А.Й. Мазуркевич, Ю.О. Харкевич, М.О. Малюк,
В.В. Ковпак, Т.Л. Савчук

ВЕТЕРИНАРНА ІМУНОЛОГІЯ

Підручник

Друге видання, доповнене і перероблене

За редакцією доктора ветеринарних наук, професора Мазуркевича А.Й.

Київ

2024

УДК 619:577.27
ББК 48.47:52.7я73
Ве26

Рекомендовано до друку Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України
(витяг з протоколу засідання Вченої ради № 12 від 29 травня 2024 року)

Рецензенти:
Ушкалов В. О. – доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН України, професор кафедри епізоотології, мікробіології і вірусології Національного університету біоресурсів і природокористування України;
Галатюк О. Є. – доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, фармакології та ветеринарної епідеміології Поліського національного університету;
Лабунець І. Ф. – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії експериментального моделювання відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені Д.М. Стражеска Національної академії медичних наук України».

Ве26 Ветеринарна імунологія : підручник (2-е вид.) / Мазуркевич А. Й., Харкевич Ю. О., Малюк М. О., Ковпак В. В., Савчук Т. Л. – К.: НУБіП України, 2024 – 410 с.

ISBN 978-617-8368-37-1

Зміст підручника відповідає навчальній програмі дисципліни «Ветеринарна імунологія». Посібник буде корисний студентам, аспірантам та викладачам закладів вищої освіти.

УДК 619:577.27

ISBN 978-617-8368-37-1

© Мазуркевич А. Й., Харкевич Ю. О.,
Малюк М. О., Ковпак В. В., Савчук Т. Л., 2024
© НУБіП України, 2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ



МАЗУРКЕВИЧ АНАТОЛІЙ ЙОСИПОВИЧ

Доктор ветеринарних наук, професор, академік Національної академії аграрних наук України, заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри ветеринарної хірургії ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України. Викладає дисципліни: «Ветеринарна імунологія», «Патофізіологія тварин». Напрямок наукових досліджень: біологічні властивості стовбурових клітин тварин залежно від їх видової приналежності, а також від умов отримання, культивування, зберігання та застосування в клітинній терапії для відновлення структури патологічно змінених тканин тваринного організму. Автор і співавтор понад 350 наукових та навчально-методичних праць. Електронна адреса: a.mazurkevich@nubip.edu.ua.



ХАРКЕВИЧ ЮРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

Кандидат ветеринарних наук, доцент, доцент кафедри ветеринарної хірургії ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України. Викладає дисципліни: «Ветеринарна імунологія», «Патофізіологія тварин». Напрямок наукових досліджень: властивості стовбурових клітин тварин, клітинно-регенеративна терапія, механізми реалізації імунітету у тварин. Автор і співавтор понад 100 наукових та навчально-методичних праць. Електронна адреса: kharkevych_iurii@nubip.edu.ua.



МАЛЮК МИКОЛА ОЛЕКСІЙОВИЧ

Доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри ветеринарної хірургії ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України. Викладає дисципліни: «Ветеринарна імунологія», «Ветеринарна трансфузіологія». Напрямок наукових досліджень: біологічні властивості стовбурових клітин тварин, клітинно-регенеративна терапія у відновленні втрачених функцій органів і тканин. Автор і співавтор понад 150 наукових та навчально-методичних праць. Електронна адреса: nikolai_malyuk@nubip.edu.ua.



КОВПАК ВІТАЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

Доктор ветеринарних наук, професор, професор кафедри ветеринарної репродуктології Національного університету біоресурсів і природокористування України. Викладає дисципліни: «Акушерство, гінекологія і біотехнологія відтворення тварин з основами андрології», «Методологія наукових досліджень». Напрямок наукових досліджень: властивості стовбурових клітин тварин, біотехнологія. Автор і співавтор понад 130 наукових та навчально-методичних праць. Електронна адреса: vitkovpak@nubip.edu.ua.



САВЧУК ТАРАС ЛЮБОМИРОВИЧ

Кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри ветеринарної хірургії ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України. Викладає дисципліни: «Патофізіологія тварин», «Ветеринарна трансфузіологія». Напрямок наукових досліджень: властивості стовбурових клітин тварин, клітинно-регенеративна терапія у відновленні втрачених функцій органів і тканин. Автор і співавтор понад 40 наукових та навчально-методичних праць. Електронна адреса: t_sav4uk@nubip.edu.ua.

З М І СТ

ПЕРЕДМОВА АВТОРІВ	6
ВСТУП	7
ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ ІМУНОЛОГІЇ, ЯК НАУКИ	10
Розділ 1. ПОНЯТТЯ ПРО ІМУНІТЕТ	37
Розділ 2. АНТИГЕНИ	62
Розділ 3. АНТИТІЛА	73
Розділ 4. СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ ОРГАНІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ	92
Розділ 5. ФАКТОРИ І МЕХАНІЗМИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ	141
Розділ 6. МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ	174
Розділ 7. ІМУННА ТОЛЕРАНТНІСТЬ	220
Розділ 8. ІМУННА СИСТЕМА ТА МІКРОБІОМ	231
Розділ 9. ІМУНІТЕТ ПЛОДУ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ ТВАРИН	241
Розділ 10. ПРОТИВІРУСНИЙ, ПРОТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ, ПРОТИГРИБКОВИЙ ТА ПРОТИПАРАЗИТАРНИЙ ІМУНІТЕТ	259
Розділ 11. ПРОТИПУХЛИННИЙ ІМУНІТЕТ	280
Розділ 12. АЛЕРГІЯ	288
Розділ 13. АУТОІМУННІ ХВОРОБИ	326
Розділ 14. ІМУНОДЕФІЦИТИ ТВАРИН	338
Розділ 15. ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ТА ІМУНОТЕРАПІЯ	363
Розділ 16. ІМУНОДІАГНОСТИКА	385
ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ	396
ЛІТЕРАТУРА	407

ПЕРЕДМОВА АВТОРІВ

Друге видання підручника «Ветеринарна імунологія» суттєво оновлене та доповнене найновішими результатами досліджень в галузі біології, генетики та прикладних наук в питаннях медичного і ветеринарного спрямування у відповідності до змісту ветеринарної освіти та програми навчальної дисципліни «Ветеринарна імунологія». Зокрема, розділи підручника переформатовано та розширено, оновлено новими даними, доповнено таблицями та рисунками.

В розділах книги з першого по сьомий подано загальні відомості про імунітет, його види, еволюцію імунної системи у безхребетних і хребетних тварин, відомості стосовно антигенів та антитіл, структури і функції органів імунної системи тварин, послідовність реакцій імунної відповіді на появу в організмі чужорідного антигену, а саме: розпізнавання антигену, механізмів розвитку та реалізації імунної відповіді на нього, а також забезпечення ефективності імунної відповіді завдяки чіткій регуляції на всіх етапах її розвитку, забезпечення стану імунної толерантності.

Введений новий, восьмий, розділ, в якому розглядаються недавно виявлені механізми взаємодії факторів імунної системи організму тварин та мікробіому.

Онтогенез імунної системи та особливості трансплацентарного і колострального імунітету у тварин представлені в дев'ятому розділі підручника. Десятий та одинадцятий розділи присвячені розгляду протипухлинного імунітету та імунного захисту тварин від патогенів інфекційного та паразитарного походження.

В розділах з дванадцятого по чотирнадцятий розглядаються питання імунопатології та різних імунологічних захворювань тварин.

Останні два розділи знайомлять з методами імунопрофілактики, імунотерапії та принципами імунодіагностики інфекційних хвороб тварин.

Підручник призначений для студентів-майбутніх фахівців спеціальності 211 «Ветеринарна медицина». Він також може бути корисним для студентів суміжних медичних та біологічних галузей та всіх, хто цікавиться біологією загалом. В підручнику в доступній формі викладено сучасні знання про імунну систему тварин, її функціонування в нормі та за патології, а також роль в профілактиці та діагностиці інфекційних і неінфекційних хвороб тварин.

Мазуркевич А.Й. брав участь у підготовці підручника як редактор та у написанні розділу: Вступ; Харкевич Ю.О. – розділу: Історія становлення імунології, як науки; розділів 1–16; розділу: Терміни та визначення; Малюк М.О. – розділів 12, 16; Ковпак В.В. – розділів 9, 11; Савчук Т.Л. – розділів 7, 13.

ВСТУП

Предмет та завдання ветеринарної імунології. Ветеринарна імунологія – фундаментальна біологічна дисципліна, яка вивчає структуру і функції імунокомпетентної системи, спрямовані на забезпечення в організмі тварин його генетичного гомеостазу, структурної та функціональної цілісності, індивідуальної і видової біологічної самостійності.

Предметом вивчення імунології є різновиди імунітету та механізми його розвитку, клітинні та гуморальні фактори, що беруть участь в реакціях імунної відповіді на антигенне подразнення.

Фундаментальне значення засвоєння студентами основних положень імунології, отримання знань щодо факторів та механізмів неспецифічного і специфічного імунного захисту організму тварин проти чужорідних агентів за фізіологічних умов та за різних видів патології полягає в тому, що студент в подальшому, в процесі проходження клінічних дисциплін використає їх в діагностиці, лікуванні і профілактиці багатьох алергічних, атопічних, аутоімунних, інфекційних та інших захворювань.

Методи імунології. В основу методів імунологічних досліджень покладено реакцію *«антиген-антитіло»* з утворенням *імунних комплексів*. Антигенами можуть бути бактерії, віруси, гриби, паразити, а також будь-які інші речовини із зовнішнього або внутрішнього середовища (пилок рослин, білки трансплантатів тканин і органів, поверхневі білки клітин крові за її переливання та інші сполуки), у деяких випадках – низькомолекулярні речовини типу антибіотиків.

У практичній ветеринарній медицині найчастіше використовують імунологічні методи для виявлення збудників інфекційних і паразитарних хвороб, видової приналежності білків, пухлинних антигенів, для діагностики аутоімунних хвороб, визначення груп крові для переливання. Імунологічні дослідження дають можливість ідентифікувати різні віруси, бактерії чи паразити, визначати титри антитіл до них, оцінювати стійкість організму до окремих видів інфекційних патогенів і прогнозувати їх розвиток. За допомогою імунологічних методів також оцінюють ефективність профілактичних щеплень. Однією із особливостей імунного захисту організму при появі чужорідних антигенів є вироблення специфічних антитіл, які специфічно (тобто вибірково) зв'язуються з антигеном. Встановлено, що антитіла утворюються у відповідь на появу в організмі бактеріальних клітин із антигенними детермінантами, розташованими на їх поверхні. Важливо, що утворене антитіло зв'язується саме з тим чужорідним антигеном, на детермінанту якого воно синтезоване. Така висока специфічність антитіл щодо антигену являється потужним інструментом для ідентифікації різних генетично чужорідних речовин – макромолекул, клітинних фрагментів або цілих клітин.

На цій унікальній особливості антитіл засновано всі імунологічні методи аналізу. За допомогою імунологічних досліджень вирішуються три групи завдань:

1. Визначення виду антигенів за допомогою діагностичних імунних сироваток крові, що містять відповідні антитіла; внаслідок таких імунологічних реакцій утворюється комплекс «антиген-антитіло».

2. Визначення антитіл в біологічних рідинах (наприклад, сироватці крові) за допомогою відомих антигенів, які містяться в стандартних препаратах – діагностикумах.

3. Оцінювання властивостей комплексу «антиген-антитіло» в умовах *in vitro* (в лабораторії) та реакції організму тварини на його утворення *in vivo*.

На принципах отримання комплексу «антиген-антитіло» побудовано методи імунологічних реакцій: *аглютинації*, *преципітації; реакції за участю комплементу; реакції нейтралізації; реакції з використанням хімічних і фізичних методів* (*імунофлюоресцентний* та *імуноферментний аналізи*, *радіоімунний метод* та інші).

Названі імунологічні методи широко використовують в клінічній ветеринарній практиці та експериментальних дослідженнях. Сучасні методи експрес-діагностики дозволяють в найкоротші терміни встановити діагноз захворювання (туберкульоз, сап).

Для оцінювання імунного статусу тварин за *природного імунітету* використовують методи визначення показників фагоцитарної активності лейкоцитів, активності клітин біологічних бар'єрів, встановлення груп донорської крові, алергічні реакції тощо.

Зв'язок імунології з іншими дисциплінами. Імунологія виникла, як частина мікробіології в питаннях практичного застосування її методів для лікування інфекційних хвороб тварин та людей.

Перші відкриття імунології на початку її становлення були зв'язані з вивченням таких небезпечних інфекційних хвороб людей, як віспа, сибірка, сказ, дифтерія, наслідком чого стало створення ефективних вакцин та імунних сироваток для боротьби з цими захворюваннями.

Значно пізніше з'ясувалось, що імунна система захищає організм не тільки від зовнішніх інфекційних агентів, а й від появи в ньому будь-яких чужорідних агентів в генетичному (антигенному) розумінні, підтримуючи тим самим його індивідуальність, генетичну стабільність, знищуючи навіть і власні клітини, які з різних причини втратили риси своєї індивідуальності.

Важливою особливістю функціонування імунної системи є її здатність забезпечувати процеси імунного розпізнавання чужорідних агентів на рівні молекул білків і їх генів, використовувати активні молекулярні сполуки та клітини, які беруть участь у багатьох інших процесах в організмі.

На прикладі імунних процесів було відкрито важливі біологічні закономірності, а імунологічні методи стали загальнопоширеними в багатьох інших областях біології.

За останні роки ветеринарна імунологія стала самостійною фундаментальною біологічною наукою. Основні положення імунології неможливо уявити без відповідних знань інших наук: генетики, фізіології, біохімії, анатомії, цитології. Знання, отримані в процесі вивчення імунології,

використовуються у вивченні патогенезу запалення, алергії, пухлинного процесу, хірургічних хвороб, ендокринопатій, в акушерській патології, трансплантології, в клітинній регенеративній терапії.

Методи імунодіагностики, імунопрофілактики та імунотерапії стали незамінними у практиці ветеринарної медицини, де вирішуються глобальні проблеми забезпечення епізоотичного благополуччя кожної країни та боротьби з антропозоонозами й іншими заразними хворобами, питання підтримання природного імунітету у продуктивних, комунікативних та службових тварин, методів його стимуляції та лікування імунодефіцитів.

ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ ІМУНОЛОГІЇ, ЯК НАУКИ

Зародження імунології, 10
Становлення імунології, як науки, 12
Експерименти Едварда Дженнера, 12
Внесок Луї Пастера та інших видатних вчених у розвиток імунології, 14
Відкриття Пауля Ерліха та Іллі Мечникова, 18
Роберт Кох і відкриття збудника туберкульозу, 22
Імунологія на початку XX століття, 25
Клонально-селекційна теорія імунітету Бернета, 27
Пітер Брайан Медавар та відкриття ним явища імунологіної толерантності, 30
Лауреати Нобелівської премії за відкриття у сфері імунітету, 33

Питання для самоконтролю, 35

Зародження імунології. Імунологія, як наука, виникла наприкінці XVIII століття з практичної необхідності боротьби з інфекційними захворюваннями людини і тварин і пов'язана з ім'ям Е. Дженнера, який вперше застосував на підставі лише практичних спостережень, а згодом і теоретично обґрунтований, метод вакцинації людей проти натуральної віспи. Розвиток імунології довгий час відбувався в рамках мікробіологічної науки і стосувався лише вивчення несприйнятливості організму до інфекційних агентів.

Разом з тим, уже з давніх історичних записів та творів стає зрозуміло, що навіть первісна людина знала про хвороби та їх руйнівну силу. Зокрема, у Вавілонському Епосі Гільгамеша (2000 до н.е. – Месопотамський герой) можна знайти згадування про виразки і хвороби. В інших, більш пізніх працях Стародавнього Єгипту можна виявити ще більше описів інфекційних захворювань людей і тварин. Більше того, можна навіть ідентифікувати захворювання, про які йде мова. З цих творів стає очевидно, що людина знала про те, що, якщо вона була вражена хворобою та вижила після перехворювання, то, як правило, в подальшому не хворіла на цю недугу.

У 430 р. до н.е. грецький історик Туцидідес (Thucydides) писав, що в той час, як чума лютувала в Афінах, «хворий і вмираючий були, як правило, під опікою тих, хто одужав, тому що вони знали перебіг хвороби і самі були вільні від захворювання. З тих, хто перехворів, уже ніхто не піддавався нападу хвороби вдруге». Це стало очевидним, оскільки хворі і вмираючі не отримали б ніякого піклування, якби не було тих людей, які вже заразилися хворобою і перехворіли, отримавши імунний статус.

Термін «імунітет» також знаходиться в епічній поемі «Pharsalia», яка написана близько 60 р. до н.е. римським поетом Маркусом Аннеусом Луканусом (Marcus Annaeus Lucanus). У поемі згадується про властивість племен Північної Африки бути «імунними» (стійкими) до зміїної отрути.

У ісламській цивілізації одна із перших згадок про імунітет зустрічається у «Трактаті про віспу та кір», написаному ісламським лікарем Аль-Разі (Al-Razi, Rhazes) в IX столітті. У трактаті Аль-Разі описує клінічну картину віспи та кору, а також дає припущення, що вплив конкретних агентів, які викликають дані захворювання, сприяє виникненню тривалого імунітету (хоча він і не використовував цей термін). Даний трактат є першою письмовою згадкою, у якій описується натуральна віспа і кір, а також їх диференційна діагностика.

Китайці – перші з-поміж інших народів ще у X столітті відкрили та почали застосувати примітивну форму вакцинації чи, вірніше, варіоляції (від лат. variola – віспа) людей проти віспи. Широко практикувати варіоляцію почали, починаючи із XVI століття, про що чудово свідчать яскраві описи практики Ю. Чанга, записані у книзі «Різні ідеї в медицині».

При цьому, здорових людей піддавали контакту зі струпами, які виникали на шкірі хворих людей. Вакцинація здійснювалася або шляхом внесення часточок струпу у шкіру, або, частіше, вдмухуванням порошкоподібних струпів у ніс – метод сухої вакцинації («Gan Miao») чи втиранням пасти зі струпів у слизову оболонку ніздрів – метод вологої вакцинації («Shi Miao»).

Витоки щеплення проти віспи в Китаї окуті таємницею. Методика варіоляції виникла в південній провінції Сичуань. На південному заході цієї провінції є знаменита гора О-Мей Шан, яка відома своїм зв'язком з обома



Вдмухування порошкоподібних струпів, які виникали на шкірі хворих віспою людей, у ніс

релігіями Китаю – буддизмом і даосизмом. Саме даоські алхіміки, які жили як відлюдники в печерах цієї гори, володіли таємницею щеплення проти віспи.

Щеплення проти віспи виявилося в центрі уваги громадськості, коли старший син прем'єр-міністра Китаю Ванг Тан (957–1017 рр.) помер від цієї хвороби. Ванг хотів, щоб доля сина не спіткала і інших членів його родини, тому він скликав лікарів, мудреців і магів з усієї імперії, щоб останні спробували віднайти якісь ліки. Один даоський відлюдник прийшов з О-Мей Шану та

познайомив усіх з технікою варіоляції, після чого даний метод став широко застосовуватися у боротьбі з цією хворобою.

Окрім варіоляції жителі Китаю намагалися і іншими способами боротися з інфекційними хворобами. Зокрема, практикувалося носити одяг інфікованої особи, яка загинула від інфекції.

Варіоляція також була відома і часто практикувалася в Османській імперії, де була введена черкеськими торговцями всередині XVII століття. На жаль, за відсутності стандартизації даного методу, іноді він спричинював каліцтво чи навіть смерть людей від віспи, обмежуючи тим самим його застосування.

Згодом варіоляція стала відома і Європі. Зокрема, вона стала популярною в Англії. Це сталося завдяки зусиллям леді Мері Вортлі Монтег'ю, яка перебороля віспу, але втратила від цієї хвороби брата. У грудні 1715 року віспа зруйнувала її зовнішність і залишила без вій та з глибокими рубцями на шкірі обличчя. Леді Монтег'ю була одружена на лорді Едварді Вортлі Монтег'ю, британському послі в Османській імперії. Перебуваючи в Стамбулі, леді Монтег'ю спостерігала практику варіоляції. Вирішивши, що її сім'я не має постраждати, як вона, леді Монтег'ю направила хірурга посольства вивчити техніку варіоляції у місцевих лікарів, після чого в березні 1718 року цей лікар прищепив віспу її п'ятирічному сину. Після свого повернення до Англії вона сприяла поширенню техніки варіоляції серед місцевих лікарів. І у 1721 році в присутності лікаря короля була прищеплена віспою її чотирирічна донька.

Мері Вортлі Монтег'ю та даний метод вакцинації були піддані жорсткій критиці з боку вищого суспільства Англії. З огляду на це, король Англії доручив хірургу Чарльзу Мейтланду провести так званий Королівський експеримент, в якому він вакцинував проти віспи шість засуджених ув'язнених, які пізніше вижили. За допомогою цих та інших дослідів техніка варіоляції була вдосконалена, після чого 17 квітня 1722 року були щеплені проти віспи двоє онуків короля. Це сприяло швидкому поширенню практики варіоляції по всій Англії, а згодом і в американських колоніях.

Експерименти з варіоляцією у Англії пішли ще дальше. У 1774 році англійський фермер Бенджамін Джесті прищепив дружину та власних дітей не людською, а вже коров'ячою віспою. Фактично, це є перша згадка про використання вірусу коров'ячої віспи, щоб захистити людину.

Становлення імунології, як науки. ***Експерименти Едварда Дженнера.*** Ідея, що інфекційні захворювання виникають внаслідок патогенного впливу на організм мікроорганізмів, невидимих для людського ока, була повністю реалізована після розробки Антоні ван Левенгуком мікроскопа та створення Луї Пастером мікробної теорії хвороб (монокаузалізм).

Проте піонером у розумінні етіології хвороб, зокрема віспи людей, та створенні вакцини був англієць Едвард Дженнер.

Едвард Дженнер народився 17 травня 1749 року у місті Берклі, що поблизу Брістоля, і у віці 8 років пройшов процедуру інокуляції, яка мало не коштувала йому життя. У віці 13 років, коли його сім'я вирішила направити хлопчика до медичного навчального закладу у Лондон, Дженнер вступив до навчання до

Деніела Людлова, хірурга з Содбері, а потім став учнем лікаря й анатома Джона Хантера, з яким Дженнер пропрацював потім наступні кілька років. За свої заслуги в області природничої історії Дженнер став членом Королівського наукового товариства і отримав диплом доктора медицини в 1792 році. Відмовившись від лікарської кар'єри в Лондоні, молодий лікар в 1793 році повернувся в Берклі, де практикував до кінця свого життя.



Едвард Дженнер

Ще будучи учнем Людлова, Дженнер довідався, що доярки, які перехворіли коров'ячою віспою, виявлялися несприйнятливими до натуральної віспи. У 1768 році епідемія віспи в Англії пробудила інтерес Дженнера до цього феномена і він зробив дослідження з метою перевірки повір'їв фермерів. У 1789 і 1790 роках він зробив щеплення свинячою віспою своєму півторарічному синові і дружині, і, коли результати виявилися позитивними, звернувся до колег із західних графств Англії допомогти перевірити цей експеримент, але не отримав підтримки. Протягом наступних років він продовжував екперименти зі щепленнями коров'ячої віспи і 14 травня 1796 року, отримавши згоду батьків, Дженнер зробив щеплення проти віспи хлопчику Джеймсу Фіппсу з Берклі, скориставшись матеріалом з рани вже не корови, а жінки Сари Нелмес, зараженої коров'ячої віспою. Через 2 тижні хлопчик, який ніколи раніше не хворів натуральною віспою, видужав, і 1 липня 1796 року Дженнер прищепив йому натуральну «людську» віспу, але захворювання не відбулося. Результати своїх експериментів дослідник виклав у статті, представленій 10 липня 1798 року Королівському науковому товариству, проте вона була відкинута за недостатністю доказів.



Едвард Дженнер вакцинує Джеймса Фіппса

Однак Дженнер продовжив свої досліди і в 1798 році опублікував 64-сторінкову монографію «Розслідування причин і наслідків вакцини проти віспи, хвороби, виявленої у деяких західних графствах Англії, знаної як коров'яча віспа» (An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae

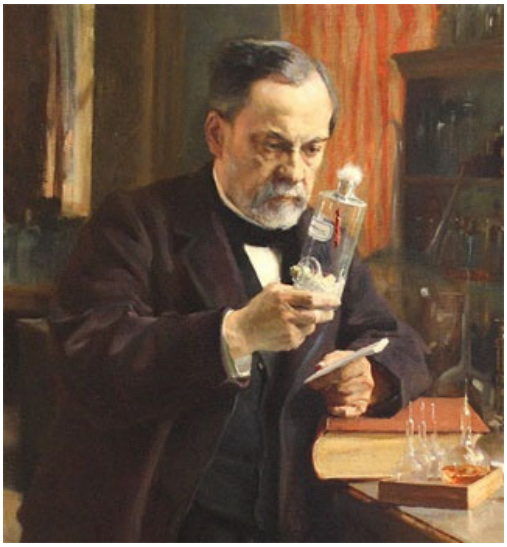
Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England and Known by the Name of the Cowpox), а в наступні роки – ще три книги з тієї ж тематики.

Зокрема, у 1801 році Дженнер опублікував працю «Походження вакцинної інокуляції», у якій описує, як приготувати вакцину з вірусу коров'ячої віспи та використовувати для захисту від віспи натуральної здорових осіб. На той час матеріал, що використовувався для приготування вакцини, отримували зі струпів шкіри вакцинованих дітей, тому поширення даного методу вакцинації передбачало транспортування таких дітей по всій Європі. Часто для цієї мети використовували дітей-сиріт. Зрештою, в якості вакцини також використовували і безпосередньо матеріал з інфікованих корів. Слова «вакцина» та «вакцинація» Дженнер винайшов безпосередньо для лікування віспи, оскільки походять вони від латинського слова «vacca» – «корова».

У 1853 році англійський уряд прийняв закон, згідно якого вакцинація стала обов'язковим заходом по всій Великобританії, однак не всім сподобалася ідея контактування з «таким брудом», яким є вакцина. Через це у 1898 році був виданий черговий закон, в якому вакцинація рекомендується, а не є обов'язковою.

Варто зазначити, що згодом за пропозицією «батька» мікробіології Луї Пастера в пам'ять про щеплення Дженнера всі запобіжні матеріали проти інфекційних хвороб людини і тварин стали називати вакцинами.

Внесок Луї Пастера та інших видатних вчених у розвиток імунології.



Луї Пастер

Луї Пастер народився 27 грудня 1822 року. Працюючи у університеті в Ліллі, він зацікавився явищами бродіння, став їх вивчати, що в кінцевому результаті привело його до незвичайних відкриттів. Будучи за освітою хіміком і фізиком, Пастер вперше доторкнувся до захоплюючої області біології. Явища бродіння зацікавили Пастера не випадково. Він добре розумів, яку величезну роль в економічному житті Франції відігравало виноробство, а воно цілком ґрунтувалося на явищах бродіння виноградного соку. У маленькій скромній лабораторії в Ліллі в 1857 році Пастер зробив чудове відкриття. Він довів, що бродіння – не хімічний процес, як прийнято було тоді вважати, а біологічне явище. Виявилося, що всяке бродіння (спиртове, оцтовокисле та ін.) є результатом життєдіяльності особливих мікроскопічних організмів – дріжджових грибів.

У цей же час Пастер зробив ще одне важливе відкриття. Він дослідив, що існують організми, які можуть жити без кисню. Для них кисень не тільки не потрібен, але і шкідливий. Такі організми називаються анаеробними та

викликають маслянокисле бродіння. Розмноження таких мікробів викликає згірклість вина і пива. І коли французькі винороби звернулися до нього з проханням допомогти їм у розробці засобів і методів боротьби з хворобами вина, Пастер у 1864 році приступив до вивчення цього питання. Результатом його досліджень стала монографія, в якій Пастер показав, що хвороби вина викликаються різними мікроорганізмами, причому кожна хвороба має особливого збудника. Для знищення цих мікроорганізмів він запропонував прогрівати вино при температурі 50–60 градусів. Цей метод, що згодом отримав назву «пастеризація», знайшов широке застосування і в лабораторіях, і в харчовій промисловості, й використовується по сьогодні.

Почавши з розгадки «хвороб» вина й пива, учений все своє подальше життя присвятив вивченню біології мікроорганізмів і пошуків засобів боротьби зі збудниками небезпечних заразних хвороб тварин і людини.

Всі існуючі досягнення в боротьбі із заразними хворобами людини, тварин і рослин були б неможливі, якби Пастер не довів, що ці хвороби викликаються мікроорганізмами. Але, щоб довести це, треба було спочатку спростувати гіпотезу самозародження, яка панувала в науці до робіт Пастера. Пастер зробив це блискуче. Численними дослідами він незаперечно довів, що всі мікроорганізми можуть виникати тільки шляхом розмноження. Там, де мікроскопічні організми вбито і проникнення їх із зовнішнього середовища неможливе, немає ні бродіння, ні гниття.

У 1880 році Пастер виділив культуру збудника холери курей, яку підтримував частими пересівами на м'ясному бульйоні. Щасливий випадок дозволив зробити йому одне з найбільших відкриттів в тогочасній медичній науці. Одного разу культура збудника холери курей була залишена в термостаті протягом декількох тижнів без пересіву на нові середовища, внаслідок чого втратила здатність навіть у високих дозах летально інфікувати курей. Пастер припустив, що введення ослаблених культур мікробів може створити несприйнятливість птиці до даного захворювання, подібно до того, як щеплення коров'ячою віспою оберігає людину від захворювання віспою натуральною. Це припущення блискуче підтвердилося в експерименті. Так було знайдено спосіб запобігання від заразних захворювань тварин веденням ослаблених збудників, який виявився застосовним до багатьох інфекційних хвороб і зіграв величезну роль у боротьбі з ними.

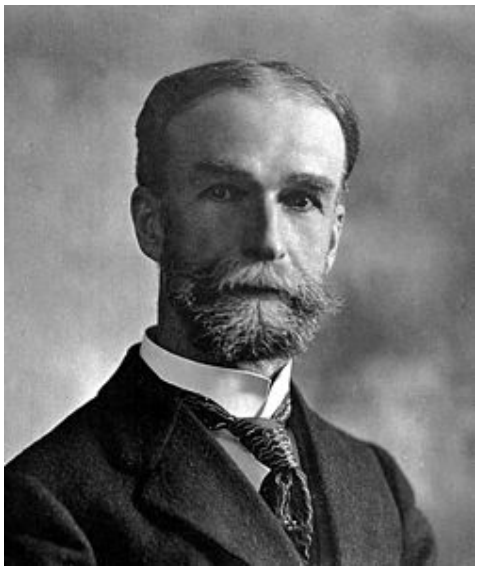
Публічна перевірка ефективності вакцинації проти сибірської виразки, проведена 31 травня 1881 року на фермі в Пуйі-ле-Фор, блискуче підтвердила цінність методу, запропонованого Пастером. Пастер у присутності багатьох людей ввів 24 вівцям, 1 козі та 6 коровам збудник сибірської виразки, смертельного для цих тварин захворювання. За кілька днів до експерименту половині піддослідних тварин Пастер попередньо ввів приготовлену з ослаблених збудників сибірської виразки вакцину. На другий день всі невакциновані тварини загинули, а вакциновані залишилися живі і не захворіли цією хворобою. Цей експеримент, який здійснювався на очах у численних

свідків, був тріумфом вченого. З тих пір щеплення, запропоновані Пастером, рятують тисячі сільськогосподарських тварин від сибірської виразки.

Все далі і далі проникаючи в невивчений світ хвороботворних мікробів, Пастер поставив перед собою важке завдання – знайти спосіб боротьби зі сказом. Збудник цієї небезпечної хвороби в той час був невідомий. Тепер відомо, що це – вірус. Пастер розробив спосіб щеплень проти сказу, використовуючи для цього висушений у скляній посудині над їдким натром мозок заражених сказом кроликів. Багато дослідів на тваринах дали позитивні результати, але випробувати вакцину на людях вчений не наважувався, оскільки не знав, як це вплине на людину. 6 липня 1885 року до Пастера привели хлопчика Жозефа Мейстера, покусаного два дні тому скаженою собакою. Після болісних коливань вчений вирішив застосувати для порятунку постраждалого свій метод вакцинації. В результаті хлопчик, не дивлячись на тяжкість покусів, залишився здоровим. Кілька місяців по тому вакцина проти сказу була введена молодому пастухові, також сильно покусаному скаженим собакою. Незважаючи на те, що вакцинацію провели аж через шість днів після покусів, і в цьому випадку захворювання не настало.

Незабаром після опублікування перших повідомлень Пастера про запобіжні щеплення проти сказу до нього почали стікатися з усіх країн люди, постраждалі від укусів скажених тварин. Вже до 1 березня 1886 року в Парижі було з успіхом вакциновано понад 350 людей. У різних країнах почали з'являтися пастерівські станції, що роблять щеплення проти сказу. На теренах сучасної України перша така станція була організована в 1886 році в місті Одеса. Її ініціаторами стали видатні українські вчені І.І. Мечников та М.Ф. Гамалія, які певний час стажувалися у лабораторії Луї Пастера у Парижі

28 вересня 1895 році Луї Пастер помер. Його прах спочиває в гробниці, що знаходиться в Пастерівському інституті.



Теобальд Сміт

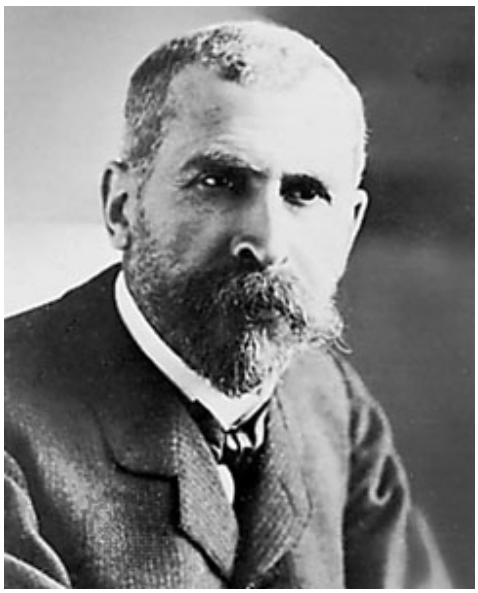
Разом з тим, Пастер мав хибну думку стосовно механізму дії вакцини. Він вважав, що при імунізації ослаблені мікроби, які не здатні викликати захворювання, «виїдають» специфічні харчові речовини в організмі (за аналогією з культивуванням мікробів *in vitro*) і при повторному зараженні однойменним мікробам вже нічим «живитися».

Однак, ще до смерті Луї Пастера американський ветеринар-мікробіолог ***Теобальд Сміт*** спростував дане твердження та показав, що імунітет можна індукувати введенням не живих, а убитих мікроорганізмів, які не «споживають» поживних речовин. У 1886 році він продемонстрував, що вбиті температурою збудники холери курей також ефективні в захисті від цього інфекційного



Александр Йєрсен

захворювання, що свідчить про те, що мікроорганізми не повинні бути життєздатними, щоб викликати захист. Значний внесок у розвиток тогочасної імунології зробив французький бактеріолог ***П'єр Поль Еміль Ру***, який був асистентом Луї Пастера при хімічній лабораторії Вищої нормальної школи. Дослідження Еміля Ру в першу чергу стосувалися сибірської виразки, сказу, правця та, особливо, дифтерії. Зокрема ним спільно, зі швейцарським бактеріологом ***Александром Йєрсеном*** (відкрив збудник чуми, який був названий на його честь – Yersinia enterocolitica і Yersinia pseudotuberculosis), було вияснено етіологію дифтерії та доведено, що всі загальні патологічні явища при даному захворюванні викликаються не власне дифтерійним мікробом, а виділеним ним токсином, оскільки при введенні цього токсину у організм тварин він здатний викликати патологічні явища сам по собі. Дослідження Еміля Ру та Александра Йєрсена в даному напрямі дали поштовх для розробки лікувальних препаратів проти дифтерії людини на основі сироватки крові імунізованих дифтерійним токсином тварин та нового лікувального методу – серотерапії. У 1891 році ці вчені вперше застосували для пасивної імунізації людей проти дифтерії та правця сироватку крові людей, які перехворіли на ці захворювання, а у 1894 році Еміль Ру для попередження виникнення хвороби у людей застосував уже сироватку коня, імунізованого дифтерійним токсином.



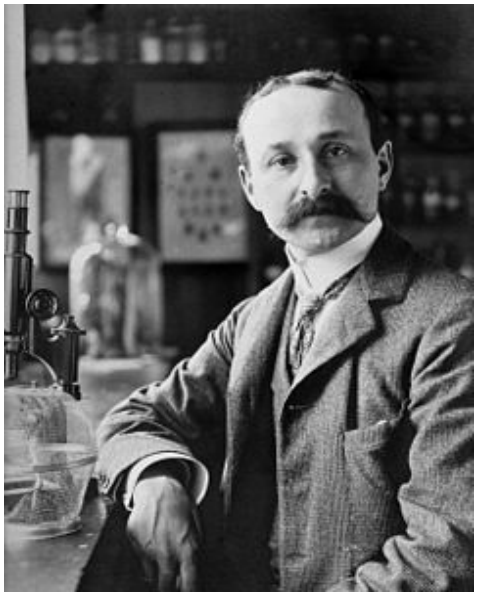
Еміль Ру

Одночасно з відкриттями Еміля Ру та Александра Йєрсена німецький лікар та бактеріолог **Еміль Берінг** спільно з японським бактеріологом **Шібасабуро Кітасато** показали, що сироватка крові від людей, що перехворіли на дифтерію або правець, або тварин, яким вводили мікробні токсини даних збудників хвороб, здатна інактивувати свій токсин. Вони назвали цей феномен «антитоксичними властивостями сироватки» і для позначення тієї субстанції в рідкій частини крові, яка з'являється після контакту тварин і людини з дифтерійною бактерією, здатну інактивувати токсин, ввели термін «антитоксин». У цих дослідженнях Е. Берінг і Ш. Кітасато імунізували тварин супернатантами з культур дифтерійної палички і правцевого мікроба. За



Еміль Берінг

роботу по сироватковій терапії, головним чином за її застосування при лікуванні дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці й дало в руки лікарям переможну зброю проти цієї хвороби і смерті, у 1901 році Берінгу була присуджена перша Нобелівська премія з фізіології та медицини. Значну допомого Берінгу у приготуванні імунної сироватки надав його колега і друг Пауль Ерліх. Завдяки своїм відкриттям в імунології Ерліх зумів удосконалити протидифтерійну сироватку Берінга, розрахувати правильне дозування антитоксину і отримати висококонцентровані і очищені сироватки, що стали надійними в клінічному застосуванні.



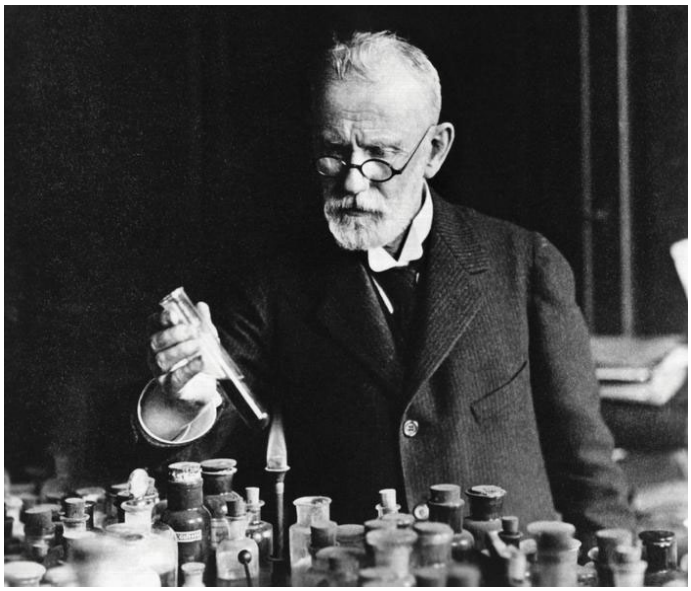
Джордж Генрі Наттолл

Термін «антитоксин» використовували також італійські дослідники **Д. Тіццоні** і **Д. Каттані**. Вони його використовували стосовно тих факторів, які з'являються в сироватці крові тварин після введення їм несмертельних доз токсину правця. Крім опису феномена нейтралізації токсичних властивостей, ці дослідники емпіричним шляхом знайшли спосіб виділити цей антитоксин з цільної сироватки крові з допомогою осадження сульфатом магнію. В першій же роботі антитоксини були віднесені до білків і, більше того, до білків-глобулінів.

Варто зазначити, що факт існування протимікробних властивостей крові ссавців описаний ще першими мікробіологами-мікроскопістами, які спостерігали стерильність препаратів з крові здорових тварин і людей. Американський і британський бактеріолог ***Джордж Генрі Наттолл*** дослідив, що сироватка тварин здатна вбивати бактерії, що було ним опубліковано в 1888 році. Він першим описав не тільки феномен антибактеріальних властивостей нормальної сироватки, але і те, що ці властивості помітно підвищуються після імунізації.

Відкриття Пауля Ерліха та Іллі Мечникова. Пауль Ерліх народився 14 березня 1854 року у німецькому місті Штрехлен (нині – Польща) в забезпеченій єврейській родині. У 1872 році Ерліх вступив до університету Бреслау (нині – польське місто Вроцлав), де виконав основну частину робіт, необхідних для отримання медичного диплома, який йому вручили в Лейпцігському університеті в 1878 році.

За ці роки Ерліх, що володів дивовижними здібностями тривимірного бачення хімічних структур, розробив нові фарби зі специфічною спорідненістю до різних клітин. Завдяки цій роботі він створив спосіб розрізнення окремих форм лейкоцитів, що зіграло важливу роль у розвитку гематології та імунології. Після отримання медичного диплома Ерліх був призначений головним лікарем клініки Фрідріха фон Фреріхса берлінської лікарні Шаріте, де продовжив гематологічні дослідження.



Пауль Ерліх

У Берліні Ерліх удосконалив методи забарвлення, поширивши їх на бактерії і тканини тварин. Коли в 1882 році Роберт Кох оголосив про відкриття бацили туберкульозу, Ерліх запропонував йому використати для ідентифікації патогена покращений метод забарвлення бактерій, який використовується і до цього дня. Три роки потому Ерліх опублікував працю «Потреба організму в кисні» («The Oxygen Need of Organisms»), в якому сформулював теорію бічних ланцюгів діяльності клітин. «Жива протоплазма повинна відповідати гігантській молекулі, яка взаємодіє зі звичайними хімічними молекулами так, як сонце з найдрібнішими метеоритами, – писав Ерліх – Ми можемо припустити, що в живій протоплазмі ядро зі спеціальною структурою відповідає за специфічні, властиві клітині функції, і до цього ядра приєднані на зразок бічних ланцюгів атоми і їхні комплекси».

Йому також, як і багатьом іншим дослідникам того часу, довелося працювати в епоху бурхливого розквіту бактеріології і відкриття нових мікробних збудників хвороб. Однак вченого цікавили не стільки мікроби, як захисні механізми проти бактерій та їх токсинів. Його ідеї про циркулюючі в крові та інших рідинах організму специфічні захисні речовини лягли в основу статті, виданої Паулем Ерліхом у 1891 році, у якій він назвав ці речовини «антитілами» (німецькою – «antikorper»), оскільки бактерій у той час називали терміном «korper» – мікроскопічні тільця. Антитіла були виділені і повно охарактеризовані з хімічної точки зору аж через понад 70 років (у 1962 році) ***Р. Портером*** і ***Дж. Едельманом***. Вчені класифікували їх як білки глобулінової фракції сироватки крові тварин.

