

## **Розділ 14. Імунна система організму. Імунна відповідь. Реакції імунітету.**

Імунітет - це спосіб захисту організму від живих тіл та речовин, що несуть на собі ознаки генетичної чужорідності або зміненого свого. Імунітет - поняття, властиве цілому організму, і не може бути застосованим відносно окремих органів, тканин або клітин.

Імунітет - важливий елемент збереження імунологічної індивідуальності та в загально-біологічному плані - це механізм підтримання імунологічного гомеостазу організму людини, яке забезпечується неспецифічними та специфічними клітинними та гуморальними факторами.

### 14.1 Органи імунної системи.

Органи імунної системі розподіляються на:

1. Центральні (у яких здійснюється т.з. "навчання» імунокомпетентних клітин).
2. Периферійні.

**Центральними органами імунітету людини є:**

- *підгруднинна (зобна) заліза*, що називають "тимус". Підгруднинна залоза розташована у верхній частині грудної клітини за грудиною. Закладається вона наприкінці першого місяця внутрішньоутробного розвитку плода.

Максимального розвитку підгруднинна залоза досягає у дітей у ранньому віці, після 15 років настає зворотний розвиток органу, який називають *віковою інволюцією*. Поступово залозиста тканина замінюється сполучною (фіброзною) і жировою.

- *кістковий мозок*. Знаходиться в порожнинах кісток. Закладається на 5-у тижні внутрішньоутробного розвитку й починає функціонувати на 12-й тиждень. Основне його завдання – продукція особливих клітин для наступного розвитку всіх паростків кровотворення. Саме в кістковому мозку відбувається дозрівання В-клітин в В-лімфоцити (В - від слова *bursa*, бурса – сумка Фабрициуса у птахів).

**Основні функції тимусу:**

- продукція класу імунних клітин, які називаються Т-лімфоцитами, тобто тимус-залежні.
- синтез гормонів, що впливають на дозрівання імунних клітин, а також фактора росту й речовини, подібних до інсуліну й кальцитоніну.

**Периферійні органи імунної системи:**

- лімфатичні вузли,
- селезінка,
- мигдалини глоткового кільця (у тому числі й аденоїдної тканини),
- утворення з лімфоїдної тканини в кишечнику (у тому числі й апендикс).

**Функції лімфатичних вузлів:**

- *Бар'єрна*. Першими реагують на контакт із агентом, що ушкоджує.
- *Фільтраційна*. У них відбувається затримка мікробів, пухлинних клітин, сторонніх часток, які потрапили з током лімфи.

- *Імунна*. Пов'язана з виробленням у лімфатичних вузлах імуноглобулінів і лімфоцитів.
- *Синтетична* (синтез спеціального лейкоцитарного фактора, що стимулює розмноження клітин крові).
- *Обмінна*. Лімфатичні вузли беруть участь у процесах травлення, в обміні жирів, білків, вуглеводів і вітамінів.

#### **Функції селезінки:**

- *синтетична*. Селезінка має близьку будову до підгруднинної залози. Саме в селезінці відбувається синтез імуноглобулінів класів М і G у відповідь на надходження чужорідного агента (антигену) у кров або лімфу. У тканині селезінки втримуються Т-, В- і ПК-лімфоцити.
- *Фільтраційна*. У селезінці відбувається руйнування й “переробка” чужорідних для організму речовин, власних ушкоджених клітин крові і чужорідних білків.

#### **Функції мигдалин і лімфоїдних скупчень у кишечнику:**

- *“розпізнавальна”*. Загальна площа поверхні мигдалин у дітей дуже велика - майже 200 кв.дм. Звідси “інформація” про чужорідного агента надходить у центральні органи імунітету: у підгруднинну залозу й кістковий мозок. Скупчення лімфоїдної тканини в кишечнику називається “пейєрові бляшки”. Крім них, захист забезпечують окремі лімфатичні утворення (фолікули), червоподібний відросток і клітини слизової оболонки.
- *Захисна*. На слизовій оболонці мигдалин і пейєрових бляшок у кишечнику, в апендиксі розташовані Т- і В-лімфоцити, лізоцим і інші речовини, які забезпечують імунний захист.

#### **Речовини із захисними властивостями:**

- *Імуноглобуліни* (антитіла) - являють собою білкові молекули, які циркулюють в крові або на поверхні слизових та мають властивість з'єднуватися із чужорідною речовиною та утворювати імунні комплекси.
- *Лізоцим*. Є у всіх рідинах організму: у слині, слізній рідині й сироватці крові. Ця речовина виробляється клітинами крові й здатна розщеплювати кислоту, що входить до складу бактерій. За рахунок цього відбувається розпад і загибель мікроорганізмів.
- *Комплемент*. Це група білкових сполук, що беруть участь у ланцюжку імунних реакцій.
- *Інтерферони*. Забезпечують противірусний імунітет. Продукуються ці речовини в основному лейкоцитами й лімфоцитами. Результат дії інтерферонів полягає в утворенні навколо вогнища запалення бар'єра з неінфікованих вірусом клітин.

#### **14.2 Клітинні популяції імунної системи.**

Клітинний імунітет підтримується неспецифічними та специфічними факторами захисту.

До клітинних неспецифічних факторів захисту слід віднести дві категорії клітин: фагоцити й природні кілери (ПК).

Серед фагоцитів слід розрізняти професійні й факультативні фагоцити. Професійні фагоцити - це поліморфноядерні нейтрофіли (мікрофаги), моноцити крові й макрофаги тканин (клітини мікроглії нервової тканини, макрофаги печінки, сполучної тканини, альвеолярні макрофаги легенів, остеобласти кісткової тканини). Мікрофаги забезпечують захист переважно від піогенних бактерій, макрофаги - від бактерій та вірусів, а також внутрішньоклітинних патогенних найпростіших.

До факультативних фагоцитів слід віднести фіброblastи сполучної тканини, ендотеліоцити синусів селезінки та печінки, ретикулярні клітини кісткового мозку, селезінки, лімфатичних вузлів, клітини Лангерганса та еозинофіли крові. Ці клітини мають слабку фагоцитарну активність.

Фагоцити свою неспецифічну захисну дію реалізують через фагоцитоз та піноцитоз. Фагоцитоз (піноцитоз) являє собою процес активного поглинання чужорідного агента та здійснюється в 3 стадії: 1 - адгезія часточок або молекул на фагоциті; 2 - поглинання фагоцитом твердих або розчинених часточок, формування фагосоми, яка зливається з лізосомами клітини, утворюючи фаголізому; 3 - стадія перетравлення, у якій поглинені речовини під впливом лізосомальних ферментів піддаються дезінтеграції.

У деяких випадках фагоцитоз не завершується руйнуванням часточок чужорідного агента, це пов'язано з рядом факторів, зокрема, функціональною недостатністю ферментів. У деяких випадках фагоцитований мікроорганізм зовсім не піддається руйнуванню й деякий час знаходиться всередині фагоцита.

Природні кілери (ПК) також беруть участь в неспецифічному захисті організму людини у вигляді прямої цитотоксичної дії - цитоліз клітин трансплантату, пухлинних клітин, клітин, які інфіковані вірусом.

До клітинних специфічних факторів захисту слід віднести:

- Т-лімфоцити,
- В-лімфоцити,
- макрофаги (у периферійній крові - моноцити).

**Клітинну імунну відповідь** забезпечують Т-лімфоцити (тимусні). Причому, в організмі існують спеціальні клітини-пам'яті - лімфоцити, які після контакту з антигеном вертаються в неактивний стан, але зберігають інформацію (пам'ять) про чужорідну речовину, що діяла. Клітини пам'яті постійно надходять у кров і лімфу і як би "патрулюють" весь організм.

**Гуморальний імунітет** визначають В-лімфоцити. Т-клітини після контакту з антигеном "передають" сигнал на В-клітини й уже В-лімфоцити трансформуються в спеціальні плазматичні клітини, які виробляють антитіла. Одночасно В-лімфоциту необхідна інформація від клітини крові макрофага, що здатна захоплювати й "переварювати" антиген.

При першій зустрічі імунокомпетентних клітин з антигеном формується первинна імунна відповідь: спочатку з'являються антитіла класу імуноглобулінів М, потім G і пізніше - А. При вторинній (повторній) відповіді на антиген відразу виробляються імуноглобулін G.

### 14.3. Дозрівання імунокомпетентних клітин.

У складі імунної системи організму є велика кількість компонентів, однак вирішальну роль серед них грають особливі клітини крові, до яких належать Т- і В-лімфоцити. Вони виконують різні функції в системі імунітету. Зокрема, Т-лімфоцити

здатні відрізнити клітини своїх тканин від чужорідних, після чого вони координують дію інших клітин крові для захисту організму від мікробних і інших чужорідних агентів. Серед Т-лімфоцитів є також група клітин, які можуть зберігати імунологічну пам'ять, що вкрай важливо для майбутньої зустрічі організму із уже відомими йому мікробами й чужорідними речовинами.

Формуються Т-лімфоцити з особливих клітин-попередників, що утворюються в кістковому мозку. Дозрівання Т-лімфоцитів включає обов'язковий період їхнього розвитку й «спеціалізації» у тимусі (підгруднинній залозі). Незважаючи на те, що цей орган у міру дорослішання організму людини значно знижує свою активність, його важливість протягом всього життя залишається великою. Клітини тимусу здатні стимулювати перетворення певних клітин кісткового мозку в зрілі Т-лімфоцити.

Серед Т-клітин відомі дві основні популяції: лімфоцити, що несуть  $\alpha\beta$ -імунорецептори (99% від загальної чисельності) та лімфоцити, які несуть  $\gamma\delta$ -рецептори (1%). Ці клітини виробляються в тимусі із стовбурових лімфоїдних клітин і заселяють селезінку, лімфатичні вузли й усі лімфоїдні утворення, що входять до складу інших систем організму.

Найбільш ранньою клітиною, що з'являється в тимусі, є протимоцит, який формується в органі з пре-Т-лімфоцита, що мігрував сюди з кісткового мозку. Протимоцити заселяють кортикальну зону тимусу. У цитоплазмі цих клітин присутній фермент ДНК-полімераза, який забезпечує добудову додаткових нуклеотидів у сегменті ДНК, що кодує варіабельні ділянки Т-клітинного рецептора. Дозріваючі кортикальні тимоцити в процесі диференціювання на своїй поверхні експресують (утворюють) спеціальні маркери (диференціальні антигени - cluster of differentiation) - CD.

Спочатку тимоцити експресують маркер CD1, специфічний тільки для тимоцитів кіркового шару, а потім постійний маркер дозрілих Т-клітин - CD2. На ранніх стадіях розвитку клітин на їх поверхні виявляються CD44 і CD25. Далі в процесі дозрівання тимоцити експресують на своїй поверхні маркер, специфічний для клітин запалення/хелперів - CD4, а інша частина клітин - CD8. Таким чином відбувається розділення всієї популяції тимоцитів на 2 фенотипи - CD4 (з індукторно хелперними властивостями) і CD8 (з цитотоксичними властивостями).

