію та активацію моноцитів, макрофагів	M30
CD164	Моноцити, еритроцити, клітини стромальні, клітини еритроцитів	160	Адгезивна молекула клітин та гемоцитичних клітин, коствітор	MUC-24
CD165	Тимотики, еритроцити, клітини стромальні, тромбоцити, природні клітини, нейрони, дендритні клітини, частини лімфоцитів	37	Адгезивна молекула до еритроцитів тимотики	Gp32, AD2
CD166	Активовані T-, B-лімфоцити, активні моноцити, нейрони, еритроцити, клітини фолікулярні	100–105	Адгезивна молекула активних лімфоцитів, ліганд CD4 (Ig). Активна T-клітинна та макрофагальна клітина	ALCAM, B2M, CD44, CD45, CD48, CD54, CD58, CD59, CD60, CD61, CD62, CD63, CD64, CD65, CD66, CD67, CD68, CD69, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD75, CD76, CD77, CD78, CD79, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD92, CD93, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD121, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD128, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140, CD141, CD142, CD143, CD144, CD145, CD146, CD147, CD148, CD149, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD157, CD158, CD159, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172, CD173, CD174, CD175, CD176, CD177, CD178, CD179, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CD198, CD199, CD200, CD201, CD202, CD203, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CD211, CD212, CD213, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218, CD219, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CD293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD341, CD342, CD343, CD344, CD345, CD346, CD347, CD348, CD349, CD350, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD356, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, CD371, CD372, CD373, CD374, CD375, CD376, CD377, CD378, CD379, CD380, CD381, CD382, CD383, CD384, CD385, CD386, CD387, CD388, CD389, CD390, CD391, CD392, CD393, CD394, CD395, CD396, CD397, CD398, CD399, CD400, CD401, CD402, CD403, CD404, CD405, CD406, CD407, CD408, CD409, CD410, CD411, CD412, CD413, CD414, CD415, CD416, CD417, CD418, CD419, CD420, CD421, CD422, CD423, CD424, CD425, CD426, CD427, CD428, CD429, CD430, CD431, CD432, CD433, CD434, CD435, CD436, CD437, CD438, CD439, CD440, CD441, CD442, CD443, CD444, CD445, CD446, CD447, CD448, CD449, CD450, CD451, CD452, CD453, CD454, CD455, CD456, CD457, CD458, CD459, CD460, CD461, CD462, CD463, CD464, CD465, CD466, CD467, CD468, CD469, CD470, CD471, CD472, CD473, CD474, CD475, CD476, CD477, CD478, CD479, CD480, CD481, CD482, CD483, CD484, CD485, CD486, CD487, CD488, CD489, CD490, CD491, CD492, CD493, CD494, CD495, CD496, CD497, CD498, CD499, CD500, CD501, CD502, CD503, CD504, CD505, CD506, CD507, CD508, CD509, CD510, CD511, CD512, CD513, CD514, CD515, CD516, CD517, CD518, CD519, CD520, CD521, CD522, CD523, CD524, CD525, CD526, CD527, CD528, CD529, CD530, CD531, CD532, CD533, CD534, CD535, CD536, CD537, CD538, CD539, CD540, CD541, CD542, CD543, CD544, CD545, CD546, CD547, CD548, CD549, CD550, CD551, CD552, CD553, CD554, CD555, CD556, CD557, CD558, CD559, CD560, CD561, CD562, CD563, CD564, CD565, CD566, CD567, CD568, CD569, CD570, CD571, CD572, CD573, CD574, CD575, CD576, CD577, CD578, CD579, CD580, CD581, CD582, CD583, CD584