Згодом Роберт Кох запросив Ерліха працювати у Інститут інфекційних хвороб. Працюючи під керівництвом Коха, Ерліх продовжував дослідження в галузі імунології. Він встановив, що антитіла у ссавців можуть передаватися з

материнським молоком, що створює пасивний імунітет для потомства. В Інституті інфекційних захворювань він працював також разом із Емілем фон Берінгом, який відкрив протидифтерійний та протиправцевий антитоксини. Ерліх розробив метод, при якому коням повторно вводився дифтерійний токсин, поки не створювалася необхідна концентрація антитоксину у їх крові. Він використовував свої знання в області хімії для стандартизації токсинів, антитоксинів і сироваток. Розроблена ним система міжнародних одиниць набула широкого поширення і залишається загальноприйнятою донині. У цей час Ерліх опублікував свої остаточні висновки щодо застосування теорії бічних ланцюгів в імунології. Слідуючи напрямкам, які він розвинув у праці стосовно кисневої потреби організмів, Ерліх підкреслював, що антитіла можуть вироблятися не тільки в результаті прямих хімічних взаємодій між токсинами (або іншими антигенами) і клітинами. Оскільки антитіла схожі на деякі поживні речовини, вони можуть реагувати з рецепторами, розташованими на поверхні клітин, в результаті чого клітини починають посилено виробляти такі рецептори, які взаємодіють в крові з токсинами. Отже, в ролі антитіл можуть виступати рецептори (або, за термінологією Ерліха, реактивні бічні ланцюги) клітин, з якими взаємодіють антигени.

Теорія бічних ланцюгів справила великий вплив на розвиток науки, хоча лише деякі вчені погодилися з нею повністю. Найважливіше досягнення Ерліха полягало в тому, що він представив взаємодію між клітинами, антитілами і антигенами як хімічні реакції. Подібний підхід до теорії імунітету став стимулом для численних досліджень, оскільки був робочою гіпотезою, що підлягала конкретній перевірці.

У 1908 році Ерліху була присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини «за роботу з теорії імунітету».

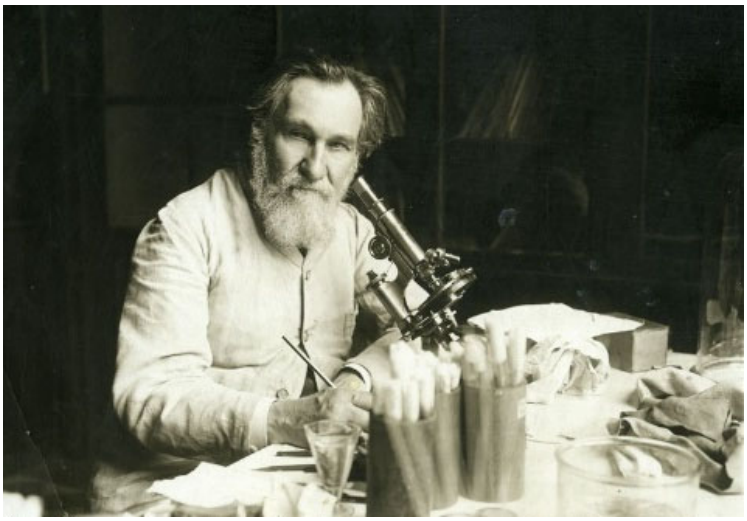
Одночасно з П. Ерліхом в 1908 році Нобелівську премію за клітинну теорію імунітету отримав український вчений ***Ілля Мечников***. Мечников як зоолог експериментально вивчав морських безхребетних фауни Чорного моря в Одесі і звернув увагу на те, що клітини гемолімфи (целомоцити) цих тварин поглинають чужорідні субстанції (тверді частинки і бактерії), які проникли у їх внутрішнє середовище. Він встановив аналогію між цим явищем і поглинанням лейкоцитами крові хребетних тварин мікробних клітин у зоні запалення. Такі процеси до І.І. Мечникова спостерігали і інші дослідники, проте саме він усвідомив, що це явище не є процесом живлення даної одиничної клітини, а є захисним процесом в інтересах цілого організму. Мечников першим почав розглядати запалення як захисне явище. Проти теорії Мечникова на початку XX ст. виступала більшість патологів, оскільки вони вважали, що лейкоцити (гній) у вогнищі запалення виконують пошкоджуючу функцію, а не захисну. Більше того, деякі дослідники вважали, що фагоцити сприяють розповсюдженню бактерій організмом та відповідальні за дисемінацію інфекції.

Але ідеї І.І. Мечникова, попри існуючу критику, були підтримані французькими колегами дослідника з інституту Пастера. За властивістю лейкоцитів та клітин гемолімфи поглинати бактерії та інші тверді частинки

вчений назвав їх «клітинами-пожирачами». Згодом для позначення цих клітин його молоді французькі колеги запропонували використовувати термін того ж значення з грецьким корінням. Мечников погодився і, як наслідок, з'явилися терміни «фагоцит» та «фагоцитоз» від (грецького φαγεῖν – поглинати і κύτος – клітина).

Теорія І.І. Мечникова стосовно фагоцитозу надзвичайно сподобалася Луї Пастеру і він запросив його працювати в свій інститут в Парижі.

Наукова суперечка між клітинною (Ілля Мечников) і гуморальною (Пауль Ерліх) теоріями імунітету тривала більше 30 років, що сприяло розвитку імунології як науки. Протягом усіх цих 30 років прихильників клітинної теорії було набагато менше, ніж прихильників гуморальної по тій простій причині, що на той час методи роботи з клітинами у багато разів були більш трудомісткішими, ніж методи реєстрації реакцій антиген-антитіло в розчинах. Але в кінцевому рахунку усі прийшли до того усвідомлення, що всяка імунна відповідь на антиген є клітинно-опосередкованою. І.І. Мечников і його учні не могли вербально парирувати «видимим неозброєним оком» аргументам «гуморалістів», але вони працювали експериментально і публікували статтю за статтею, в яких показували, що між наявністю бактерицидних субстанцій у крові та захищеністю організму від інфекційної хвороби часто немає кореляції, проте є кореляція між резистентністю до хвороби і здатністю фагоцитів вбивати бактерії (наприклад, у випадку сибірки). Учні І.І. Мечникова поставили оригінальний експеримент із поміщенням бактерій у капсулу з фільтрувального паперу, яка пропускала антитіла і комплемент, але не допускала до бактерій фагоцити: у результаті мікроби залишилися вірулентними!



Ілля Мечников

Англійські вчені **А. Райт** і **С. Дуглас** фактично возз'єднали теорії Мечникова і Ерліха у своєму дослідженні феномену, який вони назвали опсонізацією (опсонізація – від грецького «ὀψώνιον» – постачання їжею), що полягає в тому, що в присутності антитіл фагоцитоз мікробів істотно посилюється. При цьому дослідники довели, що антитіла роблять мікробів «смачними» для фагоцитів. За мотивами професійного спору прихильників Іллі Мечникова та Пауля Ерліха Бернард Шоу, друг А. Райта, написав п'єсу «The Doctor's Dilemma». Відзначаючи внесок обох вчених у розвиток імунології,

члени академії наук Швеції в 1908 році І.І. Мечникову та П. Ерліху присудили вищу вчену нагороду – Нобелівську премію.

Роберт Кох і відкриття збудника туберкульозу. 24 березня 1882 року мало кому відомий медик Роберт Кох, замішавши щось кольорове в біологічні зразки, взяті у сухотного хворого, отруїв ними кілька морських свинок і заявив, що йому вдалося виявити збудника сухоти – бактерію, яка за своєю формою нагадує паличку, і яку до нього жоден медичний геній ще не бачив.

Роберт Кох народився 11 грудня 1843 року в нижньосаксонському місті Клаусталь-Целерфельд в сім'ї гірничого інженера Германа Коха і дочки головного інспектора Ганноверського королівства Юліани Матильди Генрієтти Кох. Дідусь Генріх Бівенд обожнював внука і дозволяв йому все, навіть копатися в улюбленому гербарії, який він разом з сином, як ботанік-любитель, ретельно збирав багато років. Хлопчикові подобалися різнобарвні і різноформенні листки і прекрасні квіти, які зберегли у своїй засушеності красу і загадковість. За прикладом дідуся і дядька, він теж став збирати свій гербарій, ставши ботаніком-аматором ще в дошкільному віці.

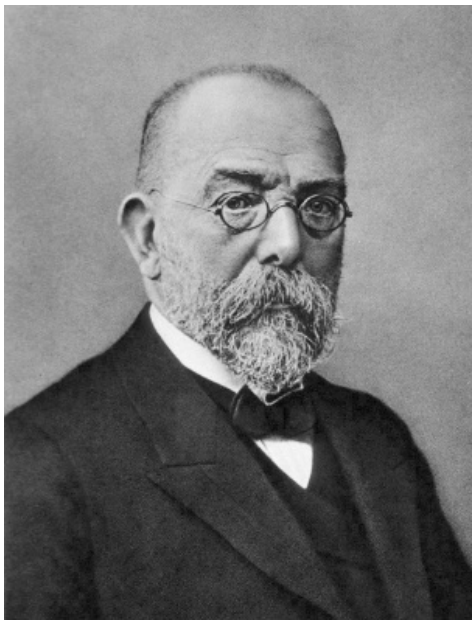
У початкову школу його визначили ще в неповні п'ять років. При цьому він уже вмів, нехай по складах, але досить непогано читати і навіть писати. Через три роки хлопчик перейшов у місцеву гімназію, де вчителі швидко визнали Роберта найкращим учнем у класі. Він і справді вчився із задоволенням і, закінчивши із блискучими результатами гімназію, в 1862 році легко вступив до знаменитого своїми багатими науковими традиціями Геттінгенського університету. Почав з вивчення фізики та ботаніки, але поступово майже повністю переключився на медицину. Звичайно, чималу роль у цьому зіграли блискучі викладачі, що прославили німецьку медичну школу: анатом Якоб Генле, фізіолог Георг Мейсснер, клініцист Карл Гессе. На своїх лекціях вони розповідали про неймовірні речі: про те, що існують живі організми настільки малі, що їх не можна бачити неозброєним оком, що саме ці організми, звані bakteria (по-грецьки – «паличка»), служать причиною безлічі захворювань і що боротися з ними, незважаючи на мікроскопічні розміри, а може – і через це, надзвичайно складно. Юнак годинами просиджував над університетським мікроскопом, вирощував у чашечках Петрі культури мікроорганізмів і з завмиранням серця стежив, як у живильному розчині процвітає чуже життя.

Після закінення навчання за 4 роки він змінив п'ять міст, в кожному з яких намагався організувати приватну практику. Але скрізь вже міцно сиділи свої, старі лікарі, і міняти старого на молодого городяни не бажали.

Нарешті йому вдалося влаштуватися асистентом в лікарні для божевільних в містечку Раквіц, але пропрацював він там недовго. Коли в 1870 році вибухнула франко-пруська війна, Роберт Кох, незважаючи на сильну короткозорість, що звільняла його від військової повинності, записався добровольцем в польовий госпіталь. Після демобілізації в 1871 році він отримав місце повітового санітарного лікаря в місті Вольштейн. На 28-річчя дружина подарувала йому справжній і дуже хороший мікроскоп. Це був необачний крок з її боку: отримавши у своє повне розпорядження потужний оптичний прилад, Роберт

практично закинув практику і майже весь свій час віддав спостереженнями. Він купив дорогий фотографічний апарат, прилаштував його до мікроскопа і почав не просто спостерігати за життям мікробів, але, подібно бульварному репортерові, фіксувати її на плівку. Для того щоб бліді бактерії виділялися на тлі настільки ж блідого навколишнього світу він навчився підфарбовувати їх різними барвниками, роблячи мікроорганізми більш яскравими і помітними.

Дізнавшись, що його науковий кумир, винахідник щеплень і один з піонерів імунології Луї Пастер намагається виявити збудника сибірської виразки, Роберт вирішив спробувати щастя в цьому ж секторі. Отримавши зразки тканин хворих тварин, він досить швидко виділив серед безлічі присутніх там мікроорганізмів найбільш специфічні і повністю простежив їх життєвий цикл. Вийшов справжній фоторепортаж, з якого було цілком зрозуміло, яка саме з бактерій викликає захворювання. За підсумками своїх розслідувань Кох в 1876 і 1877 роках опублікував дві статті, в яких, крім розповіді безпосередньо про збудника сибірки, повідав ще й про свої методи: мікрофотографування і фарбування. Про праці ученого стало відомо фахівцям знаменитої лабораторії Конгейма, які, у свою чергу, розповіли всьому світові про перспективного дослідника. У 1881 році Роберт Кох опублікував ще одну свою важливу роботу «Методи вивчення патогенних організмів», в якій розповідав, як саме слід вирощувати культури бактерій.



Роберт Кох

Тим часом, зовсім того не бажаючи, своїм успіхом у пошуках бактерії сибірської виразки Кох звернув на себе гнів того самого Пастера, прикладом якого слідував. Класик світової мікробіології не міг пробачити молодому вискочці того, що він посмів критикувати його методи як недостатньо ефективні. У відповідних публікаціях він обрушився на опонента з уїдливою критикою, яка загрожувала поховати Роберта як вченого, якщо йому не вдасться довести свою правоту на якому-небудь гучному прикладі.

Роберт Кох не став здаватися. Він підхопив кинуту йому рукавичку.

З сухотою чи туберкульозом людство було знайоме вже не одну тисячу років. Ще в Вавилонському Кодексі Хаммурапі (приблизно 1750-і роки до нашої ери) було записано право чоловіка на розлучення з дружиною, якщо у неї виявляться ознаки легеневого захворювання. За часів Коха це була одна з найпоширеніших хвороб, що не піддавалася лікуванню. На той час від неї в Європі помирала кожна сьома людина. Багато лікарів взагалі вважали сухоту хворобою вродженою, боротися з якою марно. Все, що могли порадити лікарі, так це відправитися на курорт, де недуга протікала не так гостро. Ось цю хворобу Роберт Кох і визначив як чергову свою мету.

Справі допомогло те, що поряд з його лабораторією розташовувалася клініка, практично забита туберкульозними хворими. Роберт Кох взяв за правило щодня заходити в неї і брати невелику кількість мокротиння або крові тяжкохворих на сухоту. Кох намагався знайти барвник, за допомогою якого вдалося б виявити патогена. Нарешті, розтерши 271-й за рахунком препарат і пофарбувавши його спочатку в метиловій синьці, а потім – в червоно-коричневому везувіні, він виявив в отриманій масі забарвлені в яскраво синій колір палички. Виділені і посаджені на поживне середовище з крові тварин вони стали розмножуватися. Кох простежив за бактеріями і зрозумів, що зіткнувся з абсолютно оригінальними організмами. На відміну від більшості мікробів, що ділилися кожні кілька хвилин, життєвий цикл цих «паличок» тривав від 14 до 18 годин. Росли вони повільно, зате були надзвичайно витривалими і виживали навіть після п'ятихвилинного кип'ятіння. Для того, щоб виростити з них культуру, чекати доводилося від місяця до півтора. Але вчений не квапився. Він методично досліджував бактерію, і тільки отримавши достатню кількість чистого зразка, ввів його піддослідним морським свинкам, у яких вже незабаром проявилися симптоми туберкульозу. Тільки після цього вчений зважився розповісти світові про своє відкриття.

У публікації від 24 березня 1882 року він описав основні принципи пошуку хвороботворних бактерій, які повинні приводити до успіху. Принципи, якими мікробіологи користуються дотепер, отримали назву «постулати Коха» або «тріада Коха»:

1. Необхідно упевнитися, що даний мікроб присутній при даному захворюванні.

2. Необхідно отримати чисту культуру мікроба.

3. Необхідно експериментально викликати за допомогою цієї чистої культури те ж захворювання.

Стаття справила в науковому світі ефект вибуху бомби. Тепер, після того, як багато дослідників в різних країнах перевірили і підтвердили правильність висновків німецького дослідника, вже ніхто не міг сперечатися з його методами і висновками.

Сам же Кох змушений був на деякий час відволіктися від туберкульозу і кинути сили на новий недуг. Німецький уряд відправив його в складі наукової експедиції в Єгипет, а потім – в Індію для пошуку причин холери. І тут методи вченого не підвели: вже незабаром Роберт заявив, що йому вдалося знайти винний мікроорганізм, що отримав назву «холерний вібріон».

У 1885 році вчений отримав місце професора Берлінського університету і став директором щойно створеного Інституту інфекційних хвороб. На новому терені він відновив дослідження щодо туберкульозу. Тепер, коли збудник був ідентифікований, можна було приступити до його знищення. У 1890 році Кох оголосив, що знайшов ліки. Це був продукт життєдіяльності відкритих Кохом «паличок». Роберт назвав засіб «туберкуліном». Першою людиною, якій Кох зробив ін'єкцію «туберкуліну», був він сам, другим – його найближча помічниця та за сумісництвом друга дружина – 17-літня Хедвіга Фрайберг. Однак заява

виявилася дещо поспішною. В результаті клінічних випробувань з'ясувалося, що лікувальний ефект «туберкуліну» близький до нуля, а його введення часто оберталося серйозним отруєнням організму. Зате абсолютно несподівано виявилося, що з його допомогою страшне захворювання можна виявляти вже на самій ранній стадії. Перша поразка Коха обернулася першою великою перемогою над туберкульозом, адже за допомогою нового методу, який сьогодні називається «реакцією Манту» (за іменем французького медика Шарля Манту, який вдосконалив у 1910 році цей метод діагностики), можна було вчасно виявляти заражених людей і тварин і зупиняти поширення інфекції.

У 1905 році Роберту Коху за «дослідження і відкриття, що стосуються лікування туберкульозу», була вручена Нобелівська премія з фізіології та медицини.

Імунологія на початку XX століття. Оскільки імунологія довгий час розвивалася в рамках мікробіології, сфера її досліджень стосувалася лише вивчення несприйнятливості організму до інфекцій. У цьому напрямку були досягнуті великі успіхи у виявленні причин цілого ряду інфекційних захворювань тварин та людини. Практичним досягненням була розробка діагностичних методів профілактики та лікування інфекційних хвороб шляхом створення різних сироваток і вакцин. Численні дослідження щодо з'ясування механізмів, що забезпечують стійкість організму до збудників, завершилися створенням двох теорій, що стосуються імунітету. Перша теорія – фагоцитарна (сформульована у 1887 році І.І. Мечниковим), друга – гуморальна (була висунута П. Ерліхом у 1901 році).

У XX столітті виникла інша гілка науки – неінфекційна імунологія. У даний період було виявлено в дослідженнях на тваринах, що в організмі виробляються антитіла не лише на введені мікроорганізми, а й на чужорідні агенти неінфекційного походження. Розвиток і становлення неінфекційної імунології відбувалися завдяки вченню про антитіла та відкриття антигенів еритроцитів людини.

До початку XX століття медики не знали та не здогадувалися, що кров людей, яка тече в кровоносному руслі, різна. Переворот в цій галузі знань зробив у 1901 році австрійський вчений ***Карл Ландштейнер***, майбутній професор і лауреат Нобелівської премії. Він народився 14 червня 1868 року в Австрії у родині правознавця і віденського журналіста Леопольда Ландштайнера і музикантки Фанні Хесс Ландштейнер.

У 1885 році Карл вступив на медичний факультет Віденського університету. Будучи студентом, він виявив великий інтерес до фізіології, органічної хімії і біохімії. З 1891 року, після закінчення університету, він працював і підвищував свою кваліфікацію в лікувальних установах спочатку Вюрцбурга, де одночасно вивчав хімію у майбутнього Нобелівського лауреата Еміля Фішера, а потім Мюнхена і Цюріха.

У 1896 році Карл Ландштейнер повернувся до Відня, де спочатку був лікарем хірургічної клініки, але чисто медична робота не приносила йому задоволення – він прагнув до розширення і поглиблення своїх наукових знань і

експериментальних досліджень. Деякий час Карл Ландштейнер працював на кафедрі гігієни Віденського університету, а з 1898 року став співробітником кафедри патологічної анатомії. Там у Ландштейнера, крім чисто прозекторській роботи (ним було зроблено більше 3600 розтинів), була можливість займатися науковою діяльністю.



Карл Ландштейнер

Наукові інтереси привели його до нової тоді науки – імунології, точніше, до одного з її розділів – імунохімії. У той час, як майже всі сучасні йому імунологи вивчали механізми захисту організму від інфекцій, Ландштейнера зацікавили властивості людської крові.

Його роботи стали початком медичного типування крові з метою переливання. У себе, своїх співробітників і відвідувачів кафедри він брав проби крові, з яких отримував зразки сироватки та еритроцитів, які змішував в різних комбінаціях. Виявилося, що в одних випадках еритроцити залишалися незмінними, в інших – склеювалися один з одним (відбувалася так звана реакція аглютинації). На підставі своїх спостережень Ландштейнер розділив зразки крові на три групи: А, В і О (пізніше чеський учений ***Ян Янський*** додав до них четверту – АВ, і позначив їх римськими цифрами I, II, III, IV).

Незабаром виявили, що і в сироватці крові тварин існують спонтанні ізо-антитіла, здатні аглютинувати еритроцити деяких інших особин того ж виду тварин. Цей феномен також був досліджений К. Ландштейнером.

Результати своїх досліджень Ландштейнер опублікував у 1900 і 1901 роках. Суть його відкриття полягала в тому, що аглютинація еритроцитів однієї групи крові відбувається тільки з сироватками крові інших груп. При збігу груп крові сироватки та еритроцитів це явище виключено. Імунологічно Ландштейнер пояснив цю закономірність наявністю в сироватці крові тільки таких антитіл, що не аглютинують еритроцити аналогічної групи.

Відкриття Ландштейнера має колосальне значення для медичної практики. Воно дозволило широко застосовувати переливання алогенної крові без ризику загибелі хворих внаслідок аглютинації еритроцитів.

Роботи Ландштейнера з вивчення груп крові отримали застосування також в області діагностики. У 1899 році бельгійський імунолог і бактеріолог ***Ж. Борде*** показав, що антитіла до еритроцитів здатні в пробірці викликати аглютинацію або лізис еритроцитів (гемоліз), якщо в системі присутній комплемент. І те й інше (аглютинація і гемоліз) дозволяють легко візуалізувати реакцію антигену з

антитілом неозброєним оком. З цієї причини еритроцити стали широко використовувати як видимий «антиген» в лабораторних роботах.

З'ясувалося, що групи крові передаються у спадок. Це дозволило до кінця минулого століття застосовувати серологічний метод для встановлення спорідненості, наприклад, батьківства (в даний час з цією метою використовується більш точний спосіб, заснований на аналізі ДНК). Вивчаючи механізм аглютинації еритроцитів, Ландштейнер спільно з ***Д. Донатом*** розробив спосіб діагностики холодової гемоглобінурії або хвороби холодової аглютинації (метод Доната-Ландштейнера).

У 1930 році Карл Ландштейнер був удостоєний Нобелівської премії з фізіології і медицини за «відкриття груп крові людини» та інші досягнення в галузі імуннохімії. У 1940 році він відкрив у крові людини так званий резус-фактор. Резус-фактор відноситься до білків і міститься в еритроцитах людини і мавпи макаки резуса (звідси й назва) і відноситься до вроджених властивостей крові. Він передається у спадок і не змінюється протягом усього життя. Виявилося, що 85 % населення резус-позитивні, а 15 % – резус-негативні. Розбіжність резус-фактора при вагітності зумовлює народження нежиттєздатних дітей, що вимагає прийняття спеціальних профілактичних і лікувальних заходів.

Клонально-селекційна теорія імунітету Бернета. Друга половина XX століття відома самим активним розвитком імунології. Саме у цей період була створена селекційно-клональна теорія імунітету, відкриті закономірності роботи ланок лімфоїдної системи, як цілісно-єдиної системи імунітету.

Першу «селекційну» теорію утворення антитіл запропонував в 1900 році Пауль Ерліх. Відповідно до його теорії, існують клітини (В-лімфоцити), на поверхневій мембрані яких розташовано багато різних молекул антитіл. Ці клітини здатні синтезувати будь-яке з них. Після того, як відбувається зв'язування чужорідного антигену з якимось одним антитілом, клітина починає продукувати антитіла тільки цієї специфічності. Оскільки цей «селективний» процес відбувається одночасно у великому числі клітин, утворюється багато антитіл, специфічних до даного антигену. Зараз відомо, що ідея Ерліха невірна. Сучасні селекційні теорії, засновані на уявленнях про те, що одна клітина може продукувати лише антитіла одного типу (а не багатьох), почали з'являтися тільки в 1950-х роках XX століття. Першою серед них була теорія, запропонована ***Нільсом Ерне*** в 1955 році. Незважаючи на хибні уявлення про антитіла, як основних одиниць відбору, його внесок у вирішення проблеми був плідний. Його теорія перемістила інтереси імунологів з інструктивних теорій, за якими антитіла приймають будь-яку форму в



Нільс Ерне

залежності від форми антигену, на селекційні. У 1957 році ***Макфарлейн Бернет*** припустив, що основною одиницею відбору антигеном є клітина, і що одна клітина відповідає за утворення антитіл тільки одного типу. Саме Бернет винайшов термін «клональна селекція». В основі цієї теорії лежить уявлення про те, що «одна клітина виробляє тільки одне антитіло» (точніше, антитіла однієї специфічності). Існує багато різних клітин (лімфоцитів), що утворюють і несуть на своїй поверхні різні антитіла. Клітина «відбирається» антигеном, форма якого відповідає антитілам, виробленим даною клітиною. Саме вона починає проліферувати і давати клон ідентичних клітин, причому всі клітини клону продукують антитіла лише однієї специфічності. Відповідно до цієї теорії, повинен існувати механізм, який забезпечує прояв на поверхні клітини антитіл тільки однієї специфічності і виключає всі інші антитіла. Зараз відомо, що «рішення», яке антитіло буде синтезуватися в В-лімфоциті, приймається на ранніх стадіях розвитку лімфоцита. Бернет не тільки знайшов експериментальні свідчення на користь цієї теорії, але і сформулював її наслідки для проблеми розрізнення «свого» і «чужого». Дотепер основні уявлення цієї теорії пояснюють, як імунна система пристосовується до різноманітних і постійно мінливих антигенів зовнішнього середовища. Основні положення клонально-селекційної теорії підтверджені експериментально.



Макфарлейн Бернет

Привабливість цієї теорії полягає і в тому, що вона давала розумні пояснення механізму аутотолерантності. Якщо рецептор на поверхні незрілого лімфоцита зв'язується з власним антигеном, клітина отримує «негативний» сигнал і знищується (на відміну від цього, зрілі лімфоцити повинні ділитися, продукувати і секретувати антитіла, якщо їх рецептор зв'язаний з антигеном). Оскільки власні антигени – це перші молекули, які зустрічаються незрілим лімфоцитам, цей процес повинен відбуватися в місцях розвитку лімфоцитів. Бернет назвав його знищенням «заборонених» клонів. Це дуже елегантне теоретичне пояснення проблеми аутотолерантності. Тільки лімфоцити, що пройшли цей селекційний фільтр (знищення заборонених клонів), досягають зрілості і набувають здатності зв'язуватися з чужорідними антигенами. З тих пір, як в 1957 році була сформульована клонально-селекційна теорія, проведено безліч імунологічних досліджень, виявлені різні класи лімфоцитів (В- і Т-клітини) і роль кожного з них в імунній відповіді, проте основні положення цієї теорії досі справедливі.

В основі клональної селекції лежить простий дарвінівський відбір. Передбачається, що до зустрічі з антигеном у організмі тварин вже існує безліч різноманітних клітин, несучих рецептори. Свої і чужі антигени грають тільки селективну роль (відповідно, негативну чи позитивну) у формуванні репертуару лімфоцитів в крові та лімфатичній системі. Передбачається, що є єдина подія, від якого залежить відбір – це реакція зв'язування поверхневого антитіла В-клітин (або рецепторів Т-клітин) з антигеном певної форми. Популяції клітин, що утворилися в результаті «клонального росту», продукують специфічні антитіла і Т-клітини, необхідні для боротьби з інфекцією. Клональний ріст може збільшувати число клітин в тисячі разів. Це пояснює, чому концентрація антитіл у крові зростає в експоненційній залежності від часу після зараження або штучного введення чужорідного антигену. Збільшення концентрації антитіл відображає експонентний ріст популяції клітин, які їх продукують, чисельність яких подвоюється при кожному діленні. Після п'ятнадцяти поділів може з'явитися близько 30000 клітин, які виникли з однієї вихідної клітини. Таке збільшення чисельності клітин, секретуючих антитіла, дає можливість швидко досягти ефективної концентрації антитіл, достатньої для боротьби інфекцією. Як правило, це займає від трьох до п'яти днів.

Клонально-селекційна теорія пояснює і імунологічну пам'ять. Вона є наслідком (принаймні, частково) проліферації стимульованих антигеном клітин (клональна експансія). Якщо антигенспецифічні клітини клонувались, деякі з їхніх нащадків стають довгоживучими. Ці клітини «пам'яті» можуть залишатися в кровоносній системі і в лімфоїдних тканинах, чекаючи наступної зустрічі з тим же самим антигеном через багато років.

Ця теорія дає також пояснення феномена дозрівання афінності (спорідненості антитіла до антигену). Утворені на пізніх стадіях імунної відповіді антитіла мають вищу афінність, ніж ті, що утворилися раніше. У міру того, як концентрація антигену в лімфоїдній тканині падає, конкуренція за зв'язування з рідкісним антигеном призводить до того, що для клонування «відбираються» успішніші В-клітини. В-лімфоцити з поверхневим рецептором найвищої афінності (антиген зв'язується більш міцно) будуть перемагати в змаганні, і синтезований ними тип антитіл стане, в кінцевому рахунку, переважаючим.

Якщо вивчити кожне антитіло в зразку крові, то можна виявити тисячі різних молекул антитіл, причому кожне здатне розпізнати специфічний антиген зовнішнього середовища. Якщо визначити амінокислотну послідовність кожного з цих антитіл, виявиться, що одне антитіло відрізняється від іншого послідовністю амінокислот у варіабельній ділянці, яка утворює антигензв'язуючий центр. Цей факт був встановлений в 1960-х роках та дав вирішальні докази істинності клонально-селекційної теорії.

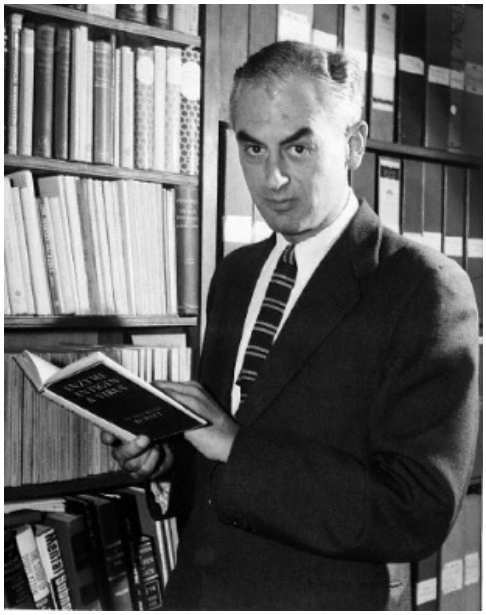
Клонально-селекційна теорія поставила питання про те, чи піддаються Ig-гени змінам в окремих В-лімфоцитах після стимуляції антигеном. У загальній формі це питання обговорював ще Бернет в 1957 році, однак він вважав, що різні Ig-гени, що кодують антитіла різної специфічності, існують вже до того, як

чужорідні антигени потрапляють в систему. Таким чином, Бернет припускав, що гени антитіл експресуються в популяції клітин, останні потім можуть відбиратися антигеном і клонально проліферувати. Проте в кінці 1960-х–початку 1970-х років ***Мелвін Кон***, а потім ***Елістер Каннінгем*** привели аргументи на користь того, що імунна система має здатність генерувати соматичні мутації генів антитіл у відповідь на потрапляння чужорідних антигенів. На їхню думку, є вигідно, щоб з ДНК зародкової лінії успадковувалось тільки невелике число необхідних Ig-генів, а нові могли б виникати протягом життя тварини у вигляді соматичних мутацій, викликаних антигеном. У той час, коли теорія соматичного мутування була висловлена вперше, вона була оцінена по достоїнству тільки невеликим числом імунологів. Більшість продовжувала дотримуватися думки, що всі антитіла закодовані в генах статевих клітин, тобто вони існують до народження тварини. Це передбачало, що мінливість є результатом випадкових (рідкісних) мутацій в генах клітин зародкової лінії, які передаються нащадкам. Без перебільшення можна сказати, що суперечки між прихильниками ідеї «соматичних мутацій» і «мутацій в статевих клітинах» були в центрі уваги більшості найбільш важливих робіт.

Пітер Брайан Медавар та відкриття ним явища імунологіної толерантності. Англійський біолог ***Пітер Брайан Медавар*** народився в Ріо-де-Жанейро (Бразилія) у Ніколаса Медавар, міжнародного комерсанта, і Едіт Мьюріел (Даулінг) Медавар, уродженки Лівану, що отримала британське громадянство. Коли хлопчикові було чотири роки, сім'я переїхала до Англії, де Пітер залишився на все життя. Здобувши середню освіту в Марлборо-коледжі, він в 1932 році поступив у Модлін-коледж Оксфордського університету.

На молодших курсах Пітер вивчав зоологію і виконав кілька оригінальних досліджень стосовно росту тканин. Ставши в 1935 році бакалавром, він отримав дві стипендії від коледжу для продовження досліджень на університетській кафедрі патології під керівництвом Хоуарда У. Флорі. Пітер Медавар поєднував навчальне навантаження з роботою над проблемами культури тканин, математичними теоріями росту і морфогенезу у тварин, і регенерацією нервів. У 1938 році, витримавши спеціальні іспити, став співробітником Модлін-коледжу, в якому працював до 1944 року. Потім перейшов до Коледжу св. Джона, де обіймав посаду старшого наукового співробітника.

Незабаром після початку Другої світової війни Медавар зайнявся розробкою проблем, пов'язаних з пересадкою тканин, в опіковому відділенні Королівського лазарету в Глазго (Шотландія). Переливання крові та антибіотики допомагали рятувати життя тяжкопораненим з сильними опіками, але способу уникнути спотворюючих зовнішність рубців знайдено не було. «Найпростішим було б пересадити на обпечену ділянку клапоть шкіри від добровільних донорів», – говорив пізніше Медавар, але ця ідея була абсолютно безнадійною, тому що шкіра, пересаджена від однієї людини іншій, просто не приживалася через відторгнення трансплантата.



Пітер Брайан Медавар

Тоді Медавар розробив методи, що дозволяли використовувати власну неушкоджену шкіру хворого для лікування пікових ран. З живих клітин шкіри приготовлялось своєрідне «пюре», яке відразу накладали на рану або заморожували, розрізали на найтонші шари і тільки потім поміщали на обпалені ділянки.

Продовжуючи дослідження в галузі трансплантації, Медавар і його колеги не тільки ставили експерименти на мишах і кроликах, але й працювали з людьми. Вони прийшли до висновку, що організм відторгає чужорідну тканину через індивідуальні відмінності в імунологічних характеристиках. Відторгнення тканин дійсно було імунологічним процесом, але не було пов'язано з утворенням антитіл, як у випадках, коли організм мобілізує всі сили для боротьби з інфекцією. Діючими факторами при відторгненні тканин, як виявилося, були лімфоцити – різновид білих кров'яних клітин (лейкоцитів).

Дослідження Медавара з імунології показали, що у всіх ссавців клітини, що мають ядро, містять білки, які можуть діяти як антигени (речовини, що викликають імунологічні реакції). Переливання крові, яке по суті є варіантом трансплантації, можливі завдяки тому, що червоні кров'яні тільця (еритроцити) не мають ядер і, отже, не містять антигенних білків. Структура і функції цих білків, названих антигенами гістосумісності, були вивчені ***Барухом Бенасераффом***, ***Жаном Доссе*** і ***Джорджем Д. Снеллом***. Саме відмінність у гістосумісності антигенів в кінцевому підсумку призводить до відторгнення трансплантата. Єдиний виняток становлять однояйцеві близнюки, які мають ідентичні антигени гістосумісності і тому при пересадці органів один від одного не страждають від несприятливих імунологічних реакцій.

Разом з тим, перші досліди, які лягли в основу відкриття головного комплексу гістосумісності, були виконані на самому початку XX століття. Любителі-селекціонери, використовуючи близькоспоріднені схрещування, підтримували в ряду поколінь мутантних мишей з порушенням вестибулярного апарату, так званих японських танцюючих мишей. Вони представляли собою, ймовірно, першу інбредну лінію тварин. Спонтанна пухлина, що виникла у однієї з тварин цієї лінії, успішно приживалася у всіх особин даної лінії, але відторгалася при її трансплантації білим лабораторним мишам. Після встановлення спадкової основи несумісності почалася цілеспрямована робота по виведенню інбредних ліній тварин для цілей експериментальної онкології. До 20–30-х років XX століття було виведено кілька інбредних ліній мишей, що створювало умови для генетичного аналізу причин несумісності. Біля витоків

відкриття нової генетичної системи – головного комплексу гістосумісності – стояв англійський дослідник ***Пітер Альфред Горер***.



Пітер Альфред Горер

Працюючи з кролячою антисироваткою до еритроцитів миші, він виявив на них антиген і умовно позначив його римською цифрою II. Наявність даного антигену на еритроцитах миші-реципієнта і перещеплюваної пухлини забезпечувало приживлення і розвиток пухлинного трансплантата. При відмінностях по антигену II пухлина відторгалася. Так був виявлений перший антиген гістосумісності. Це відкриття послужило поштовхом до вивчення генетичних механізмів тканинної несумісності. Для повноцінного вирішення питання необхідно було мати значну кількість генетично охарактеризованих ліній тварин. Найбільш зручними в цьому відношенні виявилися миші.

У сфері особливих інтересів імунологів молекули головного комплексу гістосумісності опинилися також у зв'язку зі здатністю зв'язуватися з антигенними пептидами білків внутрішньоклітинних патогенних мікроорганізмів і транспортувати їх на мембрану клітини. Цей механізм, що отримав назву «презентації», дає імунній системі можливість «заглянути» всередину клітини і «побачити» в ній чужорідний або власний мутантний протеїн. Т-лімфоцити, індуковані у відповіді на вірус, специфічно розпізнають антигени вірусу в комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності господаря, але не зі сторонніми.

У 1947 році, після багатьох років роботи в оксфордському Модлін-коледжі, Медавар стає професором зоології Бірмінгемського університету. Його дослідження стосовно імунологічних основ відторгнення трансплантатів були настільки успішними, що він і аспірант ***Руперт Біллінгем*** «з благословення д-ра Х.П. Дональда спробували розробити надійний метод діагностики монозиготності однояйцевих і дизиготності різнояйцевих близнюків». Шляхом пересадки шкіри у телят-двійнят вони мали намір визначити моно- або дизиготну тварину. Відторгнення свідчило про те, що телята були різнояйцеві, в іншому випадку – однояйцеві.

На свій подив, Медавар і Біллінгем виявили, що у телят-двійнят спостерігалося приживлення всіх шкірних трансплантатів, навіть якщо тварини були різної статі і, отже, вони не могли бути однояйцевими. Пояснення цим фактам дав у 1949 році Макфарлейн Бернет на підставі роботи ***Рея Д. Оуена*** з Каліфорнійського технологічного інституту, в якому Оуен чотирма роками раніше показав, що в ембріонів телят-двійнят кровоносні системи поєднуються, забезпечуючи тривалий обмін клітинами крові ще до народження. Кожна така

новонароджена тварина зазвичай має частину еритроцитів близнюка, змішаних зі своїми власними; протягом усього свого життя близнюки можуть зберігати стабільну частку належних один одному еритроцитів. На думку Бернета, робота Оуена доводила, що здатність відрізняти «своє» від «чужого» не успадковується, а набувається протягом життя. Іншими словами, імунна система не може автоматично «знати», чи є дані тканини для організму своїми або чужорідними; в ранньому віці вона зараховує будь-який антиген до «своїх», і тільки з роками імунна система знаходить здатність реагувати на «чужі» антигени. Бернет передбачив, що імунологічну толерантність можна виявити в лабораторних умовах, якщо піддавати тварин впливу чужорідних тканин на ранніх стадіях розвитку.

Бернет не зумів експериментально підтвердити своє передбачення, але Медавар з колегами мали достатньо досвіду стосовно трансплантацій шкіри, щоб піддати його теорію експериментальній перевірці. У 1951 році Медавар перейшов в Університетський коледж (Лондон), де до них з Біллінгемом приєднався аспірант ***Леслі Брент***. Через два роки троє вчених опублікували статтю, в якій повідомили про хід дослідів по введенню ембріонам і новонародженим мишенятам тканин неспоріднених їм дорослих мишей. Коли миші-реципієнти виростали, їм проводили пересадку шкіри від первісного донора; операція проходила так само успішно, якщо б трансплантати були взяті від однояйцевого близнюка.

Медавар і Бернет були удостоєні Нобелівської премії з фізіології і медицини у 1960 році «за відкриття набутої імунологічної толерантності», хоча, на думку Нобелівського комітету, «застосування його в практичній медицині – це завдання майбутнього». Свен Гард з Каролінського інституту в вітальній промові з нагоди нагородження так оцінив значення робіт Медавара: «Він відкрив нову главу в історії експериментальної біології, неспростовно довівши можливість прямого вивчення імунологічно активних тканин, що, в свою чергу, створило умови для подальшого проникнення в загадку природи імунітету і таких порушень імунного процесу, які призводять до розвитку серйозних захворювань». У Нобелівській лекції Медавар зупинився на понятті «імунологічної толерантності», яку він визначив яак «стан індиферентності, або нереагування на речовину, яка зазвичай викликає імунологічну реакцію».

Лауреати Нобелівської премії за відкриття у сфері імунітету. Нобелівська премія з фізіології та медицини присуджується щорічно Нобелівською асамблеєю в Каролінському інституті Швеції за видатні відкриття у фізіології та медицині. Вона є однією з п'яти премій, започаткованих шведським хіміком, інженером, винахідником, підприємцем та філантропом Альфредом Нобелем відповідно до його заповіту 1895 року. Нобелівська премія вручається щорічно 10 грудня, в річницю його смерті.

Станом на 2023 рік 115 Нобелівських премій з фізіології та медицини були присуджені 227 лауреатам: 214 чоловікам і 13 жінкам. Саму першу нагороду отримав у 1901 році німецький фізіолог та імунолог Еміль фон Берінг за роботу над сироватковою терапією та розробку вакцини проти дифтерії. За роки

присудження премії цієї нагороди удостоїлися багато вчених, які займалися дослідженням системи імунітету.

