МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця

                                                      «Затверджено»

на засіданні клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики

                                                       від 29 серпня 2022 р., протокол №\_1\_

                                                       Завідувач  кафедри

                                                       професор, д.мед.н.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Курченко А.І.

                                                        «Розглянуто та затверджено» ЦМК з

                                                        терапевтичних дисциплін

                                                        протокол від «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2022 р. № \_\_\_

                                                        Голова ЦМК з терапевтичних дисциплін

                                                        професор, д.мед.н.\_\_\_\_\_\_\_\_\_Яременко О.Б.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

до практичних занять для студентів

|  |  |
| --- | --- |
| *Навчальна*  *дисципліна* | Клінічна імунологія та алергологія |
| Освітній рівень | Другий (магістерський) |
| Галузі знань | 22 Охорона здоров’я |
| Спеціальність | 222 Медицина |
| *Змістовий*  *модуль № 1* | Імунологічний статус, принципи оцінки та шляхи імунокорекції |
| *Тема заняття №1* | Сучасні уявлення про структуру і принципи функціонування імунної системи. |
| *Курс* | 5 |

Переглянуто та перезатверджено: №\_\_\_\_від\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ р.

№\_\_\_\_від\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ р.

№\_\_\_\_від\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ р.

№\_\_\_\_від\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ р.

Київ 2022

**Компетенції: (**формулювання компетенцій**)**

* *інтегральна:*

здатність розв’язувати типові та складні спеціалізовані задачі та практичні проблеми у професійній діяльності у галузі охорони здоров’я, або у процесі навчання, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій та характеризується комплексністю та невизначеністю умов та вимог.

*загальні:*

ЗК 1. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК 2. Здатність вчитися і оволодівати сучасними  знаннями.

ЗК 3. Здатність застосовувати знання у практичних ситуаціях.

ЗК 4. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.

ЗК 5. Здатність до адаптації та дії в новій ситуації.

ЗК 6. Здатність приймати обґрунтовані рішення.

ЗК 8. Навички міжособистісної взаємодії.

ЗК 9. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК 10. Здатність спілкуватись іноземною мовою.

ЗК 11. Навички використання інформаційних і комунікаційних технологій.

ЗК 12. Визначеність і наполегливість щодо поставлених завдань і взятих обов’язків.

ЗК 13. Здатність діяти соціально відповідально та свідомо.

ЗК 14. Прагнення до збереження навколишнього середовища.

ЗК 15. Здатність діяти на основі етичних міркувань (мотивів).

*фахові:*

ФК 1. Ознайомитись з сучасними уявленнями про структуру та функції імунної системи.

ФК 2. Знати зміст таких понять як «імунітет», «фактори вродженої резистентності», «специфічний (адаптивний)імунітет».

ФК 3.Засвоїти такі поняття як «набутий імунітет», «природній пасивний імунітет», «природній активний імунітет», «штучний пасивний імунітет», «штучний активній імунітет».

ФК 4. Вивчити структуру і функціональне призначення центральних імунних органів.

ФК 5. Вивчити структуру і функціональне призначення периферійних імунних органів.

ФК 6. Вивчити основні етапи дозрівання імунокомпетентних клітин.

ФК 7. Вивчити біологічну роль клітинної ланки вродженого імунітету.

ФК 8. Вивчити біологічну роль гуморальної ланки вродженого імунітету.

ФК 9. Вивчити біологічну роль клітинної ланки набутого імунітету.

ФК 10. Вивчити біологічну роль гуморальної ланки набутого імунітету.

ФК 11. Вміти на основі отриманих знань та навичок провести клінічне обстеження хворого з імунозалежною патологією, призначити необхідне обстеження, вміти інтерпретувати їх дані, провести диференційний діагноз в межах суміжних нозологій та вибрати тактику лікування.

**Мета:** Метою вивчення теми є необхідність отримання базових знань, без котрих сьогодні неможливо зрозуміти складний механізм функціонування імунної системи й її роль у розвитку імунозалежних патологій.

**Обладнання:** комп’ютери з відповідним інформаційним забезпеченням, таблиці та схеми з поясненнями імунологічних механізмів, відеолекції, електронні довідники.

**План та організаційна структура заняття (4,0 акад. год)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Назва етапу** | **Опис етапу** | **Рівні  засвоєння** | **Час** |
| **Підготовчий етап** | | | |
| Організаційні заходи  Відповіді на запитання студентів, які виникли під час СРС.  Перевірка робочих зошитів.  Визначення конкретної мети заняття і створення позитивної пізнавальної мотивації.  Контроль вихідного рівня знань:  1. Знати основи загальної імунології, структуру і функції імунної системи.  2. Будова анатомічних органів імунної системи.  3.Патологічна анатомія.  4.Механізми порушення імунної системи.  5.Клінічне значення функціонування центральних та перефиричних органів імунної системи. | Методи контролю теоретичних знань:  - індивідуальне теоретичне опитування;  - тестовий контроль;  - вирішення типових задач. | Питання  Типові задачі  Тести  Письмові теоретичні завдання  Таблиці  Малюнки  Структурно-логічні схеми  Аудіо- та відео- матеріали. | 15% |
| **Основний етап** | | | |
| Формування практичних навичок  Знати етіологію, клініку, лабораторні та інструментальні методи (обстеження органів імунної системи), диференціальну діагностику, лікування та методи профілактики  Формування професійних вмінь  Необхідно знати механізми функціонування гуморальних та клітинних ланок природженого та набутого імунітету в нормі для розумінні імунопато-генетичних механізмів розвитку захворювань | Метод формування практичних навиків:  Практичний тренінг    Метод формування професійних вмінь:  тренінг у вирішенні типових та нетипових ситуаційних задач (реальних клінічних, імітованих, текстових) | Алгоритм для формування практичних навичок, виконання медичних маніпуляцій.  Професійні алгоритми для формування професійних вмінь;  хворі, медичні карти стаціонарного хворого, ситуаційні задачі.  Вміти використовувати отримані знання для розуміння механізмів підтримання гомеостазу, розвитку адекватної імунної відповіді на збудники, механізми формування толерант-ності та ін. | 65% |
| **Підсумковий етап** | | | |
| Контроль та корекція рівня практичних навичок та професійних вмінь    Підведення підсумків заняття: теоретичного, практичного, організаційного з оцінюванням навчальної діяльності студентів за результатами їх роботи протягом трьох етапів заняття.  Домашнє завдання: інформування студентів про тему наступного заняття, конкретні завдання для самостійної позааудиторної роботи, в т.ч. творчі та індивідуальні. | Методи контролю практичних навичок:  Індивідуальний контроль практичних навичок та їх результатів    Методи контролю професійних вмінь: аналіз та оцінка результатів клінічної роботи студентів    Орієнтовна карта для самостійної роботи з літературою.  Рекомендована література (основна, додаткова, інформаційні ресурси) | Результати роботи з хворим, з медичною картою стаціонарного хворого. Захист протоколу курації хворого.  Вирішення тестових завдань формату А (10 ТЗ).  Нетипові ситуаційні задачі. | 20% |

**Зміст теми заняття**

Завдяки винятковим успіхам в області фундаментальної імунології за минулі 30-40 років в усьому світі останнім часом різко зросло розуміння важливої ролі клінічної імунології як самостійної наукової і практичної дисципліни.

У країнах із високорозвиненою промисловістю постійно зростає кількість імунозалежних та алергічних захворювань. За прогнозами ВОЗ, у XXI столітті алергічні та імунозалежні захворювання і стани за поширеністю вийдуть на перше місце.

До основних причин росту імунозалежних захворювань і станів відносяться: екологічні забруднення, поліпрагмазія, застосування вакцин і сироваток, стресові ситуації, паління, зловживання алкоголем, прийом наркотиків, ВІЛ-інфекція. Таким чином, цілком очевидно, що роль клінічної імунології буде постійно зростати.

Відповідно до загальноприйнятого на сьогодні визначення, **клінічна імунологія — це клінічна і лабораторна дисципліна, що займається обстеженням, діагностикою і лікуванням хворих із захворюваннями або патологічними процесами, що розвиваються в результаті порушення імунних механізмів, а також тими випадками, коли імунологічні маніпуляції є важливою частиною терапії і/або профілактики (комюніке експертів ВОЗ, МСІО, МААКІ, 1993).**

Розрізняють центральні та периферійні органи імунної системи.

**Центральними органами** є

* тимус
* червоний кістковий мозок,

**периферійними** **органами**

* селезінка,
* лімфатичні вузли,
* лімфоглоткове кільце Пирогова,
* лімфоїдна тканина кишковику (пейєрові бляшки)
* солітарні лімфатичні фолікули,
* апендикс,
* лімфоцити.

В центральних органах клітини імунної системи зароджуються і розвиваються, а в периферійних - функціонують.

Таким чином, імунна система – це сукупність лімфоїдних органів, тканин та клітин, що забезпечують біохімічну, структурну і функціональну індивідуальність організму шляхом елімінації з нього носіїв чужорідної генетичної інформації (П.Ф. Литвицький, 1992).

**Види імунітету.**

По механізму розвитку є наступні види імунітету:

**Видовий імунітет**, генетично обумовлений особливостями обміну речовин даного виду. Він, в основному, пов’язаний з відсутністю необхідних умов для розмноження збудника. Наприклад, собаки не хворіють деякими хворобами людини (сифіліс, гонорея, дизентерія), і, навпаки, люди не сприйнятливі до збудників чуми собак. Даний варіант резистентності не є істинним імунітетом, так як він не відтворюється системою імунітету. Однак є варіанти видового імунітету, які обумовлені природними передіснуючимими антитілами. Такі антитіла існують в невеликій кількості проти багатьох бактерій та вірусів.

**Набутий імунітет** виникає на протязі життя. Він поділяється на природній та штучний, причому кожний із яких може бути активним и пасивним.

|  |  |
| --- | --- |
| **Набутий імунітет** |  |
| **Природній пасивний**  **імунітет** виникає  в результаті передачі від  матери до плоду через плаценту  (трансплацентарний) або  з грудним молоком готових  захисних факторів | **Штучний пасивний імунітет**  створюється після введення в організм  готових антитіл з сироваткою крові імунізованих донорів. |
| **Природній активний імунітет**  З’являється в результаті контакту  Із збудниками після  перенесеного захворювання | **Штучний активній імунітет** створюється  після введення в організм вакцин, які  містять мікроорганізми або їх частини. |

**Центральні імунні органи**.

**Червоний кістковий мозок** – центральний орган імунної системи, що виконує не тільки лімфопоетичну, але й гемопоетичну функцію. В ньому містяться стовбурові клітини крові (джерело утворення імунокомпетентних клітин) і клітини лімфоїдного ряду на початкових стадіях свого розвитку. Cаме тут розпочинають своє дозрівання як Т-, так і В-лімфоцити. В подальшому Т-лімфоцити залишають червоний кістковий мозок і мігрують до тимусу, де відбуваються завершальні етапи антигеннезалежної диференціації цих клітин. Антигеннезалежна диференціація В-лімфоцитів повністю відбувається в червоному кістковому мозку.

**Тимус** – центральний орган імунної системи, де відбуваються завершальні етапи антигеннезалежної диференціації Т-лімфоцитів. Морфологічно в тимусу виділяють **медулярну** і **кіркову зони**. З червоного кісткового мозку незрілі Т-лімфоцити прибувають до кіркового шару тимусу, а по мірі дозрівання переміщуються до мозкового. З мозкового шару зрілі Т-клітини залишають тимус й надходять до лімфатичних вузлів різної локалізації. Більшість Т-лімфоцитів, що надійшли до тимусу, гинуть шляхом апоптозу. Виживають тільки ті клітини, рецептори яких мають середній ступінь спорідненості до власних антигенів. Аутореактивні Т-лімфоцити, що надто активно реагують при взаємодії з власними антигенами, і функціонально неповноцінні Т-клітини, нездатні розпізнавати аутоантигени, неминуче гинуть (апоптоз).

Специфічне мікрооточення для дозріваючих тимоцитів складають **тимічні епітеліальні** і **дендритні клітини**. Саме вони експресують аутоантигени для відбору функціонально повноцінних, проте безпечних щодо ініціації аутоімунних реакцій Т-лімфоцитів.

Тимус здійснює синтез гормоноподібних речовин пептидної природи: **тимозину**, **тимопоетину**, **тимічного гуморального фактору**, **тимуліну**. Всі ці речовини виконують функцію імуномодуляторів, які впливають переважно на Т-клітинну ланку імунітету.