, CD585, CD586, CD587, CD588, CD589, CD590, CD591, CD592, CD593, CD594, CD595, CD596, CD597, CD598, CD599, CD600, CD601, CD602, CD603, CD604, CD605, CD606, CD607, CD608, CD609, CD610, CD611, CD612, CD613, CD614, CD615, CD616, CD617, CD618, CD619, CD620, CD621, CD622, CD623, CD624, CD625, CD626, CD627, CD628, CD629, CD630, CD631, CD632, CD633, CD634, CD635, CD636, CD637, CD638, CD639, CD640, CD641, CD642, CD643, CD644, CD645, CD646, CD647, CD648, CD649, CD650, CD651, CD652, CD653, CD654, CD655, CD656, CD657, CD658, CD659, CD660, CD661, CD662, CD663, CD664, CD665, CD666, CD667, CD668, CD669, CD670, CD671, CD672, CD673, CD674, CD675, CD676, CD677, CD678, CD679, CD680, CD681, CD682, CD683, CD684, CD685, CD686, CD687, CD688, CD689, CD690, CD691, CD692, CD693, CD694, CD695, CD696, CD697, CD698, CD699, CD700, CD701, CD702, CD703, CD704, CD705, CD706, CD707, CD708, CD709, CD710, CD711, CD712, CD713, CD714, CD715, CD716, CD717, CD718, CD719, CD720, CD721, CD722, CD723, CD724, CD725, CD726, CD727, CD728, CD729, CD730, CD731, CD732, CD733, CD734, CD735, CD736, CD737, CD738, CD739, CD740, CD741, CD742, CD743, CD744, CD745, CD746, CD747, CD748, CD749, CD750, CD751, CD752, CD753, CD754, CD755, CD756, CD757, CD758, CD759, CD760, CD761, CD762, CD763, CD764, CD765, CD766, CD767, CD768, CD769, CD770, CD771, CD772, CD773, CD774, CD775, CD776, CD777, CD778, CD779, CD780, CD781, CD782, CD783, CD784, CD785, CD786, CD787, CD788, CD789, CD790, CD791, CD792, CD793, CD794, CD795, CD796, CD797, CD798, CD799, CD800, CD801, CD802, CD803, CD804, CD805, CD806, CD807, CD808, CD809, CD810, CD811, CD812, CD813, CD814, CD815, CD816, CD817, CD818, CD819, CD820, CD821, CD822, CD823, CD824, CD825, CD826, CD827, CD828, CD829, CD830, CD831, CD832, CD833, CD834, CD835, CD836, CD837, CD838, CD839, CD840, CD841, CD842, CD843, CD844, CD845, CD846, CD847, CD848, CD849, CD850, CD851, CD852, CD853, CD854, CD855, CD856, CD857, CD858, CD859, CD860, CD861, CD862, CD863, CD864, CD865, CD866, CD867, CD868, CD869, CD870, CD871, CD872, CD873, CD874, CD875, CD876, CD877, CD878, CD879, CD880, CD881, CD882, CD883, CD884, CD885, CD886, CD887, CD888, CD889, CD890, CD891, CD892, CD893, CD894, CD895, CD896, CD897, CD898, CD899, CD900, CD901, CD902, CD903, CD904, CD905, CD906, CD907, CD908, CD909, CD910, CD911, CD912, CD913, CD914, CD915, CD916, CD917, CD918, CD919, CD920, CD921, CD922, CD923, CD924, CD925, CD926, CD927, CD928, CD929, CD930, CD931, CD932, CD933, CD934, CD935, CD936, CD937, CD938, CD939, CD940, CD941, CD942, CD943, CD944, CD945, CD946, CD947, CD948, CD949, CD950, CD951, CD952, CD953, CD954, CD955, CD956, CD957, CD958, CD959, CD960, CD961, CD962, CD963, CD964, CD965, CD966, CD967, CD968, CD969, CD970, CD971, CD972, CD973, CD974, CD975, CD976, CD977, CD978, CD979, CD980, CD981, CD982, CD983, CD984, CD985, CD986, CD987, CD988, CD989, CD990, CD991, CD992, CD993, CD994, CD995, CD996, CD997, CD998, CD999, CD1000, CD1001, CD1002, CD1003, CD1004, CD1005, CD1006, CD1007, CD1008, CD1009, CD1010, CD1011, CD1012, CD1013, CD1014, CD1015, CD1016, CD1017, CD1018, CD1019, CD1020, CD1021, CD1022, CD1023, CD1024, CD1025, CD1026, CD1027, CD1028, CD1029, CD1030, CD1031, CD1032, CD1033, CD1034, CD1035, CD1036, CD1037, CD1038, CD1039, CD1040, CD1041, CD1042, CD1043, CD1044, CD1045, CD1046, CD1047, CD1048, CD1049, CD1050, CD1051, CD1052, CD1053, CD1054, CD1055, CD1056, CD1057, CD1058, CD1059, CD1060, CD1061, CD1062, CD1063, CD1064, CD1065, CD1066, CD1067, CD1068, CD1069, CD1070, CD1071, CD1072, CD1073, CD1074, CD1075, CD1076, CD1077, CD1078, CD1079, CD1080, CD1081, CD1082, CD1083, CD1084, CD1085, CD1086, CD1087, CD1088, CD1089, CD1090, CD1091, CD1092, CD1093, CD1094, CD1095, CD1096, CD1097, CD1098, CD1099, CD1100, CD1101, CD1102, CD1103, CD1104, CD1105, CD1106, CD1107, CD1108, CD1109, CD1110, CD1111, CD1112, CD1113, CD1114, CD1115, CD1116, CD1117, CD1118, CD1119, CD1120, CD1121, CD1122, CD1123, CD1124, CD1125, CD1126, CD1127, CD1128, CD1129, CD1130, CD1131, CD1132, CD1133, CD1134, CD1135, CD1136, CD1137, CD1138, CD1139, CD1140, CD1141, CD1142, CD1143, CD1144, CD1145, CD1146, CD1147, CD1148, CD1149, CD1150, CD1151, CD1152, CD1153, CD1154, CD1155, CD1156, CD1157, CD1158, CD1159, CD1160, CD1161, CD1162, CD1163, CD1164, CD1165, CD1166, CD1167, CD1168, CD1169, CD1170, CD1171, CD1172, CD1173, CD1174, CD1175, CD1176, CD1177, CD1178, CD1179, CD1180, CD1181, CD1182, CD1183, CD1184, CD1185, CD1186, CD1187, CD1188, CD1189, CD1190, CD1191, CD1192, CD1193, CD1194, CD1195, CD1196, CD1197, CD1198, CD1199, CD1200, CD1201, CD1202, CD1203, CD1204, CD1205, CD1206, CD1207, CD1208, CD1209, CD1210, CD1211, CD1212, CD1213, CD1214, CD1215, CD1216, CD1217, CD1218, CD1219, CD1220, CD1221, CD1222, CD1223, CD1224, CD1225, CD1226, CD1227, CD1228, CD1229, CD1230, CD1231, CD1232, CD1233, CD1234, CD1235, CD1236, CD1237, CD1238, CD1239, CD1240, CD1241, CD1242, CD1243, CD1244, CD1245, CD1246, CD1247, CD1248, CD1249, CD1250, CD1251, CD1252, CD1253, CD1254, CD1255, CD1256, CD1257, CD1258, CD1259, CD1260, CD1261, CD1262, CD1263, CD1264, CD1265, CD1266, CD1267, CD1268, CD1269, CD1270, CD1271, CD1272, CD1273, CD1274, CD1275, CD1276, CD1277, CD1278, CD1279, CD1280, CD1281, CD1282, CD1283, CD1284, CD1285, CD1286, CD1287, CD1288, CD1289, CD1290, CD1291, CD1292, CD1293, CD1294, CD1295, CD1296, CD1297, CD1298, CD1299, CD1300, CD1301, CD1302, CD1303, CD1304, CD1305, CD1306, CD1307, CD1308, CD1309, CD1310, CD1311, CD1312, CD1313, CD1314, CD1315, CD1316, CD1317, CD1318, CD1319, CD1320, CD1321, CD1322, CD1323, CD1324, CD1325, CD1326, CD1327, CD1328, CD1329, CD1330, CD1331, CD1332, CD1333, CD1334, CD1335, CD1336, CD1337, CD1338, CD1339, CD1340, CD1341, CD1342, CD1343, CD1344, CD1345, CD1346, CD1347, CD1348, CD1349, CD1350, CD1351, CD1352, CD1353, CD1354, CD1355, CD1356, CD1357, CD1358, CD1359, CD1360, CD1361, CD1362, CD1363, CD1364, CD1365, CD1366, CD1367, CD1368, CD1369, CD1370, CD1371, CD1372, CD1373, CD1374, CD1375, CD1376, CD1377, CD1378, CD1379, CD1380, CD1381, CD1382, CD1383, CD1384, CD1385, CD1386, CD1387, CD1388, CD1389, CD1390, CD1391, CD1392, CD1393, CD1394, CD1395, CD1396, CD1397, CD1398, CD1399, CD1400, CD1401, CD1402, CD1403, CD1404, CD1405, CD1406, CD1407, CD1408, CD1409, CD1410, CD1411, CD1412, CD1413, CD1414, CD1415, CD1416, CD1417, CD1418, CD1419, CD1420, CD1421, CD1422, CD1423, CD1424, CD1425, CD1426, CD1427, CD1428, CD1429, CD1430, CD1431, CD1432, CD1433, CD1434, CD1435, CD1436, CD1437, CD1438, CD1439, CD1440, CD1441, CD1442, CD1443, CD1444, CD1445, CD1446, CD1447