Вчені-імунологи-лауреати Нобелівської премії

Рік присудження	Ім'я	Країна	Обгрунтування
1901	Еміль Адольф фон Берінг (1854–1917)	Німецька імперія	За роботи, присвячені сироватковій терапії, особливо за її застосування при лікуванні дифтерії, що відкрило нові шляхи у медичній науці і тим самим дало до рук лікарів переможну зброю проти хвороби та смерті
1905	Роберт Кох (1843–1910)	Німецька імперія	За дослідження й відкриття, що пов'язані з лікуванням туберкульозу
1908	Ілля Мечников (1845–1916) Пауль Ерліх (1854–1915)	Російська імперія Німецька імперія	На знак визнання праць про імунітет
1913	Шарль Робер Ріше (1850–1935)	Франція	На знак визнання робіт з анафілаксії
1919	Жуль Борде (1870–1961)	Бельгія	За відкриття, пов'язані з імунітетом
1930	Карл Ландштейнер (1868–1943)	Австрія	За відкриття груп крові людини
1960	Макфарлейн Бернет (1899–1985) Пітер Медавар (1915–1987)	Австралія Велика Британія	За відкриття набутої імуннологічної толерантності
1972	Джеральд Едельман (1929–2014) Родні Портер (1917–1985)	США Велика Британія	За відкриття, що стосуються хімічної структури антитіл
1980	Барух Бенасерраф (1920–2011) Жан Доссе (1916–2009) Джордж Снелл (1903–1996)	США Франція США	За відкриття, що стосуються генетично детермінованих структур на клітинній поверхні, що регулюють імунні реакції
1984	Нільс Єрне (1911–1994)	Данія	За теорії щодо специфічності у розвитку і контролі імунної

	Георг Келер (1946–1995) Сезар Мільштейн (1927–2002)	ФРН Велика Британія Аргентина	системи та за відкриття принципу вироблення моноклональних антитіл
1987	Сусуму Тонеґава (нар. 1939)	Японія	За відкриття генетичного принципу генерації різновиду антитіл
1990	Джозеф Маррі (1919–2012) Едвард Томас (1920–2012)	США	За відкриття, що стосуються трансплантації органів та клітин при лікуванні людських хвороб
1996	Пітер Догерті (нар. 1940) Рольф Цинкернагель (нар. 1944)	Австралія Швейцарія	За відкриття, пов'язані із специфічністю клітинного імунітету
2008	Франсуаза Барре-Сінуссі (нар. 1947) Люк Монтаньє (1932—2022)	Франція	За вивчення вірусу імунодефіциту людини
2011	Брюс Бетлер (нар. 1957) Жуль Альфонс Гоффман (нар. 1941)	США Франція Люксембург	За роботи з вивчення активації вродженого імунітету
2018	Джеймс Еллісон (нар. 1948) Тасуку Хондзьо (нар. 1942)	США Японія	За відкриття терапії раку, що полягає у гальмуванні негативної імунної регуляції
2023	Каталін Каріко (нар. 1955) Дрю Вайсман (нар. 1959)	Угорщина США США	За відкриття, які стосуються модифікацій нуклеозидних основ, що дозволило розробити ефективні мРНК-вакцини проти COVID-19

Питання для самоконтролю

1. Опишіть, як зароджувалась імунологія.
2. Що таке варіоляція та з якою метою її використовували?
3. Який внесок Едварда Дженнера у становлення імунології?
4. Який внесок Луї Пастера у становлення імунології?

5. Що спільного між Джеймсом Фіппсом і Жозефом Мейстером?

6. Де було створено першу станцію щеплення проти сказу на теренах сучасної України?

7. Яка була думка Пастера стосовно механізму дії вакцини?

8. Хто вперше застосував імунну сироватку проти дифтерії та правця для пасивної імунізації людей?

9. Які вчені ввели термін «антитоксин»?

10. Хто вперше описав феномен антибактеріальних властивостей нормальної сироватки?

11. За які теорії імунітету Пауль Ерліх та І. І. Мечников отримали Нобелівську премію?

12. Хто ввів термін «антитіла»?

13. У чому суть теорії бічних ланцюгів?

14. Хто з вчених почав розглядати запалення, як захисне явище?

15. За які досягнення у 1905 році Роберту Коху було вручено Нобелівську премію з фізіології та медицини?

16. З чиїм іменем зв’язують відкриття груп крові?

17. Хто основоположник клонально-селекційної теорії імунітету? У чому її суть?

18. Який внесок зробив у розвиток імунології Пітер Брайан Медавар?

19. Які вчені стояли біля витоків відкриття нової генетичної системи – головного комплексу гістосумісності?

20. Назвіть Нобелівських лауреатів, яким була присуджена премія за відкриття в сфері імунології.

РОЗДІЛ 1
ПОНЯТТЯ ПРО ІМУНІТЕТ

Види імунітету, 38
Механізми і фактори вродженого імунітету, 38
Механізми і фактори набутого імунітету, 40
Становлення органів імунної системи тварин у філогенезі, 42
Імунна система та імунітет у безхребетних, 43
Еволюція імунної системи та імунітету у хребетних, 48

Питання для самоконтролю, 61

Протягом багатьох мільйонів років існування життя на Землі живий організм як складна біологічна система відкритого типу постійно вдосконалював систему захисту свого антигенного гомеостазу від руйнівного впливу на нього з боку різноманітних чинників зовнішнього та внутрішнього середовищ. Виживали ті організми, у яких ця система захисту була надійнішою та досконалішою. Ця система має назву «імунна» або «імунокомпетентна».

Основним завданням імунної системи є створення умов для забезпечення сталості антигенного складу організму, стабільність якого є основою для реалізації його генетичного потенціалу, забезпечення здоров'я та повноцінної діяльності протягом всього життя. Таким чином, імунна система являє собою систему органів і тканин, яка підтримує антигенний гомеостаз організму, а властивість забезпечувати власний антигенний гомеостаз шляхом його захисту від шкідливого впливу чинників екзогенного чи ендогенного походження має назву «імунітет». Імунітет є основним фактором стабільності онтогенезу.

Під контролюючим наглядом імунної системи знаходиться функціонування всіх органів і систем організму. Діяльність імунної системи охоплює глибоко ешелоновану систему протидії різним факторам із антигенними ознаками на шляху їх проникнення в організм. При цьому комплексний захист специфічного та неспецифічного характеру виконує функцію зв'язування, нейтралізації та знешкодження небажаних біологічних структур клітинного та молекулярного характеру, чужорідних організму.

Антигенними ознаками переважно наділені усі білоквмісні сполуки екзогенного та ендогенного походження. Такі сполуки, вступаючи в контакт із клітинами імунокомпетентної системи живого організму, викликають з його боку відповідь у вигляді неспецифічних та специфічних імунних реакцій.

Відкриття явища імунітету змушує по-новому поглянути на взаємодію бактеріальних, вірусних, грибкових, паразитарних патогенів та неінфекційних антигенів з організмом тварини під час їх контакту. Сучасна ветеринарна наука становить інтерес щодо розкриття та подальшого глибокого дослідження феномену вродженої і набутої (адаптивної) імунної відповіді, молекулярних механізмів її реалізації тощо.

Види імунітету. Розрізняють два основних види імунітету: вроджений і набутий (рис. 1.1).

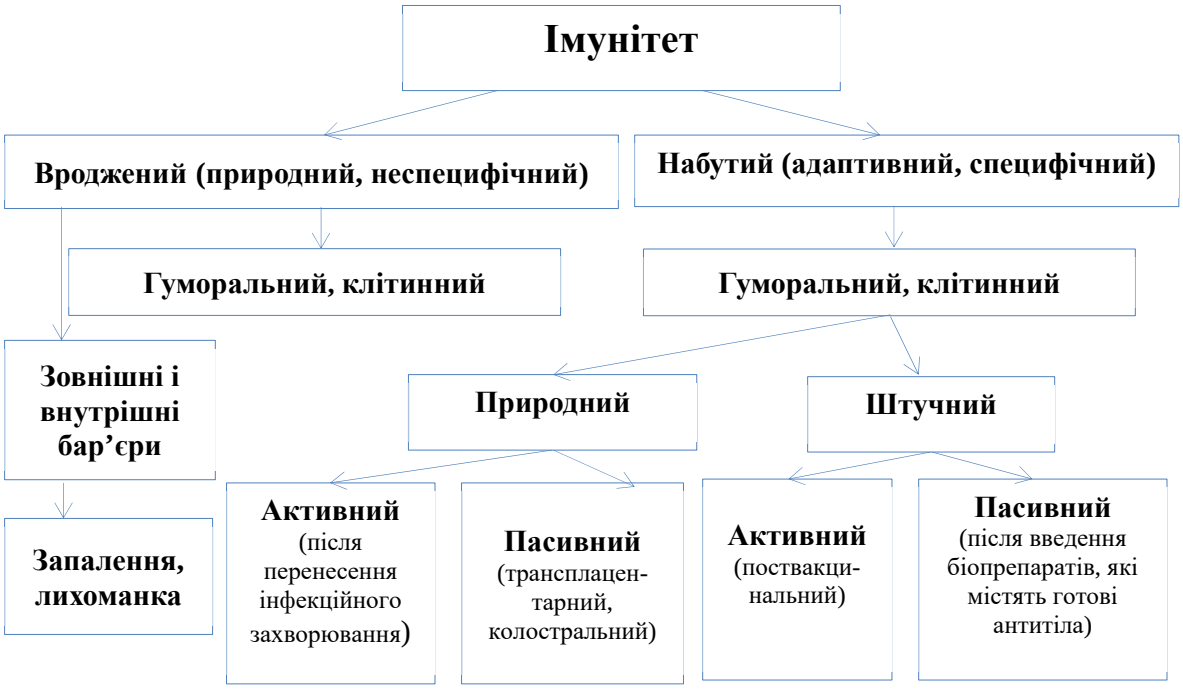


Рис. 1.1. Класифікація імунітету

Вроджений неспецифічний імунітет, який умовно можна назвати першим етапом системи захисту, проявляється у здатності організму протистояти впливу будь-яких несприятливих факторів фізичної, хімічної та біологічної природи. В імунології найчастіше розглядають вроджену стійкість проти тих біологічних чинників, які можуть стати причиною захворювання і навіть загибелі тварин. До них належать віруси, одноклітинні мікроорганізми – бактерії та найпростіші, багатоклітинні організми, віднесені до паразитів – збудники інфекційних та інвазійних хвороб. Такими чинниками можуть також клітинний матеріал, тканини, білоквмісні сполуки чужорідного походження тощо. Усі вони здатні за певних умов порушити антигенний гомеостаз організму, якщо в антигенному відношенні являються чужорідними для організму-господаря.

Механізми і фактори вродженого імунітету. Вроджений (неспецифічний, природний) імунітет в організмі тварин реалізується за участю низки неспецифічних факторів, які мають назву «*бар'єри*». Умовно бар'єри поділяють на зовнішні і внутрішні. *Зовнішні бар'єри* першими перешкоджають проникненню в організм згаданих вище чинників, а *внутрішні бар'єри* перешкоджають поширенню їх в організмі. До *зовнішніх бар'єрів* відносять неушкоджену шкіру, епідерміс, продукти сальних залоз, які містять антимікробні фактори у вигляді жирних кислот; слизові оболонки та їх секрети – слину, сльози, що містять бактерицидний фермент лізоцим; ворсинки епітеліальних клітин дихальних шляхів тощо. Крім того, лужна реакція слини та тонкого кишківника (завдяки секреції жовчі) сприяє зниженню активності

мікрофлори у відповідних відділах травного тракту. Має значення й кислотність деяких фізіологічних секретів, яка перешкоджає колонізації організму різними мікроорганізмами (кисла pH сечі, піхвового секрету, шлункового соку).

До *внутрішніх бар'єрів* відносять активну діяльність фіксованих макрофагів (клітин Високовича-Купфера у печінці, альвеолярних макрофагів у легенях тощо) та особливі утворення за участю макрофагів у вигляді *гістогематичних бар'єрів*. Особлива роль належить мононуклеарним фагоцитам (моноцитам, тканинним макрофагам), гранулоцитам (нейтрофілам, еозинофілам, базофілам периферійної крові і тканин). Вони виконують в організмі подвійну функцію. З одного боку, вони беруть участь у безпосередньому захисті організму від чужорідних агентів, переважно за рахунок фагоцитозу і антитілозалежного кілінгу, чим забезпечують високий рівень вродженого неспецифічного імунітету, а з іншого – презентують (антигенпрезентуючі клітини, дендритні клітини, тканинні макрофаги) чужорідний антигенний матеріал для розпізнавання для Т-лімфоцитів та продукують цитокіни, здатні ініціювати і регулювати механізми специфічного адаптивного імунітету.

Чужорідні антигени після потрапляння в організм здебільшого відразу нейтралізуються (знищуються) фагоцитами. Якщо ж чужорідний антиген після відповідної обробки фагоцитами не втрачає своєї активності, це призводить до його тривалої персистенції. У відповідь на це може виникнути місцевий патологічний процес у вигляді запалення або процес загального характеру – лихоманка, які значно посилюють активність природних бар'єрів і фагоцитозу.

Суттєва роль в здійсненні захисту організму від антигенів засобами неспецифічного імунітету належить природним (натуральним) кілерам (НК-клітинам). *Природні кілери* – особлива група клітин, яка має важливе значення у реалізації механізму вродженого неспецифічного імунітету. Вони здатні викликати лізис клітин-мішеней без попередньої сенсибілізації, що відрізняє їх від дії цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Клітинами-мішенями для НК-клітин є практично всі чужорідні клітини чи видозмінені ядровмісні клітини власного організу, однак найбільшу активність НК-клітини проявляють по відношенню до пухлинних клітин, а також клітин, уражених вірусом.

Прикладом *вродженого спадкового специфічного імунітету* є *видовий* імунітет – вроджена несприйнятливість організму певних видів тварин та птиці до деяких інфекційних хвороб. Так, кролі несприйнятливі до збудника чуми собак; багато тварин – до вірусу кору і інших збудників інфекцій людини; жуйні, собаки та коти – до збудників інфекційних хвороб, до яких сприйнятливі однокопитні (наприклад, сапу). Стійкість до відповідної інфекції успадковується як видова ознака і проявляється у всіх представників даного виду. Основу механізмів природженого імунітету до інфекцій становить відсутність у клітинах макроорганізму рецепторів і субстратів, які необхідні для адсорбції і розмноження збудника інфекції, наявність речовин, що блокують його репродукцію, здатність організму-хазяїна синтезувати різні інгібітори у

відповідь на проникнення патогенних мікроорганізмів. Напруженість видового імунітету дуже висока, тому подолати її вдається з великими труднощами.

Якщо вказані реакції не дають позитивного ефекту, а сила чужорідного антигену продовжує збільшуватись, зростає маса антигенів, презентованих фагоцитами, вводиться в дію арсенал засобів *імунокомпетентної системи*, який формує реакції специфічного (набутого) імунітету.

Продукти фагоцитозу, презентовані макрофагами, стають сигналом для імунокомпетентних клітин, які запускають імунну відповідь за участі Т- і В-лімфоцитів.

Механізми і фактори набутого імунітету. Набутий (адаптивний) імунітет формується у процесі індивідуального життя тварини після попереднього контакту імунної системи організму з певним антигеном.

Всі реакції адаптивного імунітету умовно називають другим етапом глибоко ешелонованого захисту організму від чужорідних антигенів. Ці реакції сформувалися у процесі еволюції. Біологічний сенс імунних реакцій – захистити антигенну однорідність організму від впливу чужорідних біологічних чинників, проти яких система неспецифічного захисту виявилася неефективною. Ефективність набутого імунітету реалізується за допомогою специфічних факторів імунного захисту у вигляді *специфічних* імуноглобулінів, що мають назву «*антитіла»,* та *лімфоцитів*. Такий імунітет має назву «*специфічний імунітет»*.

Класифікацій імунітету існує досить багато. Залежно від властивостей антигенів, які викликають імунну відповідь організму, види імунітету різні: *антибактеріальний, противірусний, протипухлинний, трансплантаційний, антитоксичний* та інші. Залежно від шляхів та механізмів формування набутого імунітету розрізняють *активний* та *пасивний імунітет;* залежно від походження чинників, що викликають формування певного виду імунітету, розрізняють *природний* та *штучний* набутий імунітет.

Активний набутий імунітет природного походження виникає у тварин після перенесеного інфекційного захворювання внаслідок проникнення в організм збудника природним шляхом. Під час хвороби в організмі у відповідь на чужорідний агент виробляються специфічні антитіла чи/або Т-цитотоксичні лімфоцити.

Активний набутий імунітет штучного походження розвивається в організмі тварини під впливом штучно введеного антигену (експериментальне зараження, введення вакцини тощо). Антигенним матеріалом можуть бути як живі, так і вбиті (певним чином інактивовані) або ослаблені штами збудника інфекційної хвороби, продукти життєдіяльності мікроорганізмів чи їх інтегральні компоненти (субмікробні чи субвіріонні вакцини), продукти експресії окремих генів мікроорганізмів, напрацьовані у спеціальних клітинних системах тощо.

Активний імунітет, який виникає після перенесеної інфекційної хвороби, називають *інфекційним (післяінфекційним),* а після введення вакцин – *поствакцинальним імунітетом*.

Як за природного потрапляння антигену в організм, так і штучного введення у складі біопрепарату, імунна система тварини активується та самостійно виробляє специфічні антитіла чи Т-цитотоксичні лімфоцити.

Пасивний природний чи *штучно набутий імунітет* формується в організмі тварин після надходження до нього специфічних антитіл і Т-цитотоксичних лімфоцитів.

У природних умовах відбувається передача готових антитіл від матері до плода *(колостральний імунітет*, *трансплацентарний імунітет*).

Колостральний імунітет – це різновид природного набутого імунітету новонароджених тварин. Він реалізується шляхом передачі новонародженій тварині факторів імунного захисту від матері з молозивом.

Трансплацентарний імунітет реалізується шляхом передачі плоду від материнського організму специфічних факторів імунного захисту через плаценту.

Забезпечення трансплацентарного імунітету у ссавців відбувається завдяки імуноглобулінам класу G, які мають порівняно невелику молекулярну вагу і можуть проникати через плаценту від матері до плода.

Трансплацентарна передача антитіл плода залежить, насамперед, від типу плаценти і відіграє велику роль у людини, приматів і гризунів, які мають гемохоріальний тип плаценти. У собак і кішок з ендотеліохоріальним типом плаценти трансплацентарно передається лише 5–10 % від усієї кількості імуноглобулінів. Епітеліохоріальний тип плаценти у коней і свиней, а також десмохоріальний тип плаценти у жуйних взагалі непроникні для імуноглобулінів, тому у цьому випадку передача антитіл з молозивом – єдиний шлях пасивної імунізації новонароджених тварин.

Молозиво, вироблене молочною залозою ссавців на пізніх етапах вагітності, на відміну від звичайного молока, має нижчий вміст жиру та вищий вміст білка, зокрема імуноглобулінів класу G, A та M, які після всмоктування у кров, а також місцево (у шлунково-кишковому тракті) захищають новонароджену тварину від інфекційних хвороб. Більшість видів ссавців продукує молозиво безпосередньо перед пологами.

У молозиві тварин, у яких відсутня трансплацентарна передача імуноглобулінів, міститься велика кількість антитіл класу G (80 % всіх колостральних імуноглобулінів), водночас концентрація імуноглобулінів класу A низька (15 %). Колостральний IgG концентрується у секреті молочної залози після переходу його із сироватки крові.

За природної пасивної імунізації новонароджених тварин можливе зниження ефективності їх вакцинації, оскільки відбувається взаємодія материнських антитіл з введеними антигенами, які вводять за необхідності індукції активного імунітету (з допомогою вакцин). У зв’язку з цим молодих тварин прийнято вакцинувати після зниження рівня материнських антитіл, щоб попередити нейтралізацію вакцинного антигену.

Пасивний природний імунітет виконує надзвичайно важливу функцію: він відіграє роль своєрідного буфера, який пом’якшує антигенний «удар» на

організм новонародженої тварини під час переходу зі стерильного внутрішньоутробного середовища матки в насичене антигенами навколишнє середовище.

Пасивний штучний імунітет створюють шляхом введення в організм тварин імунних та гіперімунних сироваток, які містять специфічні антитіла чи лімфоцити, отриманих від тварин, які вже перехворіли відповідною інфекційною хворобою або піддалися імунізації. За цих умов введені специфічні антитіла та лімфоцити у організмі здорової, але вже інфікованої тварини, нейтралізують збудника без активної участі власної імунної системи. Пасивний штучно набутий імунітет створюють у випадках загрози виникнення захворювання тварини, яка мала контакт із хворою твариною або якщо тварина уже з ознаками тієї чи іншої інфекційної хвороби. *Гіперімунні сироватки* − спеціальні біопрепарати, отримані з крові гіперімунізованих тварин, які містять специфічні антитіла проти того чи іншого збудника інфекційної хвороби. *Імунні сироватки* готують із крові тварин-реконвалесцентів, які перенесли інфекційну хворобу. Імунні та гіперімунні сироватки належать до *лікувально-профілактичних сироваток*. Серед них виділяють *антитоксичні, антибактеріальні, антивірусні сироватки, а також імуноглобуліни*.

Крім лікувально-профілактичних сироваток, біологічна промисловість випускає *діагностичні імунні сироватки*, які застосовують у різних імунологічних реакціях для ідентифікації виду, підвиду або серотипу збудника інфекційної хвороби, визначення різних антигенів у біологічних матеріалах.

Становлення органів імунної системи тварин у філогенезі. Імунна система – це система клітин, органів і тканин з їхніми відповідними структурними та функціональними властивостями, які покликані захищати та звільняти організм від усього чужорідного, підтримуючи таким чином антигенний гомеостаз.

Від здатності амеби розпізнавати їжу до найскладнішого гуморального і клітинного імунітету ссавців механізми розпізнавання «свого» і «чужого» неухильно вдосконалювалися відповідно до зростаючої потреби організму підтримувати генетичну сталість свого складу.

Імунна система тварин має здатність відрізняти «своє» від «чужого» та забезпечувати захист не тільки від широкого спектру патогенних мікроорганізмів, а й від власних клітин, які змінилися під впливом факторів зовнішнього чи внутрішнього середовища (наприклад, пухлинних клітин). Між компонентами імунної системи існує високий ступінь взаємопов'язаності. Разом з тим, її поділяють на дві тісно пов’язаних між собою ланки: вроджену та адаптивну.

Вроджена імунна система є більш древньою з двох систем та налічує приблизно один мільярд років. Навпаки, адаптивна імунна система з'явилася пізніше, близько 450 мільйонів років тому, з появою хребетних.

Хоча багато чого відомо про еволюцію імунної системи, деталі її походження залишаються нез'ясованими.

Оскільки імунна система складається з клітин і тканин, які не піддаються скам'янінню, неможливо простежити еволюцію імунітету від палеонтологічного літопису. Але, оскільки всі тварини демонструють деяку загальну здатність розпізнавати «своє» та «чуже», можна простежити розвиток імунної системи живих тварин, і, грунтуючись на відносних позиціях цих тварин в еволюційному дереві, екстраполювати еволюційну історію імунної системи.

Вроджений імунітет є неспецифічним, еволюційно старішим і реалізується переважно завдяки функціонуванню явища фагоцитозу та наявності гуморальних неспецифічних факторів (комплемент, лізоцим тощо).

Факторам вродженого імунітету не властиве явище імунологічної пам’яті. При кожній наступній появі в організмі того ж антигену імунна відповідь на нього розвивається досить повільно, хоча і відразу.

Адаптивна імунна система потребує більше часу для активації, проте вона має імунологічну пам'ять, що дозволяє швидко і з більшою специфічністю реагувати на патогени при їх повторному проникненні.

Виникнення адаптивного імунітету стало можливим тільки з появою лімфоцитів, що наділені специфічністю і здатністю створювати і зберігати імунну пам'ять про антиген. Вперше лімфоцити виявляються у ранніх хребетних, з якими і прийнято пов'язувати зародження адаптивного імунітету. Очевидно, одночасна різка зміна розмірів, тривалості життя, температури тіла і середовища проживання вимагало нових, більш дієвих імунних механізмів захисту, але прямого причинного зв'язку між появою у тварин хребта і лімфоцитами досі не знайдено. Можливо її прояснять більш досконалі методи вивчення ДНК стародавніх тварин і скам'янілостей. Крім того, ще тільки починається систематичне дослідження імунних механізмів рослин.

Імунна система та імунітет у безхребетних. У сучасній систематиці ця група тварин сформована «за залишковим принципом» – в неї потрапили всі тварини, що не мають хребта (рис. 1.2). Згідно сучасного уявлення, тварини, які віднесені до безхребетних, розподілені по більш, ніж двадцяти рівноправних типах, найбільші з яких – кишковопорожнинні, членистоногі, черви, молюски.

До безхребетних відноситься близько 97 % описаних видів тварин.

Фізико-хімічні бар'єри. Здатність живих істот до життя в різних умовах є результатом еволюції не тільки їх самих, але і їх систем та апаратів органів, зокрема, покривів.

Імунна система безхребетних, хоча і не включає в якості компонентів ні імуноглобулінів, ні взаємодіючих субпопуляцій лімфоцитів, ні лімфоїдних органів, проте саме існування величезного числа і різноманіття безхребетних свідчить про наявність у них ефективних систем захисту власного організму.

Як і у хребетних, першою лінією оборони у них служать ефективні фізико-хімічні бар'єри. Для прикладу, слиз, що вкриває тіло у багатьох кишковопорожнинних, кільчастих червів, молюсків і деяких покривників, затримує і знищує велику кількість потенційно патогенних мікроорганізмів.

У безхребетних покриви тіла не досягають значного розвитку, проте, будучи похідними ектодерми, вони виконують функцію фізичного бар’єру, який

також захищає їх внутрішнє середовище від патогенного впливу зовнішніх факторів. Так, у членистоногих поверхневий шар епітелію перетворюється в хітинізовану кутикулу, яка розвивається в панцир у ракоподібних або раковину, що містить вапно – у молюсків. Те ж саме стосується і паразитичних червів. У них кутикула відіграє роль не лише зовнішнього скелета (опори для м'язів), а й захищає від впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, зокрема, таких, як ферменти шлунково-кишкового тракту.



Рис. 1.2. Класифікація безхребетних тварин

Вроджений імунітет. Серед безхребетних можна знайти багато зручних об'єктів для експериментальних досліджень еволюціонування системи імунітету. Проводяться вони в основному на членистоногих і молюсках, оскільки багато з них є переносниками збудників хвороб тварин або шкідниками сільськогосподарських культур.

У випадку порушення цілісності фізико-хімічних бар'єрів та проникнення у внутрішнє середовище безхребетної тварини чужорідного тіла, на нього діє цілий ряд взаємозв'язаних клітинних і гуморальних захисних механізмів вродженого імунітету. До таких механізмів відносяться наступні:

- фагоцитоз, який здійснюється клітинами гемолімфи або порожнинної рідини;
- функціонування системи профенолоксидази, яка при активації призводить до згортання рідини та опсонізації об’єкту фагоцитозу;
- продукція антимікробних пептидів.

Ці механізми свідчать, що розпізнавання «чужого» реалізується завдяки присутності на поверхні клітин крові безхребетних тварин відповідних рецепторних молекул.

Фагоцитоз. У більшості безхребетних функцію фагоцитозу виконують амебоцити – білі кров'яні клітини, що вільно плавають у порожнинній рідині або гемолімфі. Ці клітини є аналогом лейкоцитів у ссавців. Червоні клітини, як правило, відсутні. Амебоцити можуть або бути фіксованими, або вільно мігрувати гемолімфою, або заселяти порожнини тіла, заповнені рідиною. Перші клітини крові утворилися, ймовірно, через заселення безхребетних тварин вільноживучими клітинами, подібними до найпростіших, які в подальшому адаптувалися до такого паразитичного існування. Підтвердженням даної гіпотези є те, що у примітивних багатоклітинних, наприклад у губок, кишковопорожнинних і плоских червів, блукаючі фагоцитарні амебоцити не тільки виконують функцію захисту, але і беруть участь у процесах живлення та екскреції. На рівні вториннопорожнинних, організм яких більший і більш складно влаштований, виникла необхідність у циркуляторній системі для перенесення поживних речовин всередині організму і виведення продуктів обміну назовні. При цьому, амебоподобні клітини, які більше не були потрібні для травлення, мігрували зі сполучної тканини в новосформовану циркуляторну систему. Тут з них утворилося безліч типів клітин, частина яких придбала специфічну роль в імунореактивності.

Через величезне розмаїття безхребетних їхні лейкоцити неможливо класифікувати тільки за забарвленням та морфологією на відміну від лейкоцитів хребетних. За функціональними критеріями вдається виділити кілька основних груп таких клітин:

- клітини-попередниці, які поряд з наявною гемопоетичною тканиною можуть виконувати роль стовбурових клітин. За будовою вони нагадують лімфоцити хребетних, але даних про їх дійсну гомологію дуже мало;
- фагоцитарні клітини, які, ймовірно, являють собою єдиний тип клітин, присутній у всіх представників царства Тварин. Вони відповідають гранулоцитам або макрофагам ссавців, але несуть інші поверхневі маркери;
- гемостатичні клітини, які беруть участь у коагуляції і загоєнні ран. Крім того, вони здатні розпізнавати «чужорідне»;
- пігментні клітини, які є у багатьох видів тварин, але тільки у деяких вони містять дихальний пігмент, нагадуючи тим самим еритроцити хребетних.

Фагоцитарні клітини присутні у всіх безхребетних і разом з вродженими гуморальними факторами формують першу лінію захисту від патогенів. Як і у хребетних, тут спостерігаються всі фази їх дії: хемотаксис, прикріплення, поглинання, знищення та екзоцитоз. Однак, розпізнавання мішені опосередковується не за допомогою Fc-рецепторів. Фагоцитоз, як і у хребетних, може відбуватися без участі опсонізуючих факторів. Проте у молюсків, членистоногих і покривників в присутності лектинів плазми і компонентів профенолоксидазного каскаду він посилюється. Якщо проникнувші патогенні мікроби занадто великі або численні, навколо них утворюються багатоклітинні агрегати – вузлики або капсули, які нагадують гранульоми у ссавців. Секвестровані таким чином мікроорганізми гинуть під дією лізосомних ферментів і лізоциму, що містяться в лейкоцитах, а також під дією пероксидази і активних форм кисню. І фагоцитоз, і інкапсуляція залежать від кооперації гемостатичних і фагоцитарних клітин.

Функціонування системи профенолоксидази. Система профенолоксидази (ПФО) служить, насамперед, джерелом розпізнавальних факторів. При перетворенні ПФО у фенолоксидазу з гемостатичних клітин вивільняються «фактори розпізнавання», які підсилюють фагоцитоз і інкапсуляцію чужорідних агентів. Активує каскад перетворення ПФО аглютинін, відомий як BDL1. Цей факт дозволяє об'єднати уявлення про функціонування двох систем розпізнавання. Білок BDL1 володіє також високою структурною і функціональною схожістю з маннозозв’язуючими лектинами хребетних. Подібно до них, білок BDL1 активує комплемент і містить колаген- і вуглеводрозпізнаючі домени.

Профенолоксидазний каскад у членистоногих аналогічний з альтернативним шляхом активації системи комплементу у ссавців, оскільки обидва вони стимулюються безпосередньо компонентами мікробних клітин і включають послідовну активацію ряду протеаз.

Продукція антимікробних пептидів. Хоча у безхребетних не виявлено імуноглобулінів, рідини їх організму містять ряд захисних вроджених гуморальних факторів з антимікробними властивостями – аглютиніни, лізоцим, лізосомні ферменти, інші антимікробні сполуки. Є також дані, що вказують на присутність компонентів комплемент-подібної системи. Наприклад, у морських їжаків на фагоцитах присутні C3b-подібні рецептори і виявлена гуморальна літична система, подібна до системи комплементу у ссавців. Крім того, встановлено, що кров гусені реагує з одним з факторів отрути кобри і при цьому з'являється C3-конвертазна активність. Фермент, який володіє нею, розщеплює молекули C3b з утворенням молекул, подібних до таких у ссавців.

Після експозиції до антигену у безхребетних вміст аглютинінів у гемолімфі зростає, однак детально антимікробні фактори досліджені тільки у комах. Аглютиніни – білки, виділені з гемолімфи молюсків, комах, покривників, які знаходяться на поверхні клітин крові і служать молекулами-містками, що з'єднують лейкоцити з чужорідними частинками, як і в імунній системі ссавців.

У таких комах, як мухи, метелики і бджоли через кілька годин після введення антигену може з'являтися до 15 антибактеріальних білків, у тому числі і білків з аглютинуючою здатністю. Багато з цих пептидів очищені і виділені. Вони володіють активністю широкого спектру, але зберігають її лише протягом декількох діб, чим різко відрізняються від імуноглобулінів хребетних. Аналогічні антибактеріальні білки були виявлені і у деяких хребетних. Вони являють собою древні, але все ще важливі фактори імунітету. Один з таких факторів – *цекропін*, відомий також, як *Р4* або *гемолін*, гомологічний деяким доменам імуноглобулінів. Можливо, гемолін – це примітивна форма імуноглобуліну, але не виключено і його незалежний розвиток у безхребетних. У ньому розрізняють чотири імуноглобулін-подібних домени, які зв'язуються з поверхнею бактерій і можуть брати участь у розпізнаванні чужорідних молекул. У американського таргана виявлений інший вид білка, який набагато більш схожий з імуноглобулінами хребетних. Він володіє молекулярною масою 700 кДа, високоспецифічний і зберігає активність протягом кількох тижнів, а не діб.

До антимікробних пептидів безхребетних також відносять дефензини, які при взаємодії з бактеріальною стінкою призводять до її руйнування. Загалом варто відзначити, що у безхребетних відомо понад 4000 різноманітних пептидів з антимікробними властивостями.

У гемолімфі безхребетних виявлені також і цитокін-подібні молекули, які взаємопов'язано регулюють захисні реакції, подібно до того, як це відбувається у хребетних. Присутність схожих до цитокінів молекул вже у найпростіших вказує на те, що вони є у всіх представників тваринного царства. Наприклад, феромон найпростіших Ег-1, структурно і функціонально схожий з інтерлейкіном 2 (IL-2). Крім того, у кільчастих червів, голкошкірих і покривників недавно були виділені сполуки, що володіють IL-1- і ФНП (фактор некрозу пухлин)-подібною активністю. У безхребетних вони стимулюють агрегацію, фагоцитарну активність і проліферацію клітин крові цих тварин.

У безхребетних знайдені й інші сполуки, що володіють цитокін-подібною активністю. Це, наприклад, активатор лейкоцитів і різні стимулятори інкапсулювання і фагоцитозу у комах. Фактор, що продукується лейкоцитами голкошкірих, проявляє мітогенну дію на лімфоцити ссавців та індукує накопичення білих кров'яних клітин у місці зосередження чужорідного тіла у морських зірок. Крім того, у покривників виявлений прозапальний цитокін, що впливає на продукцію антитіл, фагоцитоз і клітинно-опосередковану цитотоксичність у хребетних, а також на фагоцитарну активність лейкоцитів у креветок.

Розпізнавання трансплантатів безхребетними. Для імунітету хребетних характерна посилена і високоспецифічна реакція на повторний вплив антигену. Її здійснення залежить від лімфоцитів і головного комплексу гістосумісності. Хоча безхребетні тварини не володіють здатністю генерувати набуту імунну відповідь, разом з тим, у більшості безхребетних відбувається руйнування ксенотрансплантатів, а губки, кишковопорожнинні, аneліди, комахи, голкошкірі і покривники володіють також здатністю розпізнавання алогенного матеріалу. Ці

реакції характеризуються специфічністю і пам'яттю, проте зазвичай специфічність їх украй невисока, а пам'ять недовготривала.

Наявність алогенного розпізнавання у колоніальних безхребетних, таких як губки, кишковопорожнинні і покривники, не викликає подиву, оскільки цілісності колоній постійно загрожує розростання сусідніх колоній. Експерименти з личинками колоніальних покривників показали, що алогенне розпізнавання і запліднення контролює один генний локус з множинними алелями. Таким чином, є певна схожість між системою, що існує у безхребетних, і генами гістосумісності у ссавців. Слід підкреслити, що, незважаючи на обмежені специфічність і пам'ять, характерні для розпізнавання ало- і ксеногенних трансплантатів у безхребетних, їх імунна система функціонує ефективно і успішно. Так чи інакше, проникнення патогенних мікроорганізмів і паразитів викликає у безхребетних швидку імунну відповідь, що й забезпечує величезну різноманітність цих тварин.

Алогенне розпізнавання, виявлене у багатьох безхребетних, вказує на можливу присутність у них молекул-попередників головного комплексу гістосумісності (ГКГ) I класу. Оскільки імуноглобулінами ці тварини не володіють, можна припустити, що система ГКГ сформувалася раніше і незалежно від системи імуноглобулінів у хребетних. Іншими словами, у примітивних хребетних при збереженні системи ГКГ окремо і незалежно розвивалася система імуноглобулінів, що забезпечує більш тонке розпізнавання антигенів за допомогою циркулюючих антитіл і специфічних рецепторів клітинної поверхні. У ході подальшої еволюції хребетних відбувалася зростаюча інтеграція ГКГ і системи імуноглобулінів, що забезпечило високий рівень регуляції, необхідний для взаємодії антигенпрезентуючих клітин і лімфоцитів. Це уявлення, однак, залишається гіпотетичним; немає ні структурних, ні функціональних доказів експресії клітинами безхребетних глікопротеїнів ГКГ або димеризованих рецепторів для антигенів. У той же час у земляних червів, ракоподібних і комах виявлені β2-мікроглобулін-подібні молекули, що підтверджує можливість існування антигенів-попередників ГКГ у безхребетних. β2-мікроглобулін хребетних кодується геном, що не зчеплений з ГКГ, але асоційований з молекулами ГКГ I класу і належить до суперсімейства імуноглобулінів. Таким чином, молекули ГКГ можуть бути нащадками однієї і тієї ж молекули, що містить один домен і подібної з β2-мікроглобуліном, численні різновиди-похідні якої виникли в результаті перебудов і дуплікацій генів і є наслідком відбору.

Еволюція імунної системи та імунітету у хребетних. У порівнянні з величезним розмаїттям форм безхребетних, організація хребетних за загальним планом досить одноманітна і всі вони належать до одного типу хордових (рис. 1.3). Хоча еволюційне древо хребетних має численні рівні і гілки, у тому числі безщелепні риби, хрящові риби, кісткові риби, земноводні (амфібії), плазуни (рептилії), птахи і ссавці, основні клітинні та молекулярні компоненти вродженого імунітету у них консервативні. Разом з тим, ускладнення будови тіла супроводжується підвищенням спеціалізації лімфоїдної тканини і функцій

лімфоцитів, а також збільшенням різноманітності класів імуноглобулінів. Найскладнішою за структурою і функціями імунною системою володіють ссавці.

Імунокомпетентна система у безщелепних риб. Безщелепні риби, такі як міноги та міксини – найбільш примітивні з-поміж існуючих на сьогодні хребетних тварин.

Проте їм властиві як механізми вродженого, так і набутого імунітету. Зокрема до факторів вродженого імунітету належать фагоцитоз, продукція антибактеріальних комплемент-подібних протеїнів (аналоги С3, С4, С5 компонентів комплементу), системи різноманітних протеаз тощо.



Рис. 1.3. Класифікація хребетних тварин

У роботі імунної системи «вищих» (щелепноротих) хребетних поряд з факторами вродженого імунітету важливу роль також відіграють і фактори набутого імунітету, зокрема функціонування Т- і В-лімфоцитів, між якими існує тонкий поділ функцій і складна кооперація. Їх лімфоцити також поділяються на два різновиди, дуже схожі за своїми властивостями на Т- і В-лімфоцити щелепноротих, але використовують для боротьби з патогенами зовсім інші молекулярні механізми.

Високоефективна «подвійна» імунна система розвинулася у безщелепних і щелепних незалежно, а схожість базових принципів її устрою є результатом паралельної еволюції.

Ті чи інші механізми імунного захисту є практично у всіх тварин. Ці механізми сильно розрізняються за своєю структурою, складністю, ефективністю і, головне, за співвідношенням вроджених і набутих компонентів. Якщо у безхребетних переважає вроджений імунітет, то у хребетних в додаток до вроджених захисних механізмів розвинулася надзвичайно складна адаптивна імунна система, здатна пристосовуватися (адаптуватися) до всіляких нових інфекцій, виробляти нові засоби боротьби з ними і, яка володіє імунною пам'яттю: саме завдяки імунній пам'яті хребетні отримують стійкий імунітет до багатьох хвороб, із збудниками яких вони контактували раніше.

У всіх щелепноротих хребетних (хрящових і кісткових риб, амфібій, рептилій, птахів і ссавців) основними компонентами адаптивної імунної системи є клітини двох типів: Т- і В-лімфоцити. Кожен зрілий лімфоцит виробляє лише один тип рецепторів, причому кожен рецептор здатний розпізнавати чужорідні молекули (антигени) лише одного типу. Рецептори В-лімфоцитів – мембранні антитіла – можуть відділятися від поверхні лімфоцита і самостійно атакувати патоген (наприклад, бактерії). Рецептори Т-лімфоцитів (Т-клітинні рецептори) за своєю структурою схожі на антитіла, але вони міцно прикріпленні до поверхні Т-лімфоцита і не здатні від’єднуватися з їх поверхні, подібно антитілам.

У ході розвитку (дозрівання) лімфоцитів відбувається складна перебудова їх геному. Суть її полягає в тому, що з наявного в геномі набору «заготовок» комбінаційним шляхом формуються зрілі, готові до використання гени антитіл або Т-клітинних рецепторів. Виникає величезна різноманітність лімфоцитів, що виробляють сотні тисяч і мільйони різних імунних рецепторів. Серед них неминуче з'являються і небезпечні для організму рецептори, які здатні реагувати зі своїми власними антигенами та елімінуються власною імунною системою. При цьому організм отримує величезний набір лімфоцитів, здатних розпізнавати фактично будь-які чужорідні білки і вуглеводи. При проникненні в організм збудників інфекції ті В-лімфоцити, чиї антитіла проявляють найбільшу спорідненість до поверхневих антигенів відповідних бактерій, додатково «підганяють» гени своїх антитіл до цих антигенів шляхом соматичної гіпермутації (реаранжування). Ця надскладна система розвинулась у предків щелепноротих хребетних вже після того, як вони відділилися від безщелепних – предків нинішніх міног і міксин.

Що стосується безщелепних, то вони незалежно виробили свою власну систему адаптивного імунітету на іншій молекулярної основі. У міног також є лімфоцити, які виробляють специфічні рецептори, причому гени цих рецепторів також формуються в ході дозрівання лімфоцита комбінаційним шляхом із заготовок. Однак за своєю структурою і способом формування імунні рецептори безщелепних, які називають «варіабельними рецепторами лімфоцитів» (variable lymphocyte receptors, VLR) – радикально відрізняються від антитіл і Т-клітинних рецепторів щелепноротих. Вони не є імуноглобулінами і містять особливі

повторювані послідовності, багаті на лейцин (leucine-rich-repeats, LRR). Наприклад, у геномі міноги є два «генетичних напівфабрикати» для виробництва зрілих генів VLR. Вони називаються VLRA і VLRB. Кожна така заготовка складається з центральної (основної) частини і безлічі різноманітних LRR-ділянок по обидві сторони від неї. У ході дозрівання лімфоцитів в певні місця центральної заготовки вставляються ті чи інші LRR-ділянки.

В щелепноротих головну роль у формуванні генів імунних рецепторів із заготовок відіграють білки RAG (recombination activating gene), успадковані від транспозонів («стрибаючих генів», здатних до пересування (транспозиції) та розмноження в межах геному). У безщелепних немає білків RAG. Перебудова геному лімфоцитів у них відбувається за участю ферментів цитидин-деаміназ, які перетворюють нуклеотиди Ц в У, тобто цілеспрямовано «псують» ДНК і тим самим залучають у таку «зіпсовану» ділянку інші ферменти, що відповідають за репарацію ДНК. В ході такого відновлення ДНК відбувається копіювання («переписування») LRR-ділянок в різні області центральної заготовки. В щелепноротих цитидин-деамінази також беруть участь у формуванні генів імунних рецепторів, але зовсім на іншому етапі цього процесу – в ході соматичної гіпермутації.

Таким чином, системи формування множини різних імунних рецепторів комбінаційним шляхом з порівняно невеликих наборів генетичних «заготовок» виникли незалежно у безщелепних і щелепноротих.

