

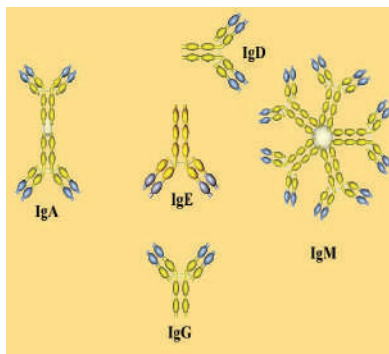
**ВІДКРИТИЙ МІЖНАРОДНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ «УКРАЇНА»**

**Факультет біомедичних технологій
Кафедра мікробіології, сучасних біотехнологій та імунології**

*О.Я. Беспалова
А.А. Чумак*

ОСНОВИ ІМУНОЛОГІЇ

Опорний конспект лекцій



**КИЇВ
Університет Україна
2020**

Рекомендовано до друку
навчально-методичною радою Університету «Україна»
(протокол № 5 від 26 червня 2020 р.)

Рецензент: Авраменко І.В., д-р мед. наук, проф., головн. наук. співроб.
лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН
України».

Беспалова О.Я., Чумак А.А.

Основи імунології: опорний конспект лекцій / Беспалова
О.Я., Чумак А.А.— К.: Університет «Україна», 2020. — 34 с.

В опорному конспекті лекцій «Основи імунології» розглянуті основні розділи сучасної фундаментальної імунології, фактори неспецифічної резистентності, адаптивний специфічний імунітет особливості будови органів імунної системи, процесів, що пов'язані з диференціацією, проліферацією клітин.

Конспект лекцій призначений для студентів та аспірантів денної та заочної форми навчання біологічного, медичного та фармакологічного напрямків вищих навчальних закладів.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Лекція 1. Загальна характеристика, еволюція імунної системи. Імунологія як наука. Історія розвитку.....	5
Лекція 2. Структурно функціональна організація імунної системи.....	18
Лекція 3. Структурно функціональна організація імунної системи. Клітини імунної системи.....	13
Лекція 4. Антигени та антитіла. Антигени. Молекулярна структура і біологічні властивості.....	17
Лекція 5. Антигени та антитіла. Загальна структура антитіл.....	21
Лекція 6. Головний комплекс гістосумісності та презентація антигенів.....	25
Лекція 7. Розпізнавання антигенів та імунна відповідь.....	27
Лекція 8. Прикладні аспекти імунології.....	30
Список рекомендованої літератури.....	33

Вступ

Імунологія – це наука ХХ сторіччя: вона виникла і сформувалась, зробила всі свої найважливіші відкриття за останні сто років. Поряд із розумінням дуже тонких процесів імунного розпізнання на рівні молекул білків та їх генів, стало зрозумілим, що імунна система не є особливою і відокремленою, вона використовує молекули і клітини, які приймають участь у багатьох інших процесах в організмі. На прикладі імунних процесів було відкрито ряд важливих загальнобіологічних закономірностей, а імунологічні методи стали поширеними у багатьох інших галузях біології. Зараз імунологія знаходиться на підйомі і дуже швидко розвивається кожний рік приносить нові відкриття, а попередні уявлення змінюються, доповнюються, а інколи і відкидаються, замінюються новими.

Даний опорний конспект лекцій «Основи імунології» направлений на більш детальне викладення питань основ імунології, що може допомогти студентам біомедичних спеціальностей систематизувати знання з дисципліни «Основи імунології».

В опорному конспекті лекцій «Основи імунології» розглянуті основні розділи сучасної фундаментальної імунології, фактори неспецифічної резистентності, адаптивний специфічний імунітет особливості будови органів імунної системи, процесів, що пов'язані з диференціацією, проліферацією клітин. Даний конспект лекцій призначений для студентів та аспірантів денної та заочної форми навчання біологічного, медичного та фармакологічного напрямків вищих навчальних закладів.

ЛЕКЦІЯ 1

Тема: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЕВОЛЮЦІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ.
ІМУНОЛОГІЯ ЯК НАУКА. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ НАУКИ.

ПЛАН

1. Імунологія як наука..
2. Історія розвитку імунології. Основні періоди розвитку.

ОСНОВНІ ТЕЗИ

Імунологія – наука, яка вивчає механізми і способи захисту організму від генетично чужерідних речовин (антигенів), направлена на збереження і підтримку гомеостазу, структурної і функціональної цілісності організму, а також біологічної (антигенної) індивідуальності.

Імунітет (від лат. *immunitas* – звільнення, позбавлення від чогось) - захист організму від генетично чужерідних речовин (антигенів) екзогенного і ендогенного походження.

Імунна система - сукупність органів, тканин і клітин, яка забезпечує підтримання антигенного гомеостазу (сталості) організму шляхом розпізнавання та елімінування чужорідних антигенів.

Саме імунна система забезпечує імунітет - захист від бактерій, вірусів, паразитів; елімінацію відмираючих і мутаційно змінених власних клітин; протипраковий захист.

Реакції імунної системи лежать в основі несумісності і відторгнення пересаджених органів і тканин. Порушення її функцій призводить до розвитку аутоімунних хвороб, алергій, до виникнення раку, передчасного старіння організму.

Імунологія поділяється на загальну і прикладну:

- *загальна імунологія* - вивчає імунітет на молекулярному і клітинному рівні, генетику, фізіологію і еволюцію імунітету, а також механізми управління імунними процесами;

- *прикладна імунологія* у відповідності з об'єктом вивчення ділиться на: алергологію; імунопатологію; вакцинологію (вакцинопрофілактику); онкоімунологію; транспланційну імунологію; імунологію репродукції; імунобіотехнологію; імунокардіологію; нейроімунологію; імунофармакологію; клінічну імунологію; екологічну імунологію імунохімія, інфекційна імунологія.

Історія імунології починається із ім'я англійського лікаря Едварда Дженнера. Дата першого імунологічного експерименту – 14 травня 1796 року. У цей день Дженнер ввів у надріз на шкірі плеча 8-річного хлопчика вміст пустули коров'ячої віспи (хвороби, дуже схожої на віспу, якою хворіли люди, але не заразної для людей).

Дженнер зробив перший, напівсвідомий крок у розумінні і використанні імунних процесів. Батьком імунології як науки вважають не його, а вченого, що з'явився майже через 100 років, Луї Пастера. Пастер відомий багатьма відкриттями, зокрема, це він фактично довів мікробну природу інфекційних захворювань і запропонував заходи по ослабленню та знищенню мікробних агентів (пастеризація). Було встановлено принцип щеплень та розроблено їх схему.

З 1901 року вченим, які зробили великий внесок у розвиток біології та медицини, почали вручати Нобелівські премії, що і донині є ознакою світового визнання. На прикладі цих премій цікаво прослідкувати за розвитком імунології у XX столітті, а також уявити собі місце цієї дисципліни серед інших біологічних наук. За 101 рік, що минули, Нобелівську премію присуджували 93 рази (виключаючи 8 років, що прийшлися на першу та другу світові війни). Імунологи отримували її 15 разів, тобто 1/6 усіх визначних відкриттів в галузі біології та медицини було зроблено імунологами і стосувалося імунологічних явищ. Ця цифра свідчить про важливість імунології у розумінні біологічних процесів.

- У 1901 році першу премію з біології та медицини було присуджено Емілю фон Берінгу, який працював в Інституті Коха в Берліні. Е. Берінг із своїми колегами Кітасато та Верніке показали, що імунітет до дифтерії та правцю утворюється завдяки появі у крові так званих антитоксинів (тепер ми називаємо їх антитілами, тобто фактично Берінг відкрив існування антитіл).

- У 1905 році премію одержав Роберт Кох за роботи і відкриття, пов'язані із туберкульозом.

- У 1908 році премію поділили наш співвітчизник Ілля Мечников та німецький вчений Пауль Ерліх за роботи у галузі клітинного та гуморального імунітету.

- У 1913 році премію було присуджено Шарлю Ріше за роботи по анафілаксії.

- У 1919 році премію було видано бельгійському вченому Жюлю Борде, який працював в Інституті Пастера в Парижі, за вивчення комплемент-залежного лізису бактерій і еритроцитів. Пізніше Борде описав феномен фіксації комплементу і запропонував його для використання у діагностичних цілях.

- У 1930 році премію одержав австрійський вчений Карл Ландштайнер за відкриття антигенів груп крові людини, що зробило можливими переливання крові від однієї людини до іншої. Пізніше він працював в Інституті Рокфеллера у Нью Йорку, вивчаючи хімічну основу взаємодії антиген-антитіло.