Антигени головного комплексу гістосумісності (ГКГ) на Т-клітинах експресуються починаючи зі стадії протимоцита. При активації Т-клітин, які розпізнали антиген, важливу роль відіграють CD4 і CD8 молекули, які представлені на клітинній мембрані незалежно від інших рецепторних молекул. Клітини, які пройшли повну програму розвитку в тимусі й витримали умови відбору на специфічність, залишають орган і мігрують у периферійну лімфоїдну тканину. У результаті в тимусі продукуються дві категорії антиген-реактивних клітин: Т-лімфоцити запалення/хелпери (CD4+), які на периферії під впливом чужорідного антигену трансформуються в Т-лімфоцити хелпери гуморального імунітету або Т-лімфоцити хелпери клітинного імунітету й Т-цитотоксичні лімфоцити (CD8+).

Процес заселення Т-зон лімфоїдних органів і тканин включає взаємодію Т-лімфоцитів з ендотелієм посткапілярних венул і проходження їх через ендотелій у паренхіму органу. Проходження Т-клітин через ендотеліальний бар'єр судин здійснюється за допомогою спеціальних хімічних речовин - інтегринів, що експресовані на лімфоцитах. Інтегрини контактують з речовинами, що представлені на ендотелії судин органів і тканин, що призводить до міграції клітин у паренхіму органу. Локалізація Т-лімфоцитів у

Т-зонах забезпечується двома спеціальними речовинами - хемокінами, які виробляються інтердигітальними дендритними клітинами, що знаходяться в Т-зонах лімфоїдної тканини.

Важлива роль у підтриманні імунологічного гомеостазу належить В-клітинам. Розвиток В-лімфоцитів здійснюється в кістковому мозку під впливом клітинного кістковомозкового мікрооточення й гуморальних факторів. Під впливом спеціальних поверхневих адгезивних молекул (CD44 та інш.) посилюється проліферація ранніх пре-В-лімфоцитів та на їх поверхні експресуються рецептори до інтерлейкіну-7 (IL-7). Під впливом IL-7 про-В-лімфоцити проліферують і диференціюють у ранні пре-В-лімфоцити, а потім - у малі пре-В-лімфоцити, на поверхні яких з'являються поверхневі мономерні імуноглобуліни М (IgM). Ці структури є рецепторами В-клітин, які розпізнають антиген. Антигенна специфічність рецепторів генетично детермінована. На наступному етапі розвитку В-лімфоцитів відбувається орієнтація клітин на синтез антитіл певного класу. Одночасно з'являються В-лімфоцити, які експресують поряд з IgM також IgMG або IgA, а потім IgD.

З експресією на лімфоцитах IgD завершується етап антиген-незалежного визрівання В-клітин. Таким чином, на дозрілих В-лімфоцитах поверхневі Ig-молекули можуть бути представлені класами IgM, IgD і IgA. При чому всі імуноглобуліни, представлені на одній клітині, мають однакий ідіотип, оскільки кодуються одними й тими самими генами. Експресія молекул ГКГ на В-лімфоцитах спостерігається, починаючи зі стадії про-В-лімфоцитів. Ці антигени присутні на всіх дозрілих В-лімфоцитах.

#### 14.4 Розпізнавання «чужого» і «свого»

Розвиток імунних реакцій гуморального й клітинного типу починається з проникнення антигену в організм людини й взаємодії з ним імунокомпетентних клітин. Цей процес завершується елімінацією антигенів, які викликали реакцію, або відторгненням трансплантату.

Антиген може потрапити до організму через різні бар'єрні тканини організму: шкіру, слизові оболонки шлунково-кишкового та уrogenітального трактів, дихальні шляхи та різні органи й тканини. Імунний процес носить генералізований характер, зачіпляючи, не залежно від місця втручання антигенів, всі органи імунітету. Це обумовлено деякими факторами, у тому числі тим, що лімфоїдні клітини постійно циркулюють між усіма лімфоїдними органами й тканинами.

У розвитку імунної реакції як гуморального, так і клітинного типу, розрізняють 3 етапи:

1. Аферентний;
2. Центральний;
3. Еферентний.

На аферентному етапі відбувається розпізнавання антигенно чужорідного агента (наприклад, патогенних мікроорганізмів) антигенпрезентуючими клітинами (макрофагами, дендритними клітинами, В-лімфоцитами), його поглинання, процесинг антигену і його презентація в спеціальній імуногенній формі. На цьому етапі спостерігається посилення міграції імунокомпетентних клітин у зони концентрації антигенів.

На центральному етапі спостерігаються реакції міжклітинних взаємодій, проліферація й диференціювання клонів специфічних Т- і В-лімфоцитів, формування ефекторних клітин і клітин імунної «пам'яті». У випадку розвитку гуморальної імунної реакції утворюються плазматичні клітини - продуценти антитіл, при розвитку клітинного імунітету - цитотоксичні ефекторні клітини.

На еферентному етапі відбувається реалізація імунної реакції, що проявляється в знищенні чужорідних клітин-мішеней цитотоксичними лімфоцитами й макрофагами або нейтралізації розчинного антигену (наприклад, екзотоксину бактерій), лізисі позаклітинних бактерій антитілами.

Основною умовою розвитку імунної реакції є розпізнавання антигену, яке здійснюється як розчинними молекулами, так і молекулами, що вбудовані в мембрану клітин. До молекул, які беруть участь в розпізнаванні продуктів метаболізму патогенних мікроорганізмів, слід віднести - ЛПС-зв'язуючий протеїн, С-реактивний білок, С1q компонент комплементу, а також природні та імунні антитіла. Для активних центрів цих молекул на мембранах фагоцитів є спеціальні рецептори, які забезпечують поглинення патогену й подальший його процесинг і презентацію в імуногенній формі.

До клітин, що розпізнають антиген, слід віднести клітини, які мають фагоцитарні властивості, а на поверхні несуть спеціальні молекули, здатні розпізнавати антиген (наприклад, молекули CD14 зв'язують комплекс «бактеріальні ЛПС+ЛПС-зв'язуючий протеїн сироватки»). На нейтрофілах, на Т- і В-лімфоцитах присутні спеціальні рецептори, які здатні після антигенного стимулу перетворювати зазначені клітини на імунні Т- і В-лімфоцити, через які реалізуються імунні ефекти.

Роль антигенпрезентуючих клітин в організмі людини виконують дендритні клітини (лімфоїдні, міелоїдні та фолікулярні), макрофаги та В-лімфоцити.

Дендритні клітини або макрофаги, що поглинули антиген, мігрують у регіональну лімфоїдну тканину, де розташовуються в Т-залежних зонах і презентують антиген для «розгляду» Т-лімфоцитам. Серед Т-лімфоцитів знаходиться клітина з рецептором, що є комплементарним даному антигену. Циркулюючі наївні Т-лімфоцити, потрапляючи в Т-зони лімфоїдних органів, активно «прилипають» до всіх доступних антигенпрезентуючих клітин та при активній участі інтерлейкіну-1 розпізнають антигенні пептиди, представлені молекулами ГКГ. Упізнавання чужорідних антигенів призводить до активації клітин, проліферації й диференціювання. У результаті цього здійснюється формування клону антиген-специфічних Т-лімфоцитів (імунних лімфоцитів), з яких формується популяція Т-лімфоцитів хелперів (які є продуцентами інтерлейкіну-2) та цитотоксичні лімфоцити. У процесі активації й диференціювання на Т-лімфоцитах хелперах експресуються всі молекули, необхідні для взаємодії з В-клітиною. На цитотоксичних клітинах також експресуються всі молекули й синтезуються всі субстанції, необхідні для атаки клітини-мішені.

В процесі розвитку гуморальної імунної реакції після взаємодії Т-лімфоцитів з В-лімфоцитами останні мігрують до зони фолікулу, де проліферують і диференціюються в плазматичні клітини. У лімфоїдній тканині формуються центри бластних клітинних **фор**: у центрі - центробласти, на периферії - центроцити, а також плазматичні клітини, що продукують антитіла. Частина імунних В-лімфоцитів і плазмоцитів мігрує з цих центрів до лімфоїдної тканини слизових оболонок, де продовжує продукцію антитіл, що потрапляють у слизові секрети.

У випадку формування Т-клітинного імунітету на території Т-зон лімфоїдних органів у результаті міжклітинних взаємодій формуються Т-кілери. Цитологічно ця реакція виражається в трансформації малих лімфоцитів тимусзалежних зон у великі клітини з базофільною цитоплазмою - імунобласти, які трансформуються в малі лімфоцити з цитотоксичними властивостями. Сформовані Т-кілери мігрують у кров, а звідти - до місця локалізації патогену, де вони руйнують клітини-мішені. Паралельно з розвитком ефекторних Т- і В-клітин у Т- і В-зонах лімфоїдної тканини формуються Т- і В-клітини «пам'яті», які при повторному потрапленні антигену забезпечують формування вторинної імунної відповіді.

#### 14.5 Закономірності імунної відповіді.

В імунній відповіді розділяють: 1. первинну імунну відповідь (розгортається на первинне надходження антигену в макроорганізм); 2. вторинну імунну відповідь (здійснюється на повторні надходження антигену). Вторинна імунна відповідь характеризується більш ранньою (на 5-7 добу у залежності від антигену) та потужнішою (у декілька разів) імунною реакцією. Центральна роль у розвитку вторинної імунної відповіді належить клітинам імунній «пам'яті». Імунна «пам'ять» зберігається в залежності від характеру антигену протягом місяця й може досягати років, а в деяких випадках зберігається все життя (наприклад, після вакцинації вакциною проти натуральної віспи).

Клітинами-носіями клітинної ланки імунної «пам'яті» є Т-клітини «пам'яті», а для гуморального імунітету Т- і В-клітини «пам'яті», які формуються в процесі розвитку первинної імунної відповіді відповідно з антигенстимульованих попередників цитотоксичних Т-клітин, антиген-стимульованих Т-хелперів і антиген-індукованих IgG+-В-клітин. Т- і В-В- клітини «пам'яті» мають морфологію лімфоцитів, здатні зберігатись у лімфоїдних органах на протязі багатьох років.

Динаміка розвитку первинної імунної відповіді як гуморального, так і клітинного типів характеризується трьома періодами: латентним (індуктивним), продуктивним (фаза росту) і фазою зниження.

Латентний період являє собою інтервал між годиною проникнення антигену в макроорганізм і появою в крові антитіл або специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, що визначаються.