Варто відмітити, що істинні лімфоїдні органи, в т. ч. червоний кістковий мозок, у безщелепних відсутні. Імунокомпетентні клітини утворюються та дозрівають у організованій лімфоїдній тканині, яка розташована в багатьох органах, наприклад в передній нирці (або переднирці) і деяких місцях кишечнику, де дозрівають гранулоцити.

Імуннна система у хрящових та кісткових риб. Для імунітету щелепних риб, як і для безщелепних, характерним є домінування неспецифічних факторів захисту. Більше того, на ранніх етапах онтогенезу вони є визначальними.

До неспецифічних клітинних факторів імунітету щелепних (хрящових та кісткових) риб належать фагоцитоз гранулоцитами та макрофагами, а також наявність природних цитотоксиних клітин (аналогів натуральних кілерів у ссавців), які продукуються в передній нирці.

Із неспецифічних гуморальних факторів захисту щелепні риби здатні генерувати лізоцим, який є більш активним по відношенню до грам-негативних та грам-позитивних бактерій, порівняно з лізоцимом ссавців; лектини; дефензини; коплемент з трьома шляхами його активації: альтернативним, класичним та лектиновим; білки гострої фази. Лізоцим також присутній у яйцеклітинах риб, який в подальшому після запліднення сприяє захисту їх ембріонів. Білки гострої фази включають С-реактивний білок, сироваткові амілоїди А і Р.

Хрящові риби (акули і скати) володіють декількома спеціалізованими органами імуноцитопоезу. Зокрема у них є епігональні органи (лімфоїдна тканина з функціями кісткового мозку ссавців), які оточують статеві залози;

орган Лейдіга, який розташований в стінці стравоходу, а також спіральний клапан у кишечнику. Ці органи є місцем синтезу та дозрівання гранулоцитів та лімфоцитів.

Хрящові риби також володіють ідентифікованим тимусом і мають добре розвинену селезінку, яка є одним з найважливіших імунних органів, оскільки в ній синтезуються, дозрівають та зберігаються численні популяції імунокомпетентних клітин. Хрящові риби (наприклад, осетрові) також володіють здатністю продукувати гранулоцити лімфоїдною тканиною, асоційованою з мозковими оболонками, які оточують органи центральної нервової системи. Крім того, їх серця часто вкриті тканиною, яка містить лімфоцити, ретикулярні клітини і невелику кількість макрофагів. Одним із органів імуноцитопоезу у хрящових риб є нирки (переднирки), в яких утворюються еритроцити, гранулоцити, лімфоцити і макрофаги.

Основні імунні органи *кісткових риб* включають нирки (переднирки), тимус, селезінку і лімфоїдну тканину, асоційовану з зовнішнім покривом, зябрами, статевими залозами, печінкою та кишечником. Селезінка є основним місцем утворення еритроцитів, нейтрофілів і гранулоцитів, тоді як тимус є основним місцем зберігання лімфоцитів. Червоний кістковий мозок у щелепних риб відсутній.

Основні механізми набутого імунітету у риб і ссавців схожі: є подібність функцій макрофагів, як тригерів адаптивного імунітету, процесу стимуляції лімфоцитів, наявність таких гуморальних факторів, як антитіла.

У щелепних риб наявні В і Т-лімфоцити, що несуть відповідно імуноглобуліни і Т-клітинні рецептори.

Справжні молекули імуноглобулінів починають виявлятися тільки в щелепних. Проте всі антитіла, які продукують холоднокровні хребетні, характеризуються порівняно низьким афінітетом. Як правило, це імуноглобуліни класу М. Разом з тим, імуноглобуліни хрящових і кісткових риб представлені також і іншими класами: D (сом, тріска, палтус, лосось), T (кісткові риби, такі як форель, лосось, даніо), R (скати), W (піщана акула), IgNAR (вусата акула-нянька).

IgM представлений у хрящових риб пентамерною та мономерною сироватковими формами, у кісткових риб – тетрамерною та мономерною. Наявність цих двох форм IgM може бути компенсацією на відсутність у щелепних риб IgG.

Імуноглобуліни класу D щелепних риб за структурою та функціями подібні до такого ж класу імуноглобулінів ссавців, включно із коекспресією з IgM на мембрані В-лімфоцитів.

Функція IgT полягає переважно у імунному захисті слизових оболонок. Даний клас антитіл може перебувати як у формі мономеру (кров), так і тетрамеру (слизові оболонки).

Наявність інших класів імуноглобулінів у окремих представників щелепних риб є результатом мутації генів імуноглобулінів. Їх роль в процесі еволюції поки залишається нез'ясованою.

У хрящових та кісткових риб вперше констатують появу антигенів головного комплексу гістосумісності.

Для представників цього класу тварин характерно також те, що на протікання імунологічних реакцій великий вплив чинить температура. Наприклад, низька температура води гальмує проліферацію Т-лімфоцитів та антитілоутворення. Пояснюються ці ефекти низьким вмістом ненасичених жирних кислот (олеїнової та ін.) в клітинних мембранах риб, що обумовлює їх низьку функціональну активність.

Імунна система у земноводних (амфібій). Прогресивний розвиток системи тканин і органів лімфо- і мієлопоезу у земноводних, порівняно із рибами, які знаходяться на нижчому щаблі еволюційного дерева, призвів до вдосконалення та урізноманітнення способів їх імунного захисту від антигенів.

Даний факт можна прослідкувати не лише між представниками нижчих та вищих класів хребетних, а й між представниками одного класу, наприклад хвостатими та безхвостими амфібіями.

Для представників *хвостатих амфібій* характерна відсутність кісткового мозку, хоча довгі кістки деяких саламандр містять невелику кількість лімфоїдної тканини. Хвостаті амфібії мають тимус та селезінку. Тимус повноцінно розвивається лише на сьомий тиждень їх життя, а селезінка не розділена на червону та білу пульпи. Як і у риб, деяку функцію імуногенезу у хвостатих амфібій досі виконують нирки та печінка, як і у безхвостих.

Клітинна ланка імунітету представлена як кількома популяціями фагоцитуючих клітин, так і Т- і В-лімфоцитами, натуральними кілерами.

У амфібій здійснюється синтез імуноглобулінів класу М (мономерна форма) і Y – функціонального аналогу та попередника IgG та IgE ссавців, який містить у своєму складі ізотип важких ланцюгів, представлених чотирма константними доменами, аналогічно відповідним класам імуноглобулінів у ссавців, а у деяких – також IgX (не виявлений у інших хребетних).

Імунна система хвостатих амфібій здатна до відторгнення алотрансплантатів, що свідчить про наявність у них молекул головного комплексу гістосумісності.

У представників *безхвостих амфібій* (жаби), окрім тимуса та селезінки, вперше серед хребетних з'являються лімфоїдний кістковий мозок та лімфомієлоїдні вузли (*protolymph nodes*), які подібні до лімфатичних вузлів ссавці та є їх прототипом, що містять лімфоїдні і фагоцитуючі клітини. Вони розташовані на шляху кровотоку у синусоїдах і забезпечують фільтрацію крові. Лімфоїдна тканина поєднана з кишковою і розвинена краще, ніж у попередніх класів. В них вперше виникають мигдалини. Ці структури відсутні у менш складно організованих хвостатих амфібій, таких як тритони та саламандри.

Для безхвостих амфібій характерні деякі особливості, зокрема те, що у своєму розвитку вони проходять крізь складні метаморфози від пуголовка до дорослої форми, що суттєво впливає на розвиток їх імунної системи. Період метаморфоз у безхвостих амфібій супроводжується тимчасовою імуносупресією, що підтверджується сповільненим відторгненням

алотрансплантатів. Тимус у цих тварин, як і у ссавців, структурно і функціонально розділений на кіркову та мозкову зони. У кірковій зоні знаходяться проліферуючі тимоцити, мозковій – тимоцити з адсорбованими на їх поверхні імуноглобулінами.

Селезінка безхвостих амфібій має червону та білу пульпи.

На стадії пуголовка представники даних хребетних також володіють системою імунного захисту. Роль органів імуногенезу при цьому виконують тимус, спеціальні лімфо-мієлоїдні органи, розташовані у бранхіогенній області, які отримали назву «вентральних порожнинних тілець». Синусоїди цих органів вистелені макрофагами, які здатні елімінувати з крові антигени. Тимус у безхвостих амфібій піддається інволюції як на стадії пуголовка, так і у дорослої форми. При цьому, після першої інволюції він регенерує.

Імунокомпетентні клітини безхвостих амфібій включають макрофаги, інші фагоцитуючі клітини, Т- і В-лімфоцити, натуральні кілери.

Імуноглобуліни представлені трьома класами: IgM, IgY, IgX. При цьому IgM може перебувати як у пентамерній, так і у гексамерній формах. Синтез антитіл відбувається, окрім крові, також у жовч та шлунково-кишковий тракт. На стадії пуголовка імунна система безхвостих амфібій здатна продукувати лише IgM.

Для імунної системи амфібій характерні наявність молекул головного комплексу гістосумісності, а також цитокінів, зокрема таких, як IL-1, IL-2, інтерферонів.

Крім того, у шкірі цих амфібій присутні антимікробні пептиди, а їх система комплемента, хоча і схожа до такої у ссавців, проте більш активна за температури 16 ^{0}C.

Органи імуногенезу та імунітет у плазунів. Лімфо- мієлоїдний комплекс плазунів (рептилій) за складом органів і тканин, які в нього входять, наближається до такого у птахів і ссавців.

У них добре розвинені тимус, селезінка, лімфомієлоїдні вузли, які є прототипом лімфатичних вузлів, лімфоїдні утворення кишечника і клоаки.

Тимус рептилій нагадує тимус риб і земноводних, розвивається з ектодермального зародкового листка і є виростом дорсальної стінки глотки. Для рептилій характерна як вікова, так сезонна (у зимовий період) інволюція тимуса.

Селезінка рептилій, як і у безхвостих амфібій, має червону та білу пульпи.

Лімфомієлоїдні вузли утворені лімфоїдною тканиною з розташованими у ній фагоцитуючими клітинами та проникаючими синусоїдами. Вони оточують аорту, порожнисту, яремну вени та інші судини.

Лімфоїдні утворення кишечника можна розглядати як еквіваленти мигдалин і пейєрових плямок у ссавців.

Деякі черепахи та змії містять агрегати лімфоїдної тканини в стінці клоаки, що отримали назву «клоакального комплексу». Разом з тим, даний імунний орган не є органом первинного імуногенезу, як клоакальна (фабрицієва) сумка у птахів.

Імуноглобуліни рептилій представлені двома класами: IgM та IgY.

Для імунної системи рептилій характерна наявність молекул головного комплексу гістосумісності, а отже, здатність відторгати алотрансплантати.

Клітинний спектр імунної системи подібний до такого у безхвостих амфібій.

Імунна система та імунітет у птахів. У птахів лімфоїдні органи за ступенем функціональної активності і значущості в розвитку імунної відповіді, так само як і у ссавців, прийнято поділяти на первинні або центральні, і вторинні або периферійні. Варто відзначити, що переважна більшість досліджень, які стосуються імунної системи та імунітету птахів, проведені на курячих.

До центральних органів імуногенезу птахів відносять ембріональний жовтковий мішок, кістковий мозок, тимус, клоакальну (фабрицієву) сумку (бурсу).

Жовтковий мішок є первинним і головним кровотворним органом ембріона. Він формується в перші дні розвитку ембріона, жовткова маса якого служить енергетичним матеріалом та джерелом імуноглобулінів класу Y, синтезованих протягом овогенезу. Перед вилупленням пташеняти жовтковий мішок втягується в черевну порожнину і протягом декількох діб розсмоктується, виконуючи при цьому свою імунну функцію.

Жовтковий мішок також є місцем утворення всіх клітин крові ембріонів птахів, зокрема, імунокомпетентних. Він досягає максимуму свого розвитку на 11–12-у добу інкубації, хоча не є досить активним в цей період. Жовтковий мішок стає основним джерелом утворення клітин крові по закінченню інкубації, коли до гемопоезу долучається кістковий мозок. Швидке збільшення числа еритроцитів і лейкоцитів в кістковому мозку відзначається в період перших 4 днів постінкубаційного періоду, коли він стає центральним лімфоїдним органом та джерелом поліпотентних стовбурових клітин.

Тимус у птахів складається з 6–7 пар часток, розташованих в 2 ряди: 1-й – на шиї, 2-й – прилягає до трахеї. Найбільш розвинений тимус у молодих птахів, оскільки з віком він піддається інволюції. Зачатки тимуса з мезенхіми з'являються на 5–7-у доби розвитку ембріона, а вже на 10-ту добу в тимусі можна виявити лімфоцити, де і відбувається їх дозрівання. Потім Т-лімфоцити покидають тимус, мігруючи в селезінку, лімфоїдні утворення слизових оболонок кишечника, в лімфоїдну тканину бронхів. При цьому Т-лімфоцити, як носії імунологічної пам'яті про антиген, набувають здатності стимулювати В-лімфоцити до проліферації і диференціювання в плазматичні клітини, що продукують імуноглобуліни класів M, G та A. Тимус може містити до 15 % антигенреактивних В-лімфоцитів.

Клоакальна сумка – лімфоепітеліальний орган, специфічний для птахів, служить єдиним джерелом різноманітних клонів В-клітин і забезпечує ними весь організм птиці протягом перших місяців життя; крім того, вона є місцем синтезу імуноглобулінів, а отже, виконує функцію, яка характерна для периферійних органів імуногенезу.

Клоакальна сумка у птахів розташована на дорсальній поверхні прямої кишки і з допомогою протоки зв'язана з задньою камерою клоаки. Розвивається

до 13-го дня ембріонального розвитку (у курей). Інволюція починається після 7-го тижня життя курчат. Джерелом попередників лімфоїдних клітин клоакальної сумки є кістковий мозок.

Під впливом антигенної стимуляції заселення клоакальної сумки попередниками В-лімфоцитів збільшується і їх формування в В-лімфоцити не залежить від тимуса. Таким чином, клоакальна сумка у птахів відповідальна за розвиток гуморального імунітету. Разом з тим, у ній містяться і тимусзалежні лімфоцити.

Клітинний цикл В-клітин у фабріцієвій сумці птахів становить 8–10 годин. Ця порівняно швидка проліферація клітин призводить до утворення тисяч лімфоїдних вузликів, кожен з яких містить як зрілі В-лімфоцити, так і В-лімфоцити на різних етапах диференціювання. І кіркова, і мозкова речовини клоакальної сумки є місцем лімфопоезу, однак активність цього процесу більш виражена в мозковій речовині лімфоїдного вузлика. В-клітини залишають клоакальну сумку, починаючи мігрувати в периферійні лімфоїдні тканини організму до кінця інкубації ембріона, а також в перші тижні і місяці постембріонального розвитку птиці. У разі активації антигеном, В-лімфоцити перетворюються в плазматичні клітини, які стають продуцентами імуноглобулінів, що надходять в кров.

До периферійних (вторинних) лімфоїдних органів птахів відносяться селезінка, гардерова залоза, параназальні залози, скупчення лімфоїдної тканини в області глотки, гортані, бронхів, кишечнику і у вигляді невеликих скупчень лімфоїдних клітин в інших органах і тканинах.

У курячих лімфатичних вузлів, подібних таким у ссавців, немає. Лімфатичні вузли є лише у водоплавної птиці. Відсутність лімфатичних вузлів у птахів компенсується розсіяними по всьому організму скупченнями лімфоїдної тканини, здатної активно реагувати на будь-який антигенний стимул. Ділянки скупчення периферійної лімфоїдної тканини виявляються в селезінці, в підслизовій основі травного тракту на всьому протязі від глотки до клоаки, а також у вигляді невеликих скупчень лімфоїдних клітин в шкірі, печінці, легенях, підшлунковій залозі та інших органах і тканинах. Крім того, виявлені лімфоїдні утворення в слізній протоці (малі лімфоцити з центрами розмноження), гардеровій залозі та її протоках (плазматичні клітини), протоках латеральних носових залоз (плазматичні клітини). Лімфоїдні утворення селезінки, стінки кишечника, портальної області печінки також варіюють.

У курячих утворення, подібні до лімфатичних вузлів, не мають капсули, розміром 0,1–2,5 мм та локалізуються з різними інтервалами переважно на внутрішній поверхні лімфатичних судин в області кінцівок (рис. 1.4).

У птахів основними клітинами крові, які захищають організм від інфекційно-токсичних впливів, є псевдоеозинофіли (гетерофіли), які активно беруть участь в процесі фагоцитозу і здатні перетравлювати мікроби завдяки наявності ряду ферментів типу протеїназ. Крім протеолітичних, вони містять і інші ферменти, які володіють бактерицидною дією. Псевдоеозинофіли, подібно до нейтрофілів ссавців, не синтезують антитіла, але, адсорбуючи молекули

імунних глобулінів на своїй поверхні, можуть доставляти їх до вогнища запалення. Ця популяція клітин володіє амебоподібною рухливістю, що сприяє виконанню фагоцитарної функції. Псевдоеозинофіли мають велику життєздатність у вогнищі запалення при нестачі кисню. Їх висока активність пояснюється великими запасами глікогену, який використовується для ресинтезу АТФ при анаеробному гліколізі, таким чином заповнюється витрачена при фагоцитозі та руху енергія. Великий резерв псевдоеозинофілів знаходиться в кістковому мозку, в разі необхідності (при інфекції) вони швидко надходять у кров'яне русло.

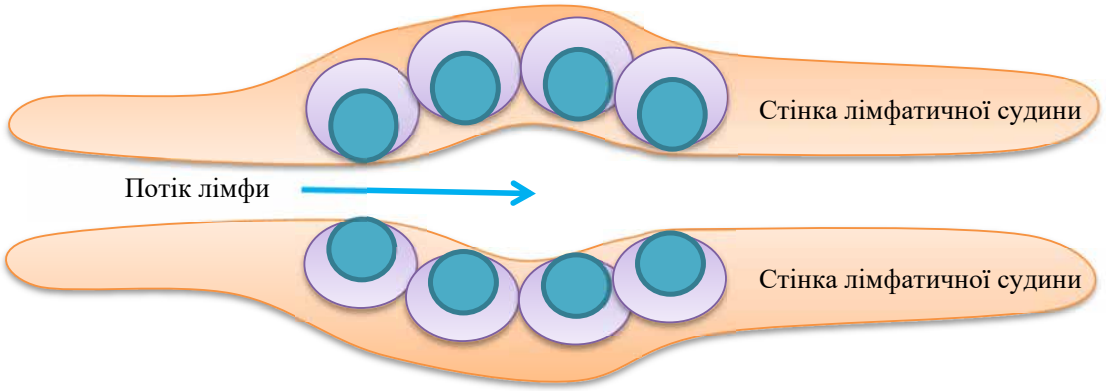


Рис. 1.4. Схема розташування лімфоїдних утворень на внутрішній поверхні лімфатичних судин в області кінцівок у курячих

Важливу роль в стійкості організму птахів до інфекції відіграють макрофаги, здатні захоплювати і перетравлювати мікроорганізми, антигени, імунні комплекси, представляти оброблений антиген Т-лімфоцитам. Також вони секретують біологічно активні речовини (лізоцим, кислі гідролази, рибонуклеази, окремі компоненти комплементу, пропердин, трансферин, лейкіни і ін.), які володіють антимікробними властивостями.

Таким чином, рівень розвитку імунної системи та механізмів імунного захисту птахів являють собою новий етап еволюції імунної системи тварин з великою різноманітністю органів імуногенезу, імунокомпетентних клітин та гуморальних чинників.

Імунна система та імунітет у ссавців. Тривала еволюція, що привела до виникнення настільки високоорганізованих форм життя, як ссавці, проходила при постійному впливі на організми безлічі чинників, потенційно здатних викликати порушення гомеостазу.

Виходячи з цього, імунна система ссавців найбільш досконало організована з-поміж інших видів тварин. Їхні лімфоїдні органи, так само як і у птахів, прийнято поділяти на первинні (кістковий мозок, тимус) або центральні, і вторинні (селезінка, лімфатичні вузли, лімфоїдна тканина, асоційована із слизовими оболонками трубчастих органів дихання, травлення, сечостатевої системи, шкірою тощо) або периферійні з відповідними їм функціями.

Особливістю онтогенезу імунокомпетентних органів ссавців є їх раннє закладання в пренатальному періоді, швидке морфофункціональне становлення та готовність виконувати свою функцію до народження або ж відразу після нього. Органи імуногенезу утворені стромою та паренхімою. Характерно, що строму всіх компонентів імунної системи утворює ретикулярна тканина, до складу якої входять ретикулоцити, що контактують між собою довгими відростками і продукують ретикулярні волокна та аморфну речовину. Волокна містяться поміж клітинами і формують тримірну сітку, у комірках якої дифузно розташовані клітини на різних стадіях дозрівання або скупчення у вигляді лімфоїдних вузликів.

Чевоний кістковий мозок у ссавців є місцем утворення усіх без винятку імунокомпетентних клітин та місцем дозрівання гранулоцитів, моноцитів та В-лімфоцитів. Він розміщений у губчастій речовині плоских і коротких трубчастих кісток, діафізах і епіфізах довгих трубчастих кісток.

Тимус, як і кістковий мозок, є центральним органом імуногенезу і відіграє важливу роль як у клітинному, так і гуморальному імунітеті, оскільки в ньому відбуваються процеси диференціювання Т-лімфоцитів на різні субпопуляції із їх попередників, які мігрували у тимус із червоного кісткового мозку, їх дозрівання, а також негативна та позитивна селекція.

Ссавці мають добре розвинену лімфатичну систему, лімфатичні вузли якої включені в магістраль лімфатичних судин і виконують функцію механічного і біологічного фільтру для лімфи. Лімфатичні вузли дуже швидко реагують на будь-яке місцеве пошкодження тканин і органів, оскільки вони є місцем антигензалежної проліферації та диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Лімфатичні вузли у ссавців переважно розміщені за ходом лімфатичних судин у пухкій волокнистій сполучній тканині поруч з великими кровоносними судинами.

Селезінка ссавців одночасно є периферійним органом імуногенезу та місцем депонування крові. Вона має червону і білу пульпи. Червона пульпа є місцем депонування крові та зосередження макрофагів, які фагоцитують антигени. Біла пульпа є місцем локалізації лімфоцитів. У ній, як і у лімфатичних вузлах, Т- і В-лімфоцити піддаються антигензалежній проліферації та диференціюванню.

До периферійних органів імуногенезу ссавців також належить і лімфоїдна тканина, асоційована із слизовими оболонками шлунково-кишкового тракту (gut-associated lymphoid tissue (GALT), зокрема, плямки Пейєра), носової порожнини (nasal-cavity-associated lymphoid tissue (NALT)), гортані (larynx associated lymphoid tissue (LALT)), трахеї (trachea-associated lymphoid tissue (TALT)), бронхів (bronchus-associated lymphoid tissue (BALT)), кон'юнктивою (conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT)), протоків слинних залоз (duct-associated lymphoid tissue (DALT)), протоків слізних залоз (lacrimal duct-associated lymphoid tissue (LDALT)), а також лімфоїдна тканина, асоційована із судинами (vascular associated lymphoid tissue (VALT).

Механізми імунного захисту ссавців, як і птахів, поділяються на вроджені і набуті. Подібного роду поділ захисних механізмів є досить умовним, оскільки при впливі будь-якого з дестабілізуючих факторів організм включає всі необхідні захисні механізми, і, як правило, механізми, що відносяться до вроджених, стимулюють розвиток набутих, а ефективність вроджених, в свою чергу, змінюється в залежності від присутності і ступеня вираження набутих. Проте, однозначно, вроджені захисні механізми є першим бар'єром або ешелоном захисту від біологічної агресії, а набуті – другим, оскільки вони, як правило, включаються тільки тоді, коли перший бар'єр в тій чи іншій мірі долається.

До вроджених захисних бар'єрів ссавців, зокрема, відносять наявність фізико-хімічних бар’єрів (шкіра, слизові оболонки, pH секретів), мікробоцидних факторів (лізоциму, великого розмаїття гідролітичних ферментів), інтерферонів, явища запалення, функціонування фагоцитів, натуральних кілерних клітин, системи комплементу і інших присутніх в крові неспецифічних гуморальних факторів тощо.

Набуті захисні механізми – це всі форми імунної відповіді, засновані на специфічному розпізнаванні чужорідних антигенів. Для їх реалізації потрібно набагато більше часу, ніж для прояву вроджених чинників захисту, а також обов'язковим є участь імунокомпетентних клітин. Основними серед них є: властивість відповідати на тимусзалежні антигени, що призводить до появи специфічних антитіл п’яти класів і відповідних клітин імунної пам'яті; функціонування великої кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів (регуляторів, хелперів, ампліфаєрів тощо), які регулюють імунну відповідь на антиген та є рестриктовані за молекулами головного комплексу гістосумісності (Т-лімфоцити-кілери); гіперчутливість уповільненого типу; гіперчутливість негайного типу тощо.

Аналізуючи механізми та характер імунного захисту ссавців, можна зробити висновок, що система імунітету тварин в процесі еволюції сформувалася насамперед як система життєзабезпечення, захищаючи живий організм від проникших в нього чужорідних антигенів і змінених власних клітин. При цьому еволюційним процесом явно підтримується тенденція до диференціації і ускладнення імунної системи. Зі сходженням по еволюційних сходах у організмів виявляється все більша кількість клітин, що спеціалізуються на реалізації будь-яких певних захисних функцій. Найбільш вдалі варіанти закріплюються.

Характерною властивістю системи імунітету є те, що в процесі її еволюції нова ознака не заперечувала попередню. Таким чином, система захисту на вищих її щаблях має вже багаторівневу структуру, яка включається не відразу, а послідовно. Спочатку це фагоцитарні і інші неспецифічні реакції, з їх примітивним розпізнаванням власних зруйнованих і чужорідних молекул. Вони ж є вмикачем більш досконалої, специфічної системи захисту, яка діє більш цілеспрямовано, ефективно та найбільш досконало організована у ссавців.

Розвиток органів імунної системи у ссавців. У період внутрішньоутробного розвитку плід перебуває в умовах стерильного середовища матки. Проте відразу після народження тварини її організм піддається впливу зовнішніх патогенних чинників біологічного та іншого походження. Для того, щоб вижити, новонароджена тварина має у короткі терміни адаптуватися до дії цих чинників та бути здатною їм протистояти. Звичайно, протягом певного часу новонароджена тварина буде захищена проти збудників інфекційних хвороб, що є результатом природного пасивно набутого імунітету від матері – *трансплацентарного* та/або *колострального*. Проте згодом, у міру катаболізму материнських антитіл, даний імунітет втрачає свою дієвість, що за умов несформованості набутої (адаптивної) імунної відповіді лишає новонароджену тварину один на один зі збудниками інфекційних хвороб.

У випадку становлення адаптивної імунної відповіді, материнські антитіла у організмі новонародженої тварини виконують дві функції – *ефекторну*, яка у разі проникнення чужорідних антигенів їх ліквідує, та *допоміжну*. Суть допоміжної функції полягає у тому, що материнські антитіла шляхом знешкодження патогенних мікроорганізмів сприяють зниженню антигенного навантаження на імунну систему новонародженої тварини, що проявляється у більш «ніжному» її стимулюванні. За таких умов організм тварини поступово «знайомиться» з антигеном та формує адаптивний імунітет. У випадку активного стимулювання імунної системи новонародженої тварини антигенами, вона може не впоратися з таким антигенним навантаженням, що призведе до виникнення захворювання.

Незалежно від антигену та антигенного навантаження на імунну систему новонародженої тварини, основою формування адаптивної імунної відповіді є сформовані та функціонально активні органи імуногенезу, у яких відбуваються процеси утворення, дозрівання, диференціювання імунокомпетентних клітин та їх проліферація у відповідь на вторгнення того чи іншого антигену.

Закладання та формування органів імуногенезу у тварин відбувається протягом внутрішньоутробного розвитку в певній послідовності.

Одними із перших імунокомпетентних органів у тварин і птиці розвиваються жовтковий мішок і печінка, які виконують функцію органів імуногенезу лише у ембріональний період. Саме жовтковий мішок і печінка є тим місцем, де з'являються перші попередники лімфоїдних клітин, які спершу заселяють центральні (тимус та кістковий мозок – у ссавців і тимус, кістковий мозок і клоакальну сумку – у птиці), а згодом і периферійні органи імуногенезу.

У міру формування і розвитку центральних і периферійних органів імуногенезу, у них починають утворюватися імунокомпетентні клітини, які здатні до циркуляції та міграції між вогнищами кровотворення, заселяючи або колонізуючи таким чином усі досі незаселені ділянки. З цього часу імунна система плоду стає здатною реагувати на антигенне подразнення шляхом продукції специфічних антитіл та специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, що підтверджено експериментальними дослідженнями.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення поняття «імунітет». Які ви знаєте види імунітету?
2. Які механізми і фактори вродженого неспецифічного імунітету?
3. Які механізми і фактори набутого імунітету?
4. Які існують фізико-хімічні бар'єри захисту у безхребетних?
5. Які існують клітинні і гуморальні захисні механізми вродженого імунітету у безхребетних?
6. Якими клітинами у безхребетних здійснюється фагоцитоз?
7. До чого призводить активація системи профенолоксидази?
8. Охарактеризуйте лейкоцити безхребетних за функціональними критеріями.
9. Опишіть антимікробні пептиди безхребетних.
10. Чи мають безхребетні систему головного комплексу гістосумісності?
11. Охарактеризуйте фактори вродженого імунітету у безщелепних риб.
12. Яким клітинами представлений адаптивний імунітет у безщелепних риб?
13. Що собою являють «варіабельні рецептори лімфоцитів»?
14. За рахунок чого відбувається перебудова геному лімфоцитів у безщелепних риб?
15. Які органи імуногенезу є у безщелепних риб? Яка їх роль?
16. Перерахуйте неспецифічні клітинні та гуморальні фактори імунітету хрящових та кісткових риб.
17. Які органи імуноцитопоезу є у хрящових риб? За що вони відповідають?
18. Назвіть основні імунні органи кісткових риб та опишіть їх функції.
19. Якими клітинами представлена специфічна ланка імунітету у щелепних риб?
20. Перерахуйте класи імуноглобулінів, які синтезуються у щелепних риб.
21. Які особливості імуноглобулінів щелепних риб?
22. Назвіть органи імуногенезу хвостатих амфібій.
23. Якими клітинами представлена неспецифічна і специфічна ланки імунітету у хвостатих амфібій?
24. Якими класами імуноглобулінів представлена імунна система хвостатих амфібій?
25. Назвіть органи імунної системи безхвостих амфібій. У чому відмінність від такої у хвостатих?
26. Назвіть особливість безхвостих амфібій, що впливає на розвиток їх імунної системи?
27. Перерахуйте імунокомпетентні клітини та класи імуноглобулінів безхвостих амфібій.
28. Охарактеризуйте органи імуногенезу та імунокомпетентні клітини рептилій.
29. Які класи імуноглобулінів представлені у плазунів?
30. Назвіть центральні та периферійні органи імуногенезу птиці.
31. Які класи імуноглобулінів представлені у птиці?
32. Яка роль жовткового мішка у становленні імунної системи птахів?
33. Яка особливість розташування утворень, подібних до лімфатичних вузлів, у неводоплавної птиці?
34. Опишіть особливості будови та функціонування імунної системи ссавців.

РОЗДІЛ 2
АНТИГЕНИ

Будова антигенів та їх властивості, 62
Класифікація антигенів, 63
Поняття імуногенності та антигенності, 67
Елімінація антигену з організму залежно від шляху його проникнення, 69

Питання для самоконтролю, 71

Ініціація імунної відповіді в організмі тварини відбувається лише за умови проникнення до нього або появи у ньому речовин, здатних стимулювати реакцію неспецифічної та специфічної ланок імунної системи. Такі речовини носять назву «*антигени*».

Отже, антиген – біологічний матеріал екзо- або ендогенного походження (віруси, бактерії, гриби, продукти їх життєдіяльності, видозмінені клітини власного організму та ін.), який імунна система організму розпізнає як «чужорідний» та елімінує за допомогою низки неспецифічних та специфічних імунних реакцій клітинного і гуморального характеру.

Будова антигенів та їх властивості. Антигени складаються із неспецифічної макромолекули-носія та розташованих на поверхні цієї молекули *детермінантних груп* (*епітопів, антигенних детермінант*), що обумовлюють серологічну специфічність антигену (рис. 2.1). Всі антигени, незважаючи на їх величезну різноманітність, мають загальний принцип будови.

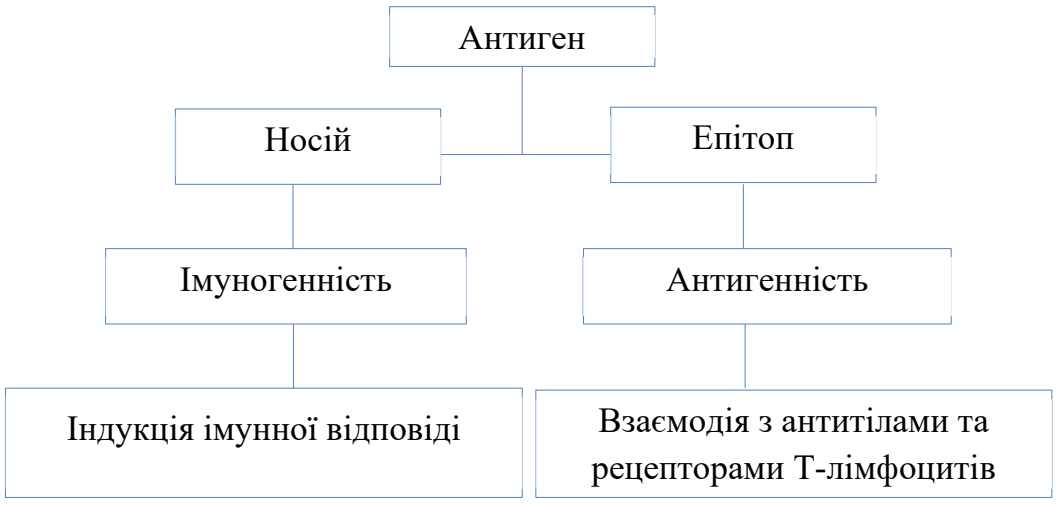


Рис. 2.1. Загальний принцип будови антигенів

Детермінантні групи, відокремлені від макромолекули-носія, називаються *гаптенами*. Гаптени набувають імуногенності лише після з'єднання з

високомолекулярним носієм. Гаптени не можуть стимулювати вироблення антитіл, але можуть зв'язуватися з ними.

Гаптени мають лише по одному епітопу, тоді як антигени залежно від будови (полісахариди, білки) мають велику кількість епітопів однієї і тієї самої або різної специфічності. Залежно від кількості детермінант ідентичної будови, які містяться у молекулі антигену, говорять про різну його валентність. Більшість антигенів є мультивалентними.

Валентність антигену впливає на ступінь його імуногенності та залежить від молекулярної маси антигену, що, у свою чергу, впливає на формування вторинної структури білка, кількість епітопів і їх різноманітність (рис. 2.2).

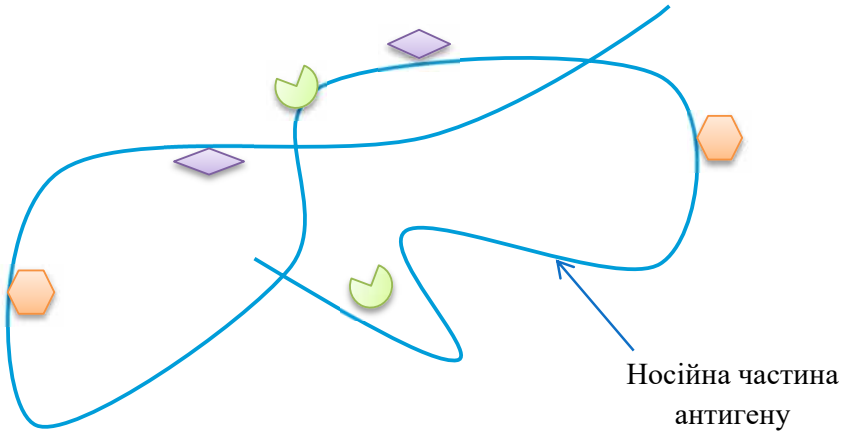


Рис. 2.2. Схематичне розташування епітопів антигену на поверхні макромолекули-носія. Цей антиген двовалентний за всіма трьома епітопами

Епітоп формується, зазвичай, 5–6 амінокислотними (у білків) або 5–6 ліпополісахаридними (у ліпополісахаридів) залишками.

Антигенні молекули можна штучно змінювати за допомогою додавання або видалення епітопів. Це може відбуватися і природним шляхом. Класичним прикладом є алергічна реакція тварин на пеніцилін. Відомо, що метаболіт пеніциліну – пеніцилова кислота – діє як гаптен, проте у разі з'єднання з білками організму вона здатна викликати імунну відповідь. Продукція антитіл на новоутворений антиген, до складу якого входять пеніцилова кислота, за повторного введення пеніциліну може викликати у тварин алергічну реакцію негайного типу – анафілаксію.

Класифікація антигенів. Існує чимало критеріїв, за якими класифікують антигени, проте декілька з них – походження, чужорідність, хімічний склад тощо – все-таки виходять на перший план (рис. 2.3).

За походженням антигени є *екзогенні* та *ендогенні*. До екзогенних антигенів належать такі антигени, які не належать тварині та потрапляють у її організм із зовнішнього середовища через органи дихання, шлунково-кишковий тракт, шляхом ін'єкції: віруси, бактерії, гриби, антигени еритроцитів та інших клітин під час переливання крові тощо.

Ендогенні антигени утворюються всередині організму як результат бактеріальної або вірусної інфекції, впливу чинників фізичної чи хімічної природи, або у ході метаболізму.

Також за походженням розрізняють *природні* (білки, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, бактеріальні екзо- і ендотоксини, антигени клітин тканин і крові), *штучні* (динітрофенілірovані білки і вуглеводи) і *синтетичні* (синтезовані поліамінокислоти тощо) антигени.

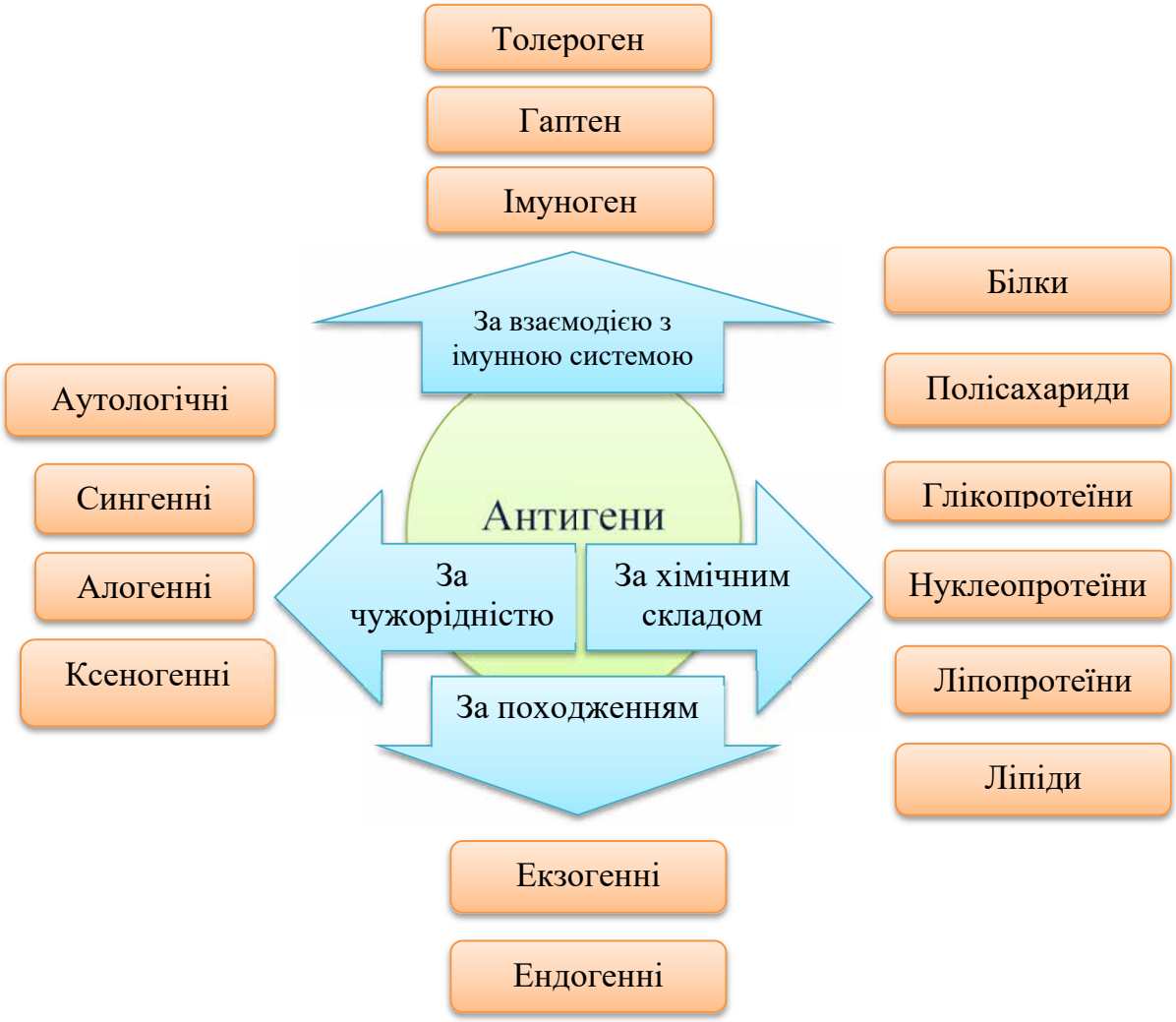


Рис. 2.3. Класифікація антигенів

За ступенем чужорідності антигени класифікують на *аутологічні* (антигени власного організму, які змінилися під впливом факторів фізичної, хімічної природи тощо), *сингенні* (антигени генетично ідентичних тварин), *алогенні* (антигени генетично неоднорідних особин одного виду) і *ксеногенні* або *гетерогенні* (антигени особин різних видів). Також існують *секвестровані* антигени (аутоантигени), які знаходяться за гістогематичними бар'єрами

організму (гематоенцефалічним, гематоофтальмічним, гематотестикулярним, гематокохлеарним, гематотимічним тощо). За походженням їх відносять до *ендогенних*, а за ступенем чужорідності вони є *аутологічними*. Якщо такі антигени за пошкодження бар'єрів «оголюються» чи потрапляють у периферійну кров, вони розпізнаються як чужорідні для імунної системи, внаслідок чого проти них розвивається імунна відповідь.

У разі порушення гематоенцефалічного бар'єра така імунна відповідь розвивається проти антигенів центральної нервової системи, у разі порушення гематоофтальмічного бар'єра – проти антигенів органу зору, за порушення гематотестикулярного бар'єра – можлива імунна відповідь у вигляді аутоімунного ураження тканин сім'яника.

За взаємодією з імунної системою тварини антигени можуть бути *імуногенами* (здатні індукувати специфічну імунну відповідь, в результаті чого продукуються специфічні антитіла або цитотоксичні лімфоцити), *гаптенами* (неповними антигенами, які здатні лише специфічно реагувати з антитілами або цитотоксичними лімфоцитами) та *толерогенами* (здатні пригнічувати специфічні імунні реакції з розвитком нездатності відповідати на них).

У разі потрапляння в організм тварини антиген вступає у взаємодію з імунокомпетентними клітинами та розпізнається. У цьому процесі беруть участь як Т-, так і В-лімфоцити. Тому антигени за характером імунної відповіді на них з боку організму можуть бути *тимуснезалежними* та *тимусзалежними*.