- У 1951 році премію було присуджено Максусу Тейлеру за розробку вакцини проти жовтої лихоманки.

- У 1957 році Даніель Бове, швейцарський дослідник, отримав премію за розвиток анти-гістамінної терапії для лікування алергії.

- У 1960 році премію було присуджено Макфарлану Бернету та Пітеру Медавру за відкриття явища набутої імунної толерантності.

- В 1972 році Родні Портер із Оксфорду та Джералд Едельман з Нью Йорку отримали премію за вивчення структури імуноглобулінів. За їхніми дослідженнями було створено модель молекули антитіла.

- В 1977 році Розалін Йалоу, Роджер Гіллемін та Ендрю Шеллі було нагороджено за розробку радіоімунних підходів до аналізу пептидних гормонів, зокрема інсуліну

- У 1980 році премію було присуджено Баруху Бенацерафу, Жану Доссе та Джорджу Снеллу за вивчення антигенів головного комплексу гістосумісності.

- Премію 1984 року було присуджено англійським вченим Цезарю Мільштайну та Джорджу Кьолеру за розробку методу створення моноклональних антитіл і шведу Нільсу Йерне за теоретичні обґрунтування концепції функціонування імунної системи.

- У 1987 році премію одержав японець Сусумі Тонегава за вивчення генів імуноглобулінів.

- У 1996 році премію було присуджено Пітеру Догерті та Рольфу Цинкернагелю за вивчення механізму генетичної рестрикції цитотоксичної імунної відповіді, що виявилось логічним продовженням роботи Б. Бенацерафа.

- Нобелівську премію з фізіології і медицині 2018 року за відкриття терапії онкологічних захворювань шляхом пригнічення негативної імунної регуляції отримав японець Тасуку Хондзьо спільно з американцем Джеймсом Еллісоном.

- В 2011 премію отримали Брюс Бетлер спільно з Жюлем Офманом і Ральфом Штейнманом за дослідження активації вродженого імунітету.

- В 2018 році за відкриття терапії онкологічних захворювань шляхом пригнічення негативної імунної регуляції премію отримали Джеймс Еллісон спільно з Тасуку Хондзе.

Таким чином, можна бачити, що імунологічні дослідження у ХХ столітті проводилися в усьому світі: в Європі, Америці, Північній Африці, Австралії та Японії. Вони зробили свій великий внесок у лікування одних хвороб і у розуміння походження інших. За допомогою імунологічних досліджень стали можливими трансплантації органів і тканин, починаючи з переливання крові і закінчуючи пересадками серця. З'явилися імунологічні методи, які зараз застосовуються для вирішення багатьох біологічних задач.

Контрольні запитання

1. Що таке імунітет.
2. Місце імунології серед біологічних дисциплін.
3. Що вивчає імунологія?
4. Що є функціями імунної системи

ЛЕКЦІЯ 2

Тема: СТРУКТУРНО ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

ПЛАН

1. Визначити органи і тканини імунної системи.
2. Первинні - тимус, кістковий мозок лімфоїдні органи.
3. Вторинні: лімфатичні вузли, селезінка лімфоїдні органи
4. Функції первинних і вторинних лімфоїдних органів
5. Рециркуляція лімфоцитів.

ОСНОВНІ ТЕЗИ

Лімфоїдна система представлена інкапсульованими органами, безкапсульними структурованими уборами та дифузною інфільтрацією. Лімфоїдні органи й утвори розміщені в різних ділянках організму і анатомічно відокремлені один від одного.

Центральні органи імунної системи – це основне місце дозрівання, диференціювання, розвитку (“навчання” і “виховання”) імунітетів або імунокомпетентних клітин, які заселяють периферійні органи. *Периферичні лімфоїдні органи* забезпечують умови для розвитку імунної відповіді (рис.1).



Рис.1. Лімфатична система людини (А.Ю. Вершигора та ін., 2005).

Центральні органи імунної системи.

❖ *Тимус* дозріває до 5 років, максимального розвитку досягає біля 30 років, потім інволюціонує до старості. Являє собою центр імунологічного нагляду. Вважається, що вікова інволюція тимуса визначає старіння імунної системи, а через неї, в значній мірі, - і старіння всього організму (рис.2).

Тимус – спеціалізований лімфоїдний орган, в якому проходить розвиток і “навчання” більшої частини *T*-лімфоцитів. Тимус складається із двох долей і розміщений в передньому верхньому середостінні за грудиною над серцем і великими кровоносними судинами.

Основу структури тимусних дольок складає мережа епітеліальних клітин (ЕК). ЕК продукують тимічні гормони (тималін, тимозин, тимопоетин, тимусний гуморальний фактор). Тимічним гормонам належить велика роль в посттимусному розвитку і дозріванні *T*-клітин.

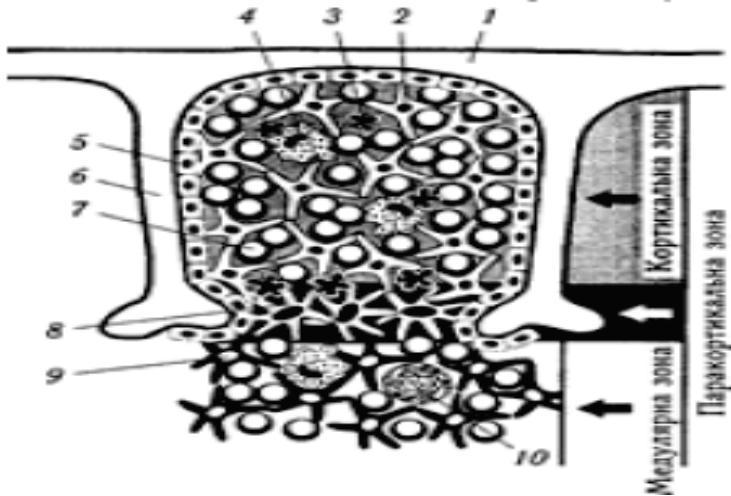


Рис. 2. Клітинна будова тимуса людини (А.Ю. Вершигора та ін., 2005):

1 – капсула; 2 – кортикальна епітеліальна клітина; 3 – апоптичний тимоцит; 4 – макрофаг; 5 – субкапсулярний епітелій; 6 – трабекула; 7 – тимоцит; 8 – дендритна клітина; 9 – медулярна епітеліальна клітина; 10 – тільце Гассалі.

Кожна доля складається з менших дольок, розділених між собою сполучними перегородками. В середині кожної дольки лімфоїдні клітини (тимоцити) утворюють *зовнішню (коркову) зону* і *внутрішню мозкову зону* (медулярну). В корковій зоні переважають незрілі лімфоцити, в медулярній – більш зрілі (вони експресують маркер CD-44).

❖ *Кістковий мозок* — основний кровотворний орган і центральний орган імунної системи ссавців. У ньому міститься популяція поліпотентних стовбурових кровотворних клітин (СКК), які дають початок усім клітинам крові, в тому числі лімфоцитам.

Кістковий мозок – центральний орган кровотворення. Структурно складається із компактної кістки, строми, кісткомозкових синусів, генеративної зони і зони дозрівання. Вважається, що всі елементи кісткового мозку беруть участь у формуванні і регуляції:

- Еритропоезу (закінчується утворенням еритроцитів)
- Мієлопоезу (утворюються базофіли, еозинофіли, моноцити)
- Мегалокаріоцитопоезу (формуються тромбоцити)
- Диференційовки дендритних клітин
- Повного лімфопоезу так званих класичних В-лімфоцитів

Вторинні (периферійні) органи імунної системи:

- Селезінка
- Лімфатичні вузли
- Лімфоїдна тканина асоційована з: шлунково-кишковим трактом (мигдалики, аденоїди, апендикс, пейєрові бляшки); бронхами і бронхіолами; уrogenітальним трактом.

❖ *Лімфатичні вузли (ЛВ)* – розміщені по ходу лімфатичних судин, інкапсульовані органи з розмірами від 0,5 до 1,5 см в довжину. ЛВ – основні утворення периферійних органів, в яких відбувається розпізнавання антигену, взаємодія Т- і В-лімфоцитів та формування специфічної імунної відповіді (рис.3). Розміщені регіонально ЛВ називаються у відповідності до зони, яку вони обслуговують (навколоушні, підпахвові, пахові та ін.)



Рис. 3. Загальна схема будови лімфатичного вузла (А.Ю. Вершигора та ін., 2005):

1 — схема кровопостачання; 2 — загальна морфологічна будова; 3 — основні структурно-функціональні ділянки.