Продуктивний період - характеризується експоненціальним збільшенням кількості антитіл або цитотоксичних антитіл у крові. Фаза зниження - відповідно зниженням антитіл або цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові. Залежно від дози і виду антигену, а також від реактивності організму ці періоди мають величину.

При розвитку вторинної імунної відповіді латентний період суттєво скорочується (або відсутній) і пролонгована фаза зниження. Продуктивний період характеризується швидким ростом титрів антитіл і швидким накопиченням цитотоксичних клітин (кількість антитіл та цих клітин значно перевищує їх число при первинній імунній відповіді).

#### 14.6 Антитілоутворення

Здатність організму відповідати на дію антигену (речовини, що викликають в організмі вироблення антитіл і здатні специфічно реагувати із цими антитілами) виробленням гуморальних антитіл і комплексом клітинних реакцій, специфічних стосовно антигену, називається імунологічною реактивністю. Всі відомі антитіла по хімічній будові є глобулярними білками — **імуноглобулінами**.

##### 14.6.1 Структура антитіл

**Типи й будова імуноглобулінів.** Молекули ряду імуноглобулінів складаються із чотирьох поліпептидних ланцюжків - двох важких і двох легких (мал. 8). У кожній парі обидва поліпептиди однакові, але в різних імуноглобулінах вони мають різну будову. Усього в імуноглобулінах виявлено два типи легких і п'ять типів важких ланцюжків. Імуноглобуліни розрізняють і позначають по типах важких ланцюжків, оскільки обидва типи легких ланцюжків зустрічаються у всіх імуноглобулінах.

У людини до теперішнього часу виявлено п'ять типів антитіл: імуноглобуліни G( $\gamma$ ); імуноглобуліни M( $\mu$ ); імуноглобуліни A( $\alpha$ ); імуноглобуліни D( $\delta$ ); імуноглобуліни E( $\epsilon$ ); Для скороченого позначення слово «імуноглобулін» може бути замінено грецькою буквою  $\gamma$  або Ig (IgM -  $\mu$ M).

Легкі ланцюжки одного типу позначаються буквою K( $\kappa$ ), іншого типу — L( $\lambda$ ). Частина молекул кожного імуноглобуліну містить два поліпептиди K, а інша частина - два поліпептиди  $\lambda$ .

Таким чином, IgG в організмі є у двох варіантах:  $\kappa_2\gamma_2$  і  $\lambda_2\gamma_2$ . Ост молекули імуноглобуліну становлять два однакові важкі ланцюжки відповідного типу. Вони зв'язані один з одним дисульфідними групами. Крім того, кожний важкий ланцюжок несе на собі ще один легкий ланцюжок, прикріплений до неї дисульфідними зв'язками. Легкі ланцюжки між собою не з'єднуються. Поліпептиди імуноглобулінів є відкритими. У силу цього на одному кінці поліпептиду є амінокислота з вільною аміногрупою NH<sub>2</sub>, а на іншому — амінокислота з вільною карбоксильною групою COOH. У молекулі імуноглобуліну всі поліпептиди строго орієнтовані таким чином, що N-кінцеві частини спрямовані в одну сторону, а C-кінцеві - у протилежну. Легкі ланцюжки зрушені по довжині важких ланцюжків до їх N-кінцевої частини. За рахунок цього N-кінцеві частини легкого й важкого ланцюжків розташовуються поруч. Установлено, що саме тут перебуває функціональний центр антитіла - детермінанта антитіла. Вона саме й утворюється N-кінцевими частинами легкого й важкого ланцюжків.

У молекулах імуноглобуліну є дві такі пари важких і легких ланцюжків і, отже, два функціональних центри. Тому первинні молекули гуморальних антитіл є двовалентними. При обробці імуноглобулінів детергентами, що руйнують дисульфідні зв'язки, але не змінюють структуру амінокислотних залишків, можна розділити молекули антитіла на тридцятимільйонні поліпептиди й виділити їх. В ізольованому вигляді ні важкі, ні легкі поліпептиди не здатні реагувати з антигеном. Це свідчить про те, що для утворення детермінанти антитіла потрібно обов'язково наявність N-кінцевих частин обох поліпептидних ланцюжків - важкої й легкої. При додаванні до суміші раніше ізольованих поліпептидів речовин, що відновлюють дисульфідні зв'язки, відбувається утворення повноцінних молекул імуноглобулінів, що специфічно реагують із антигеном, як і до розщеплення імуноглобуліну.

Специфічність антитіла пов'язана з первинною структурою поліпептидів у молекулі антитіла й, в остаточному підсумку, з послідовністю амінокислот у поліпептидах, що визначає стабільну просторову конфігурацію поліпептидів, що допускає реакцію з антигеном. Обоє N-кінцевих фрагмента, на відміну від Fc, здатні реагувати з антигеном, у зв'язку із чим були названі Fав (antigen binding - сполучний антиген).

Важливо, що Fав фрагменти розгорнуті стосовно довгої осі молекули за рахунок того, що обоє важких поліпептиди вигнуті й N-кінцеві частини важких поліпептидів, що несуть легкі ланцюжки, відхилені в протилежні сторони. Цей кут розбіжності фрагментів визначає відстань між антигенними детермінантами, з якими двовалентне антитіло може реагувати одночасно. Якщо частки, що несуть антигенні детермінанти, здатні зближатися так, щоб відстань між ними дорівнювала відстані між кінцями Fав, то молекули антитіла можуть зв'язувати такі частки один з одним у цілі комплекси агрегованих часток або молекул.

Fc фрагмент, що не реагує безпосередньо з антигенами, несе на собі ряд детермінант, відповідальних за інші властивості антитіла. На Fc є ділянки поліпептидів, що



обумовлюють здатність антитіл сорбуватися на тканинах і зв'язувати комплемент. На ньому також розташовані специфічні антигенні детермінанти важких ланцюжків, проти яких тварини іншого виду виробляють антитіла. Кожний вид важких і легких поліпептидів характеризується певним складом і послідовністю амінокислот. У зв'язку із цим важкі ланцюжки й утримуючі їхні імуноглобуліни відрізняються один від одного по молекулярній вазі, константі седиментації й по електрофоретичній рухливості в полі постійного електричного струму.

#### 14.6.2 Активні центри антитіл. Повні й неповні антитіла

Для зв'язку між антигеном і антитілом характерні універсальність і специфічність взаємодії. Відомо, що антитіла виробляються проти антигенів всілякої хімічної природи. Антитіла, що є білками, специфічно реагують із антигенами. Цією здатністю імуноглобуліни володіють завдяки тому, що, будучи білками, можуть взаємодіяти з іншими речовинами на основі багатьох видів хімічних зв'язків, включаючи такий універсальний вид взаємодії, як вандерваальсові сили, а також кулонівські сили й водень-водневі зв'язки.

Утворення комплексу антиген - антитіло ( АГ-АТ) відбувається тільки за умови, що атоми детермінанти антитіла зможуть наблизитися одночасно впритул до такої ж кількості атомів детермінанти антигену. Отже, для реакції антиген-антитіло необхідно, щоб просторова конфігурація N-кінцевих частин легких і важких поліпептидів, що утворюють детермінанту антитіла, була дзеркальним відображенням просторової конфігурації радикалів детермінанти антигену. При цьому на основі вандерваальсових сил антитіла можуть взаємодіяти з антигенами, що не містять ні полярних угруповань із сильним зарядом, ні іонів водню для водень-водневих зв'язків. Потрібно тільки, щоб антигенна детермінанта була асиметричною й мала достатню величину.

**Специфічність реакції антиген - антитіло.** Висока специфічність взаємодії антитіл з антигенами є відмінною рисою імунологічних реакцій. Механізм специфічності реакції антиген - антитіло полягає в точній адаптації просторової конфігурації детермінанти антитіла до просторової конфігурації детермінанти антигену. Просторова конфігурація поверхневого заряду функціонального центру антитіл визначається складом і первинною послідовністю амінокислотних залишків в N-кінцевих частинах важких і легких поліпептидів імуноглобуліну. У зв'язку із цим варто очікувати більшу варіабельність амінокислот в N-кінцевих частинах поліпептидів імуноглобулінів, що відрізняються різною специфічністю детермінант. Дійсно, така варіабельність є. При вивченні послідовності амінокислот в антитіл різної специфічності встановлено, що будова C-кінцевих частин важкого й легкого ланцюжків досить постійна, у той час як в N-кінцевих частинах особливо мінливе розташування близько 100 амінокислот. В антитілах різної протиантигенної специфічності склад амінокислот і їхня послідовність в N-кінцевих ділянках варіюють у молекулах імуноглобуліну того самого типу.

**Реакція антиген - антитіло екзотермічна.** При взаємодії антигену з антитілами звільняється 7,1 ккал/моль. На частку кулонівських сил при взаємодії групи COO-антигену з позитивним зарядом детермінанти антитіла доводиться більше 4,8 ккал/моль. Частка інших сил, у тому числі вандерваальсових, становить 2,3 ккал/моль.

Ступінь відповідності поліпептидних ланцюжків у детермінанті антитіл до детермінанти антигену визначає не тільки специфічність реакції антиген-антитіло, але й динаміку цієї реакції. Це приводить до того, що антитіла однакової специфічності можуть

мати різну спорідненість до антигену. Спорідненість антитіл до антигену називається **авидністю антитіл**. Авидність антитіл характеризується швидкістю утворення комплексу антиген - антитіло, повнотою взаємодії й міцністю комплексу, що утвориться. В основі авидності, так само як і в основі специфічності антитіл, лежить первинна будова детермінанти антитіла й пов'язана з ним ступінь адаптації поверхневої конфігурації поліпептидів антитіл до детермінанти антигену, а також вид хімічних зв'язків і питома вага різних хімічних зв'язків, використаних антитілом для взаємодії з антигеном.

Різниця в авидності антитіл пов'язана, імовірно, з невеликими змінами в первинній будові детермінанти антитіл, які не супроводжуються втратою здатності антитіла специфічно реагувати з даним антигеном, але можуть істотно впливати на динаміку цієї взаємодії. Наприклад, сироватка крові одного кролика нейтралізує дозу токсину за 15 хв, а сироватка крові іншого кролика, що містить антитіла того ж типу, ту ж дозу токсину нейтралізує за 3 год.

Можливі деякі варіанти в будові детермінанти й антигену, при яких група родинних антигенів може реагувати з одним антитілом. Це було продемонстровано в класичних досвідах Ландштейнера зі штучно синтезованими групами гаптенів. Якщо детермінанта антигену містить бензольне кільце з певними радикалами, то перестановка радикалів в орто-, пара- або позначка-положення в деяких випадках не приводить до втрати здатності антигену реагувати з антитілом, виробленим проти вихідного ізомеру, хоча інтенсивність взаємодії, як правило, знижується. Поряд із цим у детермінантах антигенів є й такі радикали, заміна яких або перестановка в інше положення приводить до повної втрати здатності утворювати комплекс антиген-антитіло.