Оскільки в центральних органах імунної системи здійснюється ***антигеннезалежна диференціація*** (без контакту зі специфічним антигеном), в них формуються хоча і повноцінні з функціонального боку, але абсолютно “недосвідчені” клітини (так звані “наївні” лімфоцити). Компетентність вони набувають на стадії ***антигензалежної диференціації***, яка відбувається в периферійних органах імунної системи.

**Периферійні імунні органи**.

**Лімфатичні вузли** – периферійні органи імунної системи, об’єднані між собою системою комунікацій, яка складається з лімфатичних судин. Завдяки існуванню лімфатичних вузлів увесь організм поділяється на своєрідні зони, за кожну з яких відповідальна певна група лімфовузлів. Відомо, що міжклітинна рідина перебуває в стані постійного оновлення. Утворюючись шляхом фільтрації з плазми крові, вона відтікає з тканини по лімфатичним судинам, які сходяться у колекторах – лімфатичних вузлах. Така організація обміну тканинної рідини дозволяє імунокомпетентним клітинам лімфовузлів безперервно контролювати антигенний склад міжклітинної речовини своєї зони.

Морфологічно в лімфатичних вузлах виділяють **мозковий** і **кірковий шар**. В кірковому шарі містяться декілька **фолікулів** - так званих **В-залежних зон**, в яких перебігають процеси проліферації і диференціації В-лімфоцитів. Паракортикарний шар лімфовузлів належить до **Т-залежної зони**. Тут містяться “наївні” і компетентні (клітини-пам’яті) Т-лімфоцити, оточені інтердигітальними дендритними клітинами й епітеліоцитами. Саме в цій зоні відбувається антигенна презентація, що запускає імунну відповідь проти певного патогену.

**Селезінка** – периферійний орган імунної системи, що поєднує функцію імуногенезу з функцією елімінації старих форменних елементів крові. Селезінка є своєрідною “митницею” організму, яка здійснює контроль антигенного складу об’єктів, що надійшли на слизові оболонки або до системного кровообігу.

В селезінці розрізняють **червону** і **білу пульпу**. В червоній пульпі містяться макрофаги, які здійснюють фагоцитоз відпрацьованих формених елементів крові, а також різних патогенів, що перебувають у плазмі крові. В білій пульпі містяться фолікули (**В-залежні зони**) і периартеріальні муфти (**Т-залежні зони**), де разгортаються реакції взаємодії, проліферації і антигензалежної диференціації імунокомпетентних клітин.

***При генералізації інфекції або за умови хронічного запалення на слизових в результаті активної проліферації лімфоцитів і міграції макрофагів об’єм органу може значно збільшуватися, що в клініці отримало назву симптому спленомегалії.***

У складі слизових оболонок містяться скупчення лімфоїдних елементів (апендикс, пеєрові бляшки тощо), які складають морфологічний субстрат так званої **лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими,** яка функціонує до певної міри автономно від системного імунітету.

Загальну систему імунітету можна розділити на два великих відділи, спільне функціонування яких створює дуже потужну, що має декілька ланок, систему захисту: **вроджений неспецифічний (природний) імунітет (неспецифічні фактори природної резистентності) і придбаний специфічний (адаптивний) імунітет.**

|  |
| --- |
| Компоненти природженого імунітету передаються в спадок від  покоління до покоління і є практичного однаковими у всіх людей.  Набутий імунітет набувається протягом усього життя людини  і за своєю специфічністю є унікальним у кожного індивіду. |

Принцип дії системи імунітету полягає в негайній активації факторів природженого імунітету у відповідь на первинне вторгнення патогену. Фактори набутого імунітету активуються пізніше, однак вони забезпечують більш специфічну і ефективну відповідь. Якщо до організму патоген надходить повторно, одразу ж активуються фактори набутого імунітету, що забезпечує його швидку елімінацію без клінічних ознак захворювання.

У системі природженого імунітету виділяють гуморальні і клітинні компоненти (таблиця 1).

Таблиця 1

|  |  |
| --- | --- |
| **Гуморальні фактори:** | **Клітинні фактори:** |
| лізоцим;  лактоферин,  комплемент;  цитокіни (медіатори імунної системи):  Інтерлейкіни (ІЛ (1-25),  Інтерферони ІФН (α,,),  Фактори некрозу пухлин (ФНП-α, )  Трансформуючий фактор росту (ТФР );  Ростові фактори (ГМ-КСФ та інш.)  природні антитіла;  секреторний імуноглобулін А (sIgA) | Мононуклеарні фагоцити:  *Моноцити,*  *тканинні макрофаги*  гранулоцити:  *нейтрофіли,*  *еозинофіли,*  *базофіли (периферичної*  *крові і тканинні)*  кілерні клітини:  *природні (ЕК-клітини),*  *просто кілерні (К- клітини)*  *лімфокінактивовані кілерні*  *клітини (ЛАК-клітини)*  дендритні клітини |

**Гуморальні і клітинні фактори природженого імунітету**

**КЛІТИННІ ФАКТОРИ ПРИРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ**

Клітини моноцитарно - макрофагальної системи виконують в організмі подвійну функцію: беруть участь у запуску та регуляції механізмів імунітету та у процесах безпосереднього знищення чужорідних агентів.

**Система фагоцитів** представлена двома типами клітин:

|  |  |
| --- | --- |
| **макрофаг**  (похідними моноцитів крові) | **мікрофаг**  (нейтрофільними гранулоцитами). |

**Нейтрофільні гранулоцити** – найчисельніша популяція клітин природженого імунітету. Нейтрофілам притаманні функції хемотаксису, фагоцитозу і секреції. Нейтрофіли першими надходять до осередку запалення. Це пов’язано з підвищеною чутливістю до **хемоатрактантів** – речовин, що опосередковують цілеспрямоване надходження клітин до вогнища запалення. Ці клітини постійно перебувають у пристінковому шарі плазми крові, будучи готовими в будь-який момент залишити судину і попрямувати до осередку перебування патогену.

Активований нейтрофіл створює навколо себе плазматичні сітчасті структури, якими пронизує оточуючу тканинну рідину. Зазначені структури, які отримали назву **екстраклітинних плазматичних пасток**, нагадують своєрідне “павутиння”, яке захоплює і фіксує мікроорганізми. Руйнування захоплених мікробів здійснюється за рахунок вивільнення вмісту внутрішньоклітинних гранул нейтрофілу (**реакції дегрануляції**).

Для здійснення реакції дегрануляції нейтрофіли містять 2 основних типи гранул (**первинні** і **вторинні**).

1. В первинних гранулах містяться **кислі гідролази**, **нейтральні *протеїнази****, а також* ***катіонні білки, мієлопероксидаза, лізоцим*** *і* **мукополісахариди**.
2. У вторинних гранулах містяться тільки активні за нейтральних і лужних значень рН агенти **(лужна фосфатаза**, **лактоферин, лізоцим**, **білок, що зв’язує вітамін В12** та інші**)**.

Нейтрофіли є активними продуцентами **вільних радикалів**, яким притаманний максимальний пошкоджуючий вплив на мікробні структури.

Таким чином здійснюється **етап позаклітинного “перетравлення”** патогенного матеріалу. Природно, що в результаті описаних процесів руйнується не тільки патоген, але й зазнають певного пошкодження власні тканини, що викликає формування при запаленні тканинного детриту. При великому мікробному навантаженні рештки зруйнованих патогенів, тканинний детрит разом із загиблими нейтрофілами утворюють субстрат **гнійного ексудату**. Після того як збудника зруйновано, нейтрофіл здійснює **фагоцитоз** решток мікробних клітин, розпочинаючи **етап внутрішньоклітинного “перетравлення” патогену**.

**Макрофаги** – похідні моноцитів крові, які перебувають у різноманітних органах і тканинах.

До основних функцій макрофагів належать:

* **фагоцитоз**
* **антигенна презентація**
* **секреція**

Макрофаг містить наступні поверхневі структур:

* **рецептори до Fc-фрагментів антитіл** і **C3b-компоненту комплементу -**сприяють більш ефективному розпізнаванню об’єктів для фагоцитозу,
* **молекули HLA II класу**- необхідні для здійснення антигенної презентації,
* **CD11b і CD11с-** забезпечують адгезивні властивості клітини
* **рецептори до цитокінів -**її чутливість до регуляторних впливів.

Під **фагоцитозом** розуміють процес вибіркового поглинання і внутрішньоклітинного руйнування різноманітних об’єктів, які містять на своїй поверхні шаблонні чужорідні структури і опсоніни. Для виявлення таких об’єктів макрофаги мають на своїй мембрані **рецептори шаблонного розпізнавання** (зокрема, маннозозв’язуючий рецептор і рецептор до ліпополісахаридів), а також **рецептори до опсонінів** (зокрема, до третього компонента комплементу та до Fc-фрагменту імуноглобулінів).

Фагоцитований макрофагом антигенний матеріал зазнає подальшого розщеплення **(процесингу)** за рахунок факторів агресії, що накопичуються у фаголізосомі клітини. Провідними серед таких факторів є **гідролітичні ферменти** і **вільні радикали**. Останні формуються внаслідок так званого “кисневого вибуху”.

Макрофаги здійснюють переважно ***внутрішньоклітинну переробку*** патогенів, але відбувається вона на порядок ефективніше, ніж у нейтрофілів. Вони здатні захопити крупний цілісний об’єкт (наприклад, бактеріальну клітину) і повністю зруйнувати його. Для макрофагів не характерна реакція дегрануляції, гнійний ексудат при їх діяльності не формується. Ці клітини є найбільш досконалими фагоцитами.

**Секреторна функція макрофага** полягає у продукції цитокінів, які сприяють розвиткові запалення і активації лімфоцитів. Цитокіни, секретовані макрофагами, отримали назву **доімунних**. Найбільш типовими доімунними цитокінами є інтерлейкін 1(ІЛ1), фактор некрозу пухлини α (ФНП α), інтерлейкін 6 (ІЛ6), гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор росту (ГМ-КСФ).

Під **антигенною презентацією** розуміють процес передачі інформації про властивості захопленого патогену від макрофагу до імунокомпетентної клітини. Антигенна презентація – це найбільш специфічна сполучна ланка між діяльністю факторів природженого і набутого імунітетів. Під час антигенної презентації спрацьовує принцип **подвійного розпізнавання**. По-перше, розпізнається сам макрофаг на предмет належності його до даного організму (за молекулою HLA I та ІІ класу). Це унеможливлює отримання хибної інформації від чужих клітин. По-друге, розпізнається так званий **імуногенний пептид** – фрагмент захопленого і розщепленого макрофагом антигену.

**Дендритні клітини -** ключовий компонент природжених механізмів резистентності Основні функції дендритних клітин полягають у здійсненні антигенної презентації та імунорегуляторних впливів. Це найбільш ефективні антигенпрезентуючі клітини. Отже, дендритні клітини призначені не стільки для безпосередньої елімінації патогену, скільки для ініціації та регуляції Т- та В-клітинної імунної відповіді, спрямованої проти цього патогену. Для здійснення такої функції дендритні клітини мають унікальну здатність активувати так звані **“наївні” Т–лімфоцити** (такі, що не зустрічалися з антигеном).

До ДК відносяться внутрішньоепітеліальні макрофаги шкіри (клітини Лангерганса), інтердигітальні клітини лімфатичних вузлів, тимусу, лімфоїдних фолікулів/вузликів слизової оболонки. ДК походить з гемопоетичної поліпотентної стовбурової клітини кісткового мозку, яка під впливом цитокінів диференціюється, проходячи стадію незрілої і зрілої ДК.

Незріла ДК здатна до поглинання і перетравлення (процесінгу) антигену. У процесі її дозрівання ці властивості втрачаються, однак з'являється здатність презентувати антиген для його розпізнавання наївними СD4+- і СD8+-лімфоцитами. Захоплення антигену проходить за допомогою фагоцитозу, макропіноцитозу або ендоцитозу, опосередкованого Тоll-подібними рецепторами на поверхні ДК. Важливим етапом дозрівання цих клітин є зв'язування ліганду СD40 на активовашгх Т-хелперах з молекулою СD40, яка експресована на поверхні незрілої ДК. Дозріванню ДК сприяють також: прозапальні цитокіни, ліпополісахарид бактерійної мембрани клітини, циркулюючі імунні комплекси. Дозріла ДК мігрує з тканини в периферичні лімфоїдні органи, в яких відбувається презентація антигену наївним СD4+- і СD8+-лімфоцитам у результаті чого проходить їх диференціація в Т-хелпери або Т-цитотоксічні лімфоцити. Цей процес є важливим моментом у розвитку протиінфекційного і протипухлинного імунітету.