У лімфатичних вузлах відбувається розвиток як клітинної, так і гуморальної імунної відповіді. Однак у зв'язку з особливостями мікрооточення, що сприяє диференціюванню CD4Т-клітин у напрямі Тх1, лімфовузли більше зорієнтовані для розвитку клітинної імунної відповіді. Про це свідчить переважання в них Т-лімфоцитів, частка яких становить 55 — 65 % В-лімфоцитів — близько 30 %) загальної кількості лімфоцитів в органі.

❖ *Селезінка.* Селезінка розміщена в лівій верхній частині черевної порожнини. Це найбільший вторинний лімфоїдний орган. Маса селезінки дорослої людини становить 180-250 г. В ембріогенезі селезінка функціонує як «змішаний» лімфомієлоїдний орган, у якому відбуваються процеси лімфо-еритро- і мієлопоезу (рис.4). Лімфопоез у селезінці плода людини реєструється, починаючи з 11-го тижня ембріонального розвитку, тобто пізніше, ніж у тимусі й кістковому мозку. В постнатальний період у людини та багатьох ссавців осередки еритро- й мієлопоезу в селезінці поступово загасають і вона починає функціонувати виключно як лімфоїдний орган.

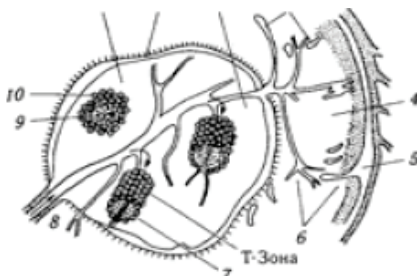


Рис. 4. Структурна організація селезінки: (А.Ю. Вершигора та ін., 2005):

1 – крайовий синус; 2 — лімфоцитарні поля; 3 — синусоїди; 4 — червона пульпа; 5 — трабекулярна вена; 6 — селезінкові тяжі; 7 – періартеріолярна лімфоїдна муфта; 8 — трабекулярна артерія; 9 — зародковий центр; 10 — мантийна зона.

Селезінка розміщена на гематогенних шляхах поширення антигенів, і основна її імунна функція — елімінація антигенів із крові. В селезінці існують оптимальні умови для розвитку гуморальної імунної відповіді. Про орієнтацію селезінки на розвиток імунної відповіді переважно гуморального типу свідчить також клітинний склад лімфоцитів: у селезінці

В-лімфоцитів значно більше (40-50 %), ніж Т-лімфоцитів (25-35 %), а серед останніх хелперні CD4 Т-клітини переважають (20-25%) над CD8 Т-клітинами (10-12%). Інтенсивність імунної відповіді селезінки залежить від характеру антигену й шляху потрапляння його в організм. Селезінка значною мірою залучається в імунну відповідь при внутрішньовенному введенні антигену.

❖ *Лімфоїдна тканина слизових оболонок.* Лімфоїдна тканина слизових оболонок складається з двох компонент: окремих лімфоїдних клітин, що дифузно інфільтрують стінки травного каналу, бронхолегеневого та сечостатевого шляхів і локалізованих структурованих лімфоїдних утворів. Останні зазвичай і позначають як асоційовану зі слизовими оболонками лімфоїдну тканину – MALT (від англ. mucosa associated lymphoid tissue).

Структуровані лімфоїдні утвори бувають конституційними, тобто формуються в процесі онтогенезу, як, наприклад, у кишках, або ж утворюються (у вигляді фолікулоподібних структур) у постнатальному періоді в осередках активації клітин під впливом цитокінів у разі мікробної агресії чи надмірної (алергічної) реакції, як це спостерігається у дихальних та сечостатевих шляхах. У здорових людей такі структури виявляються з різною частотою залежно від віку: в бронхах осіб віком до 20 років — у 40 % випадків, а після 20 років — лише в окремих випадках; у верхніх дихальних шляхах ці показники вищі і становлять відповідно 80 і 56 %.

Контрольні запитання

1. Що відносять до периферичних органів імунної системи?
2. Що відносять до центральних органів імунної системи?
3. Які дві головні функції виконує червоний кістковий мозок?
4. Які дві головні функції виконує тимус?
5. Яку головну функцію виконують периферичні лімфоїдні органи?
6. З яких частин складається тимус? Що таке тимусзалежні і тимуснезалежні зони?
7. Що таке вікова інволюція тимусу? Коли тимус набуває максимальної абсолютної маси?

ЛЕКЦІЯ 3

Тема: СТРУКТУРНО ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ. КЛІТИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

ПЛАН

1. Клітини імунної системи.
2. Властивості клітин імунної системи.
3. Загальна схема гемопоезу.

ОСНОВНІ ТЕЗИ

Імунна система — це система численних, розсіяних по всьому організму і здатних перемішуватися в ньому клітин (переважно клітин білої крові різних типів), які виконують роль клітинних факторів імунітету, та продукованих ними біологічно активних речовин (передусім антитіл і цитокінів) — гуморальних факторів імунітету.

Клітини імунної системи здійснюють захисні функції у спеціальних тканинах і органах, які забезпечують оптимальні умови для їх реалізації. В імунних реакціях організму беруть участь білі кров'яні тільця — лейкоцити, які поділяють на дві групи: мієлоїдну та лімфоїдну. Мієлоїдна група представлена гранулоцитами й моноцитами, а лімфоїдна — лімфоцитами (Т- і В-клітинами) та природними, або натуральними, кілерами (НК-клітинами).

Власне до імунокомпетентних клітин відносять тільки Т- і В-лімфоцити, оскільки саме вони забезпечують реакції адаптивного імунітету і синтезують рецептори з чіткою специфічністю до антигену. *Всі інші лейкоцити (моноцити, гранулоцити, натуральні кілери) належать до системи природного захисту.* Крім лейкоцитів інші клітини крові — еритроцити й тромбоцити — також відіграють певну роль у звільненні організму від антигенів. Вони несуть на своїй поверхні рецептори до опсонінів — антитіл та компонентів комплементу, за допомогою яких зв'язують імунні комплекси і переносять їх з плином крові в печінку, де ці комплекси захоплюються клітинами Купфера і руйнуються, а продукти їх деградації виводяться з жовчю в кишки. Тромбоцити також беруть участь у процесах гемостазу (утворення тромбу), що є важливим механізмом захисту організму від поширення інфекційних агентів (рис.5). Крім того, в гранулах тромбоцитів містяться різні цитокіни та медіатори запалення, які впливають на клітини імунної системи і регулюють імунні реакції. *Таким чином, можна сказати, що імунологія вивчає одну з найважливіших функцій крові, а саме — захисту.*



Рис. 5. Схема циркуляції лімфоцитів в організмі (А.Ю. Вершигора та ін., 2005)

Властивості та функції клітин імунної системи

Після виходу з кісткового мозку клітини імунної системи — лейкоцити — циркулюють упродовж певного проміжку часу в кров'яному руслі, звідки з кров'ю переміщуються в периферичні тканини або лімфоїдні органи, де й виконують свої функції. В крові здорової дорослої людини концентрація лейкоцитів коливається від 4000 до 10 000 в 1 мкл. При різних патологічних станах та інфекціях можуть спостерігатися зміни в концентрації лейкоцитів, частіше в напрямку збільшення (лейкоцитоз), або, навпаки, зменшення (лейкопенія).

Головною функцією лейкоцитів є захист організму. *Лейкоцити можна поділити на три великі групи — гранулоцити, моноцити та лімфоцити.*

- *Гранулоцити, або поліморфноядерні лейкоцити (ПМЯЛ)* представлені нейтрофілами, еозинофілами та базофілами;

- *клітини моноцитарного ряду* — моноцитами, макрофагами дендритними клітинами (ДК),

- *лімфоцити* — Т- і В-клітинами та природними кілерами. Клітини кожної з цих груп мають свої характерні особливості морфології та функціональної спеціалізації. Зміни у співвідношенні різних типів лейкоцитів у крові, а також загальної їх кількості є важливим діагностичним критерієм. Тому з метою дослідження функціонального стану організму часто роблять аналіз розгорнутої формули крові — підрахунок відносної кількості всіх основних типів клітин крові

Більшість лейкоцитів можна розрізнити у світловому мікроскопі за особливостями їх морфології, а саме: за будовою ядра, співвідношенням площ ядра й цитоплазми, наявністю амебоподібних виростів цитоплазми, за кількістю та розміром цитоплазматичних включень і гранул. У гематологічній практиці традиційно використовують різні методи забарвлення клітин крові, які дають можливість контрастувати ядро й цитоплазму, а також специфічно забарвлювати цитоплазматичні гранули. Найпоширенішими барвниками є гематоксилін, азур, еозин, суміш Майн — Грюнвальда та Романовського — Гімзи.