Тимуснезалежні антигени викликають утворення антитіл без участі Т-клітин. До них належать, зокрема, мітогени В-лімфоцитів, які викликають поліклональну стимуляцію В-клітин. Визначальним у структурі тимуснезалежних антигенів є жорсткість структури і безліч тотожних один одному епітопів. Велика кількість одноманітних епітопів призводить до багатоточкової взаємодії антигену з В-лімфоцитами, і, як наслідок, до їх активації без допомоги Т-клітин, що і забезпечує повноцінний розвиток В-клітин до зрілих плазмоцитів, які продукують антитіла. До тимуснезалежних антигенів відносяться бактеріальні полісахариди, ліпополісахариди, високополімерні білки.

Тимусзалежні антигени – це антигени, імунна відповідь на які відбувається з обов'язковою участю Т-лімфоцитів-хелперів і макрофагів. Більшість відомих природних і синтетичних антигенів є тимусзалежними. До них належать трансплантаційні антигени, сироваткові білки, бактеріальні токсини, антигени чужорідних еритроцитів, вірусів тощо. Поділ антигенів на тимусзалежні і тимуснезалежні певною мірою умовний.

Вірусні частинки, бактеріальні й тваринні клітини містять у своєму складі велику кількість різних за хімічною природою біополімерів, а тому є дуже складними у антигенному відношенні.

У ветеринарній медицині особливу групу становлять екзогенні інфекційні антигени – антигени бактерій, вірусів, грибів, найпростіших.

Залежно від того, якій популяції мікроорганізмів характерні ті чи інші антигени, виділяють такі різновиди бактеріальних антигенів: *групоспецифічні*, *видоспецифічні* та *типоспецифічні*.

За локалізацією у бактеріальній клітині розрізняють (рис. 2.4):

- *К-антиген – входить до складу капсули бактерій;*
- *Н-антиген – входить до складу бактеріальних джгутиків;*
- *F-антиген – входить до складу війок бактерій;*
- *О-антиген – входить до складу клітинної стінки бактерій;*
- *токсини, нуклеопротеїни, рибосоми і ферменти бактерій.*

Антигенні речовини капсул бактерій називають капсульними, або оболонковими (К-антигени). Вони мають полісахаридну, білкову, поліпептидну або змішану хімічну природу. Антигенна активність К-антигенів, як правило, нижча від інших бактеріальних антигенів, а протективна – вища. Антигенність К-антигенів варіабельна, що використовують для систематики бактерій. За культивування на живильних середовищах бактерії часто втрачають здатність до утворення капсул, а отже, до синтезу К-антигенів, проте в разі потрапляння у чутливий організм синтез К-антигенів поновлюється. Хімічні речовини, що входять до складу капсул бактерій, зв'язані з клітинною стінкою неміцно, тому К-антигени з місця локалізації бактерій легко дифундують по всьому організму.

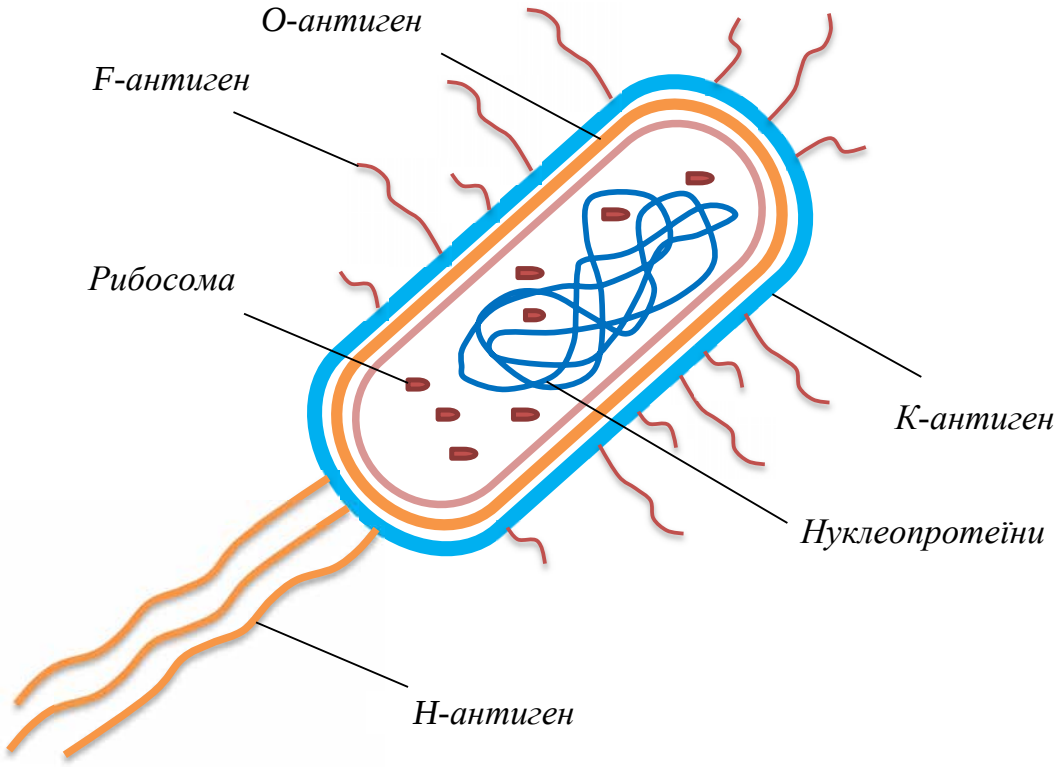


Рис. 2.4. Антигени бактерій

Яскраво виражені антигенні властивості має і білок флагелін, з якого складаються бактеріальні джгутики (у разі їх наявності). Це так званий джгутиковий антиген (Н-антиген) бактерій. Для антигену цього типу характерна термолабільність, висока типова варіабельність, відносно невисока протективна активність.

F-антиген являє собою білок пілін, з якого складаються війки бактерій.

Клітинна стінка бактерій містить кілька типів макромолекул з високою антигенною активністю. О-антиген – найвідоміший соматичний антиген грамнегативних бактерій, який має добре виражені антигенні, протективні, а також токсичні властивості. О-антиген складається з молекули ліпополіцукриду (ЛПЦ), антигенна специфічність якого визначається переважно поверхневими олігоцукридними ланцюгами. Його токсичність визначається молекулою ліпіду А, що входить до складу ЛПЦ. Порушення синтезу олігосахаридних ланцюгів ЛПЦ призводить до втрати або зміни серологічної специфічності грамнегативних бактерій. Ця специфічність визначає величезну кількість серогруп, сероварів та субсероварів у грамнегативних бактерій. Найбільш дослідженими й значущими для визначення антигенності антигенами грампозитивних бактерій є пептидоглікан, білки та інші біополімери, що входять до складу клітинної стінки.

Численні у бактерій і цитоплазматичні антигени, які характеризуються певним білковим і нуклеопротеїдним складом їхніх клітин. Як правило, вони антигенно споріднені у філогенетично близьких видів. Антигенна активність цих антигенів зв'язана з їх алергенною та толерогенною активністю. Антигенність притаманна ліпопротеїдам мембранних структур бактерій, рибосомам.

Деякі групи бактерій продукують позаклітинні антигени, до яких відносять численні екзоферменти і токсини.

Поняття імуногенності та антигенності. До антигенів відносять речовини, які мають дві основні властивості: 1) *імуногенність* – здатність індукувати специфічну імунну відповідь, в результаті чого продукуються специфічні антитіла та/або цитотоксичні лімфоцити; 2) *антигенність* – здатність специфічно реагувати з антитілами та/або цитотоксичними лімфоцитами, які продукувалися на цей антиген. Імуногенні речовини завжди є антигенними, водночас антигенні – не завжди здатні бути імуногенними. Отже, імуногенність чужорідних речовин зумовлена здатністю ініціювати імунну систему тварини до формування ефекторів, що нейтралізують антиген, а антигенна специфічність – структурними особливостями тієї чи іншої чужорідної речовини.

На імуногенність впливають певні фактори: розмір, хімічний склад, чужорідність, структурна стабільність антигену, шлях його проникнення в організм та кількість (рис. 2.5). Наприклад, надмірна або недостатня стабільність антигену зменшує його імуногенність, в той час, як великий розмір, більша хімічна різноманітність його складу та вища ступінь чужорідності – підвищує. Таким чином, імуногенність чужорідної речовини можна визначити, як сукупність таких її властивостей:

- молекулярної маси або розміру молекули;
- хімічного складу;
- чужорідності;
- структурної стабільності.

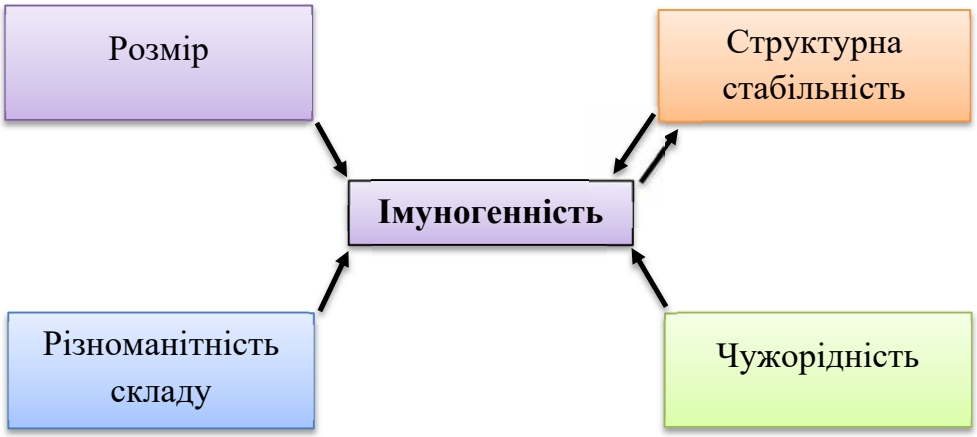


Рис. 2.5. Фактори, які впливають на імуногенність антигену

Більшість імуногенів належить до групи білків, побудованих з блоків, у які входять амінокислоти, що являються сильними антигенами. Ці білки можуть володіти різними епітопами, які вносять різну специфічність у молекулу білка. Найкращими антигенами, здатними викликати імунну відповідь, з точки зору імуногенності є білки, молекулярна маса яких перевищує 1000 Da. До них належать білки антигенів мікроорганізмів (клостридіальні токсини, джутики бактерій, вірусні капсиди, білки клітинної мембрани найпростіших тощо), білоквмісні компоненти зміїної отрути, білки сироватки крові (фібриноген), молочні та кормові білки, гормони та інші.

Небілкові сполуки, наприклад прості поліцукриди (крохмальний глікоген), володіють низькою імуногенністю, оскільки не мають достатньої хімічної різноманітності та при потраплянні в організм часто деградують ще до того, як їх розпізнає імунна система.

Більш складні карбогідрати можуть бути ефективними антигенами, особливо, якщо зв'яжуться з білками. До них належать більшість антигенів клітинної стінки грам-негативних бактерій та глікопротеїни мембрани еритроцитів. Зокрема багато з так званих природних антитіл, які виявляють у крові неімунізованих тварин, спрямовані проти поліцукридів і утворюються внаслідок контакту імунної системи з глікопротеїнами чи карбогідратами кишкової мікробіоти чи корму.

Ліпіди володіють низькою імуногенністю, що пов'язують з їх відносно нескладною будовою, структурною нестабільністю та швидким метаболізмом. Тим не менш, при зв'язуванні з білками, поліцукридами, гліколіпідами та

ліпополіцукридами ліпіди здатні ініціювати імунну відповідь. Досить сильну імуногенність мають ліпопротеїни, які входять до складу мембран багатьох клітин.

Нуклеїнові кислоти ссавців, як і ліпіди, належать до низькоімуногенних сполук, що є результатом їх простої будови та швидкої деградації в біологічних рідинах організму. Разом з тим, нуклеїнові кислоти мікробного походження, порівняно з еукаріотами, мають певні відмінності у будові неметильованих послідовностей CpG-динуклеотидів, в результаті чого потенційно здатні стимулювати достатньо потужну імунну відповідь. Здатність нуклеїнових кислот виступати в якості антигенів та запускати імунну відповідь лежить в основі патогенезу окремих аутоімунних хвороб (наприклад, системного червоного вовчака), при яких в організмі хворої тварини утворюються аутоантитіла до нуклеїнових кислот.

Антигени, що не мають імуногенності, мають назву «неповні антигени» або «гаптени». Вони представляють собою молекули з малою молекулярною масою, які самостійно не здатні індукувати розвиток імунної відповіді, продукцію імунних лімфоцитів або специфічних антитіл, однак у разі з'єднання з великою білковою чи іншою складною молекулою, яка в такому випадку називається носієм, набувають імуногенних властивостей. Носіями таких молекул можуть бути альбумін, глобуліни, синтетичні поліпептиди, поліцукриди, ліпопротеїни та інші.

Таким чином, вплив молекулярної маси та розміру молекули на імуногенність можна охарактеризувати таким чином: що більший розмір молекули, то вищі її імуногенні властивості, оскільки пропорційно збільшенню розмірів молекули антигену збільшується кількість епітопів. Разом з тим, більш великі молекули піддаються більш активному фагоцитозу, а, отже, надалі процесуються макрофагами і на них більш активно виробляються антитіла. Як правило, молекули з масою менше 1000 D не є імуногенними.

Здатність антигенів специфічно зв'язуватися з антитілами у першу чергу залежить від ступеня відповідності, що визначає міцність зв'язку між антигенною детермінантою антигену і антигензв'язувальною ділянкою молекули антитіла – паратопом, яке виробилося відносно цього епітопу. Такий ступінь відповідності має назву *афінності.* Що ближча така відповідність, то міцніші нековалентні сили між епітопом та паратопом (гідрофобні, електростатичні тощо), і вищий афінітет. У свою чергу кількість таких зв'язків та сумарна сила, з якою зв'язуються між собою складні антигенні молекули з усією популяцією антитіл, які виробилися на всі антигенні детермінанти, які знаходяться на цій антигенній молекулі, визначає *авідність*. Тобто авідність залежить як від афінності, так і від кількості активних центрів на молекулі антигену. Важливою властивістю антигенності є специфічність антигену – та особливість, завдяки якій вони відрізняються один від одного.

Елімінація антигену з організму залежно від шляху його проникнення. Чужорідні субстанції виявляють свої антигенні властивості, як правило, у разі потрапляння в організм тварини парентеральним шляхом, оскільки речовина

зберігає специфічну чужорідну хімічну структуру лише тоді, коли вона не зазнає ферментативного руйнування. Надходячи в організм тварин з кормом, білки та полісахариди зазвичай розщеплюються пепсином, трипсином, амілазою та іншими ферментами порожнини рота і травного тракту до простих, неантигенних сполук. Однак антигенні властивості можуть зберігатися за умови швидкого всмоктування речовини до її повного розщеплення травними ферментами.

Крізь слизові оболонки травного каналу і верхніх дихальних шляхів у кров тварини проникають бактерії та інші види мікроорганізмів. У внутрішнє середовище організму вони потрапляють самостійно, проникаючи у міжклітинні простори крізь пошкодженого епітелію, або разом із фагоцитами, що їх поглинули.

Проникність слизових оболонок організму тварин для мікробів залежить від фізіологічного стану макроорганізму і біологічної активності певного виду або штаму мікробів.

Збереження антигену в організмі тварини окрім стану макроорганізму залежить від молекулярної маси антигену та характеру діючих на нього ферментів. Персистенція антигенів протягом тривалого часу зумовлена зв'язуванням їх у тканинах з речовинами, період напіврозпаду яких становить тривалий час. Однією з таких речовин може бути колаген сполучної тканини.

Деякі сполуки, зокрема, капсульний полісахарид стрептокока, який викликає у тварин пневмонію, тривалий час зберігається у тканинах тварин завдяки відсутності у тканинах ферментів, що його розщеплюють. У зв'язку з цим імунна відповідь на полісахарид не формується і він виявляє толерогенний вплив. У разі введення таким тваринам бактеріального ферменту, який розщеплює капсульні полісахариди, через деякий час на нього спостерігається імунна відповідь.

Розчинні білки повільно поглинаються макрофагами, внаслідок чого протягом тривалого періоду циркулюють у крові тварин до появи індукованих ними антитіл. Після утворення комплексів антиген-антитіло відбувається їх фагоцитоз, внаслідок чого досягається елімінація цих розчинних білків.

У імунізованих тварин завдяки дії специфічних антитіл антиген швидко руйнується і елімінується.

Розподіл антигену в організмі залежить від місця та способу його введення. За внутрішньовенного введення антиген з течією крові розноситься по всьому організму. Найбільша його кількість затримується та накопичується у печінці, нирках, кістковому мозку, селезінці та легенях, оскільки у синусоїдах саме цих органів, порівняно з іншими, міститься більше макрофагів, які його фагоцитують.

Після внутрішньошкірного та підшкірного введення антиген з током лімфи потрапляє та накопичується у регіонарних лімфатичних вузлах, де захоплюється макрофагами та іншими антигенпрезентуючими клітинами мозкової речовини лімфатичних вузлів та розщеплюється у лізосомах. Певна кількість антигену може тривалий час зберігатися у адсорбованому стані на поверхні

антигенпрезентуючих клітин, презентуватись для Т-лімфоцитів-хелперів, підтримуючи таким чином імунну відповідь протягом тривалого часу, що має важливе значення у регуляції інтенсивності імунної відповіді на антиген.

Після внутрішньошкірного та підшкірного введення антиген у регіонарні лімфатичні вузли також може бути доставлений після попереднього фагоцитозу антигенпрезентуючою клітиною.

Приєднання до антигену попередньо існуючих специфічних антитіл та комплементу сприяє кращій елімінації антигену імунною системою тварини, оскільки на багатьох імунокомпетентних клітинах присутні рецептори до Fc-фрагменту імуноглобулінів і комплементу.

Антигени, які проникають через травний тракт і верхні дихальні шляхи, потрапляють у лімфатичні утвори відповідних слизових оболонок, де індукують синтез імуноглобулінів класів Е і А.

Загалом процес елімінації антигену в організмі тварини поділяють на три фази:

- *перша фаза – розподіл антигену*. Після потрапляння у організм розчинний антиген внаслідок дифузії розподіляється між судинними та міжтканинними просторами, у лімфоїдній тканині. Корпускулярні антигени у тканини не дифундують, а поглинаються фагоцитами;
- *друга фаза – катаболізм антигену*. Протягом кількох днів відбувається катаболізм антигену. Цей процес залежить від наявності в організмі тварини ферментативних систем для деструкції цього антигену. Полімери з D-амінокислот та деякі полісахаридні субстанції зберігаються у організмі протягом тривалого часу;
- *третя фаза – імунна елімінація*. Після появи антитіл до антигену в організмі тварини утворюються комплекси антиген-антитіло, які фагоцитуються макрофагами та іншими антигенпрезентуючими клітинами і знешкоджуються.

Залежно від особливостей антигену, антитіл та метаболічної активності макроорганізму антиген може перебувати у організмі протягом багатьох тижнів, місяців і навіть років.

Процес дезінтеграції антигенів здійснюється ферментами клітинних лізосом, основною фізіологічною функцією яких є внутрішньоклітинне розщеплення часточок, що потрапляють у клітини внаслідок фаго- або піноцитозу.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення поняттю «антиген».
2. Що являє собою гаптен?
3. Яка будова антигенів та їх особливості?
4. Як класифікують антигени?
5. Що таке імуногенність антигену та від чого вона залежить?
6. Що таке антигенність антигену та від чого вона залежить?
7. Дайте визначення поняттю «афінність» та «авідність».

8. Що собою являє епітоп?
9. З яких фаз складається процес елімінації антигену в організмі тварини?
10. Як відбувається елімінація антигену у організмі тварини залежно від шляху його проникнення?

РОЗДІЛ 3
АНТИТІЛА

Будова імуноглобулінів, 74
Класи імуноглобулінів тварин, 76
Імуноглобуліни класу M, 77
Імуноглобуліни класу G, 79
Імуноглобуліни класу A, 80
Імуноглобуліни класу E, 82
Імуноглобуліни класу D, 83
Підкласи імуноглобулінів тварин, 83
Синтез і функції імуноглобулінів, 84
Гени імуноглобулінів домашніх видів тварин, 87

Питання для самоконтролю, 91

За допомогою електрофорезу плазми крові виділяють дві основні фракції білків: альбуміни та глобуліни. Альбуміни є однорідною фракцією білків, становлять більшу половину від усієї кількості білку плазми крові, забезпечують підтримання її онкотичного тиску, а завдяки здатності до комплексоутворення – виконують транспортну функцію: за їх участю здійснюється перенесення жирних кислот, ліпідів, білірубіну, амінокислот, іонів металів, іонів Ca^{2+}, стероїдних гормонів та інших речовин. Глобуліни являють собою гетерогенну фракцію білків крові, що виконують не лише транспортні функції, а й захисні. Виділяють п’ять фракцій глобулінів: α_1-, α_2-, β_1-, β_2- та γ-глобуліни (рис. 3.1). Гаммаглобуліни, на відміну від інших глобулінів, мають у своїй структурі активні центри. Саме специфічним білкам гаммаглобулінової фракції крові – *антитілам* або *імуноглобулінам* (абревіатура англійською мовою – Ig), які утворюються в організмі тварин під впливом антигену і мають властивість специфічно з ним зв'язуватися, належить важлива роль у процесі формування адаптивного імунітету тварин. Біосинтез антитіл відбувається у плазматичних клітинах, які походять із В-лімфоцитів.

Саме уявлення про існування антитіл та їх роль у імунному захисті організму почало формуватися наприкінці XIX століття. Основоположними стали проведені в 1890 році дослідження Е. Берінга і Ш. Кітазато, які довели наявність у плазмі крові ссавців особливих речовин, здатних нейтралізувати дію токсинів бактерій. Таких речовин не було в крові спочатку і вони з'являлися в організмі як відповідь на дію токсину. Подальші дослідження виявили, що подібну відповідь можуть викликати різні введені в кров агенти, до того ж, утворені в крові речовини мають специфічність, тобто здатні взаємодіяти тільки з агентом, що викликав відповідь. Стало зрозуміло, що запропонований Берінгом і Кітазато термін «антитоксини» занадто вузьке, і його замінили на термін «антитіла» (від. німецького – «antikorper»). Так, сформувалося уявлення про антитіла як про речовини, що забезпечують захист від дії чужорідних агентів.

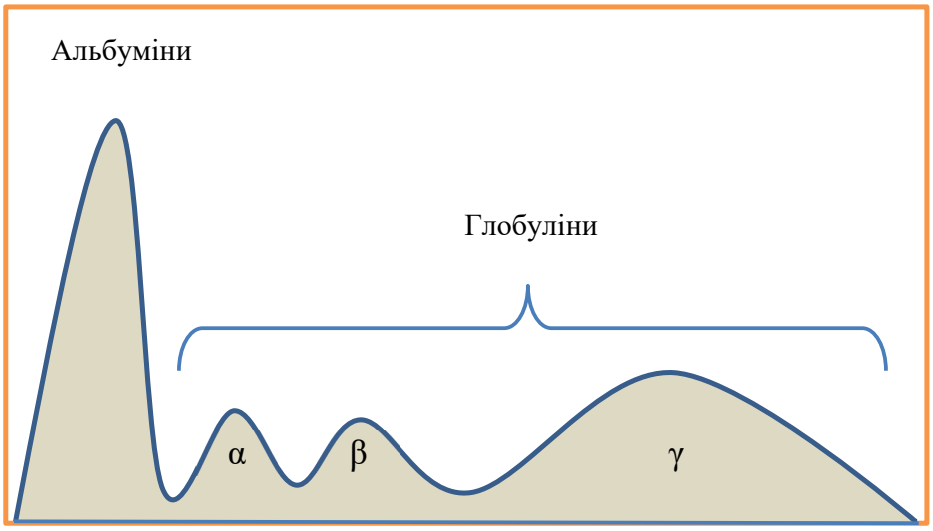


Рис. 3.1. Схематична діаграма фракціонування білків плазми крові тварин

Однак про хімічну природу антитіл стало відомо лише в середині XX століття. У 1937 році Х. Тізеліусу і Е. Кеботу із застосуванням методу електрофорезу вдалося встановити приналежність антитіл до гамма-глобулінової фракції плазми крові, що і призвело до появи терміна «імуноглобуліни». Детально структуру імуноглобулінів вивчили наприкінці 50–середині 60-х років у лабораторіях Р. Портера і Д. Едельмана. У ці самі роки в цитологічних дослідженнях було показано, що ці молекули секретуються в плазму ефекторними клітинами В-лімфоцитів – *плазматичними клітинами*. Це дозволило сформулювати нинішнє уявлення про антитіла (імуноглобуліни).

До імуноноґлобулінів також належать імуноглобулінові рецептори В-лімфоцитів (імуноглобуліни класів М і D), які здатні «злущуватися» з їх поверхні та виконувати функції, тотожні антитілам.

Антитіла є важливим специфічним гуморальним фактором захисту організму тварин проти збудників хвороб і генетично чужорідних речовин.

Остаточно ще не з'ясовано, чи містяться у фракції γ-ґлобулінів лише специфічні антитіла, чи до її складу входять і білки, які не мають специфічної імунної активності. Можливо, що всі γ-глобуліни є антитілами. Непрямим підтвердженням цього є низькі показники вмісту γ-ґлобулінів у тварин-гнотобіонтів, вирощених у стерильних умовах.

Будова імуноглобулінів. Розшифровування хімічної структури детермінантних груп антигену й рецепторних груп антитіл, з'ясування природи факторів, які забезпечують їхню комплементарність, є ключем до розуміння механізмів синтезу безмежної кількості типів антитіл та їх високої специфічності. Механізми розпізнавання в системі антиген-антитіло, як і в системах гормон-рецептор, фермент-субстрат, ґрунтуються на принципі структурної комплементарності, яка створює можливість зближення реагуючих

структур на таку відстань, за якої забезпечується встановлення міжмолекулярних взаємодій.

У 1962 р. Р. Портер на основі даних розщеплення кролячих імуноглобулінів меркаптоетанолом запропонував схему структури IgG, згідно з якою молекула імуноглобуліну складається з чотирьох ланцюгів – двох важких – H (hard) і двох легких – L (light). Важкі ланцюги сполучені між собою та з легкими ланцюгами дисульфідними зв'язками. Зв'язки між важкими ланцюгами локалізуються приблизно посередині, в ділянці, яку називають шарнірною. Вона відрізняється відносно лабільною структурою, зумовлює гнучкість молекули, можливість обертання окремих її субодиниць і характеризується високою чутливістю до протеолітичних ферментів.

Легкі ланцюги бувають двох типів: κ (каппа) та λ (лямбда). Однак в одній молекулі антитіл обидва ланцюги можуть бути лише однозначними – або κ, або λ. Обидва ланцюги відрізняються між собою за амінокислотним складом у С-кінцевій області і за антигенними властивостями. Ланцюг λ складається з 213–216, а ланцюг κ – із 214–219 залишків амінокислот. Серед імуноглобулінів одного класу зазвичай виявляються молекули антитіл із легкими ланцюгами обох типів. Кожен тип легких ланцюгів має специфічну первинну поліпептидну структуру і їх синтез контролюється певним чином.

У разі розщеплення IgG папаїном у шарнірній ділянці молекула імуноглобуліну розпадається на три фрагменти – два однакових *Fab-фрагменти* (варіабельні ділянки, що зв’язують антиген), які складаються з легкого і приблизно половини важкого ланцюга, сполучених дисульфідним зв'язком, і один *Fc-фрагмент* (константна частина), що складається з двох половинок важких ланцюгів, також сполучених дисульфідним зв'язком. Варіабельні частини легких і важких ланцюгів локалізуються у Fab-фрагменті.

Відповідно до здатності кристалізуватися папаїн розщеплює молекулу IgG на три фрагменти: два, які не кристалізуються – Fab-фрагменти I та II (fragments antigen binding) та містять рецепторні групи до антигену, і один, який кристалізується – Fc-фрагмент (fragment crystallizable) (рис. 3.2). Варіабельні частини легких і важких ланцюгів беруть участь у формуванні активних центрів антитіл, що безпосередньо зв'язуються з детермінантними групами антигену. Імуноглобуліни з двома рецепторними групами різної специфічності не синтезуються. Специфічність імуноглобулінів визначається послідовністю амінокислот у варіабельних ділянках. Ці ділянки визначають специфічність антитіл, оскільки вони, власне, утворюють місце зв'язування антигену – активний центр антитіла. З цього приводу ці ділянки також називають регіонами, що визначають відповідність (complementarity determining regions – CDR).

Активним центром (паратопом, антидетермінантою) називають ділянку молекули антитіла, структура якої комплементарна детермінантній групі антигену (епітопу). Активний центр являє собою щілину, утворену варіабельними ділянками легкого й важкого ланцюгів. Завдяки повторенню лінійної послідовності амінокислот як легкі, так і важкі ланцюги містять так звані *гомологічні зони* або *домени*, які охоплюють близько 110 амінокислот і петлі,

закриті дисульфідними зв'язками (близько 60 амінокислот). Варіабельні ділянки легких і важких ланцюгів, а також стабільні ділянки легких ланцюгів містять тільки по одному домену. Константні ділянки важких ланцюгів IgA, IgG, IgD містять по три домени, а IgE, IgM – по чотири домени, оскільки замість рухливої ділянки останні імуноглобуліни мають додатковий домен.

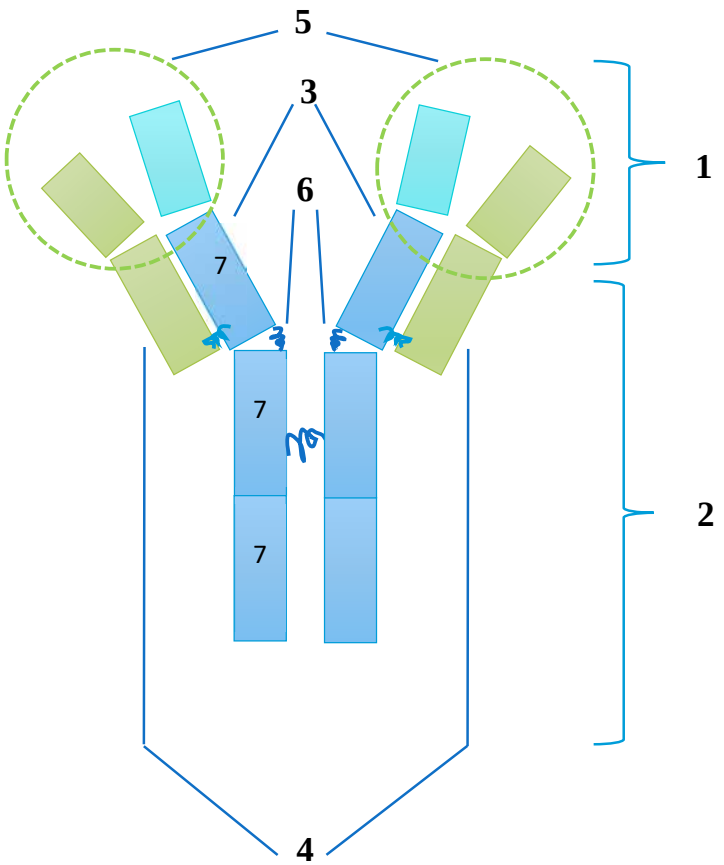


Рис. 3.2. Будова імуноглобуліну класу G: 1) Fab *(fragment antigen binding)*; 2) Fc *(fragment crystallizable)*; 3) важкі ланцюги; 4) легкі ланцюги; 5) антигензв'язуючі ділянки; 6) шарнірні ділянки; 7) домени константної ділянки важкого ланцюга

Специфічність антитіл зумовлюється відповідністю конфігурації рецепторної групи антитіла детермінантній групі антигену, яка створюється певною послідовністю амінокислот у варіабельних ділянках важких і легких ланцюгів. Реакція антигену з антитілом значно змінюється в разі заміни в антигенній детермінанті тих залишків амінокислот, від яких залежить просторова конфігурація пептиду.

Класи імуноглобулінів тварин. За допомогою аналізу амінокислотного складу у важких і легких ланцюгах імуноглобулінів виявлено варіабельні частини, яким притаманна значна мінливість амінокислот, та константні частини, які характеризуються сталістю амінокислотного складу. За складом і

послідовністю амінокислот у константній частині важких ланцюгів розрізняють відповідно п’ять типів важких ланцюгів та п'ять класів імуноглобулінів: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD (табл. 3.1). Відповідно до цього, під час синтезу μ-ланцюгів утворюються IgM, γ-ланцюгів – IgG, α-ланцюгів – IgA, ε-ланцюгів – IgE, δ-ланцюгів – IgD.

Найбільш представленими класами імуноглобулінів у сироватці крові тварин є імуноглобуліни G і M. IgA посідають третє місце відповідно до їх концентрації у сироватці крові. З іншого боку, цей клас антитіл є домінуючим у таких природних секретах та екскретах як сльози, слина, сеча тощо. IgD переважно виконують функції рецепторів В-лімфоцитів, тому у сироватці крові тварин виявляються у невисоких концентраціях. Так само у невисоких концентраціях виявляються і імуноглобуліни Е, які беруть участь у розвитку алергічних реакцій.

Таблиця 3.1. Особливості будови імуноглобулінів різних класів, джерела їх синтезу та основні функції

Особливості будови	**Клас імуноглобулінів**				
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Молек. вага, kD	~ 180000 або 900000	~150000	~180000 або 360000	~190000	~180000
Кількість суб-одиниць	1 або 5	1	1 або 2	1	1
Важкий ланцюг	**μ**	**γ**	**α**	**ε**	**δ**
Основні місця синтезу	Селезінка, лімфатичні вузли, кістковий мозок	Селезінка, лімфатичні вузли, кістковий мозок	Лімфоїдні утвори шлунково-кишкового і респіраторного трактів	Лімфоїдні утвори шлунково-кишкового і респіраторного трактів	Селезінка і лімфатичні вузли
Основні функції	Первинна імунна відповідь, рецептори В-лімфоцитів	Вторинна імунна відповідь, плацентарний та колостральний імунітет	Захист слизових оболонок, плацентарний та колостральний імунітет	Захист слизових оболонок, участь у алергічних реакціях	Рецептори В-лімфоцитів

Імуноглобуліни класу М. Найбільш онтогенетично раннім класом антитіл у ссавців є IgM. Його відкрили у 1937 році у коней, гіперімунізованих полісахаридом пневмококу, у яких було виявлено антитіло з молекулярною масою 900 kD дальтон, яке було набагато більше за розміром, ніж типовий кролячий γ-глобулін. Відповідно до великої маси, нове антитіло спочатку було названо γ-макроглобуліном, а згодом отримало назву «імуноглобулін М», при цьому буква «М» означала «макро» – великий. У плода і новонародженої тварини з-поміж інших антитіл у першу чергу синтезуються переважно антитіла

класу М. Імунна відповідь на введення більшості антигенів також розпочинається з продукування IgM. Так, антитіла до флагеліну сальмонел, які виявляють найчастіше у сироватці тварин, є переважно IgM. Найчастіше синтез IgM стимулюють корпускулярні антигени. При цьому імунна відповідь реалізується швидко, однак імунна пам'ять у клонів клітин, які синтезують IgM, зберігається слабко або її зовсім немає. Тому синтез IgM за повторного введення того самого антигену здійснюється за первинним типом імунної відповіді.

Молекула IgM (сироваткова форма) містить п'ять субодиниць, сполучених дисульфідними зв'язками між цистеїновими залишками важких ланцюгів (рис. 3.3).

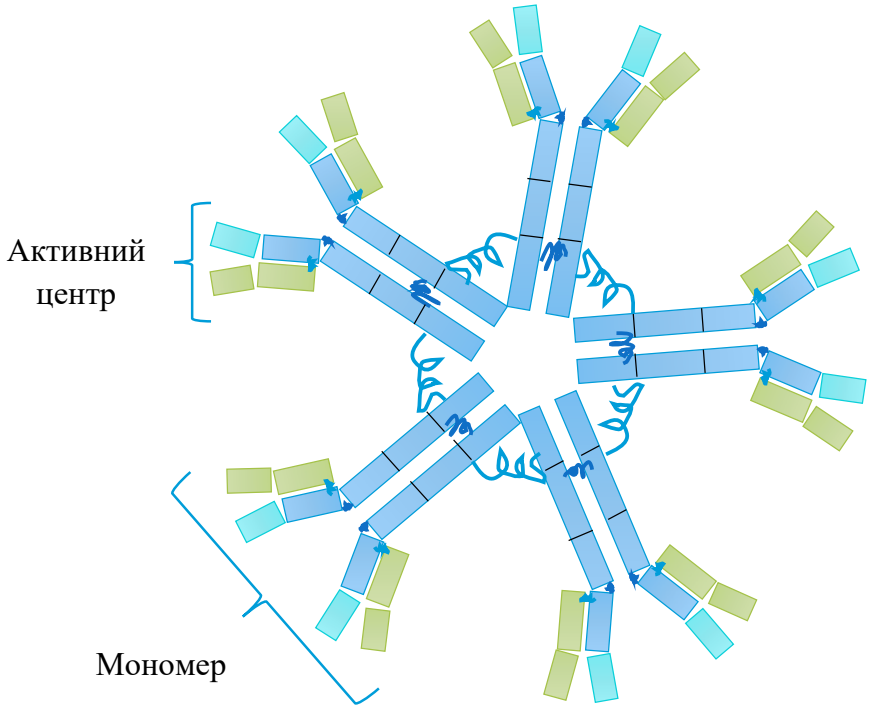


Рис. 3.3. Будова молекули імуноглобуліну класу М

Полімеризація IgM відбувається у плазматичних клітинах до їх секреції під впливом полімеризуючого ферменту сульфгідрилоксидази, що продукується зрілими лімфоцитами. Мономери у молекулі IgM розміщені радіально: Fc-фраґменти – до центру, Fab-фраґменти – назовні. Як бачимо з будови молекули IgM, вона має десять активних центрів і здатна зв'язувати десять детермінантних груп, тобто є десятивалентною

У випадку, якщо IgM виконує функцію мембранного рецептора В-лімфоцита, він є мономером.

Імуноглобуліни класу М синтезуються переважно плазматичними клітинами у селезінці, лімфатичних вузлах та кістковому мозку тварин. Його концентрація у сироватці крові тварин посідає друге місце після IgG. Цей клас антитіл найбільш ефективний серед усіх класів імуноглобулінів під час активації комплементу, опсонізації, інактивації вірусів, аглютинації. Він зв’язує переважно корпускулярні антигени. Внаслідок великої молекулярної ваги імуноглобулінам класу М важко проникати через гістогематичні бар’єри, через що їх концентрація у позасудинному просторі незначна, навіть у місці запалення.

Імуноглобуліни класу G. З утворенням цього класу антитіл пов’язується наступний, вищий етап гуморальної імунної реактивності. Імуноглобуліни класу G після антигенного стимулу синтезуються впродовж тривалішого, порівняно з IgM, часу і зв'язують не лише корпускулярні, а й розчинні антигени. IgG синтезуються переважно у відповідь на вторинний антигенний стимул. У процесі імунної відповіді завдяки реанжаруванню генів у В-лімфоцитах відбувається перемикання синтезу IgM на IgG.

Для продуцентів IgG характерна наявність імунної пам'яті, що дає змогу організму тварини у разі потреби різко збільшувати їх продукування упродовж короткого періоду часу та підтримувати більш тривалий імунітет. IgG становить основну масу антитоксинів і противірусних антитіл.

Молекулярна структура IgG подібна до будови мономерів IgM, проте його константна ділянка містить три домени. Молекулярна маса IgG є найменшою серед усіх імуноглобулінів і дорівнює 150 kD. IgG термостабільні. Вони витримують нагрівання за температури 75 ^{0}C впродовж 30 хв, тоді як IgM при цьому повністю руйнуються. Це пов’язано з тим, що у складі IgG міститься велика кількість дисульфідних зв'язків, що забезпечує високу стабільність структури.

IgG здатні нейтралізувати віруси, токсини, виявляти опсонізуючу дію на бактерії, зв'язувати комплемент, зумовлювати реакцію аглютинації та преципітації *in vitro*. Нейтралізуюча здатність IgG, що утворюються на пізніх стадіях імунної відповіді, щодо токсинів у сотні разів вища, ніж IgM. Важливою властивістю IgG є вища порівняно з IgM активність щодо гаптенів.

Імуноглобуліни класу G, як і класу М, синтезуються переважно плазматичними клітинами у селезінці, лімфатичних вузлах та кістковому мозку тварин. Його концентрація у сироватці крові тварин посідає перше місце серед усіх імуноглобулінів, через що він відіграє основну роль у антитілозалежних механізмах імунної відповіді (табл. 3.2).

Завдяки невеликій молекулярній вазі імуноглобуліни класу G здатні легко проникати крізь плаценту від матері до плоду, забезпечуючи пасивний імунітет у новонароджених тварин більшості видів, а також через інші гістогематичні бар’єри, що особливо важливо у разі запальних процесів у тканинах, коли збільшується рівень проникності кровоносних судин.

У птахів аналогом IgG ссавців є імуноглобуліни класу Y, які виконують тотожні функції.

Таблиця 3.2. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові домашніх тварин

Вид тварин	Вміст імуноглобулінів, мг/дл			
	IgM	IgG	IgA	IgE
Кінь	100–200	1000–1500	60–350	4–106
ВРХ	250–400	1700–2700	10–50	
Вівця	150–250	1700–2000	10–50	
Свиня	100–500	1700-2900	50–500	
Собака	70–270	1000–2000	20–150	2,3–4,2
Кіт	30–150	400–2000	30–150	
Курка	150–250	300–700	30–60	

Імуноглобуліни класу А. За структурою розрізняють три типи імуноглобулінів класу А.

- Сироваткові IgA, що мають мономерну структуру молекули.
- Сироваткові димерні IgA, у складі молекули яких є ще додатковий J-ланцюг, спільний також і для IgM (така форма IgA характерна для котів).
- Секреторні IgA – димери, мономери яких сполучені між собою за допомогою J-ланцюга і секреторного фрагмента (S-компонента) (рис. 3.4).

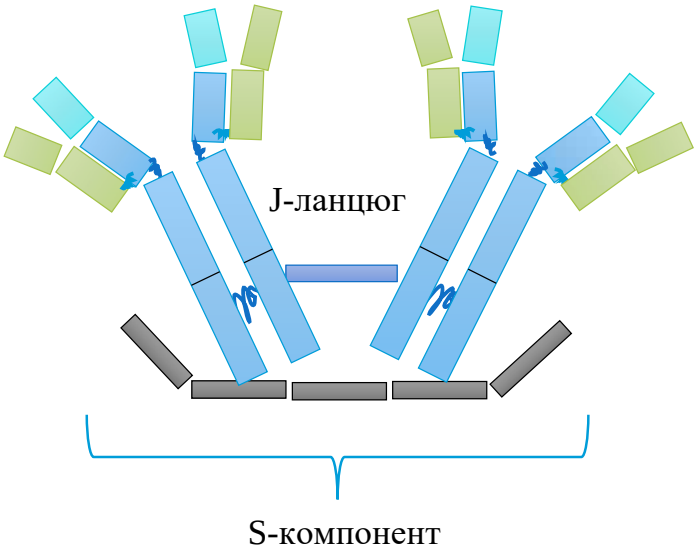


Рис. 3.4. Будова молекули секреторного IgA

Сироватковий мономерний IgA синтезується переважно плазматичними клітинами кісткового мозку, лімфатичних вузлів і селезінки.

Димерний сироватковий IgA – плазматичними клітинами секреторних залоз.