Зріла ДК презентує антиген у комплексі з молекулами НLА І класу -для ендогенних антигенів і II класу - для екзогенних антигенів. Після розпізнавання чужорідного антигену Т-хелпери стимулюють диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, які продукують антитіла. а СD8+-лімфоцити - в Т-цитотоксичні лімфоцити (Т-ЦТЛ), які володіють кілерною активністю щодо вірус-інфікованих і пухлинних клітин. IL-12 та ІFN-α, які синтезуються в ДК, активують натуральні кілери (NК). У свою чергу, ДК отримують зворотній сигнал від Т-хелперів і В-лімфоцитів, який стимулює дозрівання ДК.

ДК відіграють роль не тільки в ініціації, а й у регуляції Т-клітинного імунітету. Наприклад, регулюють співвідношення між Тh1 і Тh2; підтримують стан толерантності імунної системи до аутоантигенів тощо.

ДК - це гетерогенна, невелика популяція лейкоцитів (до 0.6% числа циркулюючих лейкоцитів периферичної крові). Дендритні клітини поділяються на мієлоїдні і лімфоїдні ДК.

*Мієлоїдна ДК* сприяє, в основному, дозріванню ТhІ під впливом ІL-12 у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом і ІFNγ, який виділяють NК, а також індукує дозрівання Тh2 за допомогою ІL-12. Мієлоїдні ДК локалізовані в місцях попадання антигену в організм - шкіра і слизові оболонки. Найяскравішим представником цього типe є клітини Лангерганса в епідермісі.

*Лімфоїдна ДК* морфологічно нагадує плазматичну клітину; інтенсивно експресує СD123 (α-ланцюг ІL-3), хемокіновий рецептор СХСRЗ і молекули НLА II класу; індукує імунну відповідь за участю Тh2. Дослідження останніх років показали, що ДК у відповідь на вірусну інфекцію продукує велику кількість ІFN-α, який сприяє дозріванню Тh1. Окрім цього, лімфоїдні ДК можуть індукувати дозрівання СD8+-лімфоцитів, які продукують ІL-10. Лімфоїдні ДК містяться в Т-залежних зонах лімфоїдних клітин і здійснюють спеціалізоване розпізнавання автоантигенів і вірусів.

Таким чином, дендритні клітини відіграють центральну регуляторну роль в імунній відповіді, функціонально об'єднуючи механізми природженого і набутого імунітету.

Містяться дендритні клітини переважно в імунних та бар’єрних органах. Серед них виділяють:

* **клітини Лангерганса** шкіри,
* **вуалеподібні клітини лімфатичних судин** (переносники антигену із шкіри і слизових оболонок до лімфоїдних органів),
* **інтердигітальні і** **фолікулярні клітини** лімфатичних вузлів і селезінки,
* **тимічні дендритні клітини,** які беруть участь у формуванні **імунної толерантності –** властивості імунної системи не розвивати відповідь на певні (переважно власні) антигени при їх розпізнаванні.

**Природні кілери (ПК)-** це популяція великих гранулярних лімфоцитів, які беруть участь у виявленні і знищенні мутантних, пухлинних та інфікованих клітин. Реакція, в якій бере участь природний кілер, називається **спонтанною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю (СКОЦ)**, оскільки для неї не потрібні антитіла і комплемент.

Механізм СКОЦ: за допомогою **кілінгактивуючого рецептору (КІР)** природні кілери взаємодіють з вуглеводами поверхневих структур клітин-мішеней. Оскільки такі молекули є “всюдисущими”, ПК потенційно можуть проявляти агресію до багатьох власних клітин. Цілком зрозуміло, що це є неприпустимим. Активації природного кілера перешкоджає **кілінгінгібуючий рецептор (КАР)**, що розпізнає молекули HLA I класу (мітки “свого”). Тому клітини-мішені відбираються за експресією молекул НLA І класу – за відсутності їх експресії або “чужій” структурі молекул гістосумісності запускається кілінговий ефект.

Оскільки ці клітини містять Fc-рецептори, вони можуть також залучатися до реакцій **антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКОЦ).**

**Опасисті клітини** (тканинні базофіли).В гранулах містяться **гістамін**, **гепарин** (антикоагулянт, імуномодулятор і стабілізатор гістаміну), деякі **ферменти** (триптази, хімази, карбоксипептидаза А) і **хемотаксичні фактори**. Основні біологічні ефекти **гістаміну** полягають у вазодилатації, підвищенні судинної проникності і посиленні експресії адгезійних молекул на ендотеліоцитах.

На поверхні опасистих клітин містяться молекули **IgE**, які виконують роль рецепторів. У разі зв’язування IgE зі специфічним антигеном відбувається дегрануляція опасистої клітини і вивільнення вмісту її гранул до тканинної рідини. Така дегрануляція називається **специфічною**. Можлива **неспецифічна** дегрануляція, для якої не потрібна взаємодія антитіла і антигену (наприклад, під впливом холоду). Варто зазначити, що процес дегрануляції опасистих клітин є цілком природним і відбувається практично при будь-якому запальному процесі.

**Базофільні гранулоцити крові** є аналогами опасистих клітин.

**Еозинофільні гранулоцити.** Це клітини природженого імунітету, яким властивий фагоцитоз, хемотаксис і секреція**.** Агенти, що містяться в еозинофілах, виконують різні функції, в тому числі - протиалергійну, сприяючи розщепленню біологічно активних речовин, які виділяються у ранній фазі атопічних реакцій. **Гістаміназа** здійснює інактивацію гістаміну, **арилсульфатаза В** розщеплює лейкотрієни, а **фосфоліпаза D** – тромбоцитактивуючий фактор. Крім того, в гранулах еозинофілів містяться потужні пошкоджуючі агенти – основний білок еозинофілів, еозинофільна перексидаза, катіонні білки.

Еозинофіли відіграють важливу роль у захисті від гельмінтів і найпростіших, беручи участь у реакціях **антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності** (АЗКОЦ). Антитіла при цьому відносяться до класу IgE та IgA. Механізм АЗКОЦ полягає у наступному. На мембрані еозинофілу є рецептори до Fc-фрагментів ІgЕ. Коли ІgЕ розпізнає антиген гельмінту, до Fc-фрагменту цього антитіла приєднується еозинофіл, який і здійснює цитотоксичний ефект за рахунок вивільнення пошкоджуючих речовин.

**ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ ПРИРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ**

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

**КОМПЛЕМЕНТ** є системою, що складається з власне білків комплементу, мембранних рецепторів до комплементу, плазмових і мембранних регуляторів активності комплементу. Основними джерелами синтезу компонентів комплементу є гепатоцити і макрофаги. Крім цього, компоненти комплементу синтезуються в селезінці, кишечнику і кістковому мозку, а також лімфоепітеліальними клітинами осередка запалення.

**Існують два основні механізми активації комплементу: класичний та альтернативний шляхи.**

**Класичний шлях** активації комплементу пов’язаний з утворенням імунного комплексу (антиген-антитіло), для чого потрібен час - 5-6 діб. Починається він з першого компонента комплементу (С1), який взаємодіє своїм Fc-рецептором з антитілами імунного комплексу. С1-компонент складається з трьох субкомпонентів (q, r, s). Комплекс С1qrs активує компонент С4, від якого відщеплюється фрагмент С4b. Вивільнений фрагмент С4b фіксується на мембрані клітини-мішені або антитілі, після чого приєднує фрагмент С2а. Комплекс С4b-С2а є ферментом **С3-конвертазою,** яка розщеплює С3 компонент на фрагменти С3а і С3b. Саме на цьому компоненті об’єднуються класичний та альтернативний шляхи активації комплементу. Після розщеплення третього компонента комплементу під дією С3-конвертази, утворюється **конвертаза С5 компоненту** (С4b-С2a-C3b), яка зв’язує С5 і розщеплює його на фрагменти С5а і С5b. При цьому С5а надходить до плазми крові, а С5b бере участь у подальшій активації каскаду.

Наступні компоненти при активації не розщеплюються. В подальшому послідовно активуються компоненти С6-С9, що утворюють **мембрану атакуючий комплекс (МАК),** якій формує патологічний отвір у мембрані клітин. Оскільки внутрішньоклітинне середовище має високу осмолярність, позаклітинна вода інтенсивно надходить через утворені пори до цитоплазми, що призводить до прогресуючого зростання внутрішньоклітинного тиску. При цьому настає момент, коли відбувається критичне напруження мембрани клітини і її руйнування. Зазначений механізм називається **осмотичним лізисом.**

**Альтернативний шлях** починається з С3 компоненту, а в подальшому розгортається так само, як і класичний. В ролі ініціатору виступають різні агенти

* **ліпополісахариди** клітинної стінки бактерій,
* **зимозан** поверхневих структур грибів,
* **агреговані IgA** та інші,

з якими взаємодіє С3b-фрагмент третього компоненту (продукт спонтанного гідролізу компоненту С3). В подальшому С3b-фрагмент взаємодіє з компонентами так званої пропердинової системи крові (фактори В D, і Р). Комплекс P-C3b-Bb є **конвертазою 3 компоненту** альтернативного шляху активації комплементу. Цитолітична активність при цьому визначається властивостями оболонки мікроорганізму. Оскільки в даному випадку не потрібне формування імунних комплексів, альтернативний шлях реалізується одразу ж після надходження антигену.

Останнім часом окремо виділяють так званий **лектиновий шлях** активації комплементу. Здійснюється він за рахунок так званих **лектинів -** білків, що здатні зв’язувати вуглеводи клітинних стінок бактерій. Класичним лектином є **манозозв’язуючий протеїн** (див. нижче).

**Таблиця №2**

**Біологічні ефекти системи комплементу**

|  |  |
| --- | --- |
| **С3а**, **С4а** і **С5а** (**анафілотоксини**) | негайно викликають  дегрануляцію опасистих  клітин і вивільнення гістаміну,  з чим пов’язаний розвиток  гіперемії, локальної  гіпертермії і набряку тканини  в місці перебування патогену. |
| **С5а** (**хемоатрактант**) | сприяє надходженню  нейтрофілів до вогнища  і розвиткові його  клітинної інфільтрації. |
| **C3b** і **С4b** | виконують функцію  **опсонінів**, полегшуючи  розпізнавання та захоплення  патогенів фагоцитами.  За рахунок всього цього  формується серозний  або гнійний ексудат. |
| **С2b** | активує **калікреїн-кінінову**  **систему**, що забезпечує  посилення вазодилятації  в осередку, обумовлює появу  больових відчуттів, а також  викликає активацію фактору  Хагемана (ХІІ чинника зсідання  крові), який сприяє розвиткові  стану гіперкоагуляції у  вогнищі запалення |

Отже, система комплементу може забезпечувати розвиток всіх класичних ознак запалення (почервоніння, набряк, біль, підвищення локальної температури і порушення функції органу).

Існують білки гострої фази запалення, задіяні у реалізації ефекторних (пошкоджуючих) механизмів природженого імунітету. Найбільш вивченими з них є **С-реактивний білок** (СРБ) та **манозозв’язуючий протеїн** (МЗП). Обидва фактори мають принаймні дві властивості, що визначають їх протимікробну активність – здатність до опсонізації та активації комплементу.

Так, С-реактивний протеїн є своєрідним прототипом антитіла і має високу тропність до лецитину та подібних молекул, що широко представлені серед поверхневих структур мікроорганізмів. Такі молекули містяться і на власних клітинах організму, але їх надійно екрановано від розпізнавання. Зв’язавшись з наведеною молекулою, С-реактивний білок може виступати в якості опсоніну, полегшуючи розпізнавання ІФНекційного агенту фагоцитами, або активувати систему комплементу за класичним шляхом. Справа в тому, що даний фактор здатний зв’язувати С1q компонент комплементу з наступним залученням всього каскаду і формуванням мембрану атакуючих комплексів.

**Манозозв’язуючий протеїн** є лектином і взаємодіє із залишками манози на поверхні клітинних стінок бактерій, опсонізуючи їх для фагоцитозу моноцитами. Комплекс манозозв’язуючого протеїну та його лектин-асоційованих протеаз є аналогом С1 компоненту класичного шляху активації комплементу. Однак при цьому залучення комплементу відбувається без участі імунних комплексів, а, значить, розпочинається одразу ж після надходження ІФНекційного агента до організму.