Клінічні лабораторії з великим обсягом досліджень використовують гематологічні аналізатори призначені для якісного і кількісного дослідження крові. З їх допомогою вдається за один раз обробляти десятки контрольних проб і оцінювати їх відразу за кількома параметрами. Пристрої забезпечують точність результатів, зберігають отриману інформацію у внутрішній пам'яті у вигляді графіка і таблиці, здійснюють її роздрук на вбудованому принтері.

Точнішим методом дослідження морфології клітин крові є електронна мікроскопія. Проте навіть за допомогою електронного мікроскопа не завжди можна розрізнити різні функціональні субпопуляції лімфоцитів, наприклад наївні Т-клітини і В-клітини, активовані цитотоксичні Т-лімфоцити й природні кілери. Тому для чіткої ідентифікації клітин крові використовують *методи імунофенотипування, тобто ідентифікують їх фенотип за допомогою антитіл до поверхневих маркерів.*

Нині за допомогою виявлення маркерів клітин, які позначають як CD-маркери (від англ. **Cluster of Differentiation** — **кластер диференціювання**), можна ідентифікувати будь-який лейкоцит крові і навіть установити, на якій стадії розвитку він перебуває.

CD-маркери — це мембранні глікопротеїни, що з'являються на певному етапі розвитку лейкоцита. Оскільки ці маркери можуть виявляти антигенні властивості в разі імунізації ними інших видів тварин, їх ще **називають антигенами диференціювання**. Відомо понад 247 CD-маркерів. До кожного CD-маркера отримано чітко специфічні моноклональні антитіла (МкАТ), за допомогою яких можна визначати наявність маркерів на поверхні клітин, а також кількість клітин, що несуть той чи інший маркер. Імунофенотипування виконують шляхом мікроскопії — оптичної в разі гістохімічного мічення МкАТ чи люмінесцентної, якщо МкАТ мічені флюорохромами — або, частіше, на спеціальних приладах — протічних цитофлюориметрах.

Функціональна спеціалізація окремих субпопуляцій лейкоцитів не однакова, причому під час імунної відповіді лейкоцити з різними функціями взаємодіють між собою. Нейтрофіли та активовані моноцити є основою неспецифічного захисту організму. З гранулоцитами й моноцитами тісно взаємодіє система специфічного захисту, представлена лімфоцитами.

Лімфоїдні клітини (як і інші типи лейкоцитів) також несуть на своїй поверхні молекули адгезії та рецептори для сприйняття сигналів від хемокінів. Експресовані на ендотеліальних і лімфоїдних клітинах молекули адгезії та інші рецептори регулюють процес міграції лімфоцитів як при заселенні ними вторинних лімфоїдних органів (після виходу з центральних), так і при розвитку запалення та імунної відповіді. Вони беруть участь також у міжклітинних взаємодіях у процесі імуногенезу.

У процесі розвитку та функціонування клітини імунної системи тісно взаємодіють з клітинами інших регуляторних систем організму — нервової та ендокринної, оскільки мають рецептори до багатьох нейромедіаторів і гормонів. Це зумовлює цілісність організму та системність реагування на зовнішні втручання, такі як проникнення антигену.

Системи природного й адаптивного захисту тісно пов'язані як у філогенетичному, так і в онтогенетичному плані, про що свідчить той факт, що всі клітини крові, які беруть участь у захисних реакціях організму, як специфічних, так і неспецифічних, походять від спільного попередника — *стовбурової кровотворної клітини* кісткового мозку, а різні шляхи та етапи диференціювання об'єднані в єдиній схемі гематопоезу.

Загальна схема гематопоезу. Клітини крові мають обмежену тривалість існування, тому вони утворюються в організмі постійно. *Усі клітини крові в дорослому організмі утворюються в червоному кістковому мозку*, гематопоетично активна частина якого у дорослої людини займає об'єм близько двох літрів.

Імунологи відносять червоний кістковий мозок до первинних лімфоїдних органів, оскільки всі лімфоцити в організмі також походять з кісткового мозку. В ембріона функцію органа кровотворення спочатку бере на себе позазародкова мезодерма жовткового мішка, потім печінка та селезінка, а починаючи з 5-го місяця розвитку плоду людини — кістковий мозок.

Стовбурові кровотворні клітини крові. Клітини крові всіх типів беруть початок від стовбурових кровотворних клітин (СКК). Здатність СКК до диференціювання в різні типи клітин крові називають плуріпотентністю (від англ. plurality — множинність, potency — можливість). Процес утворення клітин крові називають *гематопоезом*, або гемопоезом. Тому стовбурову кровотворну клітину ще називають плуріпотентною гематопоетичною, або гемопоетичною, клітиною. За різними підрахунками, кількість СКК становить 0,01 — 0,05% усіх клітин кісткового мозку людини.

Стовбурова кровотворна клітина має дві важливі ознаки:

- здатна до відновлення своєї популяції шляхом поділу;
- може давати початок будь-яким популяціям клітин крові.

Тобто поділ СКК може відбуватися як з диференціюванням, так і без нього. Стовбурові клітини містять овальне ядро, добре розвинену

цитоплазму і на вигляд нагадують яєчно. Важливою характеристикою СКК є поверхневий маркер CD34, який майже відсутній на зрілих клітинах крові. СКК продукують важливий ростовий фактор, який дістав назву фактора стовбурових клітин (ФСК), та експресують рецептор c-kit до цього фактора. Таким чином, СКК здатні аутокринно стимулювати свій поділ.

У кістковому мозку можна знайти різні за морфологічними ознаками типи гемопоетичних клітин, які утворюються з плюрипотентної стовбурової кровотворної клітини. Різні типи гемопоетичних клітин репрезентують різні шляхи диференціювання стовбурової клітини.

Розрізняють кілька типів колонієутворюючих одиниць (КУО) залежно від напрямку та стадії диференціювання СКК: КУО-Е — попередники еритроцитів, КУО-Т — попередники тромбоцитів (мегакаріоцити) КУО-МГ — попередники моноцитів і гранулоцитів та КУО-Л — попередники лімфоцитів.

Контрольні запитання

1. Назвіть попередників клітин імунної системи та шляхи їх диференціювання.
2. Дайте визначення поняття «гематопоез», схарактеризуйте основні його фактори та функції.
3. Охарактеризуйте типи клітин мієлоїдного ряду, їхні морфологічні особливості та роль у реакціях імунітету.
4. Назвіть популяції і субпопуляції лімфоїдних клітин, їх основні диференціальні маркери та імунні функції.

ЛЕКЦІЯ 4

Тема: АНТИГЕНИ ТА АНТИТІЛА. МОЛЕКУЛЯРНА СТРУКТУРА І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНТИГЕНІВ

ПЛАН

1. Повні і неповні антигени.
2. Хімічна природа антигенів.
3. Генетична чужорідність, специфічність, антигенність та імуногенність антигенів.

ОСНОВНІ ТЕЗИ

Антигени (АГ) - це біополімери, що входять до складу структурних елементів клітин або відкремлені від них, які здатні зумовлювати імунні реакції: синтез антитіл, активацію клітинного імунітету, підвищену чутливість, імунну пам'ять або імунологічну толерантність.

- ❖ *Повні антигени* — сполуки, що здатні самостійно індукувати синтез специфічних антитіл і взаємодіяти з ними *in vitro* та *in vivo*.
- ❖ *Неповні антигени (гаптени)* — це субстанції, які не здатні самостійно викликати імунну відповідь, однак набувають цієї здатності після кон'югації з високомолекулярними, наприклад білковими, молекулами або в суміші з деякими речовинами.

Структуру, до якої кон'югують гаптен, називають *носієм*, а антигени в цьому випадку називають *кон'югованими*.

Повні антигени у складі своєї молекули містять, як правило, не одну, а кілька однотипних груп - *антигенних детермінант*, або *епітопів*. Такі антигени є *полівалентними*.

Неповні антигени (гаптени) зазвичай мають лише одну детермінантну групу, тому вони є *моновалентними*

Хімічна природа антигенів. Антигенами є чужорідні для реципієнта речовини, насамперед білки, поліцукриди, меншою мірою нуклеїнові кислоти та ліпіди, їх комплекси, а також синтетичні аналоги цих біополімерів (табл. 1).

Таблиця 1.