, CD1448, CD1449, CD1450, CD1451, CD1452, CD1453, CD1454, CD1455, CD1456, CD1457, CD1458, CD1459, CD1460, CD1461, CD1462, CD1463, CD1464, CD1465, CD1466, CD1467, CD1468, CD1469, CD1470, CD1471, CD1472, CD1473, CD1474, CD1475, CD1476, CD1477, CD1478, CD1479, CD1480, CD1481, CD1482, CD1483, CD1484, CD1485, CD1486, CD1487, CD1488, CD1489, CD1490, CD1491, CD1492, CD1493, CD1494, CD1495, CD1496, CD1497, CD1498, CD1499, CD1500, CD1501, CD1502, CD1503, CD1504, CD1505, CD1506, CD1507, CD1508, CD1509, CD1510, CD1511, CD1512, CD1513, CD1514, CD1515, CD1516, CD1517, CD1518, CD1519, CD1520, CD1521, CD1522, CD1523, CD1524, CD1525, CD1526, CD1527, CD1528, CD1529, CD1530, CD1531, CD1532, CD1533, CD1534, CD1535, CD1536, CD1537, CD1538, CD1539, CD1540, CD1541, CD1542, CD1543, CD1544, CD1545, CD1546, CD1547, CD1548, CD1549, CD1550, CD1551, CD1552, CD1553, CD1554, CD1555, CD1556, CD1557, CD1558, CD1559, CD1560, CD1561, CD1562, CD1563, CD1564, CD1565, CD1566, CD1567, CD1568, CD1569, CD1570, CD1571, CD1572, CD1573, CD1574, CD1575, CD1576, CD1577, CD1578, CD1579, CD1580, CD1581, CD1582, CD1583, CD1584, CD1585, CD1586, CD1587, CD1588, CD1589, CD1590, CD1591, CD1592, CD1593, CD1594, CD1595, CD1596, CD1597, CD1598, CD1599, CD1600, CD1601, CD1602, CD1603, CD1604, CD1605, CD1606, CD1607, CD1608, CD1609, CD1610, CD1611, CD1612, CD1613, CD1614, CD1615, CD1616, CD1617, CD1618, CD1619, CD1620, CD1621, CD1622, CD1623, CD1624, CD1625, CD1626, CD1627, CD1628, CD1629, CD1630, CD1631, CD1632, CD1633, CD1634, CD1635, CD1636, CD1637, CD1638, CD1639, CD1640, CD1641, CD16

CD242	« »	42	Антигена молекула, антиген групи крові Давидсона і Вігнера (LW)	ICAM-4
CD243	Смородинні клітини, клітини крові, клітини нормальних тканин	1170	Р-глікопротеїн, бере участь в енергозалежному транспортуванні невеликих молекул з клітин	MDR-1, P-GP, PGP1, ABCG2, GP130
CD244	НК-клетки, цитотоксичні Т-лімфоцити, моноцити, базофіли	20	Рецептор для CD48, бере участь в активній НК-клетки (Ig)	2B4, NAL, 688
CD245	Лімфоцити периферичної крові, моноцити, гранулоцити, тромбоцити	220–240	Бере участь у когезії між Т- та НК-клетками	P228/240, NPAT
CD246	Клітини нейробластоми і рабдомиосаркоми, деякі нейрони	200	Показав аналітичний ліфтоном, рецептор пероксидаз, відіграє роль у проліферації й апоптозі	Ki-1
CD247 TCR	Т-лімфоцити, природні клітери	21–23	Компонент Т-клітинного рецептора, дає антиген-інтеракцій білім мембранний тип I; передає сигнал для активації лімфоцита	ζ-лангет

Примітка. У дужках позначено суперпротини, до яких належать вказані рецептори: (Ig) – суперпротини імуноглобулінів; (CCSP) – суперпротини білих, що контролюють активність комплементу; (TM-4) – білі, які чотири рази пронизують мембрану клітини; (CSL) – суперпротини білих, що контролюють активність комплементу; (NGF) – білі, які чотири рази пронизують мембрану клітини; (TNF) – білі, які чотири рази пронизують мембрану клітини; (CCR) – суперпротини цитотоксичних рецепторів; (FMS) – суперпротини фібробластичного III типу.



#### СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Вершигора А. Е. Общая иммунология. – К.: Вища шк., 1990. – 736 с.
- Волонин А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокіни. Біологічні та фармакологічні властивості. – К.: Наук. думка, 1998. – 70 с.