**ПРИРОДНІ АНТИТІЛА –** це імуноглобуліни до шаблонних (типових) структур мікроорганізмів. Природні антитіла синтезуються постійно, навіть за відсутності антигенної стимуляції (апріорно). Вважають, що синтез природних антитіл здійснюють так звані **В1-лімфоцити**. За рахунок діяльності цих клітин створюється пул імуноглобулінів, що містить антитіла практично до будь-якого типового антигену патогенних мікроорганізмів ще до моменту їх можливого вторгнення до організму. Такі антитіла належать до класу ІgМ і є поліреактивними, у зв’язку з чим мають низьку спорідненість до антигенів. Їх функція полягає у негайному зв’язуванні певної кількості патогенів у той час, коли ще не відбувається синтез специфічних антитіл. При цьому природні антитіла виступають у ролі опсонінів або активують комплемент за класичним шляхом.

**ІНТЕРФЕРОНИ**. Існує щонайменше 14 **інтерферонів-α** (продуктів лейкоцитів), кілька різновидів **інтерферонів- β** (продуктів фібробластів) і **інтерферон**-**γ**, який синтезується Т-хелперами 1 типу (**Th 1**) і природними кілерами (ПК). Основне призначення інтерферонів (**ІФН) α/β** полягає у захисті від вірусів.

***Противірусний ефект інтерферону.***

При вірусній ІФНекції уражені клітини синтезують зазначені інтерферони, які надходять до міжклітинного простору і зв’язуються з рецепторами сусідніх неуражених вірусом клітин. Це призводить до активації їх генів, які відповідальні за синтез специфічних білків, що інгібують транскрипцію вірусної нуклеїнової кислоти і синтез білків капсиду. Також ІФН **α/β** активують латентну ендонуклеазу, яка призводить до розщеплення РНК (як вірусу, так і клітини-хазяїна).

Отже, зазначені інтерферони діють на всіх трьох рівнях синтезу білка – на власне вірусну РНК як носія генетичної ІФНормації, на процеси транскрипції і трансляції. Результат дії ІФН **α і β** полягає в утворенні навколо осередку ураження бар’єра із клітин, які не здатні забезпечити репродукцію вірусу.

**Інтерферон- γ** виконує функції спеціального цитокіну і не має прямої противірусної активності. Однак він здатен активувати природні кілери і макрофаги, що беруть безпосередню участь у руйнуванні ІФНікованих вірусом клітин.

Крім того, встановлено протипухлинний і антибактеріальний ефекти інтерферонів.

***Антипроліферативний (протипухлинний) ефект*** ***інтерферону*** пояснюється наступними механізмами:

1. Активацією цитотоксичних клітин;

2. Посиленням експресії пухлиноасоційованих антигенів;

3. Модуляцією продукції антитіл;

4. Інгибіцією дії пухлинних ростових факторів;

5. Інгибіцією синтезу РНК і білків пухлинної клітини;

6. Уповільненням клітинного циклу з переходом у фазу "спокою";

7. Стимуляцією пухлинних клітин до дозрівання;

8. Відновленням стримуючого контролю за проліферацією;

9. Гальмуванням утворення нових судин в пухлині;

10. Інгибіцією метастазування;

11. Біомодуляцією активності цитостатиків: а) зміною метаболізму; б) зниженням кліренсу.

12. Подолання лікарської резистентності за рахунок інгибіції генів множинної лікарської резистентності.

***Імуномодулюючий ефект інтерферону.***

Установлено, що він опосередковується наступними механізмами:

1. Посиленням експресії антигенів гістосумісності класів І і II;

2. Регуляцією чутливості до цитокінів;

З.Активацією цитотоксичних ефекторних клітин.

***Антибактеріальний ефект,*** в основі якого лежить здатність інтерферонів індукувати активність деяких ферментів в ураженій клітині:

1. Індукція індоламін-2,3-дезоксигенази приводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту L-триптофана, що, у свою чергу, є причиною загибелі бактеріальної клітини в зв'язку з порушенням метаболізму;

2. Індукція NО-синтетази приводить до продукції NO — потужного бактерицидного фактора, що сприяє руйнуванню бактеріальної клітини.

В даний час за допомогою генної інженерії отримана велика кількість інтерферонів, що може широко використовуватись в лікування вірусних, онкологічних, бактеріальних захворювань.

**ЦИТОКІНИ РЕГУЛЯТОРИ І ЕФЕКТОРИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ.**

Під терміном **"цитокіни"** об'єднуються так звані ростові фактори, що регулюють проліферацію, диференцировку і функцію клітин крові, у тому числі і клітин імунної системи.

Цитокіни секретуються, головним чином, клітинами крові й імунної системи і чинять аутокринний і паракринний вплив. Для здійснення своєї функції цитокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами, наявними в нормі або з"являючимися при активації клітин на їхній мембрані. Клітина-мішень, у свою чергу, "самостійно" регулюючи експресію того або іншого рецептора на своїй мембрані, здатна контролювати дію цитокінів.

Одна частина цитокінів має плюрипотентну дію, тобто діє на різні клітини-мішені, інша — чинить специфічний вплив на певні клітинні лінії. Вплив цитокінів на проліферацію і диференцировку клітин-мішеней підкоряється певній послідовності; немаловажливими також є концентрація і комбінація діючих цитокінів.

Говорячи про **особливості цитокінів**, потрібно враховувати наступне:

* Один цитокін може продукуватися більш ніж одним типом клітин;
* Одна клітина може продукувати більш ніж один цитокін;
* Один цитокін може діяти на більш ніж один тип клітин;
* Більш ніж один цитокін може індукувати однакову функцію в конкретно узятого типу клітин.

Цитокіни можна розділити на декілька "родин": інтерлейкіни, інтерферони, пухлинонекротизуючі фактори, трансформуючі фактори росту, хемокіни, власне ростові фактори й ін.

**ІНТЕРЛЕЙКІНИ**

**ІЛ-1 (ендогенний пироген, лімфоцитактивуючий фактор).** Продукується активованими макрофагами, епітеліальними, ендотеліальними, гліальними клітинами, фібробластами, кератиноцитами.

Роль ІЛ-1 в імунній відповіді надзвичайно важлива. Під впливом ІЛ-1 у момент презентації пептиду макрофагами **Th 1** останні починають продукувати ІЛ-2. Крім того, одночасно під впливом ІЛ-1 на Т-лімфоцитах починає експресуватися рецептор до ІЛ-2. Таким чином, створюються умови для проліферації лімфоцитів і дозрівання клону специфічно активованих клітин.

ІЛ-1 чинить синергічний ефект із ІЛ-4 по посиленню проліферації В-лімфоцитів і продукції антитіл. Викликає продукцію гепатоцитами білків гострої фази запалення; впливаючи на ЦНС, сприяє розвитку сонливості, анорексії. Підвищує продукцію простагландіну Е2 і фосфоліпази А2, унаслідок чого розвивається лихоманка.

Підсилює експресію адгезивних молекул, що приводить до підвищення адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Підвищує продукцію інших прозапальних цитокінів — γ-ІФН, ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8. Активує гранулоцити, фібробласти, остеокласти, кератиноцити, НК-клітини. Індукує стан, подібний до септичного шоку, особливо в комбінації з ФНП.

**ІЛ-2 (фактор росту Т-клітин).** Продукується активованими Т-лімфоцитами-хелперами 1-го типу. Індукує проліферацію Т-клітин, дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, проліферацію і диференцировку В-лімфоцитів, підсилює функцію ПК-клітин і моноцитів, стимулює продукцію γ-інтерферону, ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8. Сприяє дозріванню антигеннеспецифічних лімфокінактивованих кілерів (ЛАК-клітин).

**ІЛ-3 (колонієстимулюючий фактор, поліпоетин).** Продукується активованими Т-хелперами, а також тканинними базофілами, епітеліальними клітинами тимусу. Разом із гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (Г-КСФ) підсилює продукцію нейтрофілів, а з еритропоетином - еритроцитів.

**ІЛ-4 (В-клітинний стимулюючий фактор).** Продукується активованими **Th 2**. Основна функція - переключення синтезу IgG1 на синтез IgG4 і IgE. Разом з іншими цитокінами сприяє проліферації тканинних базофілів. Підсилює проліферацію В-клітин, підвищує експресію рецептора до Fс- фрагмента IgE на базофілах обох типів, підсилює експресію молекул ГКГ класу II на В-клітинах і макрофагах. Є антагоністом гама-інтерферону. Пригнічує продукцію ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8, інгибує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів.

**ІЛ-5 (еозинофільний фактор).** Продукується **Th 2**. Індукує диференцировку, активацію і хемотаксис еозинофілів, підвищує їхню життєздатність. Підсилює проліферацію і диференцировку В-лімфоцитів, індуковану ІЛ-5. Підвищує продукцію IgЕ і експресію рецептора до нього на еозинофілах. Підсилює продукцію IgA.

**ІЛ-6.** Продукується різними типами клітин — макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними, епідермальними і мікрогліальними клітинами, хондроцитами, остеоцитами. Має більш різноманітні ефекти, ніж інші цитокіни. Багато в чому подібний до дії ІЛ-1. Підсилює продукцію білків гострої фази запалення, кортикотропіну, індукує лихоманку. Підсилює термінальну диференцировку В-клітин і продукцію антитіл. У кооперації з іншими цитокінами підсилює проліферацію і диференцировку стовбурних клітин, активацію СД4+ і СД8+ Т-лімфоцитів.

**ІЛ-8**. Відомий як [хемотаксичний фактор Т-клітин](http://humbio.ru/humbio/peptides/x0062062.htm) і [фактор, який активує нейтрофіли](http://humbio.ru/humbio/peptides/x006208b.htm). Основні властивості ІЛ-8 - забезпечити [хемотаксис](http://humbio.ru/humbio/immunology/imm-gal/00141d67.htm) в зону [запалення](http://humbio.ru/humbio/immunology/imm-gal/00061b26.htm) різних типів клітин: [нейтрофілів](http://humbio.ru/humbio/physiology/000997ac.htm), [моноцитів](http://humbio.ru/humbio/immunology/imm-gal/000cb56f.htm), [еозинофілів](http://humbio.ru/humbio/har/0068d023.htm), [Т-клітин](http://humbio.ru/humbio/immunology/0007c621.htm). ІЛ-8 має выражений прозапальний ефект, який визиває експресію [молекул межклітинної адгезії](http://humbio.ru/humbio/cytology/00032e1e.htm) та підсилює прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин та субендотеліального матричного білку, що свідчить про його роль в запальній відповіді. Клітинами-продуцентами ІЛ-8 є макрофаги, лімфоцити, епітеліальні клітини, фібробласті, клітини епідермісу.

**ІЛ-10 (супресорний фактор).** Продукується, головним чином, **Th 2**. Пригнічує функцію **Th 1**, ПК-клітин і моноцитів, знижуючи продукцію імуноцитокінів (γ-ІФН, ФНП, ІЛ-1, ІЛ-8); підсилює проліферацію В-лімфоцитів і тканинних базофілів.

Таким чином, **ІЛ-10 є одним із найважливіших регуляторних цитокінів**, багато в чому визначаючих спрямованість імунної відповіді: під впливом ІЛ-10 пригнічується клітинна відповідь (регульованa **Th 1**) і стимулюється гуморальна відповідь (**Th 2**).

**ІЛ-12.** Продукується В-лімфоцитами, моноцитами-макрофагами. Це найважливіший цитокін, що сприяє диференцировці "наївних" Т-хелперів (ТхО) у **Th 1**. Підсилює генерацію ПК-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Підвищує продукцію γ-ІФН Т-лімфоцитами й ПК-клітинами. Підсилює активність ПК- і К-клітин.

**ІЛ-13.** Продукується активованими **Th 2**. Підвищує синтез ІЛ-4 і в такий спосіб підсилює всі ефекти, пов'язані з ІЛ-4: збільшує кількість В-лімфоцитів, підсилює синтез IgE і IgG4, підвищує експресію СД23 і молекул ГКГ класу II на мембрані В-лімфоцитів. Знижує функцію моноцитів-макрофагів, у тому числі, пригнічує продукцію ними прозапальних цитокінів.

**ІЛ-14.** Продукується фолікулярними дендритними клітинами і Т-лімфоцитами. Підвищує проліферацію В-лімфоцитів, збільшує генерацію В-лімфоцитів пам'яті (клітин пам'яті). Пригнічує синтез імуноглобулінів.

**ІЛ-15.** Продукується моноцитами, епітеліальними і м'язовими клітинами. Підсилює генерацію і диференцировку Т-лімфоцитів.

**ІЛ-16.** Продукується Т-лімфоцитами, клітинами мікроглії мозку (гліальними макрофагами), тимусу, селезінки і підшлункової залози. Є хемоаттрактантом для СД4+ Т-лімфоцитів. Індукує проліферацію Т-клітин.