Походження і хімічна природа антигенів

Хімічні сполуки	Походження
Білки	Білки сироватки крові, ферменти, структурні білки рослин, бактерій, вірусів, найпростіших, мікробні екзотоксини
Поліпептиди	Гормони, структурні поліпептиди бактерій, вірусів, найпростіших, синтетичні поліпептиди
Ліпопротеїни	Ліпопротеїни клітинних мембран
Глікопротеїни	Групові антигени крові <i>H, A, B</i>
Поліцукриди	Структурні елементи клітинних стінок та капсул бактерій, поліцукриди рослинного походження
Ліпополіцукриди	Структурний елемент зовнішньої мембрани клітинної стінки грампозитивних бактерій — ендотоксин бактерій
Нуклеїнові кислоти	Одноланцюгові ДНК, денатуровані ДНК та РНК, нуклеопротеїди, синтетичні олігонуклеотиди

Генетична чужерідність. Кожній особині властива генетично детермінована специфічність і стабільність фізико-хімічної будови макромолекул речовини, а отже, і набору антигенів. Імунна система є своєрідним «відділом технічного контролю», який стежить за тим, щоб в організмі зберігалися лише макромолекули й клітини, що відповідають заданій генетичній програмі.

Антигенні відмінності існують між видами та між окремими особинами всередині виду, зокрема між батьками та нащадками. Відмінності в антигенному відношенні між окремими особинами того самого виду

зникають лише в штучно виведених інбредних лініях тварин та при спеціальному клонуванні тканин, органів та організмів.

Ступінь чужорідності є важливим фактором імуногенності антигену. Якщо у складі чужорідних речовин є хімічні структури, спільні зі структурами тканин реципієнта, їх антигенність знижується. Субстанції, які подібні в хімічному відношенні до власних, є слабо антигенними або ж не антигенні зовсім.

❖ *Антигенність* - це здатність антигену зв'язуватися з антитілом. Антигенність визначається переважно хімічним складом і структурою антигену.

❖ *Імуногенність* - це здатність антигену викликати імунну відповідь

Речовини деяких тканин і органів, які за нормальних умов не контактують з клітинами лімфоїдної системи (кристалик, щитоподібна залоза), у разі пошкодження бар'єрних механізмів стають антигенними для власного організму, тобто є *аутоантигенами*.

У нормі антитіла можуть синтезуватися проти власних «незабар'єрених» структур, наприклад проти ідіотипічних детермінант молекул імуноглобулінів (табл.2).

Таблиця 2.

Класифікація антигенів

Тип антигенів	Приклади	Роль у розвитку патологічного процесу, фізіологічна функція
Аутоантигени	Органоспецифічні антигени (щитоподібна залоза, кристалик, сім'яники, клітини ЦНС)	Аутоімунні захворювання
Ідіотипічні антигени	Імуноглобулінспецифічні антигени антитіл, синтезованих одним клоном В-клітин	Регулювання синтезу антитіл, переключення класів
Алоантигени (ізоантигени)	Антигени гістосумісності, груп крові особин одного біологічного виду	Реакції трансплантаційного імунітету, гемолітична хвороба новонароджених
Ендогенні та ксеногенні антигени	Антиген Форсмана, ниркові та серцеві антигени, що реагують перехресно з антигенами бета-гемолітичного стрептокока	Роль у патогенезі гломерулонефриту, колагенозів
Антигени різного походження	Мікроби, продукти харчування, пилок рослин, лікарські засоби тощо	Інфекційні та алергічні захворювання

Антигенні речовини можуть з'являтися в організмі при *зміні нормальної структури власних макромолекул* під дією: - деяких фізичних факторів (холодові та опікові антигени) - мікробних токсинів - внаслідок вікових змін і мутацій. Навіть незначні зміни структури речовини можуть трансформувати її в антиген для власного організму.

Макромолекулярність. Антигени — це, як правило, високомолекулярні речовини, молекулярна маса яких становить десятки і сотні тисяч дальтон. Для речовин одного класу між розмірами молекули та її антигенними властивостями існує пряма залежність. Декстрини з молекулярною масою менш як 100 000 не антигенні. Антигенні властивості притаманні білковим речовинам з молекулярною масою, як правило, вищою за 10 000, і з її збільшенням антигенність білків підвищується.

У прямій залежності від *молекулярної маси* антигенної речовини перебуває її *валентність*, однак ця закономірність не абсолютна.

❖ *Валентність антигену* — це кількість детермінант на молекулі антигену або, точніше, кількість молекул антитіл, які можуть з нею сполучатися.

У разі перевищення оптимальної кількості детермінант, приєднаних до молекули носія, антигенність кон'югованих антигенів зменшується.

Високозаміщені кон'югати, а також природні високомолекулярні антигенні речовини залежно від дози можуть індукувати не лише імунну відповідь, а й толерантність.

Антигенність і агрегатний стан АГ. На індукцію синтезу антитіл впливає також агрегатний стан антигенів: *розчинні антигени стимулюють менш інтенсивну імунну відповідь, ніж агреговані (полімерні).*

Пряма залежність між полімерністю молекул і антигенністю характерна як для білків, так і для поліцукридів. Антигенність різних фрагментів зменшується пропорційно зниженню їхньої молекулярної маси. Однак, відомі природні й синтетичні антигенні полімери з молекулярною масою 2000-1000 Да

Детермінанти специфічності. Специфічність антигену — це здатність вибірково реагувати з індукованими певним антигеном антитілами або сенсibilізованими лімфоцитами.

Антигенна специфічність визначається активною хімічною групою, яку називають *детермінантою специфічності, або антигенною детермінантою.*

Антигенні детермінанти (*enitoni*) — це ділянки молекули біополімеру (антигену), які розпізнаються рецепторною зоною антитіла (його активним центром) або імунокомпетентних клітин і зв'язуються з нею (рис.6).

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



Рис.6.Антигенні детермінанти (А.Ю. Вершигора та ін., 2005):
a — один епітоп; *б* — багато епітопів однієї специфічності; *в* — багато епітопів різних специфічностей

Специфічність антитіл спрямована проти невеликих хімічних угруповань молекули антигену - *детермінантних* груп.

Контрольні запитання

1. Що таке антигени?
2. Як поділяють антигени за хімічною природою?
3. Якою мірою антигенність речовини залежить від фізико-хімічних параметрів молекули?
4. Чим відрізняється гаптен від антигену?
5. Чим визначається специфічність антигенів?

ЛЕКЦІЯ 5

Тема: АНТИГЕНИ ТА АНТИТІЛА. ЗАГАЛЬНА СТРУКТУРА АНТИТІЛ

ПЛАН

1. Загальна структура антитіл.
2. Важкі та легкі ланцюги імуноглобулінів.
3. Будова активного центру антитіл. Гіперваріабельні ділянки антитіл.
4. Особливості структури і функції імуноглобулінів різних класів (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD).

ОСНОВНІ ТЕЗИ

Природу антитіл було визначено в середині XX століття:

- ❖ У 1937 році Ян Тізеліус провів електрофорез білків сироватки крові, визначивши альбумін, альфа1-, альфа2-, бетта- та гамма-глобуліни.
- ❖ Через 22 роки Кебот знайшов, що після імунізації тварини зростає пік гамма-глобулінів в її сироватці, а після виснаження імунної сироватки антигеном він знову знижується.
- ❖ Таким чином було доведено, що антитіла відносяться до гамма-глобулінів.
- ❖ Щоб підкреслити роль *антитіл* в імунних реакціях, їх стали називати *імуноглобулінами*.

Імуноглобуліни, які виконують в організмі функцію антитіл, синтезуються плазматичними клітинами, що є кінцевим етапом диференціювання В-лімфоцита, — результату антигенного стимулу і хелперного сигналу.

Імуноглобуліни (Ig) — це білки плазми, які під час електрофорезу мігрують як гама-глобуліни й утворюють дифузну смугу в гама-ділянці електрофореграми, що підтверджує їх гетерогенність. Імуноглобуліни належать до поліфункціональних білків і реалізують наступні основні функції:

- специфічно розпізнають найрізноманітніші антигени і гаптени (неповні антигени);
- взаємодіють з іншими імунокомпетентними клітинами, що мають до них відповідні рецептори;
- активують систему комплементу. Структури, відповідальні за різні функції імуноглобулінів, розташовані на різних ділянках молекул цих білків.

Структура антитіл.