**Характеристика антигенів.** Принциповою властивістю антигенної детермінанти може володіти будь-яка група хімічних радикалів, аби тільки вона була достатньої величини й мала стабільну просторову конфігурацію, що досягається за рахунок певної хімічної стабільності. Отже, для хімічно стабільних речовин величиною, що впливає на антигенність, є молекулярна вага. У силу цього атоми чистих елементів не можуть бути антигенами: вони не викликають вироблення антитіл і не здатні специфічно реагувати з антитілами, хоча неспецифічно реагують із імуноглобулінами, як і з будь-яким іншим білком.

Безліч хімічно стабільних низькомолекулярних речовин має достатні розміри, щоб специфічно реагувати з детермінантою антитіла, але самостійно не може індукувати вироблення антитіл в організмі. Такі низькомолекулярні речовини називаються **неповними антигенами**, або **гаптенами**. Гаптен здобуває здатність викликати проти себе вироблення антитіл, якщо вводиться в організм у комплексі з яким-небудь крупномолекулярним носієм. Утворення імуногенного комплексу можливо в самому організмі між гаптеном і макромолекулами організму. З виробленими антитілами гаптен реагує самостійно. Гаптенами є найрізноманітніші хімічні сполуки, у тому числі лікарські препарати: амідопірин, пеніцилін і ін.

На відміну від гаптенів, **повні антигени** мають досить великі розміри, що забезпечує стимуляцію вироблення антитіл в організмі, і в той же час містять у собі специфічні антигенні детермінанти. Повними антигенами є багато білків, полісахариди, ліпіди - різноманітні біологічні макромолекули мікробного, рослинного й тваринного походження, а також різні штучні полімери. Варто мати на увазі, що навіть полісахариди, що є продуктами полімеризації одного моносахариду, іноді містять різні антигенні детермінанти, оскільки просторова конфігурація їх може бути неоднаковою за рахунок

різних типів розгалуження. На великих антигенних частках, таких як клітини тварин, може втримуватися велика кількість різноманітних антигенних детермінант.

Молекула імуноглобуліну має не менше чотирьох антигенних детермінант - по одній детермінанті на кожному поліпептиді, причому специфічність детермінант легких ланцюжків відрізняється від специфічності детермінант важких ланцюжків, а для кожного типу важких і легких ланцюжків характерні свої антигенні детермінанти. Молекула яєчного альбуміну містить п'ять антигенних детермінант, молекула сироваткового альбуміну - шість детермінант, дифтерійний токсин - вісім детермінант, а молекула гемоцианіна, молекулярна вага якого становить 6 500 000, - 231 детермінанту. У міру ускладнення організації живої матерії спостерігається ускладнення й антигенної будови. Оскільки клітини різних органів і тканин відрізняються одна від одної набором біологічних макромолекул, у клітинах різних органів одного організму є органи й тканини антигенна специфічність. Крім цього, спостерігаються генетично обумовлені розходження в будові й, отже, у наборі антигенів між індивідуумами усередині одного виду й між видами, що називають індивідуальною й видовою антигенною специфічністю.

На основі антигенної характеристики розрізняють тканини: аутогенні (тканини одного індивідуума); ізогенні, або сингенні (тканини генетично ідентичних тварин однієї чистої лінії даного виду); гомологічні, або аллогенні (тканини генетично неоднорідних індивідуумів одного виду), і, нарешті, гетерологічні, або ксеногенні (тканини особин різних видів).

#### 14.6.3 Класифікація імуноглобулінів

Розходження в будові й функціях окремих класів імуноглобулінів пов'язані в першу чергу з важкими ланцюжками.

Молекулярна вага IgG дорівнює 150 000, константа седиментації 7S. IgG є найпоширенішими імуноглобулінами. Їхня концентрація в крові досягає 15 мг/мол (1,5%). IgG беруть участь у реакціях преципітації, аглютинації, а також у реакціях лізису, оскільки вони зв'язують комплемент, хоча й слабкіше, ніж IgM. Імуноглобуліни G проникають через плаценту й виявляються в жіночому молоці.

#### Структура й молекулярна вага різних імуноглобулінів

Характеристика	Клас антитіл				
	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Н-ланцюг	$\gamma_a, \gamma_b,$ $\gamma_c, \gamma_d,$	$\mu_a, \mu_b$	$\alpha_a, \alpha_b$	$\delta$	$\epsilon$
L-ланцюг	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$
Комплекс	$(\kappa\gamma_a)_2$ і т.д.	$(\kappa\mu_a)_{10}$ і т.д.	$(\kappa\alpha_a)_2$ і більше	$(\kappa\delta_a)_2$  $(\lambda\delta_a)_2$	$(\kappa\epsilon_a)_2$  $(\lambda\epsilon_a)_2$
Константа седиментації $S_{20w}$	6.5-7	18-20	7-17	6.2-6.8	7.7
Молекулярна вага	150 000	950 000	108-500 000	?	196 000

Вміст вуглеводів, %	2.9	17.8	7.5	?	10.7
Концентрація в сироватці, мг/100 мол	800- 1600	50-190	140-420	3-40	0.01- 0.14

Імуноглобуліни М інакше називаються **макроглобулінами**, оскільки їхня молекули є агрегатами з п'яти первинних тетраполіпептидних молекул, що мають таку ж первинну структуру, як і у всіх інших імуноглобулінів. Молекулярна вага IgM дорівнює 900 000-1000 000, константа седиментації- 19 S, вміст їх у крові - до 2 мг/мол. IgM мають найвищу здатність зв'язувати комплемент. Здатність їх преципітувати в 60-100 разів сильніше, ніж IgG. Через більші розміри молекули IgM циркулюють в основному в крові, не проникаючи в тканини й не сорбуючись на клітинах.

Імуноглобуліни А мають значно меншу розбіжність Fab, ніж IgG. Тому антитіла цього класу значно суцужніше преципітують і аглютинують, але легко сорбуються на клітинах і мають специфічну здатність виділятися клітинами залозистого епітелію молочних, слинних і інших залоз. У зв'язку із цим IgA називають секреторним типом антитіл, хоча й інші антитіла, наприклад IgG, також виявляються в молоці. Молекулярна вага IgA дорівнює 160 000, але молекули звичайно поєднуються по двоє, утворюючи укрупнені молекули імуноглобуліну з молекулярною вагою 370 000. Концентрація в крові IgA 3,9 мг/мол, у молоці на четвертий день лактації - 1 мг/мол.

Молекулярна вага IgD дорівнює 150 000, IgE - 190 000. IgE не преципітують і володіють високим тканинним афінитетом, сорбуючись на гладких клітинах. Ці імуноглобуліни були вперше виявлені на тканинах при бронхіальній астмі й ідентифіковані як реакіни. IgD у крові утримуються в концентрації 0,03 мг/мол, IgE - у слідових кількостях.

Будова важких поліпептидів усередині деяких класів імуноглобулінів варіює. У зв'язку із цим у людини розрізняють чотири підкласи IgG і по двох підкласу IgM і IgA.

Принципове значення для розуміння імунологічних реакцій має той факт, що, незалежно від різниці в характеристиках імуноглобулінів різних класів, специфічність їхніх детермінант може бути однаковою, тобто на той самий антиген виробляються антитіла різних класів, завдяки чому досягається імунологічний контроль у всьому організмі: у крові (IgM, IgG), у тканинах (IgE і IgG), у слизу (IgA і IgG). Взаємодія з антигеном може проявлятися по-різному, залежно від особливостей класу антитіл.

#### 14.6.4 Антигенні властивості імуноглобулінів

Антитіла - це імунні білки, які утворюються в організмі людини у відповідь на надходження антигену й мають здатність специфічно взаємодіяти з ним. У фізико-хімічному відношенні антитіла являють собою гаммаглобуліни (глікопротеїнові молекули). Структура антитіл дозволяє називати їх імуноглобулінами.

Імуноглобуліни в організмі людини представлені найрізноматнішими за структурою, специфічністю й функціями макромолекулами. Фізичні, антигенні й функціональні відмінності між константними зонами тяжких ланцюгів обумовлюють у всіх ссавців та людини 5 класів імуноглобулінів: IgG, IgM, IgA, IgD та IgE.

Детальне вивчення імуноглобулінів довело, що окремі класи та підкласи антитіл несуть характерні тільки для даного класу або підкласу антигенні детермінанти, що отримали назву Ізотопових детермінант. Наявність Ізотопових детермінант дозволяє імунологічно розрізняти класи та підкласи імуноглобулінів. Ізотопові детермінанти у всіх представників одного біологічного виду (наприклад, у всіх людей) однакові.

Ідіотип - це набір унікальних для кожного клону В-лімфоцитів детермінант антигензв'язуючого центру імуноглобулінів .

Можна одержати антитіла, що розпізнають ізотипові та алотипові варіанти; крім того, можна одержати антисироватку, специфічну до конкретного антитіла й здатну відрізнити одне моноклональне антитіло від іншого незалежно від їх ізотипів і алотипів. Така антисироватка визначає індивідуальні особливості, характерні для даного антитіла, у сукупності названі ідіотипом. Ідіотипові детермінанти локалізовані у варіабельній області антитіла й асоційовані з гіперваріабельними ділянками.

Антиідіотипові імуноглобуліни, що реагують тільки з одним певним антитілом, розпізнають окремі (private) ідіотипи, що підтверджує наявність у кожного антитіла унікальної структури. Часто молекули антитіл зі схожими амінокислотними послідовностями додатково мають той самий ідіотип, і тоді ми говоримо про "загальні" (public) або "перехресно реагуючі ідіотипи".

Окрім ізотипових детермінант, імуноглобулінові молекули несуть алотипові детермінанти. Алотипові маркери (антигенні детермінанти) дозволяють імуноглобуліни однієї людини (наприклад, IgG) відрізнити від імуноглобулінів IgG іншої людини. Було доведено, що алотипові маркери (алодетермінанти) розташовані в С-зоні L- та H-Ланцюгів.

Імуноглобулінові молекули також надто різноманітні за будовою їх антигензв'язуючої зони (так званого V-регіону), яка визначає специфічність антитіла. Різноманітність антитіл за специфічністю перевищує 10<sup>8</sup>. Кожне антитіло, як правило не 1 або 2 типи ідіотипів, тому антитіла кожного класу відрізняються за декількома специфічними показниками, але в першу чергу, за ідіотипами. Антигенний образ імуноглобуліну, сформований різноманітними антигенами, називається ідіотипом. В організмі людини зустрічаються ідіотип-ідентичні імуноглобуліни як серед окремого класу або підкласу імуноглобулінів, так і серед різних класів.