**ІЛ-17.** Продукується СД4+ Т-лімфоцитами. Підсилює секрецію ІЛ-6, ІЛ-8 і гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора, епітеліальними, ендотеліальними і фибробластними клітинами.

**ІЛ-18.** Продукується моноцитами-макрофагами. Підвищує продукцію гама-інтерферону Т-лімфоцитами. Підсилює активність ЕК-клітин.

**Цитокіни поділяються на два типи по участі в запальних реакціях:**

**Прозапальні: ІЛ-1,ІЛ-2,ІЛ-6,ІЛ-8,ФНПα, γІФН.**

**Протизапальні: ІЛ-4,ІЛ-5,ІЛ-10,ІЛ-13.**

**ПУХЛИННЕКРОТИЗУЮЧІ ФАКТОРИ**

**Пухлинонекротизуючий фактор-альфа (кахексин).** Продукується різними типами клітин, включаючи моноцити-макрофаги, В- і Т-лімфоцити. Відноситься до запальних цитокінів. Має велику різноманітність ефектів, що залежать, насамперед, від його концентрації.

*У низьких концентраціях* ПНФ-α:

* • збільшує синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, що дозволяє нейтрофілам прікріплюватися до стінки судин у місцях запалення.
* • активує респіраторний вибух у нейтрофілах, приводить до посилення кіллінгової потенції фагоцитуючих клітин.
* • підсилює синтез лімфокінів хелперними Т-лімфоцитами
* • стимулює ріст В-клітин.

*У великих концентраціях* ПНФ-α є:

* • важливим медіатором, що приводить до розвитку ендотоксин-індукованного септичного шоку. Ліпополісахарид грамнегативних бактерій, зв'язується зі спеціальним плазменим білком. Комплекс, що утворився, приєднується до СД14, яка експресується на моноцитах-макрофагах, що приводить до продукції ПНФ-α і розвитку септичного шоку.
* • відомий як кахексин через його здатність пригнічувати ліпопротеінову ліпазу жирової тканини, а, отже, зменшувати утілізацію жирних кислот. Це приводить до розвитку кахексії. ПНФ- α як це відбито в назві, є причиною некрозу клітин певних пухлин унаслідок розвитку під його впливом внутрішньосудинних тромбозів у межах пухлинної тканини, що приводить до ІФНарктів пухлинної тканини.

ПНФ-α сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів, активації ПК-клітин і макрофагів. Підсилює продукцію простагландинів (ПГЕ2 і ПГІ2), які реалізують багато токсичних ефектів ПНФ- α.

ПНФ-α підсилює продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 і експресію молекул ГКГ класу І. Разом із γ-ІФН підсилює експресію молекул ГКГ класу II на макрофагах.

**Пухлинонекротизуючий фактор-бета (лімфотоксин).** Продукується активованими Т-лімфоцитами. Основна функція — індукція апоптозу в клітин-мішеней. Крім того, лімфотоксин має ефекти, подібні до тих, які опосередковуються ПНФ-α, із тим же рецептором, що й ПНФ-α.

**АНТИГЕНИ**

Надзвичайно важливим для розуміння механізмів розвитку імунної відповіді як із боку вродженого, так і придбаного специфічного імунітету є розуміння того, яка речовина може претендувати на назву **антиген**.

Під **антигенами** розуміють речовини або ті форми речовин, які при введенні до внутрішнього середовища організму здатні індукувати на себе імунну відповідь у вигляді продукції специфічних антитіл і/або імунних Т-лімфоцитів.

До антигенів варто віднести речовини, що володіють ***двома основними властивостями:***

1) ***імуногенністю*** — здатністю індукувати специфічну імунну відповідь, у результаті чого продукуються антитіла або імунні лімфоцити;

2) ***антигенністю*** — здатністю специфично реагувати з антитілами або клітинами, що продукувались на введення даного антигену.

Імуногенні речовини завжди є антигенами, у той час як антигени не завжди здатні бути імуногенами. Антигени, що не володіють імуногенністю, звуться **гаптенами.** Гаптени самі по собі не здатні індукувати розвиток імунної відповіді, продукцію імунних лімфоцитів або антитіл, але вони здатні з ними реагувати'.

Наступне поняття, що необхідно розшифрувати — це епітоп**.**

**Епітоп** (антигенна детермінанта) — це місце на антигені або усередині нього, яке специфічно реагує з антитілом. Таким чином, епітоп визначає специфічність молекули і індукує антитільну відповідь. Антигени мультівалентні, тобто мають, як правило, велику кількість епітопів, до кожного з який в організмі продукуються свої специфічні антитіла. Антигенні молекули можна штучно змінювати за допомогою додавання або видалення епітопів. Це може відбуватися і природним шляхом.

Класичним прикладом у клініці є алергічна реакція на пеніцилін. Відомо, що метаболіт пеніциліну — пеніцилова кислота — діє як гаптен, може з'єднуватися з білками організму і викликати імунну відповідь. Продукція антитіл на такий новий епітоп, до складу якого входять пеніцилова кислота і білки організму, при наступному введенні пеніциліну може викликати алергічну реакцію аж до анафілактичного шоку.

Необхідно проаналізувати умови, що визначають імуногенність антигенів.

**Імуногенність** може бути виражена як сукупність наступних властивостей даної речовини:

* чужорідності;
* хімічного складу;
* молекулярної маси або розміру молекули.

**Чужорідність антигену** є одним з основних умов, що визначають його імуногенність. По ступені чужорідності розрізняють:

* аутологічні,
* сингенні,
* алогенні і
* ксеногенні антигени;

Крім того, існують так звані секвестрировані антигени, що знаходяться за бар'єрами організму (гематоенцефалічним, гематоофтальмічним і т.д.). Якщо такі антигени через ушкоджені бар'єри потрапляють у периферичну кров, то вони стають чужорідними для імунної системи і розвивається імунна відповідь. У випадку порушення гематоенцефалічного бар'єра така імунна відповідь розвивається проти антигенів центральної нервової системи, а при порушенні гематоофтальмічного бар'єра — проти антигенів органу зору, що приводить до розвитку симпатичного запалення. Якщо порушується гематотестикулярний бар'єр, можлива імунна відповідь у вигляді аутоімунної поразки тканин яєчка і т.д.

**Дуже важливою характеристикою для імуногену (антигену) є його хімічний склад**.

Більшість імуногенів — це ***білки***, побудовані з блоків, у які входять амінокислот, що є сильними антигенами. Бактеріальні клітини і клітини ссавців також є сильними імуногенами. Досить сильною імуногенністью відрізняються ліпопротеїни, які є частиною мембрани багатьох клітин.

Більшість ***полісахаридів*** являють собою гаптени або неповні імуногени внаслідок того, що не мають достатню хімічну різницю, а також, як правило, дуже швидко руйнуються після влучення в організм. Однак полісахариди все ж таки можуть бути імуногенами, наприклад очищені полісахаридні субстанції з пневмококових капсул можуть індукувати розвиток протективної імунної відповіді.

Імуногенність ***глікопротеїнів*** відома і може бути продемонстрована наявністю антитіл до антигенів груп крові.

***Поліпептиди*** також можуть мати слабкі імуногенні властивості. До таких поліпептидів можна віднести, наприклад, гормони росту, інсулін.

***Нуклеопротеїни*** — більш сильні імуногени, тому що в них нуклеїнові кислоти з'єднані з білком. Відомо, наприклад, що в хворих на системний червоний вівчак часто продукуються антитіла до нуклепротеїнів.

***Ліпіди***, так само, як і нуклеїнові кислоти, не є імуногенами, хоча деякі з них можуть функціонувати як гаптени, наприклад кардіоліпін.

Вплив **молекулярної маси**, **розміру молекули** на імуногенність можна охарактеризувати в такий спосіб: чим більше розмір молекули, тим вище її імуногенні властивості, хоча можливі виключення.

Як правило, молекули з масою менше 5 • 103 D не є імуногенами.

***Чому так важливий розмір молекули для її імуногенності?***

По-перше, пропорційно збільшенню розмірів молекул білка збільшується кількість епітопів.

По-друге, більш великі за розмірами молекули піддаються більш активному перетравленню, а виходить, надалі процесуються макрофагами і на них більш активно виробляються антитіла.

У свою чергу, розчинні антигени й антигени з малою молекулярною масою мають низьку імуногенність, вони не можуть бути процесовані фагоцитами і не може бути подана ІФНормація про ці молекулл для наступного розвитку імунної відповіді.

Важливою властивістю антигенності є **специфічність антигенів** — ті особливості, завдяки яким вони відрізняються друг від друга.

**Видова** **специфічність** забезпечує відмінність представників одного виду організмів від осіб іншого виду. Прикладом групової специфічності можуть служити антигени груп крові людини.

**Стадіоспецифічність** обумовлена антигенними різницями між клітинами, що знаходяться на різних стадіях диференцировки.

Прикладом **органної специфічності** може бути тироглобулін, а тканинної — основний білок мієліну, а також інші антигени. Крім того, існує ще так називана **органоїдна специфічність антигенів** — яка відображає антигенні різниці між окремими клітинними органоїдами — ядрами, мітохондріями, мікросомами.

Варто охарактеризувати поняття тимусзалежного і тимуснезалежного антигену.

**Тимуснезалежними** називаються ті антигени, виробка антитіл до яких здійснюється В-клітинами без участі Т-клітин.

**Тимусзалежні антигени** — це антигени, імунна відповідь на які здійснюється з обов'язковою участю Т-лімфоцитів-хелперів і макрофагів. Більшість відомих природних і синтетичних антигенів є тимусзалежними. До них відносяться трансплантаційні антигени, сироваткові білки, бактеріальні токсини, антигени чужорідних еритроцитів, багато антигенів вірусів і ін.

**НАБУТИЙ (СПЕЦИФІЧНИЙ) ІМУНІТЕТ**

Носіями імунної функції є імунокомпетентні клітини (ІКК) - лімфоцити. Залежно від місця дозрівання розрізняють тимус-залежні (Т-лімфоцити) і тимус-незалежні (В-лімфоцити) клітини.

Принциповою особливістю ІКК є наявність на їх поверхні спеціальних рецепторів для розпізнавання антигенів. Так, Т-лімфоцити містять Т-клітинні антигенрозпізнавальні рецептори (ТАГРР), а В-лімфоцити – імуноглобулінові рецептори (мономери IgM). За хімічною структурою всі ці молекули відносяться до суперродини імуноглобулінів. Так, на поверхні кожного В-лімфоциту міститься до 100000 імуноглобулінових молекул однієї специфічності. Від кількості молекул, які зв’яжуться з антигеном, залежить інтенсивність активаційного сигналу, який надійде до цитоплазми В-лімфоциту. Через 5-10 днів із однієї активно проліферуючої В-клітини утворюється до 1 мільйона клітин з імуноглобуліновими рецепторами ідентичної специфічності. Так утворюється клон (популяція ідентичних клітин) специфічних до даного антигену В-лімфоцитів. Паралельно з цим формується клон антигенспецифічних Т-лімфоцитів. Отже, **за природою імунна відповідь є специфічною і клональною.**

Згідно з міжнародною класифікацією всі основні антигенні маркери лімфоцитів і інших клітин крові зведені в групи і позначені як **кластери диференціювання,** або **СD**. Отже, молекули CD – це рецептори та інші структури, що перебувають на поверхні клітин крові. Набір різних СD на окремій клітині складає її унікальну поверхневу характеристику **(фенотип)**, за якою її можна ідентифікувати з високим ступенем вірогідності. Однак слід враховувати, що на різних стадіях диференціювання клітини на її поверхні з’являються різні антигенні маркери.

**Набутий імунітет поділяють на гуморальний та клітинний.**

**Гуморальними** (від лат. humor – рідина) називають такі реакції імунітету, які перебігають за участю В-лімфоцити і завершуються синтезом антитіл (імуноглобулінів). Антитіла безпосередньо не пошкоджують носія антигенів, але вони можуть виступати у якості опсонінів, залучаючи компоненти природженого імунітету (фагоцити, комплемент, природні кілери та інші), які і здійснюють безпосереднє пошкодження патогену.

***Головною функцією гуморальної ланки набутого імунітету є захист від позаклітинних збудників (бактерій), до яких може бути забезпечений вільний доступ антитіл, а в гуморальних реакціях беруть участь тимус-незалежні клітини (В-лімфоцити).***

**Клітинні** реакції набутого імунітету здійснюються за рахунок Т-лімфоцитів і забезпечують безпосереднє знищення змінених клітин макроорганізму: пухлинних, мутантних, чужорідних, ІФНікованих різноманітними ІФНекційними збудниками.