- Галактионов В. Г. Иммунология. – М.: РИЦ МДК, 2000. – 488 с.
- Галактионов В. Г. Очерки эволюционной иммунологии. – М.: Наука, 1995. – 236 с.
- Галанин В. Ф. Физиология человека. – Л.: БаК, 2002. – 784 с.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
- Евсеев Ю. В. Патогенность как функция биомолекул. – М.: Медицина, 1985. – 236 с.
- Евсеев Ю. В. Иммунология и инфекция. Возможности управления. – М.: Время, 2002. – 352 с.
- Иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
- Иммунодефицитные состояния. Алгоритмы диагностики и лечения / Под ред. Р. М. Ханта. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 112 с.
- Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лопарова (мл.), Т. Фишера, Д. Алеймана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
- Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А. В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 651 с.
- Масляко Р. П. Основы иммунологии. – Л.: Вертикаль, 1999. – 471 с.
- Петров Р. В. Иммунология. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
- Ройт А. В., Брестов Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 582 с.
- Скокс М. В. Основы иммунологии: Курс лекций. – К.: Фотоскопцентр, 2002. – 151 с.
- Халтон Р. М., Игнатова Г. А., Сидоренко И. Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
- Халтон Р. М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНИТИ РАН, 2001. – 247 с.
- Ярилин А. А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
- Abbas A. K., Lichtman A. H. Cellular Molecular Immunology. – 5th ed. – Philadelphia: Saunders, 2003. – 735 p.
- Benjamin E., Coico R., Sunshine G. Immunology: A short course. – New York: Wiley, 2000. – 498 p.
- Goldfarb R. A., Kindt T. J., Kuby J., Orlowski J. O. Immunology. – 5th ed. – W H Freeman Co, 2003. – 579 p.
- Janeway C. H., Travers P., Walport A., Shlomchik M. Immunobiology. – 5th ed. – New York: Garland Publishing, 2001. – 732 p.
- Johnson A. G., Lukasevich O. A., Zeller R. L., Hawley L. B. Immunology: A Review Series. – Washington: Wilkins Publishers, 2001. – 480 p.
- Rosen F. S., Geha R. S. Case Studies in Immunology: a clinical companion. – 1st ed. – London: Garland Publishing, 2001. – 214 p.
- William W. E., Paul M. D. Fundamental Immunology. – Washington: Wilkins Publishers, 2003. – 605 p.

#### ЗМІСТ

Передмова (С. Комаренко) .....	5
Умови скорочення .....	6
Вступ (С. У. Пастер) .....	8
<b>Розділ 1. Імунна система (А. Ю. Вершигора, С. У. Пастер, Д. В. Козьмо)</b> .....	18
1.1. Клітини імунної системи .....	19
1.1.1. Загальна схема гематопоезу .....	19
1.1.2. Властивості і функції клітин імунної системи .....	23
1.1.2.1. Мieloїдні клітини .....	23
1.1.2.2. Лімфоїдні клітини .....	29
1.2. Органи і тканини імунної системи .....	34
1.2.1. Первинні лімфоїдні органи .....	35
1.2.2. Вторинні лімфоїдні органи і тканини .....	39
1.2.2.1. Інкапсульовані вторинні лімфоїди .....	39
1.2.2.2. Лімфоїдна тканина слизових оболонок .....	44
1.2.2.3. Дифузна лімфоїдна тканина, асоційована зі шкірою .....	50
1.3. Ресуркуляція лімфоцитів .....	53
1.3.1. Експериментальні моделі і методи дослідження ресуркуляції лімфоцитів .....	53
1.3.2. Молекулярні основи ресуркуляції лімфоцитів .....	55
1.3.3. Ресуркуляція лімфоцитів на різних стадіях диференціювання .....	60
Висновки .....	64
Контрольні запитання .....	65
<b>Розділ 2. Фактори природного імунітету (М. С. Віхот, А. Ю. Вершигора)</b> .....	66
2.1. Гуморальні фактори природної резистентності .....	71
2.1.1. Комплемент .....	72
2.1.2. Біліки гострої фази .....	81
2.1.3. Цитотоксичні фактори .....	82