Секреторний IgA синтезується переважно плазматичними клітинами лімфоїдних утворів шлунково-кишкового, респіраторного, урогенітального трактів, молочної залози, шкіри тварин. S-компонент секреторного IgA синтезують епітеліальні клітини відповідних слизових оболонок, як рецепторний мембранний білок, специфічний щодо IgA. Комплекси секреторного компонента із IgA, що утворилися на внутрішній поверхні епітеліальної клітини, внаслідок ендоцитозу надходять усередину клітини, у везикулі рухаються до клітинної мембрани та екскретуються назовні – у просвіт кишківника, бронхів тощо (рис. 3.5).

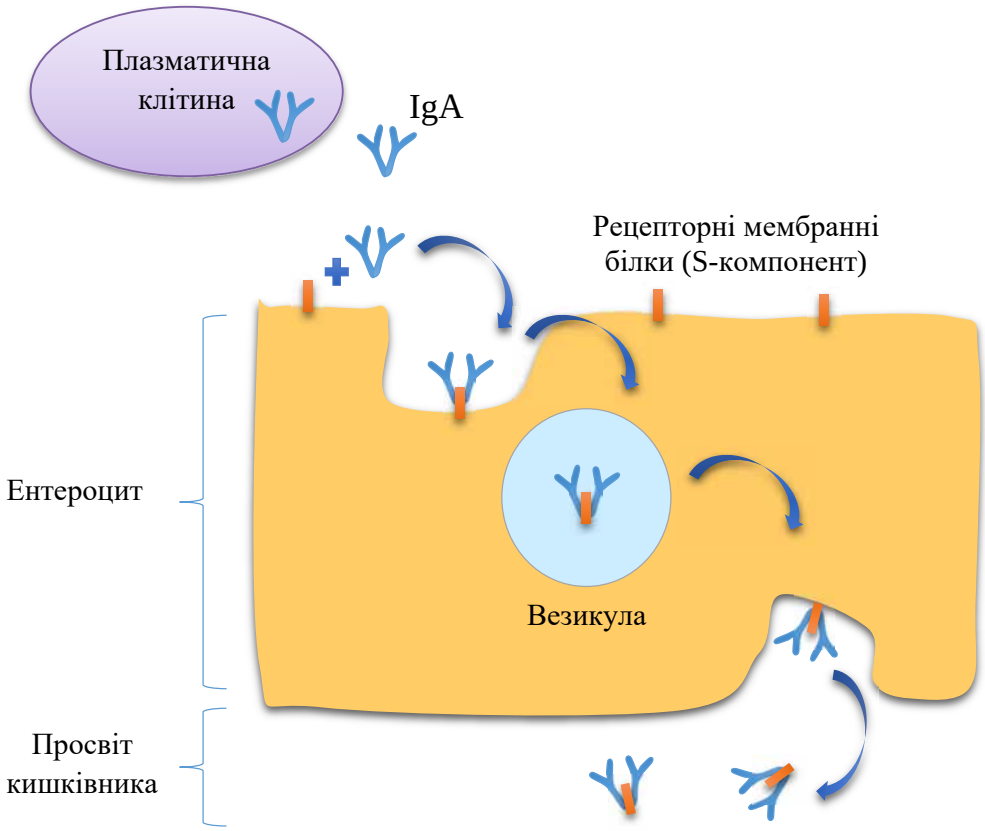


Рис. 3.5. Процес утворення секреторного IgA

Завдяки транспортуванню IgA через епітеліальну клітину, вони також можуть виконувати роль внутрішньоклітинного фактора імунного захисту, зв’язуючи усередині епітеліальної клітини новосинтезовані віруси та бактерії, запобігаючи таким чином їх реплікації та ушкоджувальному впливу на тканини.

S-компонент, з'єднуючи два мономери секреторного IgA у Fc-ділянці, стабілізує конформацію його молекули і захищає її від руйнування протеолітичними ферментами слини й шлунково-кишкового тракту, що відіграє

особливу роль під час реалізації природного пасивно набутого (*колострального*) імунітету у новонароджених тварин.

IgA також беруть активну участь у антитілозалежних механізмах імунної відповіді, боротьбі з вірусами та бактеріями, вони перешкоджають адгезії мікробних клітин та вірусів до поверхні слизових оболонок, запобігаючи таким чином їх проникненню усередину організму тварини.

Секреторні IgA зі слизових оболонок і секреторних залоз можуть надходити у кров тварини (табл. 3.3). Проте головною функцією цих антитіл є все ж таки захист слизових оболонок, що в першу чергу залежить від титру секреторних антитіл, які утворюються локально у тій ділянці, крізь яку збудник проникає у організм.

Таблиця 3.3. Вміст IgA у сироватці крові та секретах домашніх тварин

	Секреція, мг/дл					
Вид тварини	**Сироватка крові**	**Молозиво**	**Молоко**	**Назальний секрет**	**Слина**	**Сльози**
Кінь	60–350	500–1500	50–1000	160	140	150
ВРХ	10–50	100–700	10–50	200	56	260
Вівця	10–50	100–700	5–12	50	90	160
Свиня	50–500	1000	300–500	2-14	25–75	–
Собака	20–150	500–2200	110–620	–	–	–
Кіт	30–150	150	240–620	–	54	–
Курка	30–60	–	–	–	20	15

Імуноглобуліни класу Е. Імуноглобуліни класу Е, як і секреторні IgA, також синтезуються плазматичними клітинами лімфоїдних органів, розташованими переважно під слизовими оболонками та шкірою тварин.

Уміст цього класу антитіл у сироватці крові тварин досить низький, тому їх роль у знешкодженні патогенних мікроорганізмів не така критична, як для попередніх трьох класів. Основна роль IgE полягає у захисті слизових оболонок унаслідок індукції місцевої запальної реакції, розвитку алергічних реакцій та боротьбі із збудниками паразитарних хвороб тварин, особливо у період їх тканинного циклу розвитку. Ця властивість зумовлена тим, що Fc-фрагмент IgE приблизно на 100 амінокислотних залишків довший порівняно з іншим імуноглобулінами, тобто містить додатковий четвертий домен.

Ця особливість є однією з причин своєрідності біологічних властивостей IgE, оскільки за допомогою Fc-фрагмента він фіксується на тканинних базофілах (мастоцитах). Fc-фраґмент IgE блокує пасивну сенсибілізацію цих клітин реагінами. Наступне зв'язування адсорбованими антитілами (IgE) специфічного антигену супроводжується виділенням мастоцитами гістаміну та інших біологічно активних речовин (медіаторів), які підвищують проникність судин, що сприяє виникненню місцевої запальної реакції. Виділення медіаторів є результатом пошкодження комплексом антиген-антитіло мембрани тканинного базофіла. Пошкодження мембрани обмежене лише тими ділянками, де такі

комплекси сформувалися. При цьому функція клітини зберігається і вона не гине, а лише настає активація її функції. Медіатори, виділені мастоцитами, фіксованими у тканинах, приваблюють фагоцити.

IgE захищають організм тварини від гельмінтів, оскільки медіатори, що вивільнюються під час алергічних реакцій, приваблюють еозинофіли, які шляхом продукції різних ферментів (фосфоліпаза D, ліпофосфоліпаза), активних сполук кисню, катіонних білків здатні пошкоджувати паразитів.

Імуноглобуліни класу D. Особливість цього класу імуноглобулінів у тому, що він знайдений не у всіх видів ссавців та птиці. Він присутній у коней, ВРХ, вівць, свиней, собак. Під сумнівом є його наявність у кролів, котів і курей.

Роль IgD у організмі тварин ще остаточно не з'ясована. Оскільки переважна їх кількість знаходиться на В-лімфоцитах, з цього можна зробити висновок, що вони відіграють роль імуноглобулінових рецепторів для антигенів.

Підкласи імуноглобулінів тварин. У деяких тварин у межах виду важкі ланцюги всередині певних класів імуноглобулінів відрізняються за складом та послідовністю амінокислот, що викликає появу підкласів імуноглобулінів та є результатом дуплікації генів (IGH) у процесі еволюції (табл. 3.4). Амінокислотні послідовності, кодовані цими новими генами, можуть лиш незначно відрізнятися від оригіналу. Для прикладу, IgG ВРХ являє собою суміш трьох субкласів імуноглобулінів: G1, G2 та G3, кодовані генами важких ланцюгів IGH1, IGH2 та IGH3 відповідно. Між собою вони відрізняються послідовностями амінокислот та фізичними властивостями, зокрема електрофоретичною мобільністю. Ці імуноглобіліни також можуть мати відмінності біологічних властивостей. Для прикладу, імуноглобілін G2 ВРХ здатний аглютинувати антиген, тоді як G1 – ні; субкласи IgG собак відрізняються здатністю звязувати Fc-рецептори, тому наділені різною функціональною активністю.

Таблиця 3.4. Класи та підкласи імуноглобулінів тварин

Вид тварин	Класи імуноглобулінів				
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Кінь	M	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7	A	E	D
Велика рогата худоба	M1, M2	G1, G2, G3	A	E	D
Вівця	M	G1, G2, G3	A1, A2	E	D
Свиня	M	G1, G2, G3, G4	A	E	D
Собака	M	G1, G2, G3, G4	A	E1, E2	D
Кіт	M	G1, G2	(A2 ?)	(E1, E2 ?)	?

Кількість і властивості певних субкласів імуноглобулінів варіює залежно від виду тварин та відображає кількість дуплікацій IGH важких ланцюгів.

Одночасно із відмінностями у послідовності амінокислот (згідно біологічної суті – антигенних детермінант), що викликає появу підкласів імуноглобулінів, ця сама відмінність є результатом того, що молекули

імуноглобулінів одних особин відрізняються від молекул антитіл інших особин одного й того самого виду. Такі імуноглобуліни усередині виду створюють ще один їх підклас, який називають *алотипом*. Алотипічні антигенні детермінанти – внутрішньовидові, вони є в одних особин і немає у інших. Алотипічні антигенні детермінанти локалізовані у сталій ділянці поліпептидних Н- і L-ланцюгів, кодуються алельними генами і характеризують внутрішньовидовий поліморфізм імуноглобулінів.

Якщо це стосується класо- та типоспецифічних антигенних детермінант, які є у імуноглобулінів особин лише певного виду, їх називають *ізотипами*. Тобто ізотипічні детермінанти ідентичні для імуноглобулінів усіх особин одного виду, наприклад, коня, собаки, свині тощо.

Антигенні детермінанти імуноґлобулінів, синтезовані одним клоном плазматичних клітин окремо взятої тварини (характеризуються аналогічною специфічністю), називають *ідіотипами*. Ідіотипи розміщені переважно у ділянці Fab-фрагментів.

Синтез і функції імуноглобулінів. Синтез легких та важких ланцюгів імуноглобулінів кодується відповідними генами та здійснюється полірибосомами плазмоцитів, сполучаючись у єдину молекулу перед виділенням з клітини.

Молекула IgG, на відміну від імуноглобулінів інших класів, утворюється в результаті зв'язування готових ланцюгів, а не комбінацією легких ланцюгів з важкими в момент їх синтезу. Полірибосоми, які синтезують як важкі, так і легкі ланцюги IgG, розміщені на ендоплазматичному ретикулумі. Ланцюги переміщуються у щілини між цистернами шорсткого ендоплазматичного ретикулуму і під час проходження крізь них у комплекс Гольджі збираються у молекули. У комплексі Ґольджі до них за допомогою гексозотрансфераз прикріплюються вуглеводні компоненти. Секреція антитіл відбувається шорсткими мембранами у міхурці, після чого вони виділяються крізь гладенькі мембрани.

Антитіла, які виділяються з клітин, потрапляють у кров, лімфу і тканинну рідину. Половина всіх імуноглобулінів знаходиться всередині судинного русла, а друга половина – у міжклітинній рідині та сполучній тканині. За добу четверта частина імуноглобулінів, які циркулюють у крові, внаслідок дифузії крізь капіляри переходить у тканини, а на її місце у кровотік надходить з лімфою така сама кількість інших імуноглобулінів.

Надходження імуноглобулінів у тканини залежить від коефіцієнта дифузії. IgM, який має низький коефіцієнт проникності, у значних кількостях виявляється у сироватці крові тварин, а IgG, у якого цей коефіцієнт високий, і екстрацелюлярно. Рівень IgD відносно вищий у судинах, що, очевидно, пояснюється його низькою здатністю до дифузії. IgA у більшій концентрації міститься в лімфі, ніж у сироватці крові, оскільки, синтезуючись у значній кількості імунними утворами шлунково-кишкового тракту, він дифундує у лімфу й грудну протоку.

До стимуляції антигеном В-лімфоцити будь-якого клону антигенної специфічності, які завершили лімфопоез, експресують імуноглобуліни тільки класів М і D. Перемикання на синтез імуноглобулінів інших ізотипів (G, E, A) відбувається після розпізнавання антигену та активації генів IGHG, IGHA або IGHE. Незадіяні в синтезі імуноглобулінів гени вирізаються у вигляді кола ДНК і видаляються з клітини.

З огляду на це, більшість антитілоутворюючих клітин водночас синтезують один клас важких і один тип легких ланцюгів імуноглобулінів. Водночас у лімфоїдній тканині є клітини, які синтезують поліпептидні ланцюги різних класів і типів на той самий антиген. Синтез імуноглобулінів того чи іншого класу залежить від дози антигену, інтенсивності антигенного стимулу та впливу певних цитокінів, синтезованих стимульованими Т-лімфоцитами-хелперами. Відомо, що за одноразової імунізації малими дозами баранячих еритроцитів у кроля утворюється IgM, а за гіперімунізації – IgG.

Антитіла однієї специфічності можуть бути представлені будь-яким з класів імуноглобулінів.

Під час імунізації тварини не завжди виявляється паралелізм динаміки вмісту в сироватці крові гаммаглобулінів і специфічних антитіл. У клітині одночасно синтезуються імунні та неімунні гаммаглобуліни. Появі антитіл передує збільшення концентрації неспецифічних гаммаглобулінів.

Як відомо, молекули імуноглобулінів (антитіл) можуть бути в організмі в трьох формах: 1) у розчиненій (секреторній) формі в крові та інших біологічних рідинах, 2) у трансмембранній формі у складі мембранного рецептора В-лімфоцитів (у вигляді мономерів, включаючи IgD, IgM і IgA), та 3) у зв'язку з Fc-рецепторами імунокомпетентних клітин через Fc-фрагмент антитіла. Разом з тим, антитіла класів G, A, M здатні до зв'язування з Fc-рецепторами макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів лише в комплексі антиген-антитіло, тобто після зв'язування антитіла з антигеном. Тільки IgE-антитіла у вільному вигляді можуть зв'язуватися з Fc-рецепторами на базофілах, тучних, дендритних та деяких інших клітинах. У ефекторних клітинах В-лімфоцитів – плазмоцитах – продукується тільки секреторна форма, а трансмембранна не синтезується.

Антитіла в організмі тварин виконують багато біологічних функцій, спрямованих на елімінацію чужорідного антигену: розпізнають і зв'язують антиген, допомагають у його презентації макрофагам і лімфоцитам, зумовлюють ушкодження мастоцитів, лізують клітини, що містять специфічні антигенні субстанції, зумовлюють опсонізуючу дію, активують систему комплементу. Розрізняють первинну і вторинну функції антитіл.

Первинна функція антитіл полягає у взаємодії з комплементарною структурою антигену – антигенною детермінантою (епітопом). Крім безпосередньої взаємодії з антигенами, внаслідок якої відбувається елімінація антигенів з організму, антитіла виконують функції специфічних рецепторів, які сприймають і передають сигнали в клітину, як результат настає їх активація, проліферація та диференціювання, або пряма біологічна відповідь.

Вторинна (ефекторна) функція антитіл охоплює фіксацію комплементу, опсонізацію, цитотоксичну, імунорегуляторну дії тощо.

Зв'язування антитіл з антигеном прискорює елімінацію чужорідної високомолекулярної речовини, сприяючи руйнуванню її ферментними системами організму тварини. Взаємодія антитіл з антигенами ґрунтується на принципі комплементарності. Таке зв'язування зумовлюється високою специфічністю, яка виявляється як здатність комплементарних з фізико-хімічного погляду структур активного центру молекули антитіла та антигенної детермінанти антигену сполучатися між собою.

Достатній ступінь комплементарності молекул, що взаємодіють між собою, створюється різними способами: відповідністю поверхонь (виступ – заглибина), протилежними електричними зарядами (проти позитивного розміщується негативний), комбінацією електростатичної та конформаційної комплементарності і розміщенням одна навпроти одної неполярних гідрофобних груп. Для ефективної взаємодії антитіла (їх активний центр) та антигени (їх детермінантні групи) повинні мати просторову відповідність.

Зв'язування антигенів з антитілами відбувається за принципом зв'язку ферментів із субстратами. Реакція антиген-антитіло є моделлю нековалентного зв'язку, який спостерігається також у разі взаємодії вірусів з клітинами, агрегації клітин у процесі запліднення та при морфогенезі.

Відомо, що зі зменшенням міжмолекулярної відстані сила зв'язування антигену з антитілом зростає. Сили, що утримують антиген з антитілами, принципово не відрізняються від сил, що беруть участь у так званих неспецифічних взаємодіях, які виникають між будь-якими макромолекулами. Ці міжмолекулярні сили поділяють на такі групи: 1) електростатичні сили; 2) водневі зв'язки; 3) гідрофобні взаємодії; 4) вандерваальсові сили.

Електростатичні сили зумовлені притяганням між двома протилежно зарядженими іонізованими групами, наприклад, аміно- (—NH_2) і карбоксильною (—COO^-) групами білків.

Водневі зв'язки утворюються між гідрофільними групами, наприклад OH^-, NH^2 – і COO^-, що залежить насамперед від просторового зближення молекул, що мають ці групи. Водневі зв'язки відносно слабкі, оскільки мають суто електростатичну природу.

Гідрофобні взаємодії полягають у зближенні у водному середовищі між собою неполярних гідрофобних груп, наприклад, бічних груп валіну, лейцину чи фенілаланіну.

Сили Ван дер Ваальса виникають як результат взаємодії поверхневих електронних шарів контактуючих ділянок молекул.

Реакція антиген-антитіло є екзотермічною, що проявляється у тому, що підвищення температури середовища сприяє дисоціації комплексу антиген-антитіло. Оскільки взаємодія антитіла з антигеном зв'язана з електростатичними взаємодіями, то дисоціації комплексу також сприяють високий рівень pH та зміна іонної сили розчину, оскільки при цьому втрачаються як позитивні, так і негативні іони.

Гени імуноглобулінів домашніх видів тварин. Імуноглобуліни є важливими молекулами адаптивної імунної відповіді тварин і експресуються лише в щелепних хребетних, включаючи риб, земноводних, рептилій, птахів і ссавців. Незалежно від форми (зв'язана чи секретована), типова молекула імуноглобуліну містить гетеродимер, що складається з двох ідентичних важких ланцюгів і двох ідентичних легких ланцюгів. У дуже невеликої кількості видів, таких як акули та верблюди, були ідентифіковані антитіла, що складаються лише з важких ланцюгів. Як важкий (H), так і легкий (L) ланцюги містять функціонально відмінні варіабельні (V) і константні (C) ділянки, а варіабельні ділянки як важкого, так і легкого ланцюгів утворюють сайти зв'язування антигену. Константні ділянки важких ланцюгів, які визначають ізотипи антитіл, відповідають за ефекторні функції через їх взаємодію з різними рецепторами, що експресуються на імунних клітинах.

V-ділянки важких ланцюгів кодуються трьома типами генів: V (variable), J (joining), і D (diversity) (рис. 3.6). Випадковий вибір лише одного гена кожного типу для складання V-ділянки пояснює велике їх розмаїття серед молекул Ig.

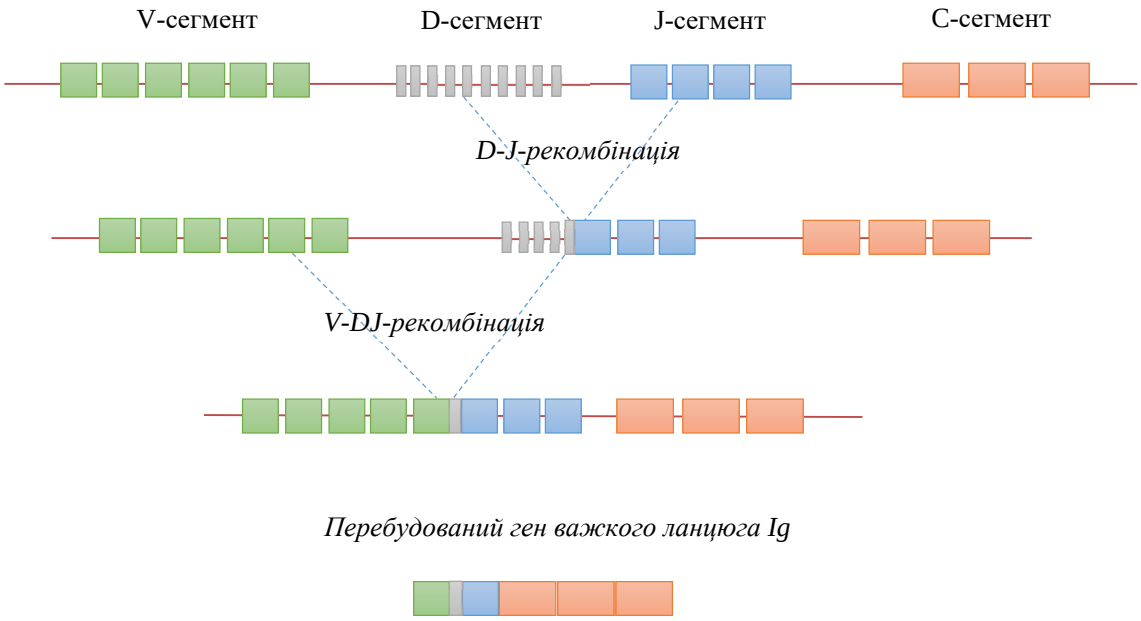


Рис. 3.6. Схематичне зображення механізму рекомбінації генів V(D)J важкого ланцюга Ig

Протягом усієї еволюції генів імуноглобулінів у щелепних хребетних ключові питання, які вирішували дослідники, полягали в тому, щоб зрозуміти, за допомогою яких механізмів генерується репертуар V-ділянок імуноглобулінів та як диверсифікуються C-ділянки для генерування різних ізотипів з різними ефекторними функціями. Порівняльні дослідження виявили три різні механізми, за допомогою яких генерується різноманітність V-ділянок імуноглобулінів. Одним з них є рекомбінація генів V(D)J – загальний механізм, який

використовується більшістю тварин для генерації різноманітності V-ділянок за допомогою соматичної перебудови ДНК, що є ключовою особливістю адаптивного імунітету тварин.

У більшості хребетних у локусі гена Ig є сотні варіабельних генних сегментів, а також низка різноманітних (D) і сполучних (J) сегментів у локусі гена Ig (у випадку локусу гена легкого ланцюга Ig сегменти D відсутні). Соматичні перегрупування V(D)J здатні забезпечити тисячі комбінаторних наборів V(D)J. Незважаючи на це, рекомбінація V(D)J є неточним процесом, який часто супроводжується вставками або делеціями нуклеотидів у місцях з'єднання VD та DJ. Через цю неточну рекомбінацію заданий набір V, D і J можна використовувати для створення сотень різних з'єднань послідовностей, хоча лише одна третина цих послідовностей знаходиться в правильному кадрі для трансляції. Іншим механізмом є соматична гіпермутація (SHM), яка виникає у всіх щелепних хребетних і може навмисно вводити нематричні мутації у варіабельні ділянки транскрибованих генів Ig. SHM відбувається зі швидкістю приблизно 10^{-3} мутацій на пару основ на поділ клітини, що в 10^6 разів перевищує частоту спонтанних мутацій у соматичних клітинах. Третім механізмом є конверсія гена (GC) – процес, в який залучені псевдогени V для повторної невзаємної модифікації попередньо перегрупованого гена V. Нарешті, оскільки як ланцюги IgH, так і IgL можуть бути диверсифіковані за допомогою вищезазначених механізмів, природа VH та VL з'єднання антитіл ще більше збільшує репертуар зв'язування антигену.

Велика рогата худоба та вівці. Гени Ig великої рогатої худоби та вівць схожі в багатьох аспектах. Як і люди та миші, велика рогата худоба експресує п'ять класів важких ланцюгів імуноглобулінів (IgH): μ, δ, γ, ϵ та α. Порівняно з наявністю чотирьох підкласів IgG (кодуються γ1, γ2, γ3 і γ4) і двох підкласів IgA (кодуються α1 і α2) у людини, лише три гени γ (γ1, γ2 і γ3) і один ген α був ідентифікований у великої рогатої худоби. На відміну від свого аналога у людей і мишей, δ-ген BPX (а також δ-гени вівць і свиней) містить μ-подібний екзон CH1 і коротку послідовність δ (Sδ).

У геномі великої рогатої худоби (як і овець) є два локуси IgH: один у BTA21 і один у BTA11. Локус IgH BTA21 містить усі функціональні гени, що кодують ізотип IgH, включаючи μ, δ, γ, ϵ та α. Локус IgH BTA11 містить функціональний ген μ і псевдоген δ. Обидва гени μ (в BTA21 і BTA11) транскрибуються і є функціональними, але останній зазвичай транскрибується на дуже низькому рівні.

Велика рогата худоба має обмежену кількість V-, D- та J-сегментів важкого ланцюга зародкової лінії. Лише одне сімейство VH, позначене як BoVH1, експресується на рівні кДНК, і вважається, що геном BPX містить не більше 20 сегментів VH. Було ідентифіковано лише дев'ять DH-сегментів і чотири функціональних сегменти JH (два в локусі BTA21 і ще два – в BTA11). Тим не менш, сегменти DH можуть бути надзвичайно довгими. Для прикладу, сегмент DH2 складається з 149 нуклеотидів, що відповідає 49 амінокислотним кодонам, і є найдовшим DH-сегментом з-поміж щелепних хребетних. Довжина цього

сегменту значно впливає на регіон, що визначає комплементарність-3 (complementarity-determining region-3 або CDR3) важкого ланцюга ВРХ, яка може поширюватися до 61 амінокислоти. Оскільки довжина CDR3 у більшості видів становить у середньому приблизно 10 амінокислот, цей надзвичайно довгий CDR3 є досить незвичайним і примітним.

У ВРХ експресуються два типи легких ланцюгів Ig (λ і κ), які подібні до людей і мишей. У мишей приблизно 96 % легких ланцюгів у сироватці є κ-типом, тоді як κ-тип у людини становить лише 66 % від загальної кількості легких ланцюгів Ig. Навпаки, у репертуарі легких ланцюгів великої рогатої худоби переважають ланцюги λ (96 %). Співвідношення в різних видів тварин кількості імуноглобулінів з тим чи іншим легким ланцюгом є відображенням кількості V-генів у геномі. Так, у геномі великої рогатої худоби ідентифіковано 25 функціональних Vλ-генів проти 8 функціональних генів Vκ.

Свині. Свині також експресують п’ять ізотипів IgH (μ, δ, γ, ϵ та α), у яких усі гени μ, δ, ϵ та α присутні в одній копії в локусі IgH. Навпаки, свинячий γ ген широко диверсифікований і, таким чином, може розвивати кілька генів, що кодують підкласи; принаймні шість різних генів γ і деякі алельні варіанти були визначені у свиней. Свинячий δ-ген має схожу особливість зі своїми аналогами у великої рогатої худоби та овець, оскільки він також має екзон CH1 і коротку послідовність δ (Sδ).

Картування локусу IgH свиней виявило лише два функціональні гени DH та один – JH, що свідчить про те, що рекомбінація V(D)J мало впливає на репертуар гену VH у свиней. Всі експресовані гени VH свині належать до однієї родини, що відповідає гену VH3 людини. Часткова характеристика локусу VH дозволила ідентифікувати 15 генів VH, з яких лише 10 є структурно функціональними.

На відміну від інших видів, свині мають збалансоване співвідношення легких ланцюгів Ig λ/κ (~52 % проти 48 %). Згідно з правилом, згаданим вище, однакова кількість функціональних генів Vλ і Vκ спостерігається в обох локусах легкого ланцюга. Картування локусу λ свині вказує на наявність трьох пар Jλ-Cλ. Перед парами Jλ-Cλ було ідентифіковано 22 гени Vλ, з яких лише дев'ять виявилися функціональними. Що стосується локуса κ, то існує один Cκ, якому передують п’ять сегментів Jκ. Хоча можна ідентифікувати 14 генів Vκ, лише дев’ять із них є функціональними, що призводить до такої ж кількості функціональних генів Vλ.

Коні. Подібно до всіх парнокопитних, коні мають поодинокі копії генів μ, δ, ϵ і α і велику кількість генів γ. Структура геномного гена та кодуюча нуклеотидна послідовність гена δ коня мають вищий ступінь гомології з генами δ людини, ніж парнокопитних, у них відсутня коротка послідовність Sδ. Філогенетичний аналіз γ-генів коня показав, що вони еволюціонували шляхом дуплікації генів або нерівного схрещування після поділу видів, а найвища гомологія нуклеотидних послідовностей (96 %) між генами γ4 і γ7 свідчить про те, що ці два γ-гени у локусі IgH коня дублювалися нещодавно.

Подібно до великої рогатої худоби та овець, коні є ще одним видом ссавців з переважанням у імуноглобулінах легких ланцюгів λ. Перевага ланцюга λ у кінських Ig свідчить про те, що репертуар V-генів зародкової лінії локусу λ більший, ніж репертуар локусу κ. Згідно з послідовністю геному коня, репертуар генів Vλ зародкової лінії містить 11 підгруп, які складаються з принаймні 27 потенційно функціональних сегментів Vλ, 5 ORF та 112 сегментів псевдогену. κ-локус коня містить лише один ген Cκ, 5 генів Jκ та 60 генів Vκ, з яких кількість потенційно функціональних генів, ORF та псевдогенів становить 19, 2 та 39 відповідно. Подібно до важкого ланцюга, в репертуарі експресованого ланцюга λ (або κ) переважно задіяні кілька сегментів Vλ (або Vκ) з однієї підгрупи Vλ (або Vκ). Порівняно з κ-ланцюгом, гнучкість V-J-з'єднання в послідовностях кДНК ланцюга λ є вищою через велику різноманітність λ CDR3-ділянок.

Собаки і коти. У собак і котів присутні п'ять основних ізотипів важкого ланцюга імуноглобулінів (μ, δ, γ, ϵ та α) і дві форми легкого ланцюга (κ і λ).

У собак ідентифіковано чотири субізотипи IgG (IgG1–4). Геном собаки містить вісімдесят варіабельних (VH) генів, шість генів DH і три – JH, які були картовані у 8 хромосомі. Локус важкого ланцюга у собаки складається з трьох варіабельних сімейств генів. Однак лише приблизно половина генів варіабельної ділянки є потенційно функціональними.

Гени V в котячому локусі IGH згруповані в три підгрупи на основі подібності нуклеотидної послідовності. Всього у геномі котів було ідентифіковано 64 V-гени: 42 – функціональних та 22 – псевдогенів.

Існує два підкласи константного домену котячого IgG: IgG1 та IgG2, причому IgG1 є переважаючим підкласом (~98%). Два алелі гена важкого ланцюга котячого IGHG1 (Cγ1a і Cγ1b), які кодують відповідні білки, задіяні в синтезі на 62 % і 38 % відповідно.

І в собак, і в котів для синтезу імунолобулінів частіше використовується легкий ланцюг λ. У котів співвідношення протеїнів лямбда-каппа-ланцюгів коливається від 3:1 до 92:8.

Кури і качки. І кури, і качки експресують лише три класи ланцюгів IgH, а саме IgM, IgY (кодуються геном υ) та IgA. Хоча ген, що кодує IgD, наразі ідентифікований майже у всіх групах щелепних хребетних, не знайдено жодного виду птахів, який містить ген, що кодує IgD. Будучи найбільш консервативним класом IgH, IgM у птахів має дуже схожу структуру з IgM ссавців.

Пташиний IgY функціонально еквівалентний, але структурно відмінний від IgG ссавців. IgY складається з чотирьох доменів CH, але не містить шарнірної області. Хоча і кури, і качки експресують інтактну форму 4-CH IgY, у качок також експресується усічена форма IgY без двох останніх доменів CH, позначена як IgY(ΔFc). Важкий ланцюг IgY(ΔFc) качки транскрибується з того самого гена υ, що й інтактний IgY, але з іншими сайтами термінації транскрипції. Структурно IgY(ΔFc) підтримує антигензв'язувальну активність, але не має ефекторної функції через відсутність Fc-ділянки.

Незважаючи на те, що IgA птахів ортологічний IgA ссавців, він структурно відрізняється від свого аналога, оскільки має чотири домени CH і не має

шарнірної ділянки. Ген α у ссавців завжди розташований у 3’-ділянці локусу IgH. Проте як у курей, так і в качок ген α розташований в середині локусу IgH і є інвертованим, що відрізняється від транскрипційної орієнтації μ і υ.

У локусі IgH курей ідентифіковано лише один функціональний сегмент VH, 16 – DH та один сегмент JH. Тому рекомбінація V(D)J у курей може забезпечити лише дуже обмежену різноманітність ланцюгів IgH.

Два типи легких ланцюгів Ig (λ і κ) зустрічаються як у ссавців, так і у рептилій – двох груп тварин, філогенетично близьких до птахів. Разом з тим, у курей та качок експресуються лише ланцюги λ. У курячому локусі λ, подібно до важкого ланцюга, є лише один Vλ-ген і понад 20 Vλ-псевдогенів. Відповідно, GC, а не рекомбінація VJ, є основним механізмом, відповідальним за різноманіття легких ланцюгів Ig.

Питання для самоконтролю

1. Скільки розрізняють фракцій білків плазми крові?
2. До якого класу білків плазми крові належать імуноглобуліни?
3. Що собою являють антитіла?
4. Охарактеризуйте будову імуноглобулінів.
5. Що таке паратоп?
6. Чим зумовлюється специфічність антитіл?
7. Які ви знаєте класи імуноглобулінів тварин?
8. Які ви знаєте форми імуноглобулінів?
9. Які ви знаєте особливості будови різних класів імуноглобулінів, джерела їх синтезу?
10. Які ви знаєте підкласи імуноглобулінів тварин?
11. Які функції виконують імуноглобуліни?
12. Від чого залежить сила взаємодії між антитілами та антигенами?
13. Назвіть гени імуноглобулінів домашніх видів тварин.

РОЗДІЛ 4
СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ ОРГАНІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Класифікація органів імунної системи, 92
Центральні органи імунної системи, 93
Периферійні органи імунної системи, 96
Видові особливості будови та функціонування органів імуногенезу у тварин, 100
Імунокомпетентні клітини та їх класифікація, 101
Клітини лімфоцитопоезу: розвиток, будова і функції, 103
Клітини мієлоцитопоезу: розвиток, будова і функції, 113
Антигенпрезентуючі клітини та процесинг антигену. Головний комплекс гістосумісності, 122
Фактори і механізми імунного захисту окремих органів, 129

Питання для самоконтролю, 139

Класифікація органів імунної системи. Імунна система тварин контролює сталість антигенного складу організму, що реалізується завдяки виявленню і знешкодженню в організмі всіх генетично чужорідних елементів гуморального та клітинного характеру, які проникають ззовні або виникають безпосередньо у ньому внаслідок зміни фізіологічних (під час старіння), або патологічних (у разі запалення тощо) властивостей антигенів власного організму.

Знищенню імунною системою підлягає не тільки генетично чужорідне, але і генетично своє, яке у силу фізіологічних та патологічних процесів модифікується чи пошкоджується. Таким чином, до компетенції імунної системи належать не лише знищення та елімінація із організму чужорідних антигенів зовнішнього походження, але й знешкодження пошкоджених клітин і денатурованих білків власного організму, які постійно виникають в умовах фізіологічного функціонування і в різко збільшених кількостях – за будь-яких патологічних процесів. В умовах норми та за патології імунна система постійно функціонує, хоча і з різним ступенем активності.

Імунна система тварин містить як численні еволюційно давні, малоспецифічні у своїй основі компоненти, так і еволюційно нові елементи, які визначають високу специфічність імунних реакцій. Усі ці компоненти працюють у тісному взаємозв'язку і, що особливо важливо, кожен неспецифічний компонент за рахунок зв'язків системи функціонує, по суті, як специфічний.

Таким чином, імунна система являє собою сукупність органів, утворень і клітин організму, що забезпечують його біохімічну, структурну і функціональну однорідність та індивідуальність шляхом виявлення, інактивації та виведення з носіїв чужорідної інформації (антигенів). З огляду на це, основною функцією імунної системи є нагляд за антигенним гомеостазом організму.

Свої основні функції імунна система здійснює через розвиток специфічних імунних реакцій, які розпочинаються з розпізнавання «свого» й «чужого» з

наступним зв'язуванням та видаленням чужорідного. *Специфічні антитіла*, що з'являються як результат імунної відповіді, становлять основу гуморального імунітету, а *сенсибілізовані лімфоцити* є основними носіями клітинного імунітету.

Імунній системі притаманний феномен *«імунологічної пам'яті»*, який полягає у тому, що порівняно з первинною імунною відповіддю повторний контакт організму тварини із антигеном викликає прискорений і більш інтенсивний розвиток імунних реакцій і, як наслідок, ефективніший захист. Цю особливість вторинної імунної відповіді використовують за основу під час проведення вакцинації, яка успішно захищає організм від більшості інфекцій.

Основу імунної системи тварин становлять спеціалізовані органи і утворення, в яких відбуваються процеси утворення та дозрівання імунокомпетентних клітин. Основною імунокомпетентною клітиною організму тварин, яка визначає функціонування імунної системи, є лейкоцит у всьому різноманітті його популяцій і субпопуляцій.

Органи імунної системи ділять на *центральні* (первинні) та *периферійні* (вторинні). Особливості функціонування та значення для організму тварин центральних і периферійних органів імуногенезу відрізняються.

До центральних органів імуногенезу належать *червоний кістковий мозок*, який у ссавців і птиці продукує усі клітини крові; *тимус*, у якому відбувається дозрівання та антигеннезалежне диференціювання Т-лімфоцитів; *клоакальна (фабрицієва) сумка у птахів,* де дозрівають В-лімфоцити після міграції з кісткового мозку (табл. 4.1).

До цього часу є спірним питання щодо того, де відбувається розвиток В-лімфоцитів у ссавців. Одні дослідники вважають, що цей процес відбувається у червоному кістковому мозку, інші – що у лімфоїдних утвореннях шлунково-кишкового тракту – *плямках Пейєра*.

До периферійних органів імуногенезу належать *лімфатичні вузли*, *селезінка* і *лімфоїдні утворення*, *асоційовані із слизовими оболонками* та *шкірою*.

У периферійних органах імуногенезу відбувається *антигензалежне* диференціювання Т- і В-лімфоцитів у ефекторні клітини.

Центральні органи імунної системи. *Червоний кістковий мозок* є водночас органом кровотворення і центральним органом імуногенезу. Крім того, він функціонує також як периферійний орган імунної системи, оскільки є місцем синтезу В-лімфоцитами антитіл, особливо за вторинної імунної відповіді.

Всі імунокомпетентні клітини розвиваються із клітини-попередниці – *гемопоетичної поліпотентної стовбурової клітини*, яка походить від ембріональної стовбурової клітини і виявляється у ембріона спочатку у жовтковому мішку, а потім – у печінці. На пізніших етапах розвитку плода та після народження тварини місцем її перебування є червоний кістковий мозок.

Таблиця 4.1. Особливості функціонування центральних і периферійних органів імуногенезу

Ознака	Центральні органи імуногенезу	Периферійні органи імуногенезу
Походження	Екто-, ентодерма	Мезодерма
Період розвитку	Ранній ембріон	Пізній ембріон
Період функціонування	Піддаються інволюції після досягнення статевої зрілості	Зберігаються протягом усього життя тварини
Наслідки видалення	Раптова або поступова втрата імунокомпетентних клітин	Наслідки можуть не виявитися або бути незначними
Здатність викликати та підтримувати імунну відповідь	Не володіють	Беруть активну участь у імунній відповіді

Гемопоетична стовбурова клітина дає початок двом лініям імунокомпетентних клітин: *лімфоїдній* – з якої утворюються Т- і В-лімфоцити, та *мієлоїдній* – з якої утворюються моноцити і усі гранулоцити.

Червоний кістковий мозок у молодих тварин розміщений у губчастій речовині плоских і коротких трубчастих кісток, діафізах і епіфізах довгих трубчастих кісток. З віком червоний кістковий мозок заміщується на *жовтий*, що містить численні адипоцити. Кровотворні елементи у жовтому кістковому мозку у нормі відсутні.

Паренхіма червоного кісткового мозку побудована із ретикулярної тканини, яка містить гемопоетичні елементи (стовбурові клітини). В паренхімі розгалужуються кровоносні капіляри, які живлять червоний кістковий мозок, а також капіляри-синусоїди, через стінки яких імунокомпетентні клітини мігрують у кровоносне русло.

Процес кровотворення, який відбувається у червоному кістковому мозку, опосередковується відповідним внутрішнім мікросередовищем, яке сприяє збереженню гемопоетичних стовбурових клітин і забезпечує ці клітини гуморальними факторами, необхідними для підтримання їх проліферації, диференціювання і дозрівання. Мікросередовище кровотворної тканини визначається наявністю та функціонуванням у ній ретикулярних, ендотеліальних клітин, макрофагів, адипоцитів, остеобластів і елементів позаклітинного матриксу.

Тимус, як і кістковий мозок, відіграє важливу роль як у клітинному, так і гуморальному імунітеті. У тимусі під впливом синтезованих епітеліальними клітинами пептидних гормонів – тимозину, тимопоетину, тимуліну – відбуваються процеси диференціювання Т-лімфоцитів із клітин-попередниць, які мігрують у тимус із червоного кісткового мозку, на різні субпопуляції, їх дозрівання, а також селекція Т-лімфоцитів. Останні у своїй мембрані мають антигенрозпізнавальний рецептор, який дозволяє Т-лімфоцитам розпізнавати власні антигени гістосумісності від чужорідних.

Тимус – лімфо-епітеліальний орган. Він розташований у ссавців і птиці у грудній порожнині та складається з двох парних шийних і непарних проміжної і грудної часток, які заповнені паренхімою. Ззовні тимус обмежений капсулою, утвореною пухкою волокнистою сполучною тканиною, від якої всередину органа відходять перегородки (трабекули) та ділять паренхіму на часточки. Основу паренхіми тимуса складають зірчасті епітеліоцити, які контактують своїми відростками, утворюючи сітчастоподібну структуру. Епітеліальні клітини функціонально необхідні для диференціюваня та дозрівання Т-лімфоцитів. У кожній часточці виділяють дві речовини: зовнішню – *кіркову* – із щільно розташованими малими лімфоцитами, і *мозкову* речовину – із меншою порівняно із зовнішнім шаром кількістю лімфоцитів. У середній частині мозкової речовини розташовані тільця Гассаля – концентричні нашарування епітеліальних ретикулоцитів, що є характерною морфологічною ознакою тимуса. Лімфоцити (інша назва – тимоцити) мозкової речовини належать, переважно, до бластних форм.

Тимус має інтенсивне кровопостачання. Між судинним руслом і паренхімою тимуса розташований *гематотимічний бар'єр*, утворений ендотелієм, базальною мембраною капілярів, епітеліоцитами і макрофагами, оточуючими судини, а також перикапілярним простором. Гематотимічний бар'єр не дає змоги чужорідним антигенам надходити до лімфоцитів кіркової речовини, забезпечуючи таким чином диференціюватися Т-лімфоцитів за відсутності контакту з чужорідними антигенами *(антигеннезалежне диференціювання)*. Клітини, здатні подолати гематотимічний бар'єр (насамперед, це лімфоїдні попередники Т-лімфоцитів, які надходять із кісткового мозку), проникають у тимус через венули; через них та лімфатичні судини зрілі лімфоцити згодом емігрують із тимуса у кровоносне русло.