***Основними функціями клітинних реакцій набутого імунітету є:***

* ***захист від внутрішньоклітинних паразитів (вірусів, грибкових агентів, деяких бактерій, протозойних мікроорганізмів);***
* ***протипухлинний захист;***
* ***реалізація трансплантаційних реакцій (відторгнення пересаджених органів і тканин)***

Лімфоцити здатні до **рециркуляції**. Суть рециркуляції полягає у періодичному виході клітини у системну циркуляцію з наступним поверненням до імунних органів. Найбільшу швидкість рециркуляції мають Т-лімфоцити і клітини пам'яті обох типів. Одночасно рециркулюють лише 0,2 – 0,3% всіх лімфоцитів**.**

**КЛІТИННА ЛАНКА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ**

Як зазначалося вище,клітинні реакції набутого імунітету забезпечуються Т-лімфоцитами.Важливо відмітити, що на відміну від В-лімфоцитів, Т-клітини розпізнають не натуральний антиген, а лише його частину – так званий **імуногенний пептид.**

Розрізняють декілька субпопуляцій Т-лімфоцитів: **Т-хелпери, цитотоксичні Т-лімфоцити** (Т-кілери) і **Т-клітини пам'яті.**

На поверхні всіх Т-лімфоцитів перебуває низка специфічних молекул

1) **ТАГРР** за структурою подібний до молекули імуноглобуліну, але не тотожний йому. Він побудований з константної ділянки, за рахунок якої утримується на мембрані клітини, і двох варіабельних ділянок, що безпосередньо беруть участь у розпізнаванні імуногенного пептиду. ТАГРР працює в комплексі з так званою **CD3-структурою,** що передає активаційний сигнал всередину клітини при збудженні ТАГРР. Відсутність таких молекул призводить до розвитку тяжкого імунодефіцитного захворювання.

2) **CD2 –** цеповерхневийантиген, який виявлений на всіх зрілих периферійних Т-лімфоцитах. За природою СD2 (LFA-2) є адгезивною молекулою. CD2-рецептор бере участь у процесі активації Т-лімфоцитів, що важливо для проліферації клітин у тимусі.

3) **CD3 –** це комплекс молекул, який є сигнальною частиною антигенрозпізнавального рецептору Т-лімфоцита. Розпізнавання імуногенного пептиду, асоційованого з HLA ІІ класу, є специфічним сигналом для активації зрілого Т-лімфоциту. При цьому отриманий сигнал від ТАГРР по CD3-структурі передається всередину клітини.

4) **Рецептор до мітогенів –** при взаємодії деяких лектинів рослинного походження (фітогемаглютиніну (ФГА) і конканаваліну А (Кон-А)) виникає активація, трансформація та проліферація Т-лімфоцитів у культурі in vitro. Ця властивість використовується для оцінки проліферативної активності Т-лімфоцитів (**реакція бласттрансформації** [РБТЛ]).

5) **CD4 –** це молекула, яка перебуває на субпопуляції Т-хелперів, і є необхідною для взаємодії ТАГРР з молекулою HLA ІІ класу. У зв’язку з цим маркер CD4 отримав назву **корецептору**. Функція CD4-корецептору полягає стабілізації комплексу HLA II – імуногенний пептид на поверхні антигенпрезентуючої клітини під час здійснення антигенної презентації. Слід зазначити, що молекула СD4 використовується збудником ВІЛ-1 у якості рецептору для проникнення в імунокомпетентні клітини.

6) **CD8 –** поверхневий маркер, який експресується на мембранах цитотоксичних Т-лімфоцитів. Молекула CD8 виступає у ролі **корецептору** під час взаємодії АГРР Т-кілера із комплексом молекула HLA І класу – імуногенний пептид, який експресується на поверхні скомпрометованої клітини.

Далі мова буде йти про основні функціональні відмінності між окремими субпопуляціями Т-лімфоцитів.

**Т-хелпери** (СD4+ Т-клітини) - це лімфоцити, які індукують активацію, розмноження і диференціювання клітин інших типів. Саме Т-хелпери виконують регуляторну роль при здійсненні імунної відповіді.

Існує щонайменше три різновиди хелперів – Т-хелпери 1-го типу (**Th 1**), Т-хелпери 2-го типу (**Th 2**) і Т-хелпери 3 типу (**Th 3**). Субпопуляції хелперів відрізняються за комплектом продукованих цитокінів, тобто за здатністю спрямовувати розгортання імунної відповіді в певний напрямок.

**Th 1** продукують переважно ІЛ-2, ІФН- і ПНФ-α і β. Ці цитокіни активують цитотоксичні Т-лімфоцити, макрофаги і природні кілери, які є компонентами клітинних реакцій імунітету.

**Th 2** синтезують переважно ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, що призводить до активації гуморальної ланки імунітету і синтезу антитіл.

**Тh 3** продукують переважно ІЛ-10 і ТФРβ, які чинять фізіологічну імуносупресивну дію і сприяють завершенню імунної відповіді.

**Цитотоксичні** **Т-лімфоцити** (або СD8+ Т-клітини) є лімфоцитами, що наділені безпосередніми ефекторними (пошкоджуючими) функціями. Т-кілери (англ. to kill – вбивати) здійснюють знищення вірусІФНікованих, мутантних і пухлинних клітин.

В циркуляції цитотоксичні Т-лімфоцити існують у вигляді клітин-попередників. Для їх активації і остаточного дозрівання, що ініціюється Т-хелперами 1 типу, потрібен певний час (7-10 днів).

Т-кілери атакують клітини-мішені шляхом виділення **лімфотоксину (ФНП-β)**, **перфоринів і гранзимів**. Перфорини утворюють патологічні пори в мембранах атакованих клітин, а гранзими, надходячи через зазначені пори до цитоплазми клітини, активують її **апоптоз** (запрограмовану загибель).

**Т-супресори.** Сьогодні окремої субпопуляції Т-супресорів не виділяють, оскільки встановлено, що практично всі Т-лімфоцити залежно від умов можуть виконувати супресорну функцію. Особливо активними в цьому плані єтак звані **CD4+CD25+ Т-лімфоцити.** Таким клітинам надають особливої ролі у підтриманні імунної толерантності та в обмеженні імунної відповіді на ендо- і екзогенні антигени з метою попередження виникнення гіперергічних реакцій.

**Т-клітини пам'яті** утворюються після взаємодії з антигеном і існують протягом тривалого часу після його елімінації (від кількох місяців до десятків років). Завдяки цим клітинам виникає **вторинна імунна відповідь** при повторному надходженні антигену, яка, в порівнянні з первинною, характеризується більш короткою латентною фазою, більш інтенсивним антитілоутворенням з переважною продукцією IgG, а також більш високою активністю цитотоксичних Т-лімфоцитів.

**ГУМОРАЛЬНА ЛАНКА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ**

Гуморальний імунітет забезпечується **антитілами** (імуноглобулінами). За хімічною природою антитіла є глікопротеїнами. Синтез антитіл здійснюють активовані В-лімфоцити після трансформації в спеціалізовані антитілопродукуючі клітини – **плазмоцити.**

Популяція В-лімфоцитів є неоднорідною. Розрізняють так звані **В1-лімфоцити**, які здійснюють синтез природних антитіл, та **В2-лімфоцити**, що продукують специфічні антитіла.

Основні властивості антитіл:

1. **1. Специфічність** – здатність реагувати лише з одним із безлічі антигенів
2. **2. Валентність** – здатність до одночасної взаємодії з певною кількістю антигенних детермінант
3. **3. Афінність** – ступінь спорідненості до специфічної антигенної детермінанти
4. **4. Авідність** – міцність зв’язку зі специфічною антигенною детермінантною

Активація В-лімфоцитів відбувається після специфічної взаємодії їх рецепторів антигенного розпізнавання (ВАГРР) з антигеном, що надійшов до організму. ВАГРР є тими самими антитілами, які здатен синтезувати даний В-лімфоцит. Такі антитіла не секретуються клітинами до тканинної рідини, а залишаються фіксованими на зовнішній поверхні мембрани. При зв’язуванні специфічного антигену вони активують В-клітину. Однак цього стимулу недостатньо для повноцінної активації. Необхідною є взаємодія з активованим Т-лімфоцитом, що називається **хелпером** (від англ. to help – допомагати), яка полягає у безпосередньому контакті з Т-лімфоцитом та у впливі синтезованих ним імунних медіаторів – цитокінів (зокрема, ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-6).

Суть безпосереднього контакту між двома лімфоцитами полягає у **антигенній презентації** та взаємодії між молекулою **CD40**, що експресується на поверхні активованої В-клітини, та **CD40-лігандом** (CD40L), що з’являється на мембрані активованого Т-лімфоциту. При антигенній презентації В-лімфоцит виступає у ролі антигенпрезентуючої клітини. Т-хелпер, якому презентує імуногенний пептид В-клітина, є компетентним, оскільки на момент контакту з В-лімфоцитом вже отримав ІФНормацію про антиген від клітин природженого імунітету. За рахунок антигенної презентації активовані Т-хелпери відбирають специфічні до антигену В-лімфоцити. Взаємодія між молекулами CD40 і CD40L надає так званий костимуляційний сигнал, що захищає від апоптозу і посилює ступінь активації.

У випадках, коли в організм надходить полімерний патоген, що складається з багатьох повторюваних антигенних детермінант, можлива активація В-лімфоциту без участі Т-хелперів (так звана **Т-незалежна продукція антитіл**). В такому випадку взаємодія чисельних епітопів-мономерів патогену з імуноглобуліновими рецепторами В-лімфоциту створює на обмеженій мембранній площі достатньо сильний локальний стимуляційний сигнал для активації В-клітини. Проте при цьому синтезуються лише Ig М і не формується імунна пам’ять.

В-лімфоцитам властива слабка здатність до рециркуляції, тому кількість їх у крові складає не більше 30%. Серед них переважають клітини з коротким життям, рідше зустрічаються В-лімфоцити із довгим періодом існування, які відносяться до пула клітин пам’яті. Під впливом антигенної стимуляції (за участю Т-клітин) більшість В-лімфоцитів перетворюється у бласти (**реакція бласттрансформації**). Реакція бласттрансформації є унікальним процесом, оскільки при цьому зрілі клітини зазнають трансформації у зворотньому напрямку до більш молодих форм. Бласти активно проліферують, а потім перетворюються у плазматичні клітини, які здатні синтезувати антитіла, однак позбавлені проліферативної активності. Частина клону перетворюється у **клітини пам’яті**. При повторній стимуляції антигеном вони активуються набагато швидше, ніж вихідні В-лімфоцити, і забезпечують (за участю Т-клітин) швидкий синтез великої кількості специфічних антитіл.

Значення основних поверхневих молекул В-лімфоцита.

1) **Антигенрозпізнавальні рецептори** (ВАГРР) є специфічними антитілами, що здатен синтезувати даний В-лімфоцит. Кожен клон В-клітин містить на своїй поверхні антигенрозпізнавальні рецептори одного типу, які є специфічними лише до одного із безлічі антигенів. Імуноглобуліни клітинної поверхні В-лімфоциту представлені в основному IgM та IgD у формі мономерів.

Після взаємодії ВАГРР зі специфічним антигеном відбувається активація, проліферація і диференціювання В-лімфоциту, що зрештою призводить до утворення антитілопродукуючої (**плазматичної**) клітини або **клітини-пам’яті**. Плазматичні клітини синтезують специфічні імуноглобуліни п’яти класів.

2) **Рецептори до компонентів комплементу** – структури, що сприяють виявленню опсонінів, посиленню фагоцитозу і клітинної кооперації, чим забезпечують додаткову активацію В-лімфоциту.

3) **Рецептори до факторів росту та диференціювання**. Ця група рецепторів призначена для речовин-мітогенів, які викликають поділ В-клітин і секрецію імуноглобулінів. До специфічних мітогенів В-лімфоцитів відносять ЛПС та ліпопротеїн грамнегативних бактерій, декстран, вірус Епштейна-Барр. У ролі факторів росту і диференціювання В-клітин виступають також речовини, що продукуються Т-лімфоцитами (зокрема ІЛ- 2).

4) **Рецептор до Fc-фрагменту імуноглобулінів.** Антитіла (Ig) різних класів, взаємодіючи з цим рецептором, можуть інгібувати або, навпаки, стимулювати утворення інших антитіл.

Існує 5 класів імуноглобулінів: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, які відрізняються за будовою константних ділянок важких ланцюгів та функціональними властивостями. Імуноглобуліни різних класів мають загальні риси будови, однак між ними існують певні структурні відмінності.