#### 14.6.5 Механізм взаємодії антитіл з антигеном

Реакція антиген - антитіло супроводжується звільненням певної кількості енергії. Зниження енергетичного рівня в комплексі антиген - антитіло (стосовно суми рівнів у молекулах до взаємодії) досить для досягнення стабільності у звичайних умовах і в той же час не занадто велике, щоб не можна було викликати дисоціацію комплексу антиген - антитіло за певних умов. Оскільки дисоціація полярних груп, утворення водень-водневих зв'язків і величина зарядів у детермінантах антигенів і антитіл залежать у водних розчинах від змісту електролітів і концентрації іонів водню, утворення комплексів антиген - антитіло відбувається тільки при певних значеннях рН. У вкрай кислому або лужному середовищі комплекс дисоціює.

Одновалентні гаптени утворюють із антитілами розчинні комплекси. Двовалентні гаптени й антигени з більшою кількістю антигенних детермінант можуть за допомогою

антитіл поєднуватися у великі агрегати. Оскільки нейтралізація зарядів у комплексі антиген - антитіло приводить до втрати близько 20 молекул гідратаційної води на одному детермінанту, такі агрегати випадають в осад. Утворення нерозчинного комплексу антиген - антитіло (з розчинним антигеном) називають реакцією преципітації. Утворення дрібнодисперсного нерозчинного комплексу антиген - антитіло, що залишається у зваженому стані, називають реакцією флокуляції. У надлишку розчинного полівалентного антигену ні преципітації, ні флокуляції не відбувається, оскільки обидві валентності антитіл нейтралізуються детермінантами однієї молекули антигену. Такий комплекс зберігає розчинність. З аналогічних причин антитіла деяких тварин, наприклад коня, утворюють розчинні комплекси (при надлишку антитіл). Таким чином, реакція преципітації й флокуляції відбувається тільки при оптимальних концентраціях антигенів і антитіл.

Якщо антитіла реагують із антигенними детермінантами, розташованими на великих зважених частках, таких як клітини бактерій або еритроцитів, то за допомогою двовалентних антитіл відбувається склеювання часток. Така реакція називається **реакцією аглютинації**.

За імунологічними феноменами, які відтворюються антитілами, розрізняють преципітини, аглютиніни й флокулюючі антитіла. Варто мати на увазі, що ті самі IgG, IgM можуть брати участь у реакції преципітації, аглютинації й інших імунологічних реакцій.

Особливе місце серед імунних реакцій належить реакції лізису. Взаємодія антитіл із тваринними або мікробними клітинами в присутності свіжої крові приводить до лізису клітин. Імунне розчинення клітинних оболонок відбувається завдяки наявності в крові й рідинах організму системи комплементу. Ця система являє собою сукупність різних речовин, які називаються компонентами комплементу й позначаються C'. Розрізняють чотири групи таких компонентів. Активація системи комплементу відбувається в такий послідовності: комплекс АГ-АТ сорбує неактивний компонент першої фракції комплементу C'<sub>1р</sub>. До нього приєднуються інші компоненти цієї фракції: C'<sub>1r</sub>, C'<sub>1s</sub>, і утвориться активний фермент естераза C'<sub>1a</sub>, що діє на білки подібно трипсину. Цей фермент перебуває у зв'язку з комплексом АГ-АТ і сам на мембрану оболонки не діє. До комплексу АГ-АТ-C'<sub>1a</sub> приєднуються субстрати цієї естерази — фракція комплементу C'<sub>4</sub> і потім фракція C'<sub>2</sub>. Утвориться комплекс АГ-АТ-C'<sub>1a,4,2</sub> до якого приєднується група компонентів третьої фракції комплементу: C'<sub>3a</sub>, C'<sub>3b</sub>, C'<sub>3c</sub>, C'<sub>3d</sub>, C'<sub>3e</sub>, C'<sub>3f</sub>. Речовини цієї фракції іноді позначають як самостійні компоненти комплементу: властиво C'<sub>3</sub>, C'<sub>5</sub>, C'<sub>6</sub>, C'<sub>7</sub>, C'<sub>8</sub>, C'<sub>9</sub>. Приєднання останнього компонента комплементу приводить до руйнування оболонки клітини. Сам механізм руйнування оболонки ще не ясний, хоча було встановлено, що еритроцити гемолізують внаслідок порушення їхньої мембрани лізолецитином, що утворюється при приєднанні компонентів третьої фракції до попереднього комплексу компонентів комплементу. Комплементарна активність сироватки усувається прогріванням протягом 30 хв при 56°C.

Значення системи комплементу безсумнівно для цілого ряду процесів:

1. Система комплементу стабілізує комплекс АГ-АТ, а іноді утворення такого комплексу можливо тільки в присутності комплементу.
2. За рахунок активності компонентів комплементу досягається імунний лізис.
3. Опсонізуюча дія антитіл різко зростає в присутності комплементу.
4. Комплемент поряд з іонами магнію входить у систему пропердину, що забезпечує лізис мікробів у крові.

Особлива роль належить комплементу в розвитку механізмів ушкодження тканин при утворенні в них комплексів АГ-АТ. Наприклад, некроз тканин при введенні в тканину сенсibilізованого організму антигену (**феномен Артюса**) у значній мірі викликається активним комплементом.

#### 14.6.6 Кооперація клітин імунної системи при антитілоутворенні

Антитіла- білки сироватки крові й інших біологічних рідин, які синтезуються у відповідь на введення антигену й мають здатність специфічно взаємодіяти з антигеном, що викликав їхнє утворення, або з ізольованою детермінантною групою цього антигену (гаптенем).

Захисна роль антитіл як факторів гуморального імунітету обумовлена їх антигенрозпізнавальною і антигензв'язуючою активністю й низкою ефекторних функцій: здатністю активувати систему комплементу, взаємодіяти з різними клітинами, підсилювати фагоцитоз. Ефекторні функції антитіл реалізуються, як правило, після їхнього з'єднання з антигеном, слідом за яким відбувається видалення чужорідного агента з організму. При інфекціях поява в крові хворого антитіл проти збудника інфекції свідчить про опір організму даній інфекції, а рівень антитіл служить мірою напруженості імунітету.

Уперше в крові у тварин появу речовин, які специфічно взаємодіяли з введеними раніше токсинами бактерій, виявили в 1890 р. Беринг і Китасато. Речовина викликала знешкодження токсину й отримала назву антитоксин. Більш загальний термін «антитіла» був запропонований, коли виявили виникнення подібних речовин після введення в організм будь-яких чужорідних агентів. Спочатку про появу й накопичення антитіл судили за здатністю досліджуваних сироваток утворювати при з'єднанні з антигенами видимі серологічні реакції або по їхній біологічній активності — здатності нейтралізувати токсин, вірус, лізувати бактерії й чужорідні клітини. Припускали, що кожному феномену відповідають особливі антитіла. Однак згодом виявилось, що тип антиген — антитіло реакції визначається фізичними властивостями антигену — його розчинністю, а антитіла різної специфічності й видового походження належать до гаммаглобулінової фракції крові або, за номенклатурою ВООЗ, до імуноглобулінів (Ig).

Імуноглобуліни (антитіла)— це сукупність сироваткових білків, що мають гетерогенність за фізико-хімічними властивостями і спорідненістю з антигеном антитіл однієї специфічності. Антитіла синтезуються в організмі різними клонами плазматичних клітин.

Динаміка вироблення антитіл у відповідь на антигенний стимул залежить від того, вперше або повторно організм зустрічається з даним антигеном. При первинній імунній відповіді появі антитіл у крові передують латентний період тривалістю 3-4 доби. Найпершими утворюються антитіла класу IgM. Потім кількість антитіл різко зростає й відбувається переключення синтезу з IgM- на IgG-антитіла. Максимум вмісту антитіл у крові приходиться на 7-11-у добу, після чого їхня кількість поступово знижується. Для вторинної імунної відповіді характерні укорочений латентний період, швидше наростання титрів антитіл і збільшення їх максимального значення. Характерне утворення відразу IgG антитіл. Здатність до імунної відповіді по вторинному типу зберігається протягом багатьох років і є проявом імунологічної пам'яті, прикладами якої може служити протикоровий і противісповий імунітети.

Утворення антитіл є результатом міжклітинної взаємодії, що виникає під впливом імуногенного стимулу. У клітинній кооперації беруть участь три типи клітин: макрофаги

(А-клітини), лімфоцити тимусного походження (Т-лімфоцити) і лімфоцити кістковомозкового походження (В-лімфоцити). Т- і В-лімфоцити мають на своїй поверхні генетично детерміновані рецептори для антигенів найрізноманітнішої специфічності. Таким чином, розпізнання антигену зводиться до відбору (селекції) клонів Т- і В-лімфоцитів, що несуть рецептори даної специфічності.

Імунна відповідь здійснюється за наступною схемою. Антиген, потрапляючи в організм, поглинається макрофагами й переробляється ними в імуногенну форму, що розпізнається імуноглобуліноподібними рецепторами Т-лімфоцитів (помічників), специфічними до даного антигену. Молекули антигену, пов'язані з імуноглобуліновими рецепторами, відриваються від Т-лімфоцитів і приєднуються до макрофагів через Fc-рецептори імуноглобулінів. На макрофагах утвориться таким чином «обойма» антигенних молекул, що розпізнається специфічними рецепторами В-лімфоцитів. Тільки такий масований сигнал може викликати проліферацію й диференціювання В-лімфоциту (попередника) у плазматичну клітину. Отже, Т- і В-лімфоцити розпізнають різні детермінанти на одній молекулі антигену. Клітинна кооперація можлива лише при наявності подвійного розпізнавання. Феномен подвійного розпізнавання полягає в тому, що Т- і В-лімфоцити розпізнають чужорідну антигенну детермінанту тільки в комплексі з продуктами генів основного комплексу гістосумісності свого організму. Відомо, що клітинної кооперації між аллогенними клітинами не відбувається. Імовірно, асоціація антигенної детермінанти зі своїми поверхневими структурами здійснюється на поверхні макрофагів у процесі переробки антигена в імуногенну форму, а також на поверхні лімфоцитів.

#### 14.6.7 Теорії імунітету (різноманітності антитіл)

**Теорії імунологічної реактивності** стосуються головним чином того етапу, на якому формується здатність виробляти антитіла проти величезної кількості різноманітних антигенів, крім антигенів свого організму. Іншими словами, потрібно пояснити явище імунологічної толерантності й одночасну здатність синтезувати антитіла всілякої специфічності, включаючи антитіла проти штучних антигенів, що ніколи не зустрічалися в природі раніше. Всі теорії імунологічної реактивності діляться на дві групи: інструктивні й селективні, залежно від того, яку роль у механізмі синтезу антитіл вони відводять антигену.