З віком тимус піддається інволюції, що проявляється зменшенням розмірів і маси органа, а також заміщенням його паренхіми жировою тканиною.

До центральних органів імуногенезу у птахів, окрім червоного кісткового мозку і тимуса, належить *фабрицієва (клоакальна) сумка*. Вона розміщена в ділянці клоаки та відіграє ключову роль у розвитку гуморальної імунної відповіді.

Клоакальна сумка являє собою випинання дорсальної стінки клоаки, слизова оболонка якої має первинні та вторинні складки, вкриті одним шаром епітеліальних клітин. У власній пластинці слизової оболонки локалізуються лімфоїдні вузлики з характерною для них будовою (загальна будова вузликів нагадує будову часточок тимуса). Строму вузликів становить епітеліальна тканина, у петлях якої розташовуються В-лімфоцити. У периферійній зоні вузликів локалізуються щільно розташовані малі лімфоцити (кіркова речовина). Центральна частина вузликів (мозкова речовина) містить лімфобласти, великі і середні лімфоцити (гермінативний центр).

У клоакальній сумці із попередників В-лімфоцитів кістковомозкового походження після розвиваються бурсозалежні лімфоцити (В-лімфоцити), які, мігруючи у периферійні органи імуногенезу, здатні перетворюватися у

ефекторні клітини – плазмоцити, забезпечуючи гуморальну імунну відповідь. З віком клоакальна сумка піддається інволюції.

Разом з тим, клоакальна сумка не є повністю первинним органом імуногенезу, оскільки у ній також відбуваються процеси захоплення антигенів та синтез антитіл, що свідчить про те, що у клоакальній сумці В-лімфоцити не лише дозрівають, а й піддаються антигензалежному диференціюванню.

Периферійні органи імунної системи. До периферійних органів імунної системи належать *лімфатичні вузли*, *селезінка та лімфоїдні утворення*, асоційовані із слизовими оболонками дихального, шлунково-кишкового, сечостатевого трактів та шкірою. У птахів, окрім цього, до периферійних органів імунної системи належить *залоза Гардера*. Імунна функція вторинних органів імуногенезу переважно полягає в антигензалежній проліферації та диференціюванні Т- і В-лімфоцитів, утворенні ефекторних клітин (цитотоксичних Т-лімфоцитів і плазматичних клітин). Окрім того, вторинні органи імуногенезу є місцем синтезу плазмоцитами антитіл.

Лімфатичні вузли – лімфоїдні утворення переважно бобоподібної форми, зовні покриті сполучнотканинною капсулою, від якої всередину вузла у напрямку до його воріт відходять перегородки. Лімфатичні вузли, як правило, розміщені за ходом лімфатичних судин у пухкій волокнистій сполучній тканині поруч з великими кровоносними судинами, переважно венами.

Лімфатичні вузли покриті сполучнотканинною капсулою і містять паренхіму та систему синусів.

Паренхіма розміщена між перегородками (трабекулами), які відходять від капсули; вона сформована із лімфоїдної тканини з численними кровоносними судинами. У паренхімі виділяють кіркову (знаходиться ближче до капсули) і мозкову (займає центральну частину лімфовузла) речовини, між якими є паракортикальна зона. Паренхіма лімфатичного вузла побудована з лімфоїдної тканини та містить ретикулоендотеліоцити (формують сітчасту структуру лімфовузла), лімфоїдні і антигенпрезентуючі клітини, які презентують антиген для Т-лімфоцитів.

Домінуючим типом клітин кіркової речовини є зрілі В-лімфоцити. Після стимуляції антигеном деякі із цих лімфоцитів починають ділитися, формувати ділянки проліферуючих антигенспецифічних клітин – клони специфічних В-лімфоцитів, які здатні синтезувати специфічні до того чи іншого антигену антитіла.

Мозкова речовина містить кровоносні і лімфатичні судин та синуси, через які відбувається циркуляція лімфоцитів з кровоносного та лімфатичного русла у лімфовузол і навпаки. Між судинами і синусами зосереджуються макрофаги, дендритні і плазматичні клітини.

Внутрішню частину кіркової речовини, яка межує з мозковою речовиною, називають паракортикальною або тимусзалежною зоною. У ній розташовуються переважно Т-лімфоцити, які після стимуляції антигеном також починають активно проліферувати та створювати клони антигенспецифічних Т-лімфоцитів, які відповідають за клітинний імунітет. У цій зоні виявляються численні

посткапілярні венули, через стінки яких відбувається міграція лімфоцитів у кровоносне русло.

Розмір і клітинний склад лімфатичних вузлів здатні змінюватися протягом життя тварини, що переважно залежить від антигенної стимуляції лімфоцитів, які у ньому знаходяться. У старих тварин більшість лімфоцитів, які заселяють лімфатичні вузли, походять з клонів раніше антиген-стимульованих лімфоцитів.

Лімфатичні вузли крім того, що виконують захисну функцію, беручи участь у антигензалежній проліферації та диференціюванні Т- і В-лімфоцитів, відіграють роль своєрідних фільтрів для лімфи, що відтікає, на шляху до кровоносного русла. Проходячи крізь них, лімфа очищується від чужорідних часточок, мікроорганізмів, а також збагачується лімфоцитами та імуноглобулінами.

Система синусів лімфатичних вузлів містить крайовий, кірковий, мозковий і ворітний синуси, які переходять один в одного. З допомогою синусів у лімфатичних вузлах здійснюється рециркуляція лімфоцитів. Окрім того, крайовий синус є місцем впадання приносних лімфатичних судин, ворітний – дає початок виносним лімфатичним судинам.

У котів, собак, коней, великої та дрібної рогатої худоби, кролів лімфа надходить у лімфовузол аферентними судинами з боку його капсули і виходить еферентними судинами через ворота вузла. У птахів лімфатичні вузли є лише у водоплавних.

Селезінка – найбільший орган імуногенезу у організмі тварин. Вона одночасно є периферійним органом імуногенезу та служить місцем депонування крові. На відміну від лімфатичних вузлів, які фільтрують та очищують від антигенів лімфу, селезінка фільтрує та очищує кров. Поряд з антигенами у селезінці з крові елімінуються також і «відпрацьовані» або пошкоджені еритроцити.

Селезінка вкрита сполучнотканинною капсулою, від якої всередину органа відходять перегородки, які анастомозують між собою. Між капсулою і перегородками знаходиться паренхіма селезінки – пульпа, яку ділять на червону і білу. Основу пульпи становить ретикулярна тканина, між волокнами якої містяться спленоцити – будь-який з різних типів лейкоцитів селезінки: макрофаги, клітини крові, ефекторні клітини лімфоцитів та їх попередники – імунобласти.

Червона пульпа є місцем депонування крові та зосередження макрофагів, які фагоцитують антигени. Біла пульпа є місцем локалізації лімфоцитів.

Червона пульпа займає близько 80 % селезінки та складається із ретикулярної тканини з розміщеними у ній клітинними елементами крові, які надають їй червоного кольору, і багаточисленними судинами, головним чином – синусоїдного типу. Резидентні макрофаги, які зосереджуються у червоній пульпі, елімінують з кровоносного русла еритроцити та антигени.

Біла пульпа являє собою сукупність лімфоїдної тканини, розміщеної у адвентиції її артерій у вигляді вузликів, які містять скупчення Т- і В-лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів у петлях ретикулярної тканини (дендритних клітин), які

обмежені своєрідною капсулою із ретикулярних клітин. Біла пульпа відмежована від червоної пульпи синусами. Загалом вона становить майже 20 % органу.

Антигени, які надійшли з кров'ю, затримуються у червоній пульпі та згодом транспортуються макрофагами до антигенпрезентуючих дендритних клітин білої пульпи, які презентують антиген для Т-лімфоцитів та стимулюють антигензалежну проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини та синтез ними антитіл.

Незалежно від виду антигену і шляху його проникнення в організм тварини накопичення лімфоцитів у селезінці відбувається не лише за рахунок їх проліферації, а й через приток уже стимульованих антигеном клітин.

Співвідношення між білою і червоною пульпами може змінюватися відповідно до функціонального стану органу, який залежить від антигенної стимуляції лімфоцитів.

До периферійних органів імуногенезу належать і *лімфоїдні утворення*, асоційовані із слизовими оболонками, зокрема, шлунково-кишкового тракту – *плямки Пейєра*.

Тварин за розташуванням плямок Пейєра в кишечнику ділять на дві групи (рис. 4.1). У тварин I групи, до яких належать жуйні, коні, свині та собаки, дані лімфоїдні утворення належать до первинних органів імуногенезу і виконують функцію, подібну до клоакальної сумки у птиці – є місцем дозрівання В-лімфоцитів. Близько 90 % плямок Пейєра розташовані в клубовій кишці, де являють собою скупчення агрегованих лімфоїдних фолікулів, які досягають довжини 1 метра у свиней та 2 метрів – у великої рогатої худоби, оточених з боку кишківника фолікулоасоційованим епітелієм, який формує межу між лімфоїдними утворами та мікросередовищем просвіту кишківника.

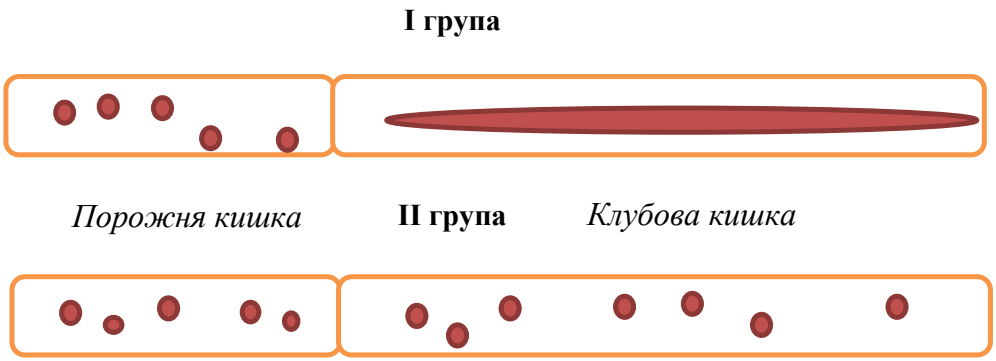


Рис. 4.1. Схематична діаграма відмінностей в організації плямок Пейєра в кишечнику тварин I та II груп

У тварин I групи присутній ще один тип плямок Пейєра, який являє собою численні дискретні скупчення лімфоїдних фолікулів у порожній кишці.

Ссавці II групи, до яких належать примати, кролі та гризуни, характеризуються наявністю лише одного типу плямок Пейєра, які у вигляді окремих скупчень лімфоїдних фолікулів довільно розташовані в порожній та клубовій кишках.

Морфологічно плямки Пейєра розділені на три основні ділянки: фолікулярну, інтерфолікулярну і фолікулоасоційований епітелій. Фолікулярна і інтерфоллікулярна ділянки складаються із лімфоїдних вузликів, які є гермінативними центрами та містять В-лімфоцити, фолікулярні дендритні клітини і макрофаги. За допомогою спеціалізованих клітин фолікулоасоційований епітелій забезпечує надходження у плямки Пейєра з кишківника високомолекулярних речовин (різного роду антигенів), які стимулюють антигенреактивні В-лімфоцити.

Вузлик оточений субепітеліальним простором, що містить різні типи клітин: В-лімфоцити, Т-лімфоцити, макрофаги і дендритні клітини. Попередники В-лімфоцитів потрапляють у плямки Пейєра через спеціалізовані високі ендотеліальні венули, а залишають – через еферентні лімфатичні судини, які з'єднують плямки Пейєра з лімфатичними вузлами брижі.

Лімфатичні вузли, селезінка, плямки Пейєра – далеко не повний перелік периферійних органів імуногенезу організму тварин та птиці. У стінці товстого кишківника, слизовій оболонці респіраторного тракту, сечостатевих шляхів, печінці, нирках є й інші організовані і дифузні скупчення лімфоїдної тканини із гермінативними центрами, у яких відбуваються проліферація В-лімфоцитів і синтез антитіл (переважно IgA). Основне їх завдання – імунний захист відповідних слизових оболонок.

Відповідно до анатомічних і фізіологічних характеристик різних слизових оболонок лімфоїдна тканина, асоційована з ними, може бути додатково класифікована на лімфоїдну тканину, асоційовану із шлунково-кишковим трактом (gut-associated lymphoid tissue (GALT)), лімфоїдну тканину, асоційовану із носовою порожниною (nasal-cavity-associated lymphoid tissue (NALT)), лімфоїдну тканину, асоційовану із гортанню (larynx associated lymphoid tissue (LALT)), лімфоїдну тканину, асоційовану із трахеєю (trachea-associated lymphoid tissue (TALT)), лімфоїдну тканину, асоційовану із бронхами (bronchus-associated lymphoid tissue (BALT)), лімфоїдну тканину, асоційовану з кон'юнктивою (conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT)), лімфоїдну тканину, асоційовану із протоками слинних залоз (duct-associated lymphoid tissue (DALT)), лімфоїдну тканину, асоційовану із протоками слізних залоз (lacrimal duct-associated lymphoid tissue (LDALT)) і лімфоїдну тканину, асоційовану із судинами (vascular associated lymphoid tissue (VALT).

Незважаючи на те, що різні компоненти лімфоїдної тканини, асоційованої із слизовими оболонками, анатомічно відокремлені один від одного, вони функціонально поєднані через так звану загальну імунну систему слизових оболонок. Таким чином, завдяки рециркуляції лімфоцитів за ініціації імунної відповіді в якійсь одній частині системи лімфоїдної тканини, вона може поширитись у багато інших частин, зокрема у систему слизових

оболонок генітального тракту, молочної залози тощо. Т- і В-клітинна активація у якійсь одній частині системи лімфоїдної тканини може призвести до утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів і секреції імуноглобулінів у інших її частинах.

Поділ органів імуногенезу на центральні та периферійні деякою мірою умовний. Зокрема, синтез антитіл може відбуватися не лише у селезінці, лімфатичних вузлах, пейєрових плямках, а й у кістковому мозку, особливо за вторинної імунної відповіді і в нормі виявляється в периферійній крові лише у невеликих кількостях.

Видові особливості будови та функціонування органів імуногенезу у тварин. У *свиней* особливості будови та функціонування органів імунної системи зв'язані із лімфовузлами та наявністю великої кількості інтраваскулярних макрофагів у легенях.

Лімфатичний вузол у них складається з кількох окремих вузликів, які формують цілий лімфовузол. Будова окремих лімфатичних вузликів виявляється наче «інвертованою» порівняно із структурою лімфовузлів інших ссавців: кіркова речовина знаходиться у центральній частині лімфовузла, паракортикальна зона, оточена пухкою тканиною мозкової речовини – на її периферії. Відповідно, аферентні лімфатичні судини входять через ворота лімфовузла до центрально розташованої кіркової речовини, проходять крізь паракортикальну зону та мозкову речовину, а виходять з боку його капсульної поверхні. Незважаючи на «інвертовану» будову лімфатичних вузлів свиней, їх функції аналогічні з лімфовузлами інших видів тварин.

Наявність великої кількості інтраваскулярних макрофагів у судинах легень свиней позначається у високому локальному ступені очищення крові від корпускулярних антигенів.

У кролів у каудальному кінці сліпої кишки відростка знаходиться *апендикс*, а у місці з'єднання клубової і сліпої кишок – спеціальні імунні утворення – *sacculus rotundus*. У стінці цих утворень розміщена лімфоїдна тканина, організована за типом пейєрових плямок, яка містить Т- і В-лімфоцити та виконує функції вторинних органів імуногенезу.

У птахів особливості будови та функціонування органів імунної системи пов'язані із тимусом, фабрицієвою сумкою, лімфоїдною тканиною, асоційованою із шлунково-кишковим трактом, лімфатичними вузлами.

Особливістю функціонування тимуса у птахів є те, що він є одночасно центральним і периферійним органом імуногенезу, оскільки може містити до 15 % антигенреактивних В-лімфоцитів.

Водночас периферійним органом імуногенезу у птиці є і фабрицієва сумка, як складова частина лімфоїдної тканини, асоційованої із шлунково-кишковим трактом. Поряд з В-лімфоцитами у ній містяться і тимусзалежні лімфоцити.

Лімфоїдна тканина, асоційована з шлунково-кишковим трактом, окрім наявності пейєрових плямок, характеризується наявністю у стінці сліпих кишок великого скупчення лімфоїдної тканини – мигдаликів, які беруть участь у реалізації як гуморального, так і клітинного імунітету, містячи близько 35 % Т-лімфоцитів та 55 % В-лімфоцитів.

Крім того, у птахів виявлені *параокулярні*, або *гардерові* (залоза Гардера) і *параназальні* залози, які побудовані із лімфоїдної тканини та виконують функції периферійних органів імуногенезу, містячи понад 80 % В-лімфоцитів.

Лімфатичні вузли є лише у водоплавних птахів. У сухопутних птахів є утворення, подібні до лімфатичних вузлів, які тісно пов'язані з лімфатичними судинами. Вони круглої, подовженої або овальної форми, неінкапсульовані, містять дифузну лімфоїдну тканину, у якій зазвичай знаходиться три або чотири зародкових центри.

Імунокомпетентні клітини та їх класифікація. Оскільки імунна система контролює сталість клітинного і гуморального складу організму тварини, до її компетенції входить знищення не лише всього генетично чужорідного, а й клітин і білків власного організму, які «зношуються» під час фізіологічного функціонування або зазнають пошкоджень в умовах патології. З огляду на це, імунна система постійно функціонує за будь-якого стану організму, хоча і з різним ступенем активності.

Імунна система ссавців і птиці багатокомпонентна та містить компоненти як клітинного, так і гуморального характеру. Усі ці компоненти працюють у тісному взаємозв'язку і, що особливо важливо, кожен неспецифічний компонент за рахунок зв'язків системи функціонує, фактично, як специфічний.

Основа функціонування імунної системи тварин полягає у забезпеченні двох процесів: утворенні імунокомпетентних клітин і секреції гуморальних продуктів для розпізнавання і знищення усього чужорідного.

Головною клітиною організму тварини, яка визначає неспецифічні і специфічні функції та загалом роботу імунної системи, є *лейкоцит* у всьому різноманітті його популяцій і субпопуляцій. Усі імунокомпетентні клітини ссавців і птиці утворюються й дозрівають у центральних органах імуногенезу. Їх родоначальницею є гемопоетична стовбурова клітина, яка має властивість самовідновлення.

Гемопоетичним стовбуровим клітинам властива висока міграційна активність, необхідна для їх переміщення в зони закладки кровотворних органів, що особливо важливе значення має у період ембріонального розвитку. Цю властивість гемопоетичні стовбурові клітини зберігають і в онтогенезі: через їх постійну міграцію відбувається перманентне оновлення пулу імунокомпетентних клітин. Здатність гемопоетичних стовбурових клітин до міграції, проникнення крізь гістогематичні бар’єри, імплантації в тканинах і клоногенного росту послужила основою для трансплантації клітин кісткового мозку за цілої низки захворювань, пов’язаних з патологією системи кровотворення.

Як і всі стовбурові клітинні ресурси, гемопоетичні стовбурові клітини є в своїй ніші (кістковому мозку) в дуже незначних кількостях. Частина цих клітин постійно рециркулює через кров'яне русло між різними осередками кровотворення, які знаходяться у кістковій тканині. Гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку залежно від шляху розвитку можуть диференціюватися у двох напрямах: у попередників лімфоїдних (Т-, В-лімфоцити і натуральні

кілери) або мієлоїдних (моноцити, нейтрофіли, еозинофіли і базофіли) клітин. Морфологічно розрізняють п'ять типів лейкоцитів: лімфоцити, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли і базофіли (рис. 4.2).

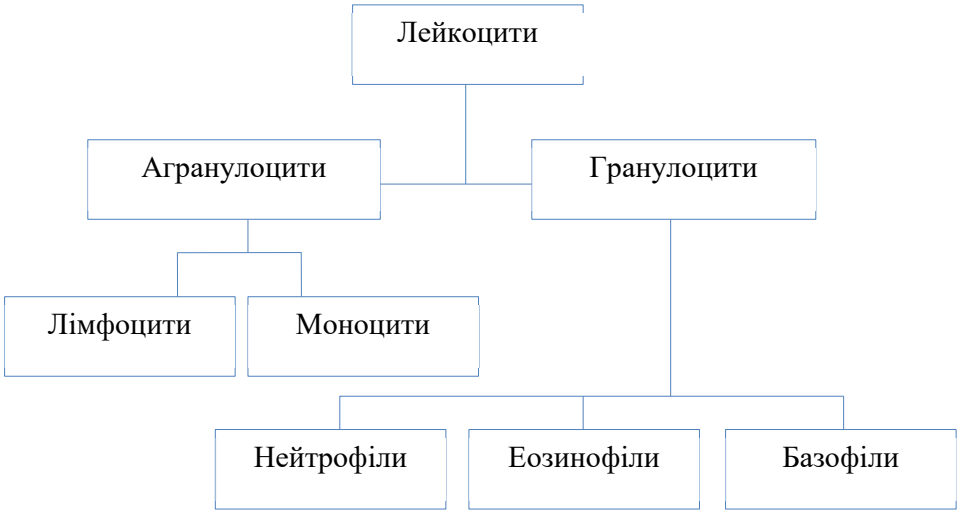


Рис. 4.2. Субпопуляції лейкоцитів

Лімфоцити і моноцити містять незернисту цитоплазму (хоча зараз відомо, що вони все-таки містять невелику кількість гранул), тому їх називають незернистими (агранулярними) лейкоцитами – агранулоцитами. Нейтрофіли, еозинофіли і базофіли містять цитоплазматичні гранули, які фарбуються різними барвниками (відповідно нейтральними, кислими або основними), тому їх називають зернистими (гранулярними) лейкоцитами або гранулоцитами. Гранули лейкоцитів містять біологічно активні речовини та ферменти, які визначають шлях, яким відбуватиметься імунна відповідь, а також розвиток та перебіг запальних процесів та алергічних реакцій.

Специфічність імунної реакції визначається Т- і В-лімфоцитами і продукованими ними специфічними антитілами (імуноглобулінами). Неспецифічні функції імунної системи виконують клітини моноцитарного і гранулоцитарного рядів та численні гуморальні фактори, які ними синтезуються.

Хоча всі фактори захисту організму тварини різноманітні як за своїми властивостями, так і за специфічністю, всі вони діють колективно. В умовах вищого організму специфічні фактори імунної системи, кооперуючись з неспецифічними (наприклад, кооперація макрофагів і Т-лімфоцитів), сприяють більш швидкій та ефективній елімінації патогенну.

Лейкоцити володіють рухливістю, що забезпечує їх проникнення через стінки кровоносних судин. Цьому сприяє наявний у них скорочувальний апарат і властивість утворювати псевдоподії (вузькі вирости цитоплазми). Усі лейкоцити несуть на своїй поверхні велику кількість рецепторів і антигенів, більшість з яких є загальними для всіх цих клітин, що зумовлює їх кооперацію у

імунних реакціях. Їх абсолютна та відносна кількість (лейкоцитарна формула) у крові залежно від виду тварин варіює.

На відміну від еритроцитів і тромбоцитів, які виконують свої функції безпосередньо у кровоносному руслі, лейкоцити усі свої функції фактично виконують поза межами судинного русла, а кровотік служить лише для їх транспортування у органи і тканини.

Оскільки лейкоцити відіграють важливу роль у здійсненні захисних реакцій організму тварин, їх загальна (абсолютна) кількість характеризує імунобіологічну реактивність організму кожної окремої тварини. Коливання кількості лейкоцитів у крові тварин цілком може відображати реактивність організму, яка може змінюватися, під впливом ендо- та екзогенних чинників.

Показник абсолютного вмісту лейкоцитів у крові тварин досить лабільний. Ціла низка нормальних фізіологічних процесів, таких як м'язове напруження, приймання їжі, зміна положення тіла, вагітність, викликає його істотні зрушення.

Клітини лімфоцитопоезу: розвиток, будова і функції. На відміну від вродженого неспецифічного імунітету, який реалізується за допомогою клітин і гуморальних факторів, для яких немає значення специфічність того чи іншого антигену, набутий специфічний (адаптивний) імунітет реалізується за допомогою лімфоцитів. Адаптивний імунітет також можна розділити на два компоненти (ланки): гуморальний і клітинний.

Усі лімфоцити походять з червоного кісткового мозку від стовбурової *клітини-попередниці лімфоцитопоезу* (рис. 4.3). У ході диференціювання і дозрівання лімфоцити заселяють спочатку центральні органи імунної системи, де проходять диференціювання від пре-Т-клітини до Т-лімфоцита (основи клітинного імунітету) і від пре-В-клітини до В-лімфоцита (основи гуморального імунітету).

Лімфоцити, розвиток яких у пізній фетальний і ранній постнатальний періоди тварини відбувається під контролем тимуса, визначаються, як Т-лімфоцити. Лімфоцити, які беруть участь в утворенні антитіл і є попередниками плазматичних клітин, перебувають під контролем клоакальної сумки (бурси) у птахів. Вони відповідно визначаються, як В-лімфоцити навіть у ссавців, незважаючи на відсутність доказів існування у них органу, повністю еквівалентного клоакальній сумці. Функції, подібні клоакальній сумці птахів, у деяких ссавців (жуйні, коні, свині, собаки) виконують плямки Пейєра шлунково-кишкового тракту, оскільки деякі дослідники вважають, що вони функціонують, як центральні органи імуногенезу. Принципово відрізняється від них особливий тип лімфоцитів – природні (натуральні) кілери.

Згодом Т- і В-лімфоцити мігрують у периферійні органи імунної системи, де заселяють відповідно Т- і В-залежні зони.

Завдяки безперервній рециркуляції лімфоцитів з кров'ю і лімфою в організмі тварини відбувається постійний імунологічний контроль як антигенного складу власних клітин і макромолекул, так і чужорідного матеріалу, який потрапив ззовні або утворився всередині.



Рис. 4.3. Лімфоїдні органи та їх роль в розвитку та функціонуванні лімфоцитів

Лімфоцити відіграють центральну роль у специфічній адаптивній імунній відповіді. У центральних і периферійних органах імуногенезу лімфоцити утворюють скупчення, які носять назву *«лімфоїдна тканина»*. У той час, коли центральні органи імуногенезу є місцем утворення і диференціювання пре-лімфоцитів у лімфоцити і в нормі не беруть участь у проліферації лімфоцитів за імунної відповіді, у периферійних органах імуногенезу відбувається необхідна для імунної відповіді антигензалежна проліферація лімфоцитів і експансія специфічного антигенреактивного клону лімфоцитів (рис. 4.4).

Лімфоцити беруть участь у розвитку запальних реакцій, резистентності організму до облігатних та факультативних внутрішньоклітинних мікроорганізмів, боротьбі з пухлинними клітинами, відторгненні органних і тканинних трансплантатів тощо. Ці функції виконуються переважно через

наявність на мембрані лімфоцитів спеціальних антигенрозпізнавальних рецепторів – складових інтегральної частини їх клітинної мембрани.

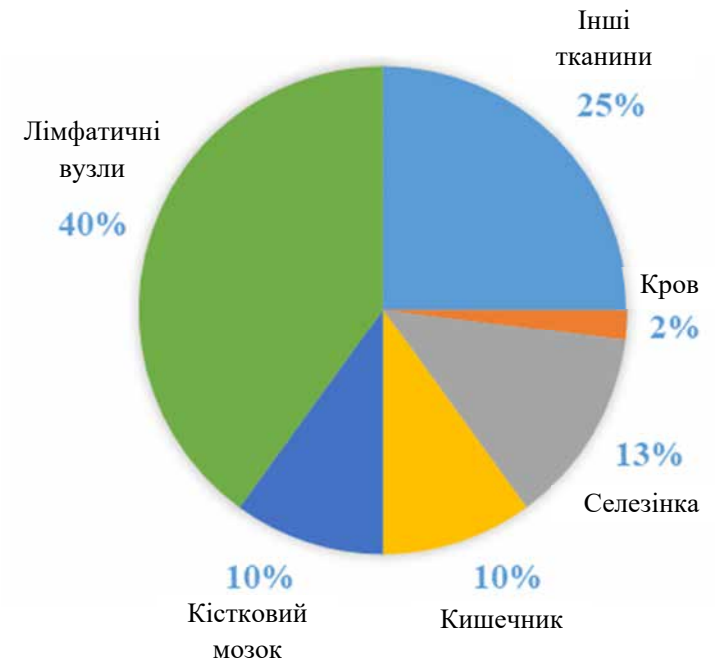


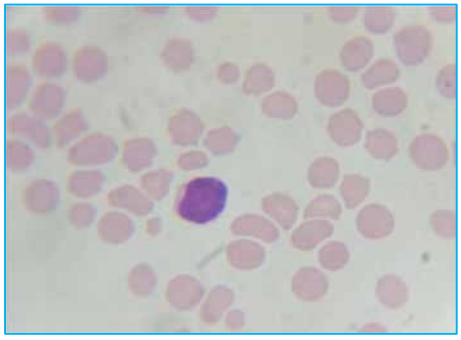
Рис. 4.4. Локалізація лімфоцитів в організмі тварин

Морфологічно лімфоцити периферійної крові тварин переважно однотипні. За розміром їх підрозділяють на малі (діаметром 5–8 мкм), середні (діаметром 9–11 мкм) і великі (діаметром 12–15 мкм). Вони містять велике округле ядро правильної форми та переважно не містять гранул (рис. 4.5).

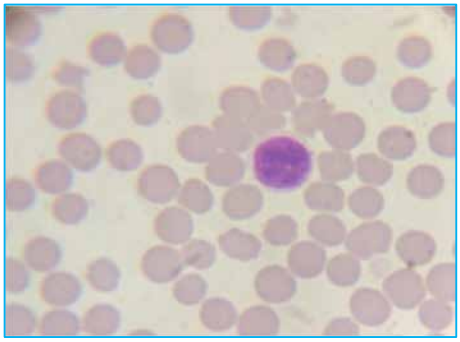
У процесі ділення клітин і диференціювання у відповідь на антигенний стимул лімфоцити морфологічно проходять стадії імунобласта (лімфобласта), великого, середнього і малого лімфоцита (у випадку В-лімфоцита – стадії імунобласта, юної і зрілої плазматичної клітини). У периферійній крові тварин знаходиться всього близько 2 % лімфоцитів від їх загальної популяції; трапляються переважно малі і рідко – середні лімфоцити.

У разі антигенного подразнення лімфоцити, осідаючи у лімфоїдній тканині, активно проліферують і диференціюються у кінцеві ефекторні клітини (з Т-лімфоцитів – у цитотоксичні, регуляторні і хелпери; з В-лімфоцитів – у плазматичні клітини). Крім того, Т- і В-лімфоцити в результаті асиметричного поділу дають початок відповідно Т- і В-клітинам пам’яті, які при повторному проникненні в організм антигену пришвидшують розвиток вторинної імуної відповіді.

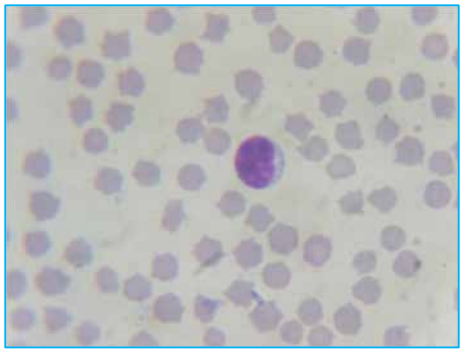
Підвищення проліферативної активності лімфоцитів у вторинних органах імуногенезу викликає розвиток *лімфоцитозу* – збільшення їх кількості в крові. Лімфоцитоз в першу чергу є ознакою інфекції, проте лімфоцитозом часто супроводжується перебіг лімфопроліферативних захворювань тварин, включаючи хронічний лімфолейкоз і лімфоми.



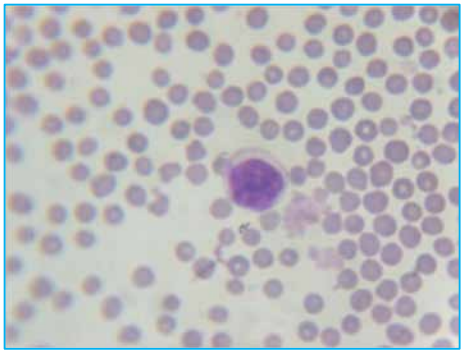
Кінь



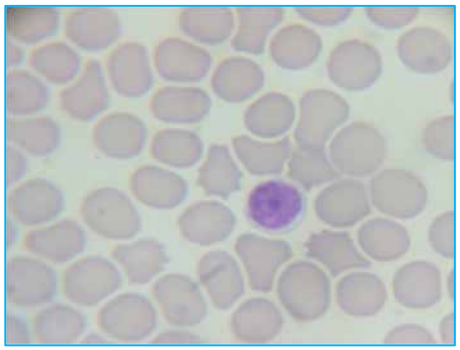
Корова



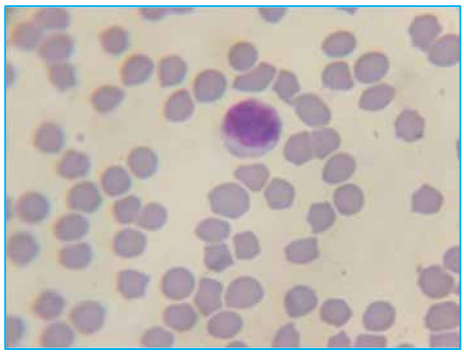
Вівця



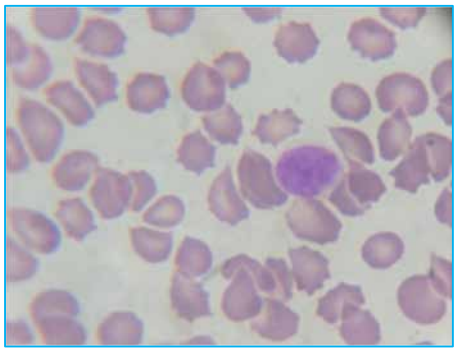
Коза



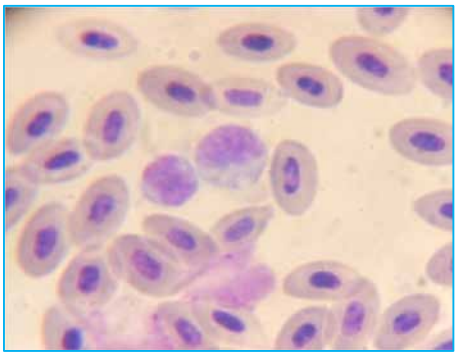
Собака



Кіт



Кріль



Курка

Рис. 4.5. Лімфоцити різних видів тварин у мазках крові

На відміну від усіх інших імунокомпетентних клітин, лише лімфоцити, циркулюючі у кровоносному руслі, здатні до інтенсивної проліферації та диференціювання у відповідь на антигенний стимул. Кількість таких утворених, специфічно реагуючих на антиген, клітин у кілька разів перевищує кількість першочергово наявних клітин специфічного до цього антигену клону, що були в організмі до його надходження, що визначає потужну специфічну імунну відповідь організму. Усі кінцеві клітини-ефектори мають короткий життєвий цикл.

Розвиток і функції Т-лімфоцитів. Частина імунологічно незрілих стовбурових клітин мігрує з кісткового мозку у тимус, де під впливом тимічного мікрооточення, перш за все, епітеліальних клітин і гормонів тимуса (тимозину, тимопоетину, тимуліну, тимостимуліну), дозрівають до імунокомпетентних Т-лімфоцитів (рис. 4.6). Дозрівання тимоцитів (незрілих лімфоцитів, що потрапили у тимус з кісткового мозку) відбувається послідовно, у міру їхнього переміщення з кіркової речовини органу у мозкову.

Процес утворення Т-лімфоцитів охоплює дві фази: антигеннезалежну і антигензалежну. Антигеннезалежна фаза утворення Т-клітин здійснюється послідовно у двох органах: у кістковому мозку і у тимусі. У вогнищах кістковомозкового кровотворення з пулу поліпотентних стовбурових кровотворних клітин утворюється загальний пул стовбурових клітин-попередниць лімфоцитопоезу. З цього пулу, у свою чергу, утворюється пул попередників Т-лімфоцитів (пре-Т-клітин), які мають антигенрозпізнавальний рецептор, спільний для всіх Т-лімфоцитів. Попередники Т-лімфоцитів мають необмежену здатність до самовідновлення і рециркулюють через кровотік між різними осередками кісткового мозку.

Пре-Т-клітини мігрують з кісткового мозку в тимус, де під впливом гормонів, утворених епітеліальними клітинами цього органа, відбувається їх остаточне диференціювання у зрілі Т-лімфоцити. У тимусі відбувається чіткий поділ Т-лімфоцитів на декілька субпопуляцій: Т-хелпери (помічники), Т-регулятори (супресори) і Т-цитотоксичні лімфоцити (кілери). Кожна з цих субпопуляцій несе принципово різні ефекторні функції.

У процесі дозрівання Т-лімфоцити контактують з антигенами власного організму, представленими на епітеліальних і макрофагальних клітинах тимуса, як результат – ті клони, які розпізнають власні антигени з високою авідністю, піддаються апоптозу, що попереджає виникнення аутоімунних реакцій, оскільки аутореактивні Т-лімфоцити за певних обставин можуть стати причиною зриву толерантності до власних антигенів. Як результат, в організмі з'являється велика кількість Т-лімфоцитів, які за допомогою своїх антигенрозпізнавальних рецепторів мають здатність розпізнавати власні антигени від чужорідних. Цей етап розвитку імунокомпетентних клітин полягає у тому, щоб серед великої кількості Т-лімфоцитів селекціонувати такі, які б не реагували з власними антигенами, але при цьому зберігали здатність розрізняти чужорідні антигени. У процесі селекції відбувається руйнування (делеція) лімфоцитів, які мають високу спорідненість до аутоантигенів.

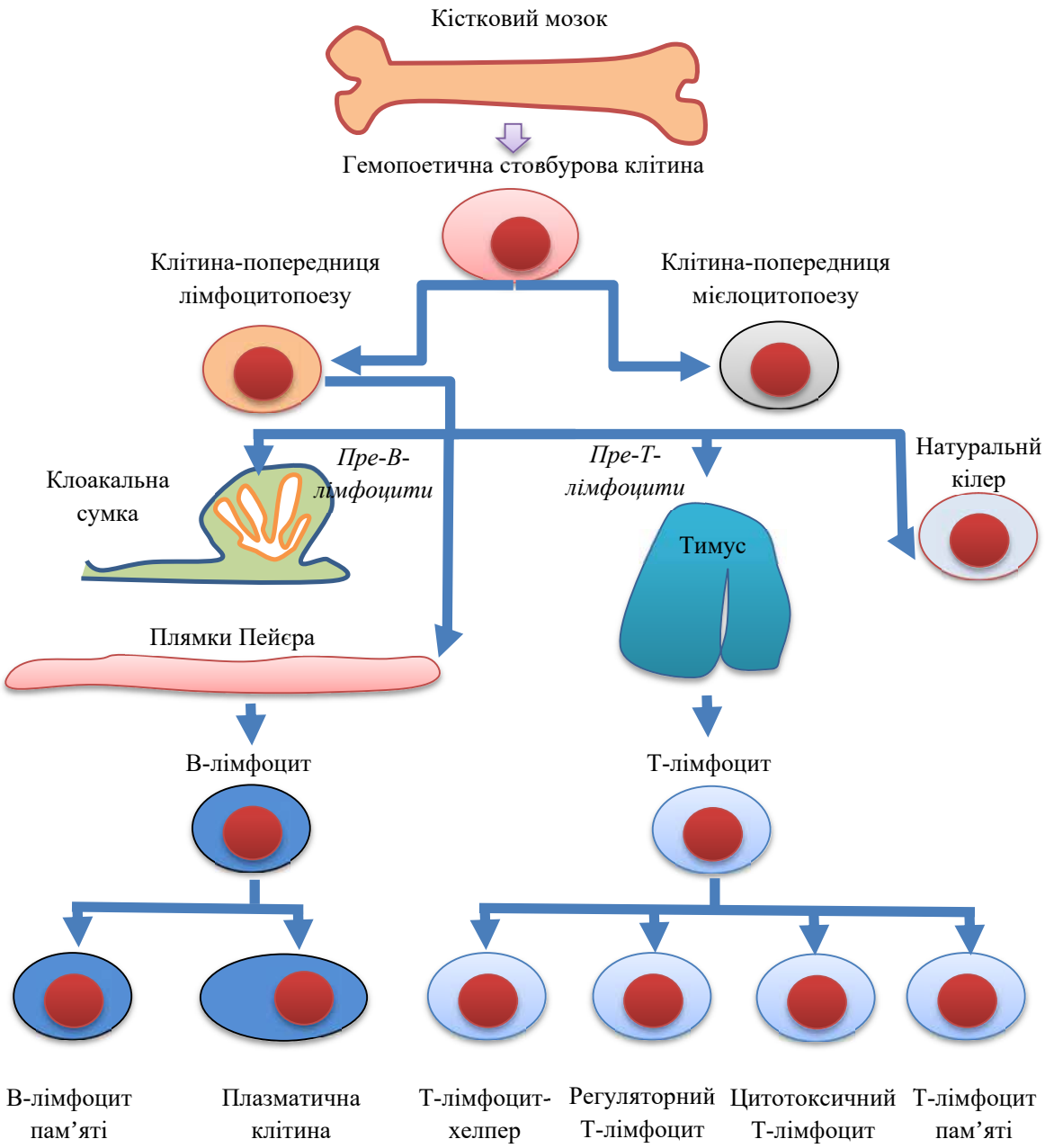


Рис. 4.6. Схематичне зображення розвитку лімфоцитів

Специфічні Т-клітини утворюються зі зрілих форм Т-лімфоцитів тимусного походження, проходячи послідовно стадії імунобласта, великого і середнього лімфоцита, перетворюючись у малі лімфоцити, які є ефекторними клітинами, що мають короткий (24 години) життєвий цикл. Частина утворених Т-лімфоцитів являє собою довгоживучі (місяці й роки) клітини пам'яті, здатні швидше реагувати проліферацією на повторну появу цього самого антигену. Такі лімфоцити морфологічно не відрізняються від ефекторних клітин.

Т-лімфоцити виконують у організмі тварин дві основні функції: *ефекторну* і *регуляторну*. Основною ефекторною функцією Т-лімфоцитів є специфічна цитотоксичність щодо чужорідних клітин, яка найбільш чітко проявляється у разі відторгнення трансплантату, знешкодження пухлин, аутоімунних процесів і вірусних захворювань, коли атакуються власні клітини організму, заражені вірусом.

Головна роль у цитотоксичному ефекті належить цитотоксичним Т-лімфоцитам (Т-лімфоцитам-кілерам), які мають специфічні рецептори до антигенів чужорідних (або дефектних своїх) клітин. Т-кілери руйнують клітини-мішені за безпосереднього контакту без допомоги антитіл або комплементу. Специфічний рецептор Т-клітини контактує з антигеном клітини-мішені, що індукує викид лімфоцитом серії ферментів, які призводять в остаточному підсумку до загибелі і лізису клітини-мішені.

Кількість загиблих клітин-мішеней зазвичай перевищує кількість специфічних Т-кілерів, що вказує на те, що один Т-лімфоцит може зруйнувати кілька мішеней.

Однією з важливих регуляторних функцій специфічних клонів Т-лімфоцитів, активованих антигеном, є здатність виробляти різні біологічно активні речовини – цитокіни. Наприклад, Т-лімфоцити, з'являючись на початку запального процесу в осередку запалення, починають синтезувати цитокіни, що сприяє не лише максимально швидкому залученню інших лейкоцитів у імунну відповідь, але і затримці їх у місці формування вогнища.