Мономерна молекула імуноглобуліну (рис. 7) має Y-подібну форму і складається з двох важких та двох легких ланцюгів, що мають різну довжину і поєднані дисульфідними зв’язками. Ланцюги складаються з амінокислот певної послідовності. Кожна молекула імуноглобуліну має два однакових **Fab-фрагменти**, кожен з яких складається із легкого й частини важкого ланцюга і містить **антигензв’язуючий сайт** (ділянку), і один **Fc-фрагмент** (константну зону), утворений продовженням важких ланцюгів. За допомогою константної ділянки імуноглобулін зв’язується з рецептором до Fc-фрагменту мембран різних клітин (макрофагів, дендритних клітин, В-лімфоцитів). Кінцеві ділянки важкого та легкого ланцюгів Fab-фрагмента достатньо різноманітні (**варіабельні**) і специфічні до певного антигену. Окремі зони цих ланцюгів відрізняються **гіперваріабельністю** (особливою різноманітністю). **Шарнірна зона**, яка розташована між двома варіабельними та константною ділянкою, дозволяє вільно зміщуватися Fab-фрагментам відносно один одного та відносно Fc-фрагменту, що має важливе значення для ефективної взаємодії антитіл з антигенними детермінантами (дозволяє “прилаштовуватись” до антигену).

**IgM** є **пентамером,** оскільки складається із п’яти молекул, з’єднаних **джоїнг-ланцюгом** (англ. to join – зв’язувати**)**. Загалом IgM здатний зв’язати 10 молекул антигену, однак це не завжди можливо у зв’язку зі стеричними обмеженнями молекули. На долю IgM припадає близько 10% загальної кількості імуноглобулінів. До класу IgM відноситься основний пул антитіл проти полісахаридних антигенів та антигенів грам-негативних бактерій, а також ревматоїдний фактор і гемаглютиніни груп крові. Імуноглобуліни цього класу синтезуються у відповідь на більшість антигенів на ранніх стадіях імунних реакцій, тому IgM належать до первинної імунної відповіді. В подальшому відбувається переключення на синтез IgG (або антитіл іншого класу), які є більш специфічними і краще проникають до тканин у зв’язку з меншим розміром. Проте ІgМ ефективніше за інші антитіла активують систему комплементу. Ці імуноглобуліни не проходять крізь плаценту, але синтезуються плодом.

**IgG** – є **мономером** і складається з двох важких та двох легких ланцюгів. Такі антитіла є бівалентними, оскільки містять два Fab-фрагменти. Клас IgG має 4 ізотипи (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), які відрізняються ефекторними функціями та специфічністю. Антитіла до ЛПС відносяться до субкласу IgG2, антирезусні антитіла - до IgG4. Антитіла субкласів IgG1 та IgG4 беруть участь в опсонізації. Для цього вони специфічно зв’язуються посередництвом Fab-фрагментів зі збудником, а через Fc-фрагмент – із відповідними рецепторами фагоцитів, що сприяє фагоцитозу.

Вміст IgG складає 70-75% загальної кількості імуноглобулінів, ці антитіла проходять крізь плаценту і добре активують систему комплементу.

До імуноглобулінів класу G відносяться антитіла проти більшості антигенів різної природи. Насамперед, з цим Ig пов’язують захист від грам-позитивних бактерій, вірусів (зокрема, від вірусу поліомієліту, де IgG належить провідна роль), токсинів. IgG вважається імуноглобуліном вторинної імунної відповіді.

**IgA** може зустрічатись у формі **мономерів, димерів та тримерів.** Вінмає **сироваткову** (IgA1 та IgА2) і **секреторну** **форми**, які істотно різняться між собою. Секреторний імуноглобулін А (**sIgA**) є двома молекулами сироваткового, поєднаними в єдину структуру джоїнг-ланцюгом.Особливістю sIgA є наявність **секреторного** (транспортного) компоненту, який забезпечує захист від протеолітичних ферментів. Секреторний компонент синтезується епітелієм слизових оболонок, а тому міститься тільки в антитілах, що працюють на слизових. Отже, sIgA перебуває у біологічних рідинах (молозиво, молоко, слина, бронхіальний та шлунково-кишковий секрет, жовч, сеча) і відіграє важливу роль у формуванні механізмів місцевого імунітету. sIgA протидіє масованому надходженню антигенів крізь слизові оболонки, перешкоджає прикріпленню бактерій до слизових, нейтралізує ентеротоксини, сприяє фагоцитозу. В атопічних реакціях він діє як блокуюче антитіло. Цей Ig не проникає крізь плаценту і не активує систему комплементу.

**IgE –** **мономер**, що міститься в незначній кількості у сироватці крові. Цей Ig бере участь у реакціях місцевого імунітету слизових, антигельмінтному захисті та атопічних реакціях. Імунні реакції проти гельмінтів здійснюються шляхом зв’язування специфічних IgE посередництовом Fab-фрагментів з антигенами збудника (гельмінта), а через Fc-фрагмент – з відповідним рецептором на еозинофілі. При цьому ініціюється реакція **антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності** (АЗКОЦ), що призводить до загибелі гельмінта. Роль IgE у алергійних реакціях описана у розділі, що присвячена питанням атопії та псевдоатопії.

Останнім часом активно вивчається фізіологічна роль IgE у захисті слизових оболонок. Якщо ІФНекційний агент долає перешкоду, утворену sIgA, наступною лінією захисту є антитіла, що належать до класу IgE. Зв’язуючись з антигеном Fab-фрагментами, вони фіксуються Fc-фрагментом на мембранах тучних клітин або базофілів крові, що призводить до вивільнення біологічно активних речовин. IgE не проникають крізь плаценту і не здатні активувати систему комплемента.

**IgD –** імуноглобуліни, функція яких недостатньо вивчена.Відомо, що зрілість В-лімфоцитів визначається наявністю на їх поверхні саме молекул IgD. IgD не проникають крізь плаценту і не здатні активувати систему комплемента.

IgM і IgG синтезуються переважно в селезінці і регіонарних лімфатичних вузлах, IgА – в дифузних скупченнях солітарних фолікулів слизових оболонок, а IgE - переважно в регіонарних лімфатичних вузлах, слизових оболонках та шкірі.

**ІМУННІ КОМПЛЕКСИ**

Однією з найважливіших біологічних функцій Ig є зв'язування антигену й утворення імунного комплексу (ІК), що представляє собою фізіологічний процес, що перманентно протікає в організмі людини і спрямований на підтримку сталості його внутрішнього середовища. ***Утворення ІК— один із компонентів нормальної імунної відповіді.*** Воно повинне закінчуватися нейтралізацією або елімінацією антигену. Однак за певних умов ІК можуть фіксуватися в судинах і викликати запальну реакцію. Локалізація ІК залежить від місця їхнього формування і циркуляції з наступним відкладенням у тканинах; в останньому випадку, якщо процес набуває генералізований характер, це може привести до розвитку імунокомплексної патології.

Формування, "доля" і біологічна активність ІК залежать від багатьох факторів, і, насамперед, від природи антитіл і антигену, що входять до складу ІК, а також від їхнього співвідношення. Особливості ІК залежать від властивостей антитіл (клас, афінність, валентність, здатність зв'язувати комплемент, швидкість синтезу) і антигену (розмір, валентність, заряд, розчинність, просторовий розподіл і щільність епітопiв — антигенних детермінант).

Важливою характеристикою ІК є їхній розмір. Установлено, що ІК, утворені при надлишку антитіл, хоча і здатні зв'язувати комплемент, однак мають великі розміри, нерозчинні, швидко фагоцитуються, мають обмежену патогенність. **Найбільшим патологічним потенціалом володіють розчинні ІК середніх розмірів, сформовані при деякому надлишку антигену, здатні активувати комплемент**.

У розвитку імунокомплексної патології велике значення мають також ступінь виразності антигенемії і тривалість персистенції антигену. Якщо тривалість циркуляції останнього в організмі невелика, то навіть за умови утворення імунних комплексів поразка тканин і клінічні прояви будуть транзиторними. Навпроти, якщо антиген тривалий час циркулює в організмі (хронічна ІФНекція, аутоантиген), то підтримуються умови для тривалого формування ІК і поразки тканин-мішеней.

Здатність активувати систему комплементу і взаємодіяти з рецепторами до Fс-фрагмента, розташованими на мембрані різних клітин, є найважливішою здатністю ІК, що визначає їхню роль у розвитку запалення і регуляції функціональної активності імунної системи.

Роль комплементу в розвитку імунокомплексного процесу подвійна. З одного боку, активація ІК системи комплементу супроводжується описаними вище біологічними змінами і є головним фактором розвитку імунного запалення. З іншого боку, комплемент здатний розчиняти ІК, приводити навіть до зникнення комплексів, що відклалися в тканинах. Можливо, це пояснюється тим, що при включенні СЗb у решітку ІК не тільки змінюються первинні зв'язки антигену й антитіла, але може відбуватися її перебудова шляхом розриву неспецифічних міжмолекулярних зв'язків за рахунок конкурентного зв'язування СЗb, що володіє великою спорідненістю до тих Fс- або Fab-детермінантам IgG, що формують ці зв'язки.

ІК, взаємодіючи з клітинними рецепторами, здатні активувати різноманітні клітини: Т-, В-лімфоцити, моноцити, макрофагоцити, гранулоцити (нейтрофільні, еозинофільні і базофільні), тромбоцити, еритроцити, що мають на мембрані рецептори до Fс-фрагмента IgG. Крім того, В-лімфоцити, моноцити, макрофагоцити і нейтрофільні гранулоцити мають також рецептор до СЗb.

Тромбоцити людини у відповідь на вплив ІК виділяють вазоактивні аміни, фосфоліпідний прокоагулянт, фактори 3 і 4 тромбоцитів, що збільшує судинну проникність і дозволяє ІК відкладатися в базальних мембранах стінок судин. При контакті ІК із нейтрофільними гранулоцитами з останніх' виділяються гранули, що містять протеолітичні ферменти й основні пептиди. Зазначені речовини також збільшують судинну проникність, стимулюють тканинні базофіли й утворять тромбопластини, що в остаточному підсумку приводить до активації системи згортання крові.

Еозинофільні гранулоцити, активовані ІК, мають цитотоксичні властивості.

Базофільні гранулоцити здатні зв'язувати IgЕ, що фіксуються на їхній поверхні. При взаємодії антитіл з антигеном виділяється вміст гранул базофілів: гістамін, гепарин, анафілактична субстанція, що повільно реагує, анафілактичний фактор хемотаксису еозинофільних гранулоцитів і фактор, що активує тромбоцити. Ці зміни сприяють підвищенню судинної проникності, унаслідок чого створюються сприятливі умови для відкладення ІК у тканинах.

У результаті взаємодії ІК із моноцитами і макрофагоцитами відзначається активація цих клітин і елімінація ІК. При контакті ІК із рецептором до Fс-фрагмента або СЗb, експресованними на мембрані цих клітин, виникають різні реакції: у першому випадку секретуються гідролітичні ферменти і наступає фагоцитоз ІК; у другому — ІК прикріплюються до макрофагоцитів, але поглинання їх при цьому не відбувається.

Взаємодіючи з рецепторами лімфоцитів, ІК беруть участь у регуляції імунної відповіді. У малих концентраціях вони здатні викликати проліферацію В-лімфоцитів, а у великих — гнітити. Пригнічення імунної відповіді можливо також за рахунок підвищення активності Т-супресорів під впливом великих концентрацій ІК, зокрема, що містять IgG. ІК здатні пригнічувати активність К- і ЕK-клітин. Велике значення в регуляції імунної відповіді надається імунним комплексам, що містять ідиотип-антиідиотипічні антитіла.

Нижче підсумовані можливі механізми, за допомогою яких ІК модулюють гуморальну і клітинну відповідь, супресуючи (подавляючи) або стимулюючи (посилюючи) його.

ІК взаємодіють не тільки з клітинами крові, але і з клітинами різних тканин, що несуть Fс- і СЗ-рецептори (епітеліоцити, ендотеліоцити, гепатоцити, фібробласти, мезангіальні клітини й ін.). Цілком можливо, що наявність подібних рецепторів у тканинах є визначальним моментом при локалізації ІК.