- ❖ Молекула антитіла складається із двох типів поліпептидних ланцюгів: *важких (H)* і *легких (L)*.
- ❖ *Важкі ланцюги* поділяють на *класи* : $\alpha, \mu, \gamma, \delta, \epsilon$ -відповідно розрізняють п'ять класів імуноглобулінів: IgA, IgM, IgG, IgD, IgE.
- ❖ Для легких ланцюгів виділяють два *типи*: κ і λ ; κ зустрічаються частіше, ніж λ .
- ❖ У структурі молекули імуноглобуліну **по два** важких і легких ланцюги.

Важкий ланцюг складається із 440-450 амінокислотних залишків (μ -ланцюг має на 100 залишків більше) і має молекулярну масу близько 50 КДа. Легкий ланцюг складається із 220-230 амінокислотних залишків і має молекулярну масу близько 25 КДа. Ланцюги з'єднані між собою міжланцюговими дисульфідними зв'язками. Їх зосереджено переважно у так званій **шарнірній ділянці** або **“талії”** молекули (рис.7).

Fab (від англ. fragment antigen binding — антигензв'язувальні) і **Fc** (від англ. fragment crystalline — що кристалізуються). Якщо на молекулу IgG впливати папайном, вона розпадеться на три фрагменти: два Fab-фрагменти й один Fc-фрагмент. Ділянку, в якій з'єднуються Fab- і Fc-фрагменти молекул

імуноглобулінів, називають *шарнірною*. За рахунок шарнірної ділянки субодиниці молекул імуноглобулінів (ланцюга) мають здатність обертатися стосовно **одна одної**, що зумовлює гнучкість молекул імуноглобулінів.

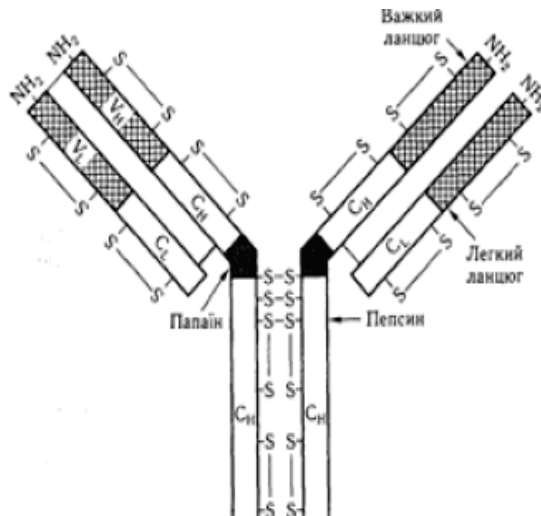


Рис.7 Схематичне зображення молекули імуноглобуліну (А.Ю. Вершигора та ін., 2005).

Варіабельна ділянка імуноглобулінів складається з легких і важких ланцюгів, різна для різних класів, і саме вона відповідає за їх специфічність стосовно певного антигену.

Різноманітність імуноглобулінів впливає з особливості їх структури. Імуноглобуліни мають ізотипічні, алотипічні й ідіотипічні властивості. Ізотипічні відмінності зумовлені структурою важких ланцюгів, що дозволяє виділити п'ять класів імуноглобулінів різних ізотипів: М, G, A, E і D.

• **IgM** має молекулярну масу $9,6 \cdot 10^5$ Da, становить 5—10% усіх сироваткових імуноглобулінів. У сироватці крові міститься 0,4—2 г/л IgM, період його напіврозпаду — 4—5 днів. Антитіла класу IgM належать до «ранніх», є основною масою антитіл, продукованих організмом новонароджених у разі інфікування і вакцинації, мають високу авідність, активують комплемент класичним шляхом, захищають організм від вірусів і бактерій, не проходять крізь плаценту. В молекулі IgM п'ять мономерних молекул об'єднані J (joining) ланцюгом (рис.8).

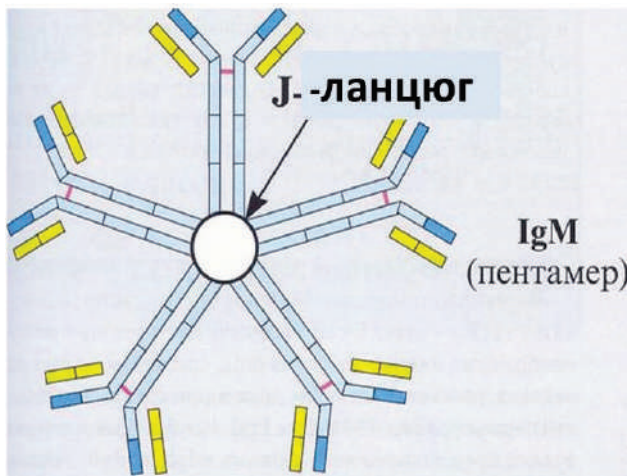


Рис.8 Схематична будова IgM (А.Ю. Вершигора та ін., 2005).

На кожний «новий» для організму антиген утворюються антитіла класу IgM. На 4—6-й день після імунізації біосинтез антитіл «перекладається» на IgG.

- **IgG** має молекулярну масу $1,5 \cdot 10^5$ Da і, на відміну від імуноглобулінів інших класів, здатний проникати крізь плаценту, захищаючи організм новонародженого від інфекції в перші місяці життя. Він становить до 70 % усіх сироваткових імуноглобулінів. Концентрація IgG у сироватці крові — 7—18 г/л. Він є основним антитілом вторинної імунної відповіді. Основна біологічна функція — захист організму від збудників інфекції і продуктів їх життєдіяльності за рахунок активації комплементу, опсонізації й активації фагоцитозу.

- **IgA** має молекулярну масу $1,6 \cdot 10^5$ Da (мономер) і $5,0 \cdot 10^5$ Da (полімер) і становить до 15 % усіх сироваткових імуноглобулінів. IgA існує в двох формах — *сироватковій* і *секреторній*.

- **IgE** в сироватці крові здорових людей становить у середньому 0,25 мг/л, а у хворих з atopічними захворюваннями — у десятки і навіть сотні разів більше. Період напівжиття IgE — 2—3 дні, швидкість біосинтезу — 0,02 мг/кг на добу. IgE є білком (у,-глікопротеїдом) із молекулярною масою $1,9 \cdot 10^5$ Da.

- **IgD** має молекулярну масу $1,8 \cdot 10^5$ Da, концентрація в сироватці крові в середньому становить 3 — 170 мг/л, період напівжиття — 3 дні. За сучасними даними, IgD може виконувати роль антигенрозпізнавального рецептора В-лімфоцитів і відігравати важливу роль у процесі їх диференціювання під впливом антигенної стимуляції.

Контрольні запитання

1. Які білки належать до імуноглобулінів?
2. Які основні методи використовують для дослідження структури антитіл?
3. Яку будову мають константні та варіабельні фрагменти молекули антитіла?
5. Що є основою антигенної різноманітності молекул антитіл?
6. Які характерні особливості молекул антитіл різних класів?

ЛЕКЦІЯ 6

Тема: ГОЛОВНИЙ КОМПЛЕКС ГІСТОСУМІСНОСТІ ТА ПРЕЗЕНТАЦІЯ АНТИГЕНІВ

ПЛАН

1. Структура та біологічна роль системи гістосумісності.
2. Будова молекул МНС I і II-го класу.
3. Функції антигенів гістосумісності.

ОСНОВНІ ТЕЗИ

Головний комплекс гістосумісності (ГКГ) є стрижневим у фундаментальній і прикладній імунології. Роль молекул ГКГ надзвичайно важлива. Набір цих молекул для кожної людини абсолютно індивідуальний. Перші роботи, що свідчать про існування у ссавців генів, які детермінують вираженість трансплантаційної реакції відторгнення, з'явилися понад 50 років тому, із початком активного пересаджування органів. Згодом ця група генів одержала назву «головний комплекс гістосумісності» (major histocompatibility complex — МНС). Самою назвою було підкреслено їх визначальну роль у розвитку трансплантаційного імунітету. У людини цей комплекс генів одержав назву системи HLA (human leukocyte antigen). Таким чином, аббревіатури ГКГ, МНС і HLA для людини є синонімами позначення головного комплексу гістосумісності.

Дослідження генетичної структури і біологічної ролі ГКГ дозволили визначити принаймні дві основні його функції, що мають загальнобіологічне значення. До них належать:

- роль трансплантаційних антигенів у міжклітинних взаємодіях під час реалізації імунної відповіді;
- функція HLA-регіону, пов'язана з імунологічною реактивністю організму в цілому.

Встановлено, що гени HLA-системи розташовані на короткому плечі 6-ї хромосоми. Усіх їх поділено на три групи: гени гістосумісності класу I, класу II і класу III; також згруповані і молекули (антигени), контрольовані цими генами.