*Інструктивні теорії* ґрунтуються на припущенні, що синтез антитіл відбувається при особистій участі молекул антигену.

Ландштейнер (1937), а потім Полінг (1940) і Гауровитц (1953) створили **теорію прямої матриці**. Відповідно до цієї теорії поліпептиди імуноглобулінів у момент закінчення їхнього синтезу набувають третинну конфігурацію під впливом розташованої тут же детермінанти антигену. Однак після встановлення механізму синтезу білка було з'ясовано, що в умовах гомеостазу в організмі конфігурація поліпептидних ланцюжків у білках визначається первинною послідовністю амінокислотних залишків у поліпептиді, яка диктується генетичним кодом. У прямих дослідах з антитілами було показано, що набуття поліпептидами імуноглобулінів просторової конфігурації, що забезпечує високу специфічність імунологічної реакції з даним антигеном, відбувається під час відсутності антигену, але визначається послідовністю амінокислот в N-кінцевих частинах поліпептидів антитіл.



За цією теорією, будь-який імуніцит може виробляти будь-які антитіла, оскільки специфічність антитіл визначається антигеном, що попадає в клітину. Однак тепер встановлено, що кожний імуніцит виробляє тільки один тип антитіл.

Надалі Бернет і Феннер (1949) запропонували інструктивну **теорію непрямої матриці**. Відповідно до цієї теорії, антиген здатний втручатися в генетичний апарат клітини, приводячи до утворення матриць, що забезпечують синтез придбаних, тобто адоптивних, ферментів, які, у свою чергу, визначають синтез специфічних антитіл проти даного антигену.

Головним запереченням проти обох варіантів інструктивної теорії є те, що синтез імуноглобулінів може здійснюватися тільки на нуклеїнових кислотах, а синтез нуклеїнових кислот можливий тільки на матрицях з нуклеїнових кислот, але не на білку або на інших антигенах. Бернет і Феннер (1949) припустили, що всі потенційні антигени свого організму несуть особливу мітку, до якої їх приймають за «своїх». Виявилось, однак, що насправді подібної мітки не існує. Крім того, ця теорія не в змозі пояснити, яким чином формується толерантність.

Група селективних теорій, тобто теорій відбору, припускає, що організм ще до зустрічі з антигеном має у своєму розпорядженні можливість синтезувати антитіла проти даного антигену. Роль антигену зводиться тільки до активації процесу синтезу специфічних антитіл.

До селективних теорій належить найбільш стара теорія синтезу антитіл — **теорія бічних ланцюгів Ерліха**. На рівні науки того часу Ерліх представляв мембрани клітин як сукупність величезної кількості хімічних радикалів. Ці радикали, на його думку, є потенційними антитілами. Будь-яка речовина, введена в організм, зустрічає серед маси радикалів або бічних ланцюгів на поверхні клітин таку, з якою зможе вступити в реакцію. Відчуваючи нестачу зв'язаного радикалу, клітини починають синтезувати подібні бічні ланцюги в збільшеній кількості. Ці бічні ланцюги і є антитілами, що специфічно реагують із антигеном. Таким чином, теорія Ерліха, на відміну від інструктивних теорій, виходить із передумання бічних ланцюгів - антитіл до зустрічі з антигеном.

У 1955 р. **Йерне** повернувся до теорії Ерліха і створив свою теорію відбору. Володіючи, на відміну від Ерліха, відомостями про імуноглобуліни, Йерне припустив, що кожний імуніцит завжди виробляє в невеликих кількостях антитіла найрізноманітнішої специфічності. На його думку, із цих *слідових* кількостей різноманітних антитіл складаються так звані нормальні імуноглобуліни, що виявляються звичайно в крові. Антиген реагує з відповідним йому антитілом на поверхні клітини, яке виробляє ці антитіла, що приводить до активації клітини й продукції антитіл. Антиген, таким чином, є тільки фактором селекції клітин, що стимулюють їхню діяльність. Йерне не пояснював, за рахунок чого організм здійснює набір антитіл проти найрізноманітніших антигенів.

Надалі **Бернет** (1959, 1964) створив клонально-селекційну теорію. Клональною ця теорія називається тому, що всі імуніцити, як припускають, представлені клонами клітин, здатних до вироблення антитіл проти однієї антигенної детермінанти. Клони виникають шляхом безстатевого розмноження з однієї вихідної клітини. Ефект, сприйманий нами як здатність організму виробляти антитіла проти будь-якого антигену, насправді може досягатися вже при наявності  $10^4$  імуніцитів різної специфічності. В організмі людини є  $10^{12}$  лімфоїдних клітин.

Вироблення антитіл проти величезної кількості різноманітних антигенів пояснюються тим, що імунологічно компетентна тканина являє собою сукупність мутантів, що відрізняються один від одного за будовою цистронів ДНК, що кодує поліпептиди імуноглобулінів.

Теоретично існує дві можливості придбання імуоцитами різних варіантів генів, що забезпечують розмаїтість детермінант антитіл. Відповідно до першого, при закладці імунологічно компетентної тканини вихідні ембріональні клітини володіють гіпермутабільністю, причому мутації відбуваються тільки в генах, що кодують імуноглобуліни. Утворюються стовбурні імуокомпетентні клітини, але зі злегка зміненими варіантами генів імуноглобулінів, що забезпечує розходження в специфічності антитіл, а вся сума утворених імуокомпетентних клітин обумовлює можливість вироблення антитіл проти величезної кількості різноманітних антигенів.

Інша можливість полягає в тому, що в зиготі серед  $10^6$  генів знаходиться близько  $10^3$  генів, які представляють варіанти одного гена, що кодує імуноглобулін. Тоді поява клонів різної специфічності зводиться до дерепресії одного з варіантів, що є в кожній клітині, імуноглобуліну в ембріональному періоді при закладці імуокомпетентної тканини. І в цьому випадку кількість клонів з різною специфічністю досить для забезпечення вироблення антитіл проти великої кількості антигенів.

Останнім часом теорія Бернета допускає, що в імуоцитів дорослого організму в умовах імунізації зберігається тенденція до гіпермутабільності генів, що кодують імуноглобуліни, у ділянках генів, відповідальних за будову детермінанти антитіла. Антиген не впливає на нуклеїнові кислоти, але викликає розмноження клону, при якому включається механізм спонтанних мутацій, що приводить до народження імуоцитів, що несуть варіанти детермінанти антитіл проти даного антигену. Серед них з'являються й такі, які адаптовані до детермінанти антигену щонайкраще. Надалі більш адаптовані імуоцити сильніше стимулюються антигеном і одержують переваги над іншими клітинами клону.

Відразу ж після закладки імуокомпетентної тканини й утворення тим або іншим шляхом стовбурних імуокомпетентних клітин імуокомпетентна тканина ще перебуває в стані незрілості, і зустріч імуокомпетентної клітини з антигеном, проти якого вона могла б виробляти антитіла, закінчується загибеллю цієї клітини та втратою здатності виробляти антитіла проти цього антигену в даному організмі. Таким чином, імунологічна толерантність до потенційних антигенів власного організму формується завдяки відбору тільки тих імуоцитів, які здатні до вироблення антитіл на будь-які інші антигени. Надалі, після завершення періоду формування імунологічної толерантності, імунологічно компетентна тканина стає функціонально зрілою, і зустріч з антигеном завершується не загибеллю клону, а розмноженням і продукцією антитіл з можливою подальшою адаптацією до антигену в результаті триваючих мутацій клону й триваючої селекції імуоцитів.

**Клонально-селекційна теорія Бернета** краще, ніж інші теорії, пояснює накопичений до теперішнього часу фактичний матеріал про імунологічну реактивність, хоча й не позбавлена низки протиріч. Уразливим місцем клонально-селекційної теорії Бернета є постулат про те, що джерелом виникаючих в організмі імуокомпетентних клітин є часті випадкові мутації.

**Сциллард запропонував свій варіант селекційної теорії**, названий гіпотезою «репресії-дерепресії». Відповідно до цієї гіпотези, у зрілому імуоциті утримується в

репресованому вигляді весь набір генів, що кодують усі можливі антигіла. Антиген викликає *дерепресію* тільки того гена, що несе інформацію про імуноглобулін проти даного антигену. Таким чином, за гіпотезою Сцилларда, селективна дія антигену здійснюється на рівні геному імуноцита. У цей час у формуванні імунологічної толерантності важливе значення надають функції Т-лімфоцитів-супресорів.

#### 14.7 Реакції клітинного імунітету

Моноцити й макрофаги - дуже ефективні цитотоксичні ефектори в імунній системі. Вони присутні в селезінці, лімфатичних вузлах, легневих альвеолах. Купферовські клітини - це спеціалізовані макрофаги печінки.

Макрофаги беруть участь у запуску імунної відповіді як антиген-презентуючі клітини. Вони мають широкий спектр регуляторних, тумороцидних і бактерицидних властивостей. Вироблення цитокинів, таких, як інтерлейкін-1 (МУЛ-1), важливе для активації лімфоцитів і генерації лихоманки. Макрофаги також продукують фактор некрозу пухлин, що має цілу низку цитоцидних і регуляторних властивостей. Активація самих макрофагів відбувається вразі у відповідь на фагоцитоз ними бактеріальних продуктів, таких, як ендотоксини й опсоніфіковані імуноглобулінами об'єкти-мішені.

Натуральні (природні) кілери (NK) є великими лімфоцитами із зернистою цитоплазмою, здатними знищувати певні пухлинні клітини без залучення до цього імунологічної пам'яті. Механізм лізису, викликаного НК, до кінця не ясний, але відомо, що для його реалізації необхідний контакт між клітинами й участь цитотоксинів.

Цитотоксичні Т-лімфоцити є єдиними ефекторами із властивою їм імунологічною специфічністю за рахунок наявності в них антиген-специфічних рецепторів. Ці цитотоксичні клітини викликають ультраструктурні ушкодження цитолемі клітин-мішеней. Їхній клон може збільшуватися у присутності інтерлейкіну-2. Т-супресори можуть диференціюватися в організмі при наявності пухлинних антигенів. Ці лімфоцити контролюють виразність імунних реакцій. Активність Т-супресорів, у свою чергу, контролюється контрастисупресорними Т-лімфоцитами. Циклофосфамід, циметидин і індометацин служать препаратами, які використовуються для пригнічення **імунної** супресії й посилення протипухлинних імунних реакцій.

Захисна дія клітинних імунних реакцій проявляється в цитотоксичній дії імунокомпетентних клітин на клітини-мішені (кілінг клітин, інфікованих вірусами, чужорідних, пухлинних клітин або клітин трансплантату, який відторгається), а також у внутрішньоклітинному перетравленні бактерій, що здійснюється всередині бактерій.