Велика частина ІК, особливо великих і комплементів"язуючих, виводиться із судинного русла фагоцитами і, насамперед, зірчастими ретикулендотеліоцитами. Комплекси невеликого розміру або не здатні зв'язувати комплемент, частково відаляючись селезінкою, або фіксуються в клубочках ниркового тільця, легеневої тканини, стінках кровоносних судин або судинних сплетень. Цікаво, що захоплення ІК, що включають IgM і СЗb, відбувається переважно в печінці, у той час як очищення еритроцитів, навантажених IgG, — у селезінці. Як правило, ІК, що відклалися в тканинах, безвісти зникають у результаті місцевої активації комплементу і наступного фагоцитозу місцевими тканинними фагоцитами. Якщо циркулюючі ІК по тій або іншій причині вчасно не елімінуються системою мононуклеарних фагоцитів (моноцитарно-макрофагальною системою) печінки і селезінки, то велика їхня кількість потрапляє в тканини. При функціональній недостатності або перевантаженні місцевих захисних факторів активується система комплементу з розвитком дисемінованного внутрішньосудинного згортання крові, утворенням фібринових тромбів, "залученням" циркулюючих моноцитів, макрофагоцитів і виникненням запальної реакції.

Таким чином, зниження активності системи комплементу, блокада моноцитарно-макрофагальної системи, підвищення проникності судин, зниження функціональної активності місцевих захисних факторів — основні причини, що приводять до відкладення великої кількості ІК у тканинах.

В останні роки встановлено, що хвороб, які асоціюються з ІК, дуже багато: аутоімунні, гломерулонефрит, пухлини, ІФНекційні захворювання бактеріальної, вірусної і паразитарної етіології, деякі шкірні, легеневі, очні захворювання й інші.

Варто розрізняти аутоімунні і імунокомплексні захворювання. Механізми розвитку аутоімунних захворювань мають істотні відмінності, про що буде сказано нижче. У той же час це не значить, що обидва процеси не перехрещуються. Так, аутоімунне захворювання, що розвилося може стати причиною вираженої і тривалої антигенемії, що створить умови для формування ІК і приєднання імунокомплексного компоненту, що зважчують перебіг хвороби. І навпаки, патологічний процес, викликаний відкладенням ІК у якомусь органі, при несвоєчасному купуванні може привести до формування змінених аутоантигенів, порушенню гормонально-імунних взаємовідношень, зриву природної толерантності і розвитку аутоімунної реакції. Прикладом такого процесу може бути гломерулонефрит, що виник після стрептококової ІФНекції, — захворювання з вираженим імунокомплексним механізмом. При хронічному протіканні процесу в таких хворих виявляються протиниркові аутоантитіла і сенсибілізовані лімфоцити.

Важлива роль у персистенції ІК і в розвитку на цій основі аутоімунного процесу приділяється вродженим або придбаним порушенням у системі комплементу, зокрема, недостатності перших компонентів комплементу (СІ, С4, С2).

**АНТИГЕНИ ГОЛОВНОГО КОМПЛЕКСУ ГІСТОСУМІСНОСТІ: БУДОВА, ВЛАСТИВОСТІ ТА ФУНКЦІЇ.**

Головною властивістю імунної системи людини є здатність розрізняти «своє» від «чужого». Під «чужим» мається на увазі будь-яка генетично чужорідна ІФНормація, на яку в нормі повинна розвиватися імунна відповідь. «Своїми» є власні клітки й тканини організму до яких на певному етапі онтогенезу формується імунологічна толерантність, тобто імунна відповідь до них не розвивається. Цей принцип лежить в основі гомеостазу організму - його цілісності.

Механізм збереження гомеостазу, тобто вміння відрізняти «своє» від «чужого», пов'язаний із системою генів, що детермінують синтез клітинами організму спеціальних молекул - глікопротеінів, які специфічні для кожного індивідуума. Ці молекули були відкриті наприкінці 50-х років французьким дослідником Жаном Доссе й у наслідку названі антигенами гістосумісності. Таку назву вони одержали у зв'язку з тим, що на них розвивається aктивна імунна відповідь у реципієнта при пересадженні аллогенного органу. Дані антигени також називають трансплантаційними антигенами.

Бурхливий розвиток трансплантації органів і тканин стимулював активне вивчення структури й функції антигенів гістосумісності. У цей час відомо, що гени, що кодують їхній синтез, розміщені в людини на короткому плечі шостої хромосоми, а ділянка, де вони локалізовані, називається головним комплексом гістосумісності ( ГКГ).

Оскільки Жан Доссе вперше виявив антигени гістосумісності на лейкоцитах крові, система цих антигенів у людини поєднується за назвою «лейкоцитарні антигени людини», скорочено - HLA (Human Leukocyte Antigens). Відповідна ділянка на 6-й хромосомі, де розміщені гени, що кодують дані антигени, одержав назву HLA -Комплексу.

Гени HLA - системи представлені 3-мя групами, котрі одержали назву гени гістосумісності класу I, II і III. Точно так само згруповані й молекули (антигени) на клітинах організму, синтез яких кодують ці гени.

У групу генів **HLA І класу** входять локуси В, С, Е, А, G, F; з них локуси А, В, С називаються «класичними» і кодують добре вивчені традиційні трансплантаційні антигени гістосумісності. Ці класичні антигени HLA присутні на всіх ядерних клітинах організму людину, причому їх менше на міокардіоцитах, кістякових м'язах, кістковій тканині, ендотелії роговиці, а на нитках трофобласту вони відсутні взагалі. Роль антигенів (або молекул ) I класу, кодируемых локусами Е, G, і F, ще повністю не вивчена. Однак, доведене, що на клітинах трофобласта представлені продукти локусу G, які відіграють важливу роль у взаєминах системи мати-плід (див. відповідний методичний посібник), захищаючи плід від імунної системи матері.

Аллельные варіанти генів А, В, С - локусів кодують близько 40 специфичностей HLA-антигенів по локусу А, більш 100 специфичностей по локусу В и близько 20 - по локусу С. На практиці широкий поліморфізм і висока специфічність молекул HLA - антигенів демонструється при трансплантації аллогенных органів розвитком кризів відторгнення у випадку гістонесумісності по системі HLA донора та реципієнта.

Інша група генів у складі HlА- системи - це **гени HLA класу II**. Вони становлять три «класичні» локуси - DR, DP і DQ, які кодують синтез відповідних молекул. Ці молекули, на противагу антигенам I класу, представлені тільки на антигенпрезентуючих клітинах - макрофагах, нейтрофилах і дендритних клітинах, В-лімфоцитах. Гени класу II розміщені поблизу центромеры 6-й хромосоми й крім 3-х « класичних» локусів включають ще 2 нових - LMP і ТАР. Ці локуси наділені особливими функціями, про що буде сказане нижче.

Антигени II класу також достатньо поліморфні (крім DP), особливо які кодуються локусом DR. На сьогодні серологічно визначено близько 30 специфічностей DR -антигенів. Кожний з генів HLA - комплексу представлений на 6-й хромосомі тем, або іншим аллельным варіантом, які для деяких локусів налічуються десятками. Залежно від аллеля кодується певна, строго специфічна для даного індивіда молекула антигену HLA. Цим і обумовлена різноманітність (поліморфізм) трансплантаційних антигенів гістосумісності. Специфічності молекул HLA по кожному локусу, відповідно, що кодує алелі, відрізняються між собою завдяки різній послідовності амінокислотних залишків.

Антигени II класу тісно пов'язані з характеристиками системного імунітету. Несумісність по цих молекулах суттєво погіршує результати трансплантації аллогенних органів.

**Гени HLA класу III** також перебувають на короткім плечі 6-й хромосоми. Відповідні ним локуси розташовані між генами I і II класів. Вони не кодують молекули антигенів гістосумісності. Однак, кодують синтез цілого ряду найважливіших біохімічних структур. Так, ***ген CYR 21*** «стежить» за активністю ензиму цитохрому Р450, дефіцит якого приводить до розвитку конгенітальной адреналовой гіперплазії. ***Гени С4А и С4В*** кодують 4-й компонент комплементу. Відсутність гена С4А («С4А нульовий алель») у людини сприяє схильності до системного червоного вовчака й іншим аутоімунних захворювань. Ген В активує В- фактор, який бере участь в альтернативного шляху активації комплементу. Функція ***гена С2*** важлива у зв'язку з тим, що дефіцит С2-компонента є найбільш частою формою недостатності системи комплементу в людини. Такий дефіцит виявлений в 40% хворих СЧВ.

Важливі так звані ***гени теплового шоку*** - НSР 70 (heat shock protein). Вони кодують синтез речовин, що виявляють захисний вплив на клітину при стресі, викликаному різними фізичними й хімічними факторами.

***Локус TNF*** (tumor necrosis factors) складається з генів А и В, які детермінують TNFα И TNFβ - фактор некрозу пухлини. Ці речовини несуть найважливішу біологічну функцію, будучи цитокінами, які виявляють цитотоксичний ефект на ракові клітки, плеєтропний вплив на різні популяції лімфоцитів, нейтрофіли й эндотелій судин, а також підсилюють експресію на ендотеліоцітах антигенів HLA класу I. Виразність експресії HLA -антигенів на поверхні клітин має важливе значення Вона знижується при цілому ряді негативних впливів на організм. Підвищення рівня експресії HLA може спостерігатися під дією TNF, ІФН й інших цитокинов. Крім того, під впливом ІФН-γ експресуються молекули HLA класу II на тих клітинах, де вони звичайно не виражені - на Т-лімфоцитах, ендотеліальних і епітеліальних клітинах.

Досягнення останнього років у дослідженні генетичної структури і біологічної ролі ГКГ дозволили визначити, принаймні, дві основні його функції, що мають загальнобіологічне значення. До них відносяться:

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

2) функція НLА- регіону, зв'язана з імунологічної реактивністю організму в цілому.

У першому випадку мова йде про те, що молекули ГКГ є тими структурами, за допомогою яких здійснюється презентація чужорідного антигенного матеріалу для наступного розпізнавання антигенрозпізнавальним Т-клітинним рецептором.

В другому випадку мова йде про існування в НLА-регіоні спеціального гена імунної відповіді (Ir — imunne response), наявність якого визначає здатність даного організму розвивати імунну відповідь на конкретний антиген; ця ж функція HLA-регіону зв'язана зі схильністю до ряду захворювань.

**Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:**

1. Перерахуйте основні гуморальні чинники природженого імунітету.

2. Перерахуйте основні клітинні фактори природженого імунітету.

3. Яка біологічна роль системи комплементу?

4. Яку роль відіграють інтерферони при здійсненні противірусного захисту?

5. Які функції виконують макрофаги?

6. Які функції виконують дендритні клітини?

7. Яка роль нейтрофільних гранулоцитів при розвитку запального процесу?

8. Яким є функціональне призначення опасистих клітин і базофільних гранулоцитів ?

9. Яка роль еозинофільних гранулоцитів при розвитку запального процесу ?

10. Які основні функції гуморальної ланки набутого імунітету?

11. Які основні функції клітинної ланки набутого імунітету?

12. Які субпопуляції виділяють серед Т-лімфоцитів?

13. Перерахуйте основні поверхневі молекули та антигени Т- хелпера

14. Перерахуйте основні поверхневі молекули та антигени цитотоксичного Т-лімфоцита

15. Перерахуйте основні поверхневі молекули В-лімфоцита

16. Якими є основні характеристики антитіл ?

17. Яка структура і функціональне призначення IgM ?

18. Яка структура і функціональне призначення IgG ?

19. Яка структура і функціональне призначення IgA ?

20. Яка структура і функціональне призначення IgE ?

21. Яка роль імунних комплексів в нормі та при патології?

**Рекомендована література**

**ОСНОВНА:**

* 1. 1.Лекції: проф. Курченка А.І., завідувача кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики НМУ імені О.О.Богомольця.
  2. 2. “Клінічна імунологія та алергологія” Підручник під ред. проф. Г.М. Дранніка. - К. : Здоров”я, 2006. - 888 с.
  3. 3. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. - Вінниця: НОВА КНИГА. -2006. - 528 с.

**ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА**

1.Біловол О.М., Кравчун П.Г.,Бабадран В.Д., Кузнецова Л.В. Клінічна імунологія та алергологія Харків «Гриф» - 2011. - 550 с.

2. Дитяча імунологія: підручник Л. І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та ін., за ред.. проф. Д.І. Чернишової, А.П. Волохи.- К:.ВСВ «Медицина»,2013 – 720с.

3. Доказова імунопрофілактика та імуноторопна терапія / В. В. Чоп’як. – Львів: Апріорі, 2013. – 336 с.

4. Бажора Ю.І. «Клінічна імунологія» - Одеса, Одеський державний медичний університет. – 2000. - 384 с.

**Інформаційні ресурси**

Immunology database and analysis portal <https://www.immport.org/home>

Методична розробка складена  зав. кафедрою клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики д.мед.н, професором Курченком А.І., доцентом, к. мед. н. Цариком В.В.