❖ **Гени системи HLA-класу I** включають локуси B, C, E, A, G, F (у напрямку до теломери). Частина з них — локуси B, C й A — відносять до так званих класичних, що кодують традиційні трансплантаційні антигени. Що стосується недавно відкритих локусів E, G, F, то біологічна функція їх самих і їх продуктів уточнюється.

Ступінь вираженості антигенів системи HLA як I, так і II класу — непостійний і залежить від впливу насамперед так званих ендегенних факторів модифікації імунної відповіді, до яких належать інтерлейкіни, інтерферони, пухлинонекротизуючий фактор, простагландини тощо.

Однією з найважливіших характеристик генів системи HLA є їх різноманітність і поліморфізм, тобто існування в межах кожного локусу великої кількості різних специфічностей HLA-генів (або множинних алельних варіантів), що різняться між собою за амінокислотними послідовностями, які входять у варіабельну ділянку ДНК, що визначає їх поліморфізм.

❖ **Гени системи HLA класу II** розташовані безпосередньо поблизу центромери і включають декілька локусів, частину з яких — DR, DP, DQ — можна віднести до «класичних», трансплантаційних або таких, що беруть безпосередню участь у презентації чужорідного антигену під час його розпізнавання; інші виконують хоч і надзвичайно важливу, але все ж допоміжну функцію.

Антигени, кодовані генами системи HLA класу II локусів DR, DP і DQ, експресуються на противагу молекулам HLA класу I не настільки широко. Їх виявлено в нормі лише на В-лімфоцитах, макрофагах і дендритних клітинах (тобто на клітинах, здатних презентувати антиген).

❖ **Гени системи HLA класу III** займають на 6-й хромосомі проміжне положення між генами класів I і II. Вони не кодують класичні антигени гістосумісності, але їх продукти виконують цілу низку найважливіших біологічних функцій. Генів системи HLA класу III:

- ген *CYR21*, основна функція якого — контроль за активністю ферментів цитохрому P450;

- гени *C4* (*C4A* і *C4B*) кодують 4-й компонент комплементу. У популяції європеоїдів наявність «C4A нульового алелю» здебільшого асоційована зі схильністю до системного червоного вовчак і іншої аутоімунної патології. Що стосується асоціації системного червоного вовчак з HLA-гаплотипом (сукупність генів, розташованих на одній хромосомі) у цілому, то найсильніший зв'язок зі схильністю до системного червоного вовчак встановлено для гаплотипу HLA-AI, -B8, -Cw4, -DR3;

- ген *B* (*BJ*) функціонує значною мірою разом із геном *C2*, беручи участь у «запуску» альтернативного шляху активації комплементу. Дефіцит гена *B* описано тільки в гетерозигот. У гомозигот дефіцит цього гена не описано і він, мабуть, має летальний характер. Дефіцит *C2* є найчастішою формою недостатності системи комплементу в людини (частота відсутності *C2* в

гомозигот 1:10 000). У 40 % хворих на системний червоний вовчак виявлено дефіцит С2;

- гени теплового шоку 70 (*HSP70*). Білкові продукти цих генів виконують протективну функцію під час розвитку так званого клітинного стресу (підвищення температури тіла, зміна рН і осмотичності внутрішньо- і позаклітинного середовища). Не виключено, що продукти цих генів можуть зумовлювати асоціацію певних алельних варіантів HLA-генів із захворюваннями людини.

Контрольні запитання

1. Що таке головний комплекс генів гістосумісності?
2. Яка основна функція цього комплексу?
3. На яких клітинах організму експресовані молекули МНС класу I та на яких МНС класу II?
4. Назвіть і порівняйте функції антигенів гістосумісності класів I та II.
5. Яка роль антигенів гістосумісності в реакціях трансплантаційного імунітету?
6. Як, на вашу думку, можна пояснити асоціацію деяких захворювань людини з генами HLA?

ЛЕКЦІЯ 7

Тема: РОЗПІЗНАВАННЯ АНТИГЕНІВ ТА ІМУННА ВІДПОВІДЬ

ПЛАН

1. Особливості розпізнавання чужорідного системами природного та набутого імунітету.
2. Рецептори, що розпізнають чужорідні субстанції
3. Структурні основи антигенспецифічності ТкР і ВкР

ОСНОВНІ ТЕЗИ

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

Розпізнавання антигену є ключовим моментом функціонування імунної системи, який є необхідним як для індукції імунної відповіді, так і для прояву майже всіх ефекторних функцій системи. Крім того, процеси розпізнавання антигену важливі для підтримання толерантності до власних антигенів, для позитивної й негативної селекції лімфоцитів, їх диференціювання в ефекторні клітини та клітини пам'яті. На різних етапах свого розвитку лімфоцити по-різному реагують на розпізнавання антигену: можуть

активуватися, диференціюватися, гинути або переходити у функціонально неактивний стан. Системи природного і набутого імунітету використовують принципово різні підходи для розпізнавання чужорідних субстанцій. Тому рецептори, за допомогою яких вони розпізнають чужорідні субстанції, також різняться.

Імунна система може впізнати чужорідне за двома критеріями:

- за наявністю певних хімічних структур, не характерних для «свого»;
- за відсутністю певних структур, властивих «своєму». Обидва ці підходи використовують системи як *природного, так і набутого імунітету*.

Система *природного імунітету* реагує тільки на яскраво виражені загальні ознаки наявності «чужого» або відсутності «свого», а система *набутого імунітету* може виявляти навіть замасковані індивідуальні ознаки наявності «чужого», наприклад певного патогену.

Представники різних систематичних груп (бактерії, віруси, найпростіші, гельмінти та паразитичні гриби) можуть бути інфекційними агентами і становити небезпеку для життя організму. Кожний окремих вид патогенів має свій генетичний апарат, який кодує синтез власних білків. Очевидно, що більшість білків патогенів дуже відрізняються від білків організму хазяїна.

Особливістю імунного розпізнавання, характерною лише для системи специфічного набутого імунітету, є здатність до виявлення відмінностей між амінокислотним складом чужорідних і власних білків.

Рецептори, що розпізнають чужорідні субстанції, можна розподілити на два великих класи:

- перший клас – це рецептори, що розпізнають молекулярні патерни. Розпізнавання просторового розміщення певних вуглеводних залишків називають розпізнаванням молекулярних патернів (розпізнаванням «за зразком»). А рецептори системи природного захисту, які здійснюють цей тип розпізнавання, називають рецепторами, що розпізнають молекулярні патерни PRR (від англ. pattern recognition receptors). Істотною ознакою PRR є наявність кількох однакових активних центрів, розміщених на певній відстані один від одного. Як правило, це лектини та лектиноподібні молекули, пентраксини, фіколіні, toll-like- і scavenger-рецептори, які є головними рецепторами системи природного захисту і здатні розпізнавати регулярні залишки біополімерів;

- другий клас — це антигенспецифічні рецептори імуноглобулінової суперродини, до яких належать антитіла та рецептори Т-клітин. Головною особливістю другого класу рецепторів є надзвичайна мінливість їхніх активних центрів. Такі рецептори використовує система набутого імунітету для специфічного розпізнавання антигенів.

Способи розпізнавання антигену специфічними рецепторами:

•Розпізнавання антигену антитілами та рецепторами В-клітин. Антитіла та рецептори В-клітин не потребують додаткових структур для взаємодії з антигеном. При цьому вони можуть розпізнавати антигени як розчинні, так і корпускулярні, нативні й денатуровані, вільні та асоційовані з мембраною клітини або фіксовані на штучному інертному носії (пластику, нейлоновій ваті тощо). Антитіла та рецептори В-клітин (ВкР) потенційно здатні взаємодіяти з антигенами будь-якої хімічної природи. Ділянки молекули антигену, з якими специфічно зв'язуються рецептори В-клітин і відповідні антитіла, називають антигенними детермінантами, або В-епітопами. В-епітопи складаються приблизно з 5—15 амінокислотних залишків, що, як правило, експоновані на поверхні молекули антигену (рис.9).



Рис. 9. Схематичне зображення різних антигенних детермінант на одному і тому самому носії (бактеріальна клітина), (А.Ю. Вершигора та ін., 2005): 1-4 - антигенні детермінанти і специфічні до них антитіла

В-епітопи білкових антигенів можуть бути лінійними й конформаційними (просторовими, розривними). Конформаційні епітопи, на відміну від лінійних, утворені залишками амінокислот, що розміщені не в одній, а в різних частинах амінокислотної послідовності білка, але просторово наближені один до одного.