В індукції специфічної імунної відповіді важлива регуляторна роль належить двом субпопуляціям Т-лімфоцитів: Т-хелперам і регуляторним Т-лімфоцитам (Treg-клітини, Т-супресори). Індукція специфічної імунної відповіді відбувається переважно у вторинних органах імуногенезу.

Т-лімфоцити-хелпери у відповідь на антигенний стимул здатні безпосередньо стимулювати до проліферації і диференціювання як Т-лімфоцити-кілери, так і антитілоутворюючі клітини. Відповідь В-лімфоцитів на більшість білкових антигенів повністю залежить від допомоги Т-лімфоцитів (такі антигени називають тимусзалежними). Відносно інших антигенів (розчинних полісахаридів, бактеріальних ліпополісахаридів) стимуляція В-лімфоцитів і антитілоутворення можуть відбуватися і без участі Т-лімфоцитів-хелперів, однак і в цих випадках наявність клітин цієї популяції підсилює процес.

Дія Т-хелперів може відбуватися кількома способами. Перший спосіб полягає у прямій взаємодії Т-хелперів з В-лімфоцитами та активації останніх. При цьому Т-лімфоцити-хелпери розпізнають детермінанти антигену, який знаходиться на поверхні В-лімфоцитів за допомогою специфічних рецепторів. Одночасно Т-хелпер розпізнає антигени, асоційовані з молекулами головного комплексу гістосумісності, експресовані на В-лімфоциті.

Другий спосіб активації В-лімфоцитів може здійснюватися як результат утворення Т-хелперами розчинних неспецифічних факторів – лімфокінів. До них належать інтерлейкін-2 (IL-2), фактор, який регулює проліферацію В-лімфоцитів

у відповідь на стимуляцію антигеном, фактор диференціювання В-лімфоцитів тощо. Однак для здійснення будь-якого механізму необхідна достатня концентрація Т-хелперів, яка може створюватися лише у мікрооточенні лімфовузла чи в осередку запалення. За цього способу активації В-лімфоцитів необхідна попередня взаємодія Т-хелперів з антигенпрезентуючою клітиною, яка поглинула відповідний антиген, у певній формі цей антиген представила Т-лімфоциту-хелперу та викликала його активацію.

Treg-клітини регулюють інтенсивність імунної відповіді, пригнічуючи активність Т-лімфоцитів-хелперів. Вони запобігають розвитку аутоімунних реакцій, захищають організм від небажаних наслідків імунних реакцій. Таким чином, Т-хелпери за різкого збільшення своєї популяції стимулюють утворення Treg-клітин.

Частина специфічних щодо певного антигену Т-лімфоцитів, активуючись, перетворюється у клітини пам'яті, які здатні досить тривалий час «пам’ятати» антиген та у випадку його повторного потрапляння швидко реагувати.

Із клітин-попередниць Т-лімфоцитів у кістковому мозку утворюється і дозріває ще один тип клітин – природні (натуральні) кілери (НК-клітини). Після дозрівання вони виходять у кровотік і поступово мігрують у тканини організму. Основною ефекторною функцією природних кілерів є цитотоксична дія щодо чужорідних клітин, особливо пухлинних, а також клітин тканин і органів, що мають інший, ніж у організмі, набір антигенів гістосумісності.

Природні кілери, подібно моноцитам і гранулоцитам, можуть розрізняти чужорідні клітини за антигенами, експресованими на їх поверхні, після чого вони ініціюють ланцюжок біохімічних реакцій, аналогічний Т-лімфоцитам-кілерам, що призводить до лізису і загибелі клітини-мішені. На поверхні цих клітин присутні рецептори до Fc-фрагменту lgM і С3-компоненту комплементу, тобто ті самі, що є на всіх лейкоцитах, здатних здійснювати безпосередній кілінг і фагоцитоз клітин-мішеней.

Розвиток і функції В-лімфоцитів. Утворення попередників зрілих В-лімфоцитів у ссавців і птиці відбувається у червоному кістковому мозку і не залежиться від присутності антигену. На відміну від ссавців, у яких, як вважає частина дослідників, дозрівання В-лімфоцитів продовжується в кістковому мозку, у птиці клітини-попередниці В-лімфоцитів з кісткового мозку мігрують у клоакальну сумку. Разом з тим, існує думка, що у деяких ссавців клітини-попередниці В-лімфоцитів мігрують з кісткового мозку та дозрівають у плямках Пейєра.

Цикл диференціювання В-лімфоцитів у кістковому мозку становить 4–5 діб. Під впливом мікрооточення кісткового мозку відбувається диференціювання стовбурової клітини-попередниці у пре-В-лімфоцит. Ця клітина характеризується тим, що у її цитоплазмі починається синтез імуноглобулінів класу М, які з'являються на поверхні клітин.

У процесі дозрівання (диференціювання) у центральних органах імуногенезу стовбурова клітина, яка, як результат, має стати В-лімфоцитом, проходить кілька етапів. Ці етапи дозрівання В-лімфоцитів відбуваються без

участі антигену і тому мають назву антигеннезалежного диференціювання. При цьому для запобігання появи лімфоцитів, здатних проявляти імунні реакції щодо власних антигенів, у первинних органах імуногенезу відбувається селекція тих В-лімфоцитів, які не реагують з власними антигенами.

Зрілі В-лімфоцити мігрують з центральних органів імуногенезу і заселяють периферійні лімфоїдні органи і тканини. Саме у селезінці, лімфатичних вузлах та лімфоїдних утвореннях слизових оболонок відбувається антигензалежний етап диференціювання В-лімфоцитів.

Під впливом антигену і за допомогою Т-лімфоцитів (у випадку Т-залежних антигенів) зріла В-клітина, яка має рецептори до того чи іншого антигену, активується і перетворюється у імунобласт, який кілька разів ділиться і перетворюється у юну плазматичну клітину, яка після кількох поділів перетворюється у зрілу клітину та гине після 24–48 годин функціонування (синтезу антитіл). З другого поділу в імунобластах починається синтез імуноглобулінів, специфічних щодо антигену. Інтенсивність синтезу антитіл зростає у міру диференціювання плазматичних клітин у зрілі форми.

У процесі боротьби організму тварини з чужорідним агентом подібні цикли диференціювання відбуваються у лімфоїдній тканині циклічно і багаторазово, аж до зникнення чужорідного антигену.

Знайомство В-лімфоцита з антигеном відбувається або в тканинах, або у периферійних органах імуногенезу, куди антиген надходить із лімфою або фагоцитованим у антигенпрезентуючій клітині.

Водночас з утворенням під впливом антигену плазматичних клітин частина специфічних щодо цього антигену В-лімфоцитів, активуючись, перетворюється у лімфоцити, які здатні досить тривалий час (місяці і роки) зберігати специфічність – клітини імунологічної пам'яті – довгоживучі лімфоцити, які, рециркулюючи у кровотоці, заселяють усі периферійні лімфоїдні органи. Клітини пам'яті здатні швидше активуватися відповідним антигеном, що визначає швидший розвиток вторинної імунної відповіді.

Зрілий В-лімфоцит має на своїй поверхні безліч різних рецепторів, завдяки яким він може взаємодіяти з антигенами, іншими лімфоїдними клітинами і різними речовинами, стимулюючими активацію і диференціювання В-клітин. Головними рецепторами клітинної мембрани В-лімфоцита є специфічні імуноглобулінові детермінанти, за допомогою яких він з'єднується з антигеном і стимулюється.

Активація В-клітин може здійснюватися або безпосередньо антигеном, або антигеном та стимульованим цим самим антигеном специфічним Т-лімфоцитом-хелпером. Така допомога Т-клітин обов'язкова за умови Т-залежних антигенів, крім того, участь Т-лімфоцитів-хелперів різко підсилює процес активації В-лімфоцитів за дії Т-незалежних антигенів. Для впізнавання В-лімфоцитів активованим Т-лімфоцитом служать спеціальні рецептори на їх поверхні. Крім цього, на мембрані В-лімфоцита є рецептори безпосередньо до специфічних антигенів Т-лімфоцита, за допомогою яких здійснюється специфічний контакт Т- і В-клітин. У разі контакту В-лімфоцитів з Т-хелперами

останні передають їм серію стимулювальних факторів, до кожного з яких на поверхні В-лімфоцитів є відповідний рецептор (до фактора росту В-лімфоцитів, інтерлейкіну-2, фактора диференціювання В-клітин тощо).

Важливим рецептором В-лімфоцита також є рецептор до Fc-фрагменту імуноглобулінів (Fc-рецептор), завдяки якому клітина може зв'язувати на своїй поверхні молекули імуноглобулінів різної специфічності.

Основною ефекторною функцією плазматичних клітин, у які диференціюються В-лімфоцити, є продукція антитіл. У відповідь на антигенний стимул відбувається новоутворення клонів В-лімфоцитів, специфічних до цього антигену, та їх диференціювання у плазматичні антитілоутворюючі клітини. Відбувається це переважно у лімфоїдних органах, регіонарних до місця проникнення в організм чужорідного антигену.

У різних органах імуногенезу накопичуються клітини, які продукують імуноглобуліни різних класів. Так, плазматичні клітини, які продукують антитіла класів М і G, зосереджуються переважно у лімфовузлах і селезінці, класів А і Е – у плямках Пейєра і інших лімфоїдних утвореннях слизових оболонок. Необхідно зазначити, що контакт з будь-яким антигеном стимулює утворення імуноглобулінів усіх п'яти класів, проте як результат початку складних регуляторних процесів у конкретних умовах починають переважати імуноглобуліни певного класу.

У відповідь на будь-яке антигенне подразнення відбувається стимуляція процесів проліферації і диференціювання переважно клонів клітин, специфічних до проникнувшого у організм тварини антигену. Однак паралельно завжди йде сполучена активація клонів клітин, які утворюють антитіла іншої специфічності. Хоча активація кожного з цих клонів відбувається у дуже малих обсягах, у сумі вони дають зазвичай велику кількість продукованих імуноглобулінів, що зумовлює постійну присутність у організмі невеликої кількості так званих «нормальних антитіл» фактично до всіх існуючих антигенів. У крові новонародженої тварини також є нормальні антитіла, отримані нею від матері.

Антитіла найбільш ефективні при нейтралізації токсинів, які продукуються чужорідними мікробними клітинами. Важливу роль у цьому процесі відіграє комплемент, активація якого визначається переважно комплексом антиген-антитіло. Іншим напрямом ефекторної дії антитіл є лізис антитілами корпускулярних антигенів (наприклад, клітин-мішеней) у комплексі з активованим комплементом.

Утворені плазматичними клітинами антитіла за принципом зворотного зв'язку гальмують утворення і диференціювання нових В-лімфоцитів. Останні не почнуть диференціюватися, доки у цьому лімфовузлі чи іншому лімфоїдному утворенні не почнеться загибель антитілопродукуючих клітин, і лише за умови, що у ньому ще буде антигенний стимул (тобто триваюча агресія чужорідного). Цей механізм стримування активації В-клітин високою концентрацією антитіл у сукупності з коротким життєвим циклом плазматичної клітини чітко контролює обмеження синтезу антитіл до рівня, необхідного для ефективної боротьби з чужорідним.

Будь-який механізм регуляції у імунній системі багаторазово повторюється і дублюється на різних рівнях, що є одним з основних принципів роботи імунної системи.

Клітини мієлоцитопоезу: розвиток, будова і функції. Мієлоцитопоез (мієлопоез) – утворення у кістковому мозку клітин крові моноцитарного і гранулоцитарного рядів. Мієлопоез відбувається у червоному кістковому мозку, розташованому у епіфізах трубчастих і порожнинах губчастих кісток.

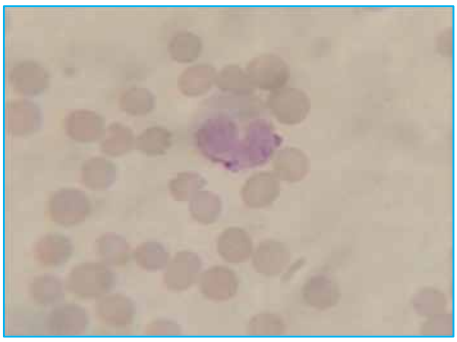
Розвиток, будова і функції моноцитів. Моноцити – популяція імунокомпетентних клітин, яка становить основу всієї моноцитарно-фагоцитарної системи організму тварин – системи мононуклеарних фагоцитів. Морфологічно у мазку крові, пофарбованому за методом Романовського-Гімза, моноцити тварин являють собою клітини, які містять велике несегментоване ядро неправильної форми та переважно не містять гранул (рис. 4.7).

Відносна кількість моноцитів, що циркулюють у кровоносному руслі, залежно від виду тварини варіює від 1 до 7 % від загальної кількості лейкоцитів. Моноцит, утворившись у червоному кістковому мозку тварин, надходить у кров і мігрує в усі органи і тканини. У тканинах моноцити диференціюються у тканинні макрофаги, які практично не здатні до наступного виходу у кровоносне русло і рециркуляції.

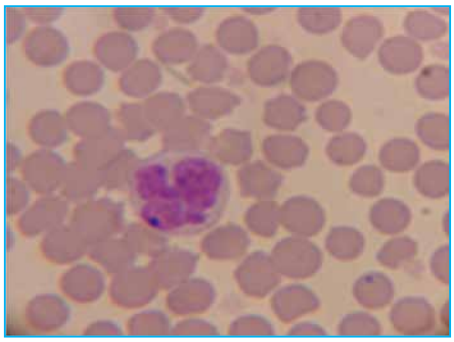
Процес диференціювання моноцита охоплює стадії монобласта, промоноцита і власне моноцита, який надходить у кровотік. Монобласти – єдині з-поміж них, здатні до самовідновлення. Тривалість процесу утворення і дозрівання моноцитів у кістковому мозку становить близько 3 діб.

Перебування моноцитів у кровоносному руслі тварин у середньому становить одну добу. З кровотоку моноцити виходять через стінки капілярів і мігрують у всі тканини організму, де перетворюються у кінцеві ефекторні клітини – макрофаги.

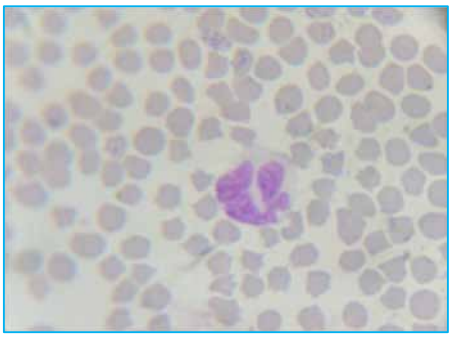
Макрофаги не мають антигенної специфічності: у імунних реакціях вони виступають як неспецифічні клітини. Найпотужнішим індуктором активності макрофагів є гамма-інтерферон. За відсутності запального вогнища моноцити мігрують у тканини дифузно, хаотично. У випадку вторгнення чужорідного агента у цій ділянці з'являється хемотаксичний сигнал, який спрямовує і прискорює рух туди моноцитів з кровотоку і навколишніх тканин. Поява чужорідного антигену також стимулює утворення моноцитів у червоному кістковому мозку, що призводить до збільшення їх вмісту у крові – *моноцитозу*. Найчастіше моноцитоз супроводжує перебіг інфекційних (туберкульоз, бруцельоз, лістеріоз та інші вірусні інфекції), протозойних і рикетсіозних хвороб тварин, хронічних запальних явищ, аутоімунних хвороб (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит).



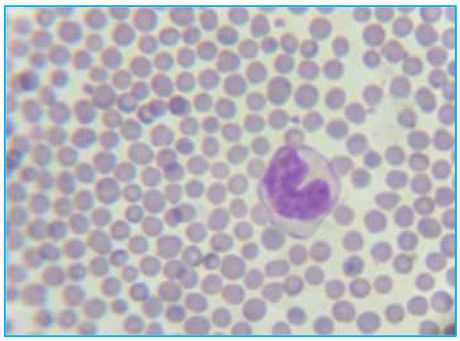
Кінь



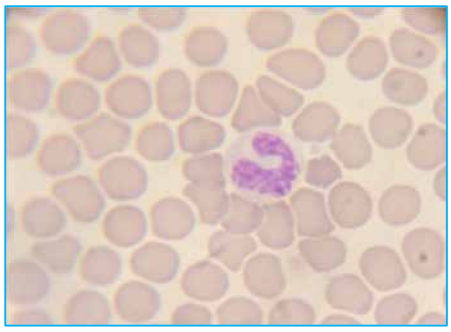
Корова



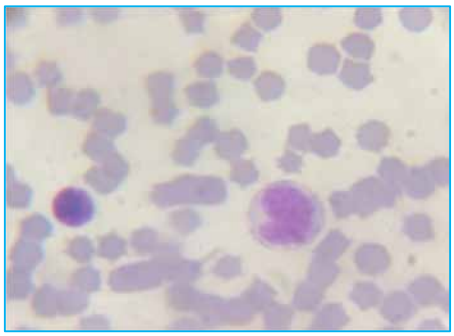
Вівця



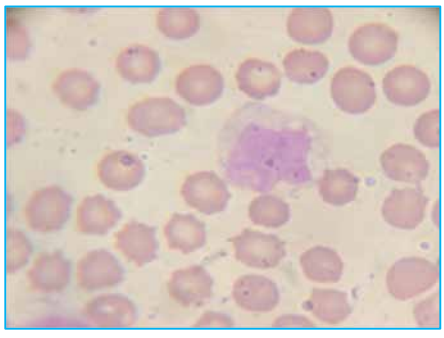
Коза



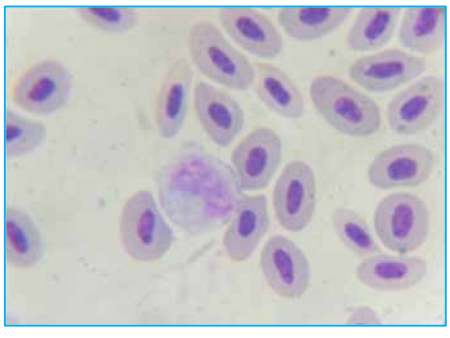
Собака



Кіт



Кріль



Курка

Рис. 4.7. Моноцити різних видів тварин у мазках крові

Макрофаги у тканині можуть бути активними від 2 місяців до кількох років. Вони мають властивість «презентувати» певним чином оброблений антиген у вигляді низькомолекулярних антигенних фрагментів для Т-лімфоцитів, запускаючи таким чином специфічну імунну відповідь організму на певний антиген.

Позасудинний пул клітин системи мононуклеарних фагоцитів у десятки разів перевищує за обсягом кількість моноцитів, що циркулюють у крові. Найбільш багаті ними печінка, легені та селезінка тварин.

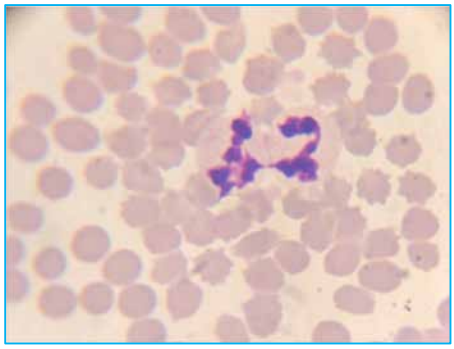
Можна виділити кілька основних напрямів, на які спрямована функціональна активність моноцитів (макрофагів):

- продукція біологічно активних речовин (факторів росту), що регулюють утворення та функціональну активність інших імунокомпетентних клітин;
- фагоцитоз чужорідних мікроорганізмів та часток, пошкоджених, дефектних або старих клітин власного організму;
- кооперація з Т-лімфоцитами і презентація їм чужорідного антигену, що реалізується через наявність у макрофагів спеціальних рецепторів.

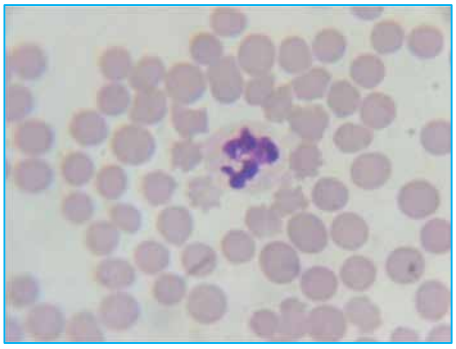
Розвиток, будова і функції нейтрофілів. Нейтрофіли – одна з найбільш ємнісних популяцій лейкоцитів крові тварин. Продукція нейтрофілів кістковим мозком займає близько 70 % активності гемопоетичної тканини. Лише 30% активності цієї тканини припадає на продукцію інших лейкоцитів. Морфологічно у мазку крові, пофарбованому за методом Романовського-Гімза, зрілі нейтрофіли (нейтрофільні гранулоцити) тварин являють собою клітини, які містять сегментоване ядро, тому називаються сегментоядерними нейтрофілами (рис. 4.8). Зрілих нейтрофілів у крові значно більше, ніж незрілих форм, які мають суцільне паличкоподібне ядро (паличкоядерні нейтрофіли). Співвідношення цих форм нейтрофілів має важливе діагностичне значення. Якщо у мазку крові тварин збільшений уміст молодих форм нейтрофільних гранулоцитів (мієлоцитів, метамієлоцитів, палочкоядерних нейтрофілів), це свідчить про ядерне зрушення вліво (зсув лейкоцитарної формули вліво), а зрілих форм нейтрофілів з великою кількістю сегментів (5–6) на фоні зникнення більш молодих клітин – про ядерне зрушення вправо (зсув лейкоцитарної формули вправо).

У кролів і птахів подібними до нейтрофілів переважної більшості ссавців морфологічними і функціональними характеристиками володіють *гетерофіли*.

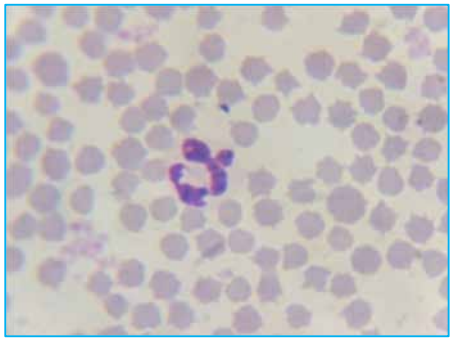
Попередницею для нейтрофілів є клітина-попередниця, спільна для базофілів та еозинофілів. Місцем утворення та дозрівання нейтрофілів у тварин є кістковий мозок. Тривалість циклу диференціювання нейтрофілів від клітини-попередниці до зрілої форми становить близько 7 діб. У процесі дозрівання нейтрофіли проходять кілька стадій: мієлобласт → промієлоцит → мієлоцит → юний нейтрофіл (метамієлоцит) → паличкоядерний нейтрофіл → сегментоядерний нейтрофіл. Лише клітини перших трьох стадій мають високу проліферативну активність і активно проліферують.



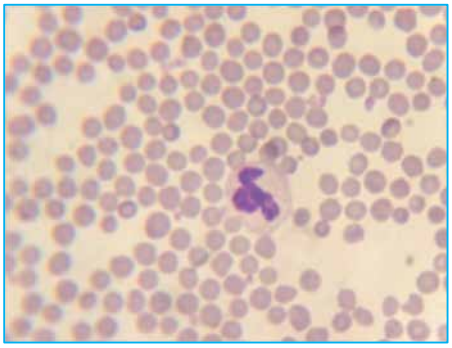
Кінь



Корова



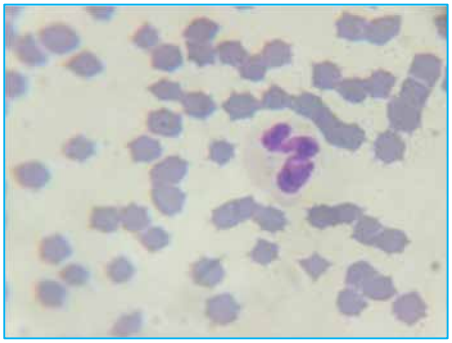
Вівця



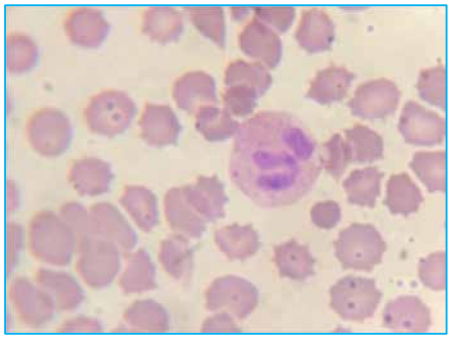
Коза



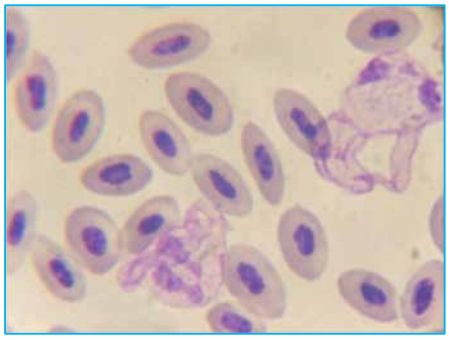
Собака



Кіт



Кріль



Курка

Рис. 4.8. Нейтрофіли різних видів тварин у мазках крові

Відносна кількість нейтрофілів, циркулюючих у кровоносному руслі, залежно від виду тварини, може становити 70 % та більше від загального числа лейкоцитів. Більше половини цих лейкоцитів не циркулюють, а прикріплені до ендотелію судин – це так званий маргінальний пул або секвестровані нейтрофіли. Пул циркулюючих у кровоносному руслі нейтрофілів перебуває у динамічній рівновазі з пулом секвестрованих нейтрофілів. Останній відповідає за короткочасні фізіологічні реакції у відповідь на приймання твариною корму, фізичне навантаження, коли значна частина секвестрованих нейтрофілів відкріплюється від ендотелію та починає циркулювати у кровотоці.

Тривалість перебування нейтрофілів у кровоносному руслі тварин становить кілька годин, після чого вони, проникаючи через епітелій судин за допомогою амебовидного руху, мігрують у тканини для виконання своїх функцій. Міграція нейтрофілів у тканини особливо активізується у разі розвитку в них запального процесу.

Основна роль нейтрофілів полягає у реалізації механізмів вродженого імунітету. Найважливішою функцією нейтрофілів є знищення чужорідних клітин або інших чужорідних агентів шляхом фагоцитозу, тому їх кількість в крові різко збільшується при порушенні антигенного гомеостазу. Стан, який характеризується збільшеним вмістом в крові нейтрофілів, називається нейтрофілією або нейтрофільним лейкоцитозом. Він виникає переважно при гострих інфекційних захворюваннях та гнійних запальних процесах. Важливе практичне значення має визначення ступеня ядерного зрушення у лейкоцитарній формулі.

За цим критерієм виділяють шість видів нейтрофільного лейкоцитозу:

- без ядерного зрушення – збільшення кількості зрілих сегментоядерних нейтрофілів на тлі загального лейкоцитозу;
- з гіпорегенеративним ядерним зрушенням вліво – збільшення вмісту паличкоядерних форм нейтрофілів (понад 5%) на фоні нейтрофілії; характерний для легкого перебігу низки інфекцій та запалень;
- з регенеративним ядерним зрушенням вліво – на фоні нейтрофілії та збільшеного вмісту паличкоядерних форм виявляються метаміелоцити; загальна кількість лейкоцитів, як правило, збільшена; характерний для гнійно-септичних процесів;
- з гіперрегенеративним ядерним зрушенням вліво – характеризується появою в гемограмі ще молодших форм лейкоцитів (мієлоцитів і навіть окремих промієлоцитів та мієлобластів). Подібна картина є тривожним показником, що вказує на несприятливий перебіг інфекційних та гнійно-септичних захворювань;
- з дегенеративним ядерним зрушенням вліво – підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів супроводжується появою значної кількості деструктивно змінених сегментоядерних форм (пікноз ядер, токсогенна зернистість та вакуолізація цитоплазми тощо). Дегенеративне ядерне зрушення вліво є показником пригнічення функціональної активності

кісткового мозку і може мати місце при тяжкому перебігу інфекційних захворювань, при ендогенній інтоксикації тощо;

- з дегенеративним ядерним зрушенням праворуч – характеризується появою в гемограмі гіперсегментованих (понад 5 сегментів) нейтрофілів та відзначається при променевій хворобі, злоякісній анемії, але в ряді випадків може виявлятися і практично у здорових тварин, особливо старих.

За винятком гострого сепсису і запалення судинної стінки свою ефекторну функцію нейтрофіли здійснюють після виходу із судинного русла.

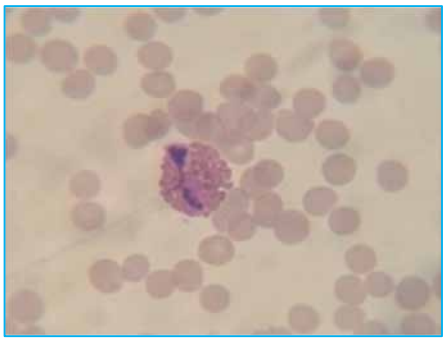
Процес фагоцитозу нейтрофілами здійснюється у кілька стадій: *опсонізації, хемотаксису, адгезії, захоплення (поглинання), кілінга (перетравлення чужорідного об'єкту) і екзоцитозу перетравлених решток*. Свою ефекторну функцію – фагоцитоз – нейтрофіл може здійснити лише один раз, після чого він зазвичай гине та фагоцитується макрофагами.

В основі опсонізації лежить процес адсорбції опсонінів на поверхні мікроорганізмів і інших чужорідних часток, що стимулює і полегшує фагоцитоз даних часток. Опсонінами можуть бути нормальні антитіла (у крові тварин є нормальні антитіла практично до будь-якого антигену), альфа-глобуліни, фібриноген, С-реактивний білок, комплемент тощо. Хемотаксис нейтрофілів визначається переважно продуктами, які виділяються бактеріями та денатурованими білками зруйнованих клітин самого організму, тобто всіма елементами, які підлягають знищенню.

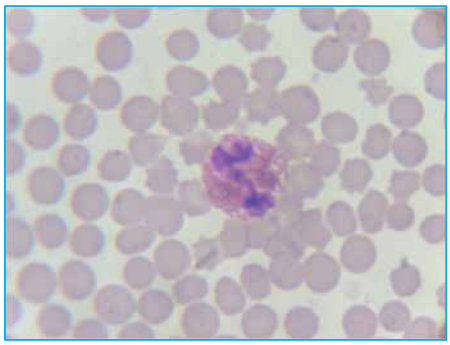
Нейтрофіли разом з іншими імунокомпетентними клітинами формують вогнище запалення. Вони, як найбільш рухливі клітини, першими приходять до місця вторгнення чужорідного і стимулюють прихід у це вогнище інших клітин: моноцитів, еозинофілів, лімфоцитів. Вивільняючи вмістиме своїх гранул (кислі гідролази, нейтральні протеази, лізоцим, мієлопероксидаза, лактоферин) у найближче мікрооточення, нейтрофіли впливають фактично на всі основні механізми запальної реакції.

Розвиток, будова і функції еозинофілів. Еозинофіли утворюються і проходять усі стадії диференціювання до зрілої клітини у кістковому мозку. Морфологічно у мазку крові, пофарбованому за методом Романовського-Гімза, еозинофіли (еозинофільні гранулоцити) тварин являють собою клітини, які містять розділене на сегменти ядро, і забарвлені у червоний колір гранули, заповнені різними ферментами та іншими біологічно активними речовинами (рис. 4.9).

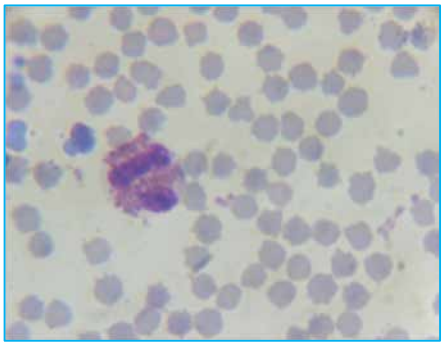
Еозинофіли походять з клітини-попередниці, спільної для усіх гранулоцитів. У процесі дозрівання еозинофіли проходять ті самі стадії розвитку, що і нейтрофіл. Загальний час дозрівання еозинофіла з клітини-попередниці становить близько 3–4 діб. Відносна кількість еозинофілів, що циркулюють у кровоносному руслі, залежно від виду тварини, становить 1–12 % від загальної кількості лейкоцитів.



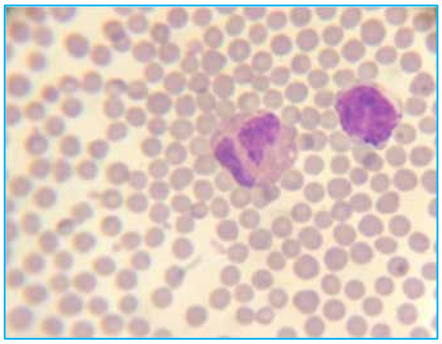
Кінь



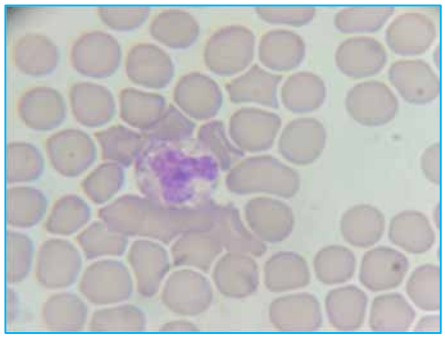
Корова



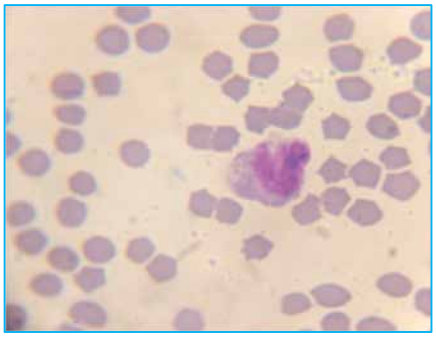
Вівця



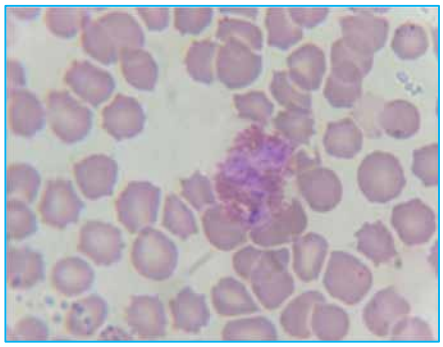
Коза



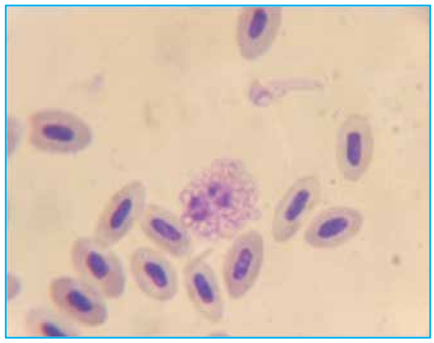
Собака



Кіт



Кріль



Курка

Рис. 4.9. Еозинофіли різних видів тварин у мазках крові

У крові тварин еозинофіли перебувають близько 12 годин, після чого мігрують у тканини. За певних умов кількість еозинофілів у крові тварин може збільшуватися понад норму, що призводить до появи *еозинофілії* або *еозинофільного лейкоцитозу*. Причинами еозинофілії у тварин в першу чергу є алергії, гельмінтозні інвазії, грибкові інфекції, мієлолейкоз, злоякісні пухлини, аутоімунні розлади, ендокринопатії та інші.

Міграція еозинофілів у тканини посилюється під впливом хемоатрактантів, які локально посилено виділяються у разі розвитку запального процесу та алергічних реакцій. Потужним хемотаксичним фактором для еозинофілів служить гістамін, комплекс антиген-антитіло (особливо, якщо у якості антитіла є IgE).

Мігрувавши з кровоносного русла, еозинофіли дифузно осідають у тканинах. Основні скупчення цих клітин виявляються біля слизових оболонок. У тканинах еозинофіл живе близько 2 тижнів, дегранулює, гине та фагоцитується резидентними макрофагами.

Еозинофіли беруть участь у регуляції судинної фази запалення, контролюючи виділення гістаміну та інших біологічно активних речовин базофілами і тучними клітинами, нейтралізуючи їх надмірну кількість. Вони продукують низку ферментів, що беруть участь у утворенні речовин, які обмежують вогнище запалення. Значна кількість еозинофілів виявляється у будь-якому осередку запалення або алергічної реакції з найперших етапів до закінчення патологічного процесу. Особливо багато цих клітин виявляється за алергічних реакцій з різко вираженим судинними змінами, оскільки останні запускаються гістаміном та іншими біологічно-активними сполуками, які виділяються як базофілами, так і іншими клітинами. Регуляцію рівня цих сполук еозинофіли здійснюють шляхом продукції речовин, які гальмують дегрануляцію базофілів і тучних клітин, та нейтралізації гістаміну й інших речовин за допомогою ферменту гістамінази. Також еозинофіли мають здатність фагоцитувати чужорідні клітини та локально виділяти певні речовини (фосфоліпаза D, ліпофосфоліпаза, активні сполуки кисню, катіонні білки тощо), які діють ушкоджувально на чужорідні біологічні об’єкти, що відіграє особливу роль у процесі захисту організму від гельмінтозів.

Розвиток, будова і функції базофілів. Базофіли, як і інші гранулоцити, утворюються і проходять усі стадії диференціювання до зрілої клітини у червоному кістковому мозку. Даний тип гранулярних лейкоцитів є найменш представленим у крові тварин. Морфологічно у мазку крові, пофарбованому за методом Романовського-Гімза, базофіли (базофільні гранулоцити) тварин являють собою клітини, які містять розділене на сегменти ядро і забарвлені у синій колір гранули, заповнені медіаторами (рис. 4.10).

Попередницею для базофілів є стовбурова клітина, спільна для усіх гранулоцитів. У процесі дозрівання базофіли проходять ті самі стадії, що і інші гранулоцити: мієлобласт → промієлоцит → мієлоцит → юний базофіл (метамієлоцит) → паличкоядерний базофіл → сегментоядерний базофіл.

Період, протягом якого клітина-попередниця диференціюється у зрілий базофіл, становить близько 5 діб.

Тривалість перебування базофілів у кровоносному руслі тварин становить 10–12 годин, після чого вони мігрують у тканини, у яких через 1–2 доби після виконання основних ефекторних функції (дегрануляції і викиду гістаміну та інших біологічно активних речовин) гинуть. На початку будь-якого запального процесу, особливо за алергічних реакцій, міграція базофілів у тканини під впливом хемоатрактантів різко підвищується, за рахунок чого їх кількість у кровоносному руслі зменшується.

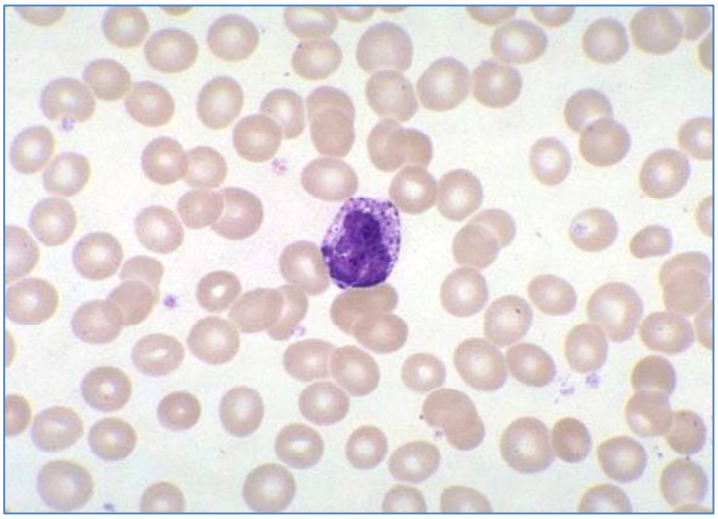


Рис. 4.10. Базофіл собаки у мазку крові

Характеристику, подібну до базофілів, мають тучні клітини (тканинні базофіли, лаброцити). Вони походять з тієї самої клітини-попередниці, що і базофіли. При цьому малодиференційовані форми тучних клітин через кровотік потрапляють у тканини, активно проліферують і диференціюються, перетворюючись у зрілі форми. Тучні клітини зосереджуються переважно у периваскулярній сполучній тканині дрібних судин. Особливо їх багато навколо судин, які супроводжують слизові оболонки.

Основною функцією базофілів, так само, як і тучних клітин, є вивільнення гістаміну, гепарину, серотоніну та інших біологічно активних речовин у ділянці зосередження антигену, що індукує розвиток судинної реакції та сприяє формуванню запального вогнища, особливо з алергічним компонентом. У першу чергу, у разі розвитку запалення чи алергічної реакції у дію вступають місцево локалізовані тучні клітини, до яких згодом приєднуються і базофіли, мігрувавши з кровотоку. Індукторами дегрануляції базофілів і тучних клітин є антигени або їх комплекси з IgE.

Дегрануляція настає у відповідь на приєднання антигену до молекули lgE, прикріпленої до клітини за рахунок спеціального рецептора, або приєднання комплексу антиген-антитіло до поверхні клітини через цей рецептор. Це

фактично визначає специфічність дегрануляції базофілів та тучних клітин у відповідь на певний антиген. З огляду на роль базофілів у патогенезі алергії, збільшений вміст в крові базофілів – *базофілія* або *базофільний лейкоцитоз* – найчастіше є реактивним механізмом, який часто спостерігається в поєднанні з еозинофілією.

Особливо важливу роль відіграють базофіли і тучні клітини у разі розвитку у тварин алергічних реакцій (контактних і інших дерматитів, кропивниці, екземи). Цьому сприяє значне поширення у навколишньому середовищі алергенів, у разі потрапляння в організм тварини яких виникає дегрануляція значної кількості базофілів та тучних клітин, що у свою чергу викликає розвиток специфічних патофізіологічних змін у тканинах, зокрема підвищену проникність судин, набряк тощо.

Антигенпрезентуючі клітини та процесинг антигену. Головний комплекс гістосумісності. Антигенпрезентуючі клітини – спеціалізовані імунокомпетентні клітини, які здатні поглинати антигени і представляти їх у імуногенній формі на своїй поверхні для Т-лімфоцитів-хелперів. Основними антигенпрезентуючими клітинами є дендритні клітини і тканинні макрофаги, об’єднані у систему мононуклеарних фагоцитів. До антигенпрезентуючих клітин також належать В-лімфоцити. Система мононуклеарних фагоцитів містить групу клітин, об'єднаних спільністю походження (з моноцитів крові), будови та виконуваних функцій. Покинувши кровоносне русло, у тканинах тварин моноцити перетворюються у кінцеві ефекторні клітини – макрофаги та дендритні клітини, які залежно від органа, в якому вони локалізуються, мають відповідні назви: у сполучній тканині – гістіоцити, у шкірі – клітини Лагнерганса, у печінці – клітини Купфера, у селезінці – зірчасті клітини, у легенях – альвеолярні макрофаги, у плевральній і перитонеальній порожнині – відповідно плевральні і перитонеальні макрофаги, у лімфовузлах – інтердигідальні клітини, у тимусі – дендритні клітини, у мозку – мікрогліоцити, у нирках – мезангіальні клітини, у сім’яниках – клітини Сертолі.

Усі ці клітини здатні поглинати антиген і презентувати його на своїй поверхні для розпізнавання Т-лімфоцитам-хелперам. Презентація чужорідних антигенних пептидів (а також власних антигенів) відбувається у комплексі із спеціальними антигенпрезентуючими молекулами, які мають назву «молекули головного комплексу гістосумісності», щоб надати антигену, який проник в організм тварини, імуностимулюючих властивостей. На відміну від інших клітин, які здатні до фагоцитозу (нейтрофіли, еозинофіли