У цитотоксичному руйнуванні клітин-мішеней беруть участь Т-кілери, НК-клітини, макрофаги (К-клітини), які використовують такі механізми. Специфічні Т-кілери здатні лізувати клітини-мішені в результаті прямої цитотоксичної дії. Т-кілери після розпізнавання чужорідних антигенних детермінант вступають у щільну контактну взаємодію з нею за допомогою спеціальних речовин, які отримали назву інтегрини й адгезини. У місці контактної взаємодії Т-кілери продукують через механізм екзоцитозу специфічні речовини ферментативної природи - перфорини й фрагментини.

Перфорин - це особливий білок, який у розчинній формі знаходиться в гранулах. Після вивільнення з гранул він полімеризується на мембрані клітини-мішені з утворенням

циліндричних пор діаметром 5-20 nm, через які відбувається гіпергідратація клітини з подальшою загибеллю. Через утворені пори в клітину-мішень також надходять фрагментини (гранзими, серінові протеази), які індукують фрагментацію ДНК клітини, що призводить до загибелі клітини. При цьому лімфоцит залишається неушкодженим і здатним до подальшої цитотоксичної дії.

НК-клітини становлять близько 10% циркулюючих лімфоцитів, яким притаманна висока цитотоксичність. Ці клітини забезпечують першу лінію захисту організму від вірусної інфекції, беруть участь у протипухлинному й трансплантаційному імунитеті. НК не мають антиген-специфічних рецепторів, розпізнавання чужорідних клітин не пов'язане з обов'язковим поданням антигенних пептидів молекулами ГКГ та з їх проліферацією/диференціацією. НК-клітини не формують клітин «іммунної пам'яті», їх активність посилюється під впливом інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-15 та інших. НК-клітини без попередньої сенсибілізації мають здатність чинити пряму цитотоксичну дію, як і Т-кілери.

К-клітини лізис клітин-мішеней здійснюють шляхом реакції антитілозалежної клітинної цитотоксичності. У цій реакції беруть участь ПК-клітини, макрофаги, моноцити, нейтрофіли та еозинофіли. Наприклад, нейтрофіли чинять свою цитотоксичну дію на клітини-мішені в результаті екзопродукції літичних ензимів та перфоринів, макрофаги - літичних ензимів, ПК-клітини - перфоринів, фрагментинів та інш.

#### 14.8 Регуляція імунних реакцій. Призупинення імунної відповіді

Теоретичне моделювання закономірностей процесів саморегуляції клітинного росту в організмі вказує на необхідність існування спеціалізованих клітинних популяцій, що виконують функцію міжклітинної регуляції росту різнотипних соматичних тканин. Така система може бути представлена спеціалізованими Т-лімфоїдними клітинами. Зниження функції таких регуляторних клітин з віком може бути центральним механізмом для старіння соматичних тканин організму, що самообновляються, і визначати зниження з віком ростового потенціалу тканин старого організму. Мовою імунології з використанням теорій "регуляторних мереж" це можна представити як позитивну селекцію специфічних клонів, наприклад, лімфоцитів, у ході ідіотипоорганних взаємодій, причому такі взаємини можуть бути поширені й на саму регуляторну систему з ускладненням регуляторних взаємозв'язків. Клітинами, які є головними в регуляції росту соматичних клітин організму слід визнати Т-лімфоцити-регулятори (хелпери і супресори).

Існують факти, що вказують на те, що саме лімфоцитам належить головна роль у регуляції клітинного росту не тільки імунних, але й будь-яких інших типів клітин в організмі.

Це підтверджується віковими змінами всіх функцій системи імунітету, особливо для Т-системи імунітету:

- атрофія тимусу, селезінки й лімфовузлів, зниження числа периферичних Т-клітин,
- збільшення числа незрілих лімфоцитів внаслідок затримки їх диференціювання,
- зниження числа попередників Т-клітин і виражене зниження продукції тимічних гормонів з дисоціацією у бік активації Т-супресорних механізмів, що супроводжується активацією неспецифічних Т-хелперів і Т-супресорів, що розгальмовує аутоімунні процеси,
- зменшення розмаїтості антигенного репертуару лімфоцитів,

- зниження продукції МУЛ-2 Т-хелперами,
- виражене зниження здатності лімфоцитів активуватися власними клітинами організму - зниження так званої сингенної змішаної культури лімфоцитів,
- зниження протипухлинної стійкості організму й ін.

Нейроендокринна регуляція імунної відповіді. Імунна відповідь організму - процес високо специфічний, однак його інтенсивність неспецифічно регулюється нейрогуморальним методом. У цілісному організмі робота імунної системи коригується мозком. До структур мозку, що модулюють інтенсивність імунної відповіді, відносять такі зони, як заднє гіпоталамічне поле, переднє гіпоталамічне поле, гіпокамп, ретикулярна формація середнього мозку, ядра шва, мигдалини.

Вегетативна нервова система, її симпатичний і парасимпатичний відділи можуть брати участь у реалізації центрально обумовлених змін інтенсивності імунних реакцій. Ця передача, очевидно, може здійснюватися через нейромедіатори, які сприймаються рецепторами, розташованими на лімфоїдних клітинах, і через систему вторинних передавачів циклічних нуклеотидів - змінюють метаболізм і функціональну активність лімфоцитів.

Центральна модуляція функцій імунної системи може здійснюватися і через ендокринну систему, тобто за допомогою центрально обумовлених змін рівня різних гормонів у крові. Гормональні, нервові й нервово-пептидні шляхи відносять до основних способів передачі сигналів, що модулюють, від головного мозку до імунної системи. Нервова й гуморальна регуляція здійснюється за допомогою нейромедіаторів, нейропептидів і гормонів.

Відомо, що як строма, так і паренхіма лімфоїдних органів забезпечена нервами симпатичної й парасимпатичної системи. Нейромедіатори й нейропептиди досягають органів імунної системи за допомогою аксоплазматичного транспорту, тобто за аксонами симпатичних і парасимпатичних нервів.

Гормони ж виділяються ендокринними залозами безпосередньо в кров і доставляються до органів імунної системи. Дія гормонів, нейромедіаторів і пептидів безпосередньо на клітини відбувається при їхньому зв'язуванні з рецепторами клітини на мембрані, у цитоплазмі або ядрі.

Існують дві основні клітинні регуляторні системи. Одна з них контролюється стероїдними й тиреоїдними гормонами. Вільні молекули цих гормонів дифундують у клітини й зв'язуються із цитоплазматичними рецепторами. Потім гормонорецепторний комплекс зв'язується з певними ділянками хроматину й впливає на синтез мРНК і певних білків.

На відміну від переважно ядерних ефектів стероїдних гормонів, пептидні гормони й нейромедіатори взаємодіють із рецепторами, розташованими на мембрані, й регулюючих ферментативних системах мембрани й цитоплазми. Це веде до зміни мембраною проникності для іонів кальцію. Вони надходять усередину, утворюють комплекс із білком кальмодуліном і активують АЦ (аденилатциклазу) і ГЦ (гуанілатциклазу). Це одні з найважливіших мембранних ферментів, які каталізують утворення цАМФ (аденозинмонофосфату) і цГМФ (гуанозинмонофосфату), які, у свою чергу, запускають ланцюг ферментативних реакцій, що впливають на функціональну активність клітини. Активацію системи цАМФ зв'язують із придушенням функцій лімфоїдних клітин, а активацію системи цГМФ - зі стимуляцією їхніх функцій.

Нейроімунна взаємодія. В останнє десятиліття виявлено конкретні медіатори, за допомогою яких реалізується взаємозв'язок між імунокомпетентними й нервовими клітинами. Відкриття імуномодулюючих властивостей нейропептидів дозволило істотно доповнити дані про механізми передачі сигналів від нервової системи до імунної. На імунокомпетентних клітинах виявлені рецептори до багатьох відомих нейропептидів, що доводить їхню участь у реалізації еферентної ланки нейроімунної взаємодії.

Симпатичний відділ вегетативної нервової системи й регуляція імунної відповіді. Вироблення зазначених біологічно активних речовин має на меті можливість їхнього впливу на розташовані поруч імунокомпетентні клітини, зокрема, ті з них, на мембрані яких експресовані адренорецептори. Отже, можливе регулювання проліферації й диференціювання цих клітин принципово подібне до відповідних ефектів катехоламінів, які виробляються симпатичними нервовими закінченнями. Тим більше, що в процесі імунізації експериментальних тварин кількість "апудоцитів" і синтезованих ними біологічно активних речовин істотно міняється.

Новий підхід до оцінки ролі апудоцитів в імунній системі пов'язаний з більш глибоким вивченням секреторної активності клітин в органах імунітету. Мова йде про субпопуляції лімфоцитів - природних кілерів (NK). За своїми морфологічними характеристиками ці клітини відносять до категорії більших гранулярних лімфоцитів. Вони здатні здійснювати цитотоксичний вплив на клітини із чужорідною антигенною структурою. Особливе значення NK-клітини набувають при пухлинному процесі.

З'явилися також повідомлення, що імунокомпетентні клітини також здатні синтезувати нейроактивні речовини, у тому числі катехоламіни. Отже, логічно виділити наступні ланки, що включаються в лімфоїдних органах після антигенного впливу: нервові закінчення із вищої нервової системи, апудоцити й саме імунокомпетентні клітини.

Відомо, що ацетилхолін має здатність, як стимулювати, так і придушувати проліферацію лімфоцитів, причому вплив медіатора на даний процес залежить від вихідної інтенсивності мутаген-індукованої проліферації. В основі імуностимулюючого впливу нейромедіатора може лежати його здатність підсилювати продукцію інтерлейкіну-1 і, можливо, інтерферону. Так, відомо, що зазначені гуморальні фактори впливають на проліферацію й диференціювання клітин В-ланки імунітету. Вони сприяють утворенню зрілих В-лімфоцитів із пре-В-елементів і тим самим можуть стимулювати гуморальну імунну відповідь. Є відомості, що гамма-інтерферон може стимулювати диференціювання В-лімфоцитів на пізніх етапах і виконувати функції фактора некрозу пухлини, може бути хелперним і дифенціовальним фактором, має антисупресорну дію.

Велика роль належить нейропептидам у регуляції імунної відповіді. В останні роки були отримані дані про виділення нейропептидів з гіпофіза, надниркових залоз, щитовидної залози в кров при стресових станах, а також з периферичної нервової системи в іннервовані тканини, у тому числі лімфоїдні; про продукування пептидів апудоцитами, у тому числі апудоцитами лімфоїдних органів. Наявність рецепторів, поряд зі здатністю самих імунокомпетентних клітин продукувати нейропептиди, створює ймовірність їхньої участі в міжклітинних кооперативних процесах. За аналогією з даними про вплив гормонів і нейромедіаторів можна припустити, що нейропептиди впливають на імунні клітини через специфічні рецептори за допомогою циклічних нуклеотидів.

Регуляція імунної відповіді адренкортикотропним гормоном. АКТГ впливає на функцію, принаймні, трьох типів імунокомпетентних клітин: Т-, В-лімфоцитів і макрофагів. АКТГ підсилює ріст і диференціювання В-клітин. Множинність ефектів АКТГ на В-клітини (придушення антитіло утворення й посилення проліферативної активності) може бути пов'язане з характером дії АКТГ на В-лімфоцити різної стадії зрілості й з розходженнями в експресії рецепторів для АКТГ на різних клітинах-мішенях. Синтез АКТГ і ендорфінів імунних клітин індукується кортиколібериним.

Регуляція імунної відповіді тиротропіном. ТТГ є одним з перших гормонів гіпофізу, імунорегуляторні властивості якого були добре вивчені в системі *in vivo*. Найбільш повно досліджений його вплив на розвиток гуморального імунітету. У фізіологічних концентраціях ТТГ підсилює антитілопродукцію до тимус-залежного антигену. Для реалізації ефекту ТТГ необхідна присутність Т-лімфоцитів, тобто його дія опосередковується через Т лімфоцити.

Регуляція імунної відповіді соматотропином. При розвитку Т-клітинного імунодефіциту СТГ стимулює проліферацію й диференціювання Т клітин-ефекторів. Посилення генерації цитотоксичних Т-клітин під впливом СТГ також спостерігається після попередньої обробки їх інсуліном.

Регуляція імунної відповіді аргінін-вазопресином і окситоцином. Нейрогіпофізарні гормони й окситоцин у дуже низьких концентраціях здатні заміщати функцію інтерлейкіну-2. Хелперний сигнал АВП реалізується через N-кінцевий гексапептид молекули, де провідну роль відіграє фенілаланін у положенні 3. Інгібітори вазотонічної дії блокують і його імунологічні ефекти.

У тимусі виявлений нейроендокринний пептидний гормон нейрофізін, біологічна активність якого подібна окситоцину.

Біологічно активні речовини головного мозку й регуляція імунної відповіді. Відомо, що за допомогою РНК, виділеної з лімфоїдних клітин. Описано здатність "імунної" РНК, виділеної з лімфоїдних органів тварин після їхньої імунізації різними антигенами, індукувати утворення специфічних клітин пам'яті в організмі.

Гормональна регуляція імунної відповіді. Як свідчать сучасні дані, практично всі популяції клітин, що беруть участь в імунних реакціях, мають, крім специфічних рецепторів до факторів, що реалізують імунну відповідь, також рецептори до безлічі неспецифічних рецепторів, зокрема гормонів і нейромедіаторів, що визначає можливість модулюючого впливу цих агентів на функції імунокомпетентних клітин.

Глюкокортикоїдні гормони й імунологічні процеси. Глюкокортикоїди здатні активувати не тільки викликану присутністю антигену, але й спонтанну продукцію імуноглобулінів у клітинних культурах, причому цей ефект проявляється в широкому діапазоні концентрацій гормонів. Глюкокортикоїди здатні інгібувати продукцію й інших гуморальних факторів, які виробляються активованими клітинами імунної системи. Так, показане зниження продукції лімфоцитами фактора, що пригнічує міграцію лейкоцитів.

Гормони статевих залоз і функції імунної системи. Гормони репродуктивної системи здатні впливати на імунологічні функції. Ця дія реалізується через специфічні рецептори, існування яких у лімфоїдних клітинах підтверджене прямими радіохімічними методами. Фармакологічні дози естрогенів і андрогенів викликають зниження маси тимусу, активності імунокомпетентних клітин, пригнічують прояв гуморальних і клітинних імунних реакцій.

Гормони щитовидної паращитовидної залози і імунологічні процеси. Гормони щитовидної залози тироксин і трийодтиронін при екзогенному введенні істотно змінюють функціональну активність імунної системи й окремих популяцій імунокомпетентних клітин. Їхня дія реалізується через цитоплазматичні і ядерні рецептори. Введення в організм паратгормону приводить до зниження проліферативної активності тимоцитів.

Гормони підшлункової залози й функції імунної системи. Інсулін має виражені стимулюючі властивості при введенні тварині з порушеннями імунної відповіді, викликаними експериментальним алаксоновим діабетом. Важливо відзначити, що інсулін при екзогенному багаторазовому застосуванні виступає як антиген, викликаючи виражену гуморальну відповідь, що створює додаткову проблему в оцінці механізмів їхнього впливу на імунну систему.

Гормони епіфізи й імунна відповідь. Виявлений істотний імуностимулюючий вплив мелатоніну на імунні процеси. Він стимулює утворення антитілоутворюючих клітин. Введення гормону в організм повністю відновлює порушення імунних реакцій, що

спостерігаються після блокади функцій епіфізу, викликану зміною світлового режиму або блокатором бета-адренергічних рецепторів пропанолом.

Гормони гіпофіза й функції імунної системи. Гормони гіпофіза представляють групу сполук пептидної природи, надзвичайно різноманітну за біологічними властивостями. Це, з одного боку, гормони, що безпосередньо реалізують свої специфічні ефекти на метаболізм тканин (АКТГ, СТГ, вазопресин, окситоцин), з іншого боку - специфічні ефекти через гормони периферійних ендокринних залоз. Однак тропні гормони здатні змінювати активність метаболізму й функції різних клітин, у тому числі клітин імунної системи, впливаючи не тільки через гормони відповідних периферійних ендокринних залоз, але й прямо на ці клітини.

#### 14.9 Клітини імунної пам'яті й вторинна імунна відповідь

Вторинна імунна відповідь виникає при повторному контакті антигену з імунокомпетентними клітинами імунної системи людини й характеризується більш швидкою й ефективною продукцією антитіл. Інтенсивність відповіді, яка здійснюється популяцією *примированих* В-лімфоцитів, зростає, головним чином, за рахунок збільшення клітин, здатних сприймати антигенний стимул. Частина нащадків антигенреактивних лімфоцитів після усунення інфекції перетворюються в клітини пам'яті, що не діляться, а інші стають ефекторними клітинами клітинного імунітету. Клітинам пам'яті потрібно менше часу для того, щоб активуватися при повторній зустрічі з антигеном, що відповідно укорочує інтервал, необхідний для виникнення вторинної відповіді.

В-клітини імунологічної пам'яті якісно відрізняються від непримированих В-лімфоцитів не тільки тим, що починають продукувати IgG -антитіла раніше, але вони звичайно мають і більше високоафінних антигенних рецепторів завдяки селекції в ході первинної відповіді.

Т-клітини пам'яті навряд чи мають рецептори підвищеної афінності в порівнянні з непримированими Т-клітинами. Однак Т-клітини імунологічної пам'яті здатні реагувати на більш низькі дози антигену, і це дозволяє припускати, що їхній рецепторний комплекс у цілому (включаючи молекули адгезії) функціонує більш ефективно.

Таким чином, імунологічна пам'ять визначається не тільки нагромадженням популяцій однакових за властивостями клітин; міняються також властивості індивідуальних клітин, про що свідчать зміни в експресії молекул клітинної поверхні й цитокінів. Профілактика так званих керованих інфекційних захворювань базується на знанні особливостей формування вторинної імунної відповіді й функціонуванні клітин пам'яті.

#### 14.10 Моноклональні антитіла, одержання, практичне застосування

Для усунення з організму збудника інфекції, що потрапив до нього, або інших чужорідних агентів (антигени), спеціальні клітини імунної системи (В-лімфоцити) виділяють особливі білки - антитіла. Антитіла з'єднуються з антигенами й утворюють комплекс, який розпізнає і руйнує інші «ефекторні» клітини імунітету: цитотоксичні Т-лімфоцити, натуральні кілери (клітини-убивці) і макрофаги.

В організмі онкологічних хворих дійсно знаходять характерні для пухлини антигени (так звані, «пухлино-асоційовані»), відсутні в нормальних тканинах. Однак



імунна система хворих злоякісними пухлинами, на жаль, не може самостійно виявити й знищити ракові клітини. В 1975 році Г.Колер і Г.Мілштейн розробили технологію одержання особливих антитіл, які допомагають імунній системі виявляти пухлинні клітини й позбутися їх. Це так звані моноклональні антитіла (МКА). Ця назва виникла, тому, що з однієї клітини, що виробляє антитіла до потрібного антигену, одержують цілу колонію таких же клітин (моноклон).

Клітини, які виробляють однакові антитіла до певної пухлини, назвали «гібридомами». Вони являють собою унікальні природні «фабрики», здатні в необмеженій кількості виробляти моноклональні антитіла. Винахід технології одержання МКА було відзначено в 1980 році Нобелівською премією. Вони, насамперед, стали потужним інструментом для наукових досліджень в області біології, імунології й медицини й відкрили широкі перспективи для створення нових діагностичних і лікувальних засобів в онкології та ін. галузях медицини. До теперішнього часу отримана величезна кількість гібридом-продуцентів моноклональних антитіл до різних, у тому числі до пухлино-асоційованих антигенів. Найбільш популярними препаратами МКА в цей час є Мабтера й Герцептин (Швейцарія):

**Мабтера** застосовується для лікування деяких злоякісних захворювань крові людини. Ці антитіла специфічно зв'язуються з антигеном злоякісних клітин, викликаючи їх загибель у результаті каскаду імунологічних реакцій. **Герцептин** порівняно недавно ввійшов в арсенал терапевтичних засобів, які застосовуються в онкології, але вже зарекомендував себе як ефективний препарат при ракові молочної залози, стійкому до звичайного лікування.

Важливим напрямком роботи є конструювання «імунотоксинів» - імунних комплексів МКА з токсинами рослинного або тваринного походження, згубними для злоякісних клітин. МКА при цьому виступають у ролі носія токсинів. Це втілення т.зв. ідеї «чарівної кулі», що наздоганяє та вражає пухлину, навіть якщо її неможливо визначити. Таким імунотоксином є, наприклад, розроблений препарат Аристатин-5, що вибірково знищує злоякісні клітини в кістковому мозку хворих злоякісними захворюваннями крові. Перспективним є ще один напрямок при якому використовуються моноклональні антитіла для створення так званого імуномагнітного фільтра, «сорбенту». Сутність методу полягає в тому, що прив'язані до феромагнітних мікрочастинок моноклональні антитіла, перебуваючи в магнітному полі, можуть високо специфічно витягати клітини, наприклад, з кісткового мозку або з пухлини. Потім імуномагнітний сорбент відокремлюють і залишаються тільки витягнуті клітини. За допомогою такого сорбенту можна зв'язувати й видаляти клітини (наприклад, злоякісні) або одержувати з кісткового мозку здорові клітини - родоначальники кровотворення, які можуть використовуватися для введення цьому ж хворому у випадку ушкодження кровотворення.