•Розпізнавання антигену рецепторами Т-клітин. Рецептори Т-клітин можуть розпізнавати лише білкові антигени, причому ТкР взаємодіє з короткими пептидами, що містяться в певних ділянках поліпептидного ланцюга антигену. Пептиди, що розпізнаються рецепторами Т-клітин, називають Т-епітопами. Т-епітопи є послідовними (секвенційними) і не залежать від просторової конфігурації нативного білка. Вони утворюються внаслідок процесингу вихідного поліпептидного антигену та зв'язування його фрагментів з відповідними молекулами МНС.

Антигени, в розпізнаванні яких беруть участь Т-клітини, називають Т-залежними антигенами. Тільки такі антигени є імуногенними, тобто здатними формувати повноцінну специфічну імунну відповідь та імунну пам'ять.

Контрольні запитання

1. Назвіть особливості розпізнавання чужорідних агентів системами природного і набутого імунітету.
2. Які є класи рецепторів, що впізнають чужорідні агенти?
3. Схарактеризуйте рецептори В- і Т-клітин.
4. Які структурні особливості забезпечують специфічність рецепторів, що впізнають антиген?

ЛЕКЦІЯ 8

Тема: ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ ІМУНОЛОГІЇ

ПЛАН

1. Імунна недостатність.
2. Принципи і методи імунодіагностики та імуноаналізу.
3. Захворювання людини, в патогенезі яких важливу роль відіграє недостатність імунних механізмів

ОСНОВНІ ТЕЗИ

У країнах із високорозвиненою промисловістю постійно збільшується кількість імунозалежних та алергійних захворювань. За прогнозами ВООЗ, у ХХІ ст. алергійні та імунозалежні захворювання і стани за поширеністю посядуть перше місце. Прийнято вважати, що найбільш схильним до розвитку імунозалежних захворювань є міське населення.

До основних причин збільшення кількості імунозалежних захворювань і станів належать: екологічні забруднення, стресові ситуації, тютюнопаління, зловживання алкоголем, наркотиками, ВІЛ-інфекція.

У зв'язку з цим, під *імунною недостатністю* розуміють вроджений або набутий дефект імунної системи, що виражається нездатністю організму здійснювати реакції клітинного і (або) гуморального імунітету. Імунна недостатність характеризується зниженням кількості або активності імунокомпетентних клітин, зумовлених впливом як екзоантигенів, так і ендоантигенів. Імунна недостатність характеризується появою клінічних проявів порушень функцій імунної системи, пов'язаних з реалізацією чужорідними антигенами своїх патогенних властивостей. Наявність імунної недостатності клінічно характеризується кволим перебігом запальних процесів, схильністю до їх рецидування, персистенцією інфекційних агентів.

Імунна недостатність може бути відносною, якщо кількість і якість антигенної агресії перевищує функціональні можливості імунної системи,

та *абсолютною* при зниженні функціональних можливостей імунної системи у імунокомпроментованих осіб (імунодефіцит).

Останні десятиліття ознаменувалися революційними змінами теоретичних і прикладних основ імунології і пов'язані з розробкою нових методів досліджень, таких як імуноцитохімічні, цитофлюориметричні, лазерна проточна цитофлюориметрія, полімеразна ланцюгова реакція, HLA-типівання, аналіз поліморфізму генів, в тому числі, що кодують молекули головного комплексу гістосумісності, які дозволили більш детально вивчити особливості імунологічної толерантності, протипухлинного нагляду, розробкою теорій хелпер-супресорної і ідіотипічної регуляції, уявленням про цитокіни, антигени гістосумісності і імунні реакції Т-хелпер 1 і 2 типу, теорії аутоімунітету, імунодефіцитних станів, що створило передумови для розробки нових методів імунотерапії, імунопрофілактики і імунореабілітації, заснованих на спрямованій регуляції імунних реакцій.

В останні роки все більше виявляється захворювань людини, в патогенезі яких важливу роль відіграє недостатність імунних механізмів. В зв'язку з цим питання, пов'язані з імунною патологією, актуальні практично для кожної медичної дисципліни:

- терапії (хронізація запальних процесів, що відбуваються у внутрішніх органах, у імунокомпроментованих хворих, аутоімунні захворювання, використання сучасних імуноотропних препаратів);

- хірургії (післяопераційні ускладнення, перитоніт, сепсис, ефективне загоєння ран);

- в отоларингології (патологія лімфоглоткового кільця, придаткових пазух носа, алергічні риніти);

- в офтальмології (алергічні, інфекційні та аутоімунні захворювання очей);

- в неврології (дем'єлізуючі захворювання, аутоімунна судинна патологія і вегетативні дисфункції);

- в ендокринології (цукровий діабет та його ускладнення, аутоімунні тиреоїдити);

- в гематології (аутоімунні анемії, лімфопроліферативні процеси, алогенна і аутологічна трансплантація кісткового мозку);

- в трансплантології (попередження і лікування синдрому відторгнення трансплантата),

- в стоматології (пародонтоз, стоматити, імпланти).

Тому очевидно, що вивчення особливостей діагностики та лікування порушень функціонування імунної системи знаходиться в полі зору лікарів практично всіх спеціальностей.

Недостатність імунних механізмів виявляється нерідко і при ряді захворювань, що протікають нібито з гіперімунним компонентом (аутоімунні захворювання, алергічні процеси). У зв'язку з цим припускають, що у деяких хворих підвищена продукція аутоантитіл проти самих

різноманітних антигенів організму (наприклад, проти еритроцитів, нуклеїнових кислот тощо) може бути пов'язана з дефіцитом Т-лімфоцитів-супресорів з переважною функцією по відношенню до антитілопродукуючих клітин.

Імунодіагностика є однією з основ імунології, за допомогою якої дається характеристика окремих ланок імунної системи та їх функціональний стан. Для оцінки стану імунної системи пацієнтів проводяться спеціальні імунологічні тести, які зводяться в єдиний документ - імунограму. Дані імунограми дозволяють зробити висновок про можливу причину патологічного стану, розробити схему імунотерапії, спрогнозувати результати лікування.

Контрольні запитання

1. Імунна недостатність, причини її розвитку.
2. Типи антигенів, що впливають на розвиток імунної недостатності.
3. Назвіть основні імунологічні методи досліджень.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основна

1. Вершигора А.Ю., Пастер Є.У., Колибо Д.В., Позур В.К., Віхоть М.Є., Михальський Л.О., Швець Ю.В., Холодна Л.С., Моложава О.С. Імунологія /За заг. ред. Є.У.Пастер/. – Київ: Вища школа, 2005. – 599 с.
2. Якобисяк М. Імунологія / Пер. з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
3. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник (ВНЗ III—IV р. а.) / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, А.М. Гаврилюк та ін.- Медицина, 2017.- 254 с.
4. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник//За загальною редакцією доктора медичних наук, професора Кузнецової Л.В; доктора медичних наук, професора Фролова В.М.; доктора медичних наук, професора Бабаджана В.Д. – К. ООО «Поліграф плюс», 2012. -922с.
5. Імунологія: підручник / Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко та ін.; за ред. Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко. –Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. - 265 с.
6. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Р., Ройт А.. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
7. Скок М.В. Основи імунології. – Київ: Фітосоціологічний центр, 2002. – 151 с.

Додаткова

1. Клінічна імунологія та алергологія / За ред.Дранника Г.М.- Київ:Здоров'я. - 2006.- 888 с.
2. Клиническая иммунология и алергология./ Под ред. А.В.Караулова М.:Медицинское информационное агенство, 2002. -651с.
3. Иммунодефицитные состояния. /Под ред. проф. В.С.Смирнова и проф.И.С.Фрейдлин. - Санкт-Петербург: «Фолиант».- 2000.- 568с.
- 4.Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология - М.: Изд-во "Медицина", 2010. - 752 с.

Навчальне видання

*Олена Ярославна **Беспалова**
Анатолій Андрійович **Чумак***

ОСНОВИ ІМУНОЛОГІЇ

Опорний конспект лекцій

В авторській редакції

Дизайн обкладинки – Бабинець Надія

Формат 60х84/16. Ум. друк. арк. - 2,0

Наклад 100 пр. Зам. № 0610-20

*Видавець і виготовлювач Університет «Україна».
03115, м. Київ, вул. Львівська, 23, тел./факс (044) 424-40-69, 424-56-26
E-mail: ukraina.vdk@email.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 405 від 06.04.2001*