2.1.4. Природні імуноглобуліни .....	83
2.1.5. Кіліни, ейкозаноїди, келіни .....	84
2.1.6. Роль транспортних білків та мікроелементів і вітамінів у неспецифічній резистентності .....	85
2.2. Клітинні фактори неспецифічної резистентності .....	86
2.2.1. Фагоцитоз і фагоцитарні клітини .....	86
2.2.2. Природа клітинної цитотоксичності .....	99
2.3. Заселення .....	105
Висновки .....	108
Контрольні запитання .....	109
<b>Розділ 3. Антигени. Молекулярна структура і біологічні властивості (А. Ю. Вершигора, Л. О. Михайльський, В. К. Позур)</b> .....	110
3.1. Антигенність речовин і влакно особливості реципієнта .....	112
3.2. Хімічна природа антигенів .....	113
3.3. Генетична чужорідність .....	116
3.4. Макромолекулярність .....	117
3.5. Жорсткість структури .....	119
3.6. Вплив фізичних і хімічних факторів на антигенність .....	119
3.7. Специфічність антигенів .....	121
3.8. Детермінанти специфічності .....	123
3.9. Послідовні й конформаційні антигенні детермінанти .....	126
3.10. Кон'юговані антигени .....	128
3.11. Антигенність синтетичних поліаміноокислот .....	132
3.12. Локалізація і зміна антигенів у тканинах .....	134
3.13. Групові антигени крові .....	136
3.14. Антигени мікроорганізмів .....	138
Висновки .....	140
Контрольні запитання .....	141
<b>Розділ 4. Антибіоти. Молекулярна структура і біологічні функції (А. Ю. Вершигора, Л. О. Михайльський)</b> .....	142
4.1. Структура антибіотів .....	142
4.2. Антигенні властивості імуноглобулінів .....	154

4.3. Активний центр антибіотів .....	157
4.4. Синтез молекул імуноглобулінів .....	161
4.5. Взаємодія антибіотів з антигенами .....	162
4.6. Імуноглобуліни класу М .....	168
4.7. Імуноглобуліни класу G .....	169
4.8. Імуноглобуліни класу А .....	170
4.9. Імуноглобуліни класу Е .....	173
4.10. Імуноглобуліни класу D .....	175
Висновки .....	175
Контрольні запитання .....	176
<b>Розділ 5. Головний комплекс гістосумісності (А. Ю. Вершигора, В. К. Позур, Д. В. Козьмо)</b> .....	177
5.1. Будова молекули МНС I і МНС II .....	178
5.2. Функції антигенів гістосумісності .....	181
5.3. Генетичні дослідження системи гістосумісності .....	185
5.4. Методи ідентифікації різних алелів МНС .....	186
5.5. Комплекс H-2-генів .....	189
5.6. Комплекс HLA-генів .....	193
5.7. Особливості антигенів гістосумісності .....	193
Висновки .....	193
Контрольні запитання .....	194
<b>Розділ 6. Процесинг і презентація антигенів (Д. В. Козьмо, С. У. Пастер, Ю. В. Шевченко)</b> .....	195
6.1. Біосинтез молекули МНС I і процесинг ендогенних антигенів .....	197
6.2. Біосинтез молекули МНС II і презентація екзогенних антигенів .....	204
6.3. Перехресна презентація антигенів .....	210
Висновки .....	210
Контрольні запитання .....	211
<b>Розділ 7. Розпізнавання «чужого» і «свого» (Д. В. Козьмо, С. У. Пастер)</b> .....	212
7.1. Особливості розпізнавання чужорідного системи природного і набутого імунітету .....	212
7.2. Рецептори, що розпізнають чужорідні субстанції .....	213
7.2.1. Рецептори, що розпізнають молекулярні патерни .....	216
7.2.2. Антигенспецифічні рецептори імуноглобуліновидної суперпротини .....	219
7.3. Способи розпізнавання антигену специфічними рецепторами .....	222
7.4. Структурні основи специфічності рецепторів, що розпізнають антигени .....	224
7.5. МНС-Рестрикція і будова потрібного комплексу .....	226
7.6. Розпізнавання чужорідних молекул МНС (аллергенів) .....	228
Висновки .....	231
Контрольні запитання .....	231
Висновки .....	349
Контрольні запитання .....	349
<b>Розділ 12. Розвиток лімфоцитів (С. У. Пастер, Д. В. Козьмо, А. Ю. Вершигора)</b> .....	350
12.1. Створення кровотворних клітин .....	350
12.2. Розвиток Т-лімфоцитів у тимусі .....	356
12.2.1. Роль тимуса в розвитку Т-клітин .....	356
12.2.2. Заселення тимуса Т-попередниками та їх дозрівання .....	359
12.3. Розвиток В-лімфоцитів .....	370
12.3.1. Розвиток В2-лімфоцитів у кістковому мозку .....	370
12.3.2. Розвиток В1-клітин .....	375
12.4. Трансформаційні фактори, що визначають диференціювання лімфоцитів .....	376
12.5. Міграція лімфоцитів у периферичні лімфоїдні органи і тканини .....	378
12.5.1. Еміграція лімфоцитів із центральних лімфоїдних органів і заселення периферії .....	378
12.5.2. Роль хемокінів у міграції лімфоцитів .....	380
12.5.3. Роль позаклітинного матриксу в міграції лімфоцитів .....	382
Висновки .....	384
Контрольні запитання .....	385
<b>Розділ 13. Імунна толерантність (А. Ю. Вершигора, Д. В. Козьмо)</b> .....	386
13.1. Штучна толерантність .....	388
13.1.1. Ефект дози антигену .....	392
13.1.2. Фактори, що сприяють створенню штучної толерантності .....	393
13.1.3. Відміна толерантності .....	394
13.2. Механізми природної імунної толерантності .....	396
13.2.1. Елімінація клонів при центральній толерантності .....	397
13.2.2. Механізми периферичної толерантності .....	398
Висновки .....	403
Контрольні запитання .....	403
<b>Розділ 14. Еволюція імунітету (М. С. Віхот, А. Ю. Вершигора)</b> .....	404
14.1. Природні фактори імунітету .....	404
14.2. Органи гемолімпонілопоезу .....	408
14.3. Адаптивна імунна відповідь .....	410
14.4. Розпізнавання «свого» і «чужого» .....	414
14.5. Онтогенез імунної системи .....	415
Висновки .....	417
Контрольні запитання .....	417
<b>Розділ 15. Протипаразитарний імунітет (М. С. Віхот, А. Ю. Вершигора)</b> .....	418
15.1. Імунітет до бактерій .....	422
15.2. Протипаразитарний імунітет .....	425
<b>Розділ 8. Генетика різноманітності антиген-специфічних рецепторів (А. Ю. Вершигора, В. К. Позур, Д. В. Козьмо)</b> .....	232
8.1. Теорія утворення різноманітності антигенів .....	232
8.2. Методи дослідження генів імуноглобулінів і антигенспецифічних рецепторів .....	233
8.3. Організація генів імуноглобулінів .....	236
8.4. Механізми утворення різноманітності антигенів і В-клітинних рецепторів .....	241
8.5. Організація і перебудова генів Т-клітинних рецепторів .....	244
Висновки .....	249
Контрольні запитання .....	250
<b>Розділ 9. Цитокіни (М. С. Віхот)</b> .....	251
9.1. Інтерлейкіни .....	258
9.2. Інтерферони .....	276
9.3. Фактори регуляції гемопоезу .....	277
9.4. Цитотоксичні фактори .....	279
9.5. Хемокіни .....	282
Висновки .....	283
Контрольні запитання .....	283
<b>Розділ 10. Активнація лімфоцитів (Д. В. Козьмо, С. У. Пастер, Ю. В. Шевченко)</b> .....	284
10.1. Будова рецепторного апарату Т- і В-клітин .....	285
10.2. Передавання сигналу від рецепторів лімфоцитів .....	287
10.3. Додаткові сигнали, необхідні для активації лімфоцитів .....	295
10.4. Регуляція процесів активації. Рецептори, що пригнічують активацію лімфоцитів .....	300
10.5. Індукований активацією апоптоз лімфоцитів .....	301
10.6. Постактивні диференціювання лімфоцитів. Утворення ефекторних клітин і клітин пам'яті .....	308
Висновки .....	311
Контрольні запитання .....	312
<b>Розділ 11. Імунна відповідь (С. У. Пастер, Д. В. Козьмо, А. Ю. Вершигора)</b> .....	313
11.1. Ініціювання імунної відповіді .....	316
11.2. Реакції клітинного імунітету .....	323
11.2.1. Цитотоксична реакція Т-лімфоцитів .....	324
11.2.2. Реакція гіперчутливості сповільненого типу .....	330
11.3. Гуморальна імунна відповідь .....	335
11.4. Регуляція імунних реакцій. Пригнічення імунної відповіді .....	343
11.5. Клітини пам'яті і вторинна імунна відповідь .....	344
11.6. Ефекторні механізми імунітету .....	346
15.3. Імунітет до грибів .....	430
15.4. Імунітет до найпростіших .....	432
15.5. Антигельмінтний імунітет .....	436
Висновки .....	441
Контрольні запитання .....	442
<b>Розділ 16. Протипухлинний імунітет (А. Ю. Вершигора, С. У. Пастер, А. Ю. Вершигора)</b> .....	443
16.1. Антигени пухлин .....	444
16.2. Механізми знищення пухлинних клітин .....	450
16.3. Вихід пухлини з-під імунного нагаду .....	453
16.4. Імуноterapia пухлин .....	456
Висновки .....	460
Контрольні запитання .....	460
<b>Розділ 17. Трансплантаційний імунітет (А. Ю. Вершигора, С. У. Пастер)</b> .....	461
17.1. Реакція відторгнення трансплантата .....	463
17.1.1. Розпізнавання аллоантигенів трансплантата Т-клітинними реципієнтами .....	463
17.1.2. Основний феномен трансплантат-цидного імунітету .....	466
17.1.3. Механізми відторгнення трансплантата .....	467
17.2. Реакція трансплантату проти хазяїна .....	471
17.2.1. Умови відторгнення РТПХ .....	472
17.2.2. Механізми РТПХ і патогенез хвороби РТПХ .....	474
17.3. Положення трансплантатного імунітету .....	476
17.3.1. Підбір донора .....	476
17.3.2. Пригнічення імунних реакцій .....	478
Висновки .....	483
Контрольні запитання .....	484
<b>Розділ 18. Гіперчутливість (М. С. Віхот, О. С. Моложан, А. Ю. Вершигора)</b> .....	485
18.1. Гіперчутливість типу I (гіперчутливість негайного типу) .....	487
18.1.1. Аллергія .....	488
18.1.2. Індукування синтезу IgE та сенсибілізація мастоцитів і базофілів .....	490
18.1.3. Активізація мастоцитів і базофілів .....	491
18.1.4. Патологічні прояви реакцій при ГНТ .....	492
18.2. Гіперчутливість типу II .....	493
18.3. Гіперчутливість типу III (імуннокомплексна реакція) .....	495
18.4. Гіперчутливість типу IV (гіперчутливість сповільненого типу) .....	498
18.4.1. Співпадіння гіперчутливості туберкульозного типу .....	499
18.4.2. Співпадіння гіперчутливості гранулематозного типу .....	500

18.4.3. Сповільнена гіперчутливість	500	20.1.5. Терапевтичні підходи для лікування	529
Висновки	502	первинних імунodefіцитів	530
Контрольні запитання	503	Висновки	536
<b>Розділ 19. Аутоімунні процеси та аутоімунні захворювання</b>		Контрольні запитання	536
(А. Ю. Вершигора, О. С. Моложава, Л. О. Михальський)	504	<b>Розділ 21. Імунодіагностика та імункорекція</b>	537
19.1. Аутоантитіла	505	(Л. С. Холодна)	537
19.2. Аутоантитіла	505	21.1. Принципи і методи імунодіагностики	537
19.3. Механізми включення аутоімунних процесів	507	21.2. Принципи і засоби імункорекції	542
19.4. Аутоімунні захворювання	510	21.2.1. Імуномодулятори	542
19.5. Роль спадковості в розвитку аутоімунних захворювань	517	21.2.2. Ад'юванти	548
19.6. Експериментальні моделі аутоімунних захворювань	517	21.2.3. Імуносупресори	549
19.7. Діагностика та загальні принципи терапії	518	Висновки	551
Висновки	520	Контрольні запитання	552
Контрольні запитання	520	<b>Розділ 22. Імунобіотехнологія</b>	553
<b>Розділ 20. Імунодефіцити</b>	521	(Л. О. Михальський, А. Ю. Вершигора)	553
(А. Ю. Вершигора, Л. С. Холодна)	521	22.1. Отримання сучасних діагностичних препаратів	554
20.1. Первинні імунodefіцити	522	22.2. Отримання моноклональних антитіл	557
20.1.1. Гуморальні імунodefіцити	522	22.3. Біотехнологічні продукти, які використовують для впливу на імунну систему	559
20.1.2. Т-Клітинні імунodefіцити	523	22.3.1. Інтерферони	559
20.1.3. Комбіновані імунodefіцити	525	22.3.2. Вакцини	562
20.1.4. Імунodefіцити, асоційовані з іншими спадковими хворобами	526	Висновки	566
		Контрольні запитання	566
		Додатки	567
		Список рекомендованої літератури	592
		Предметний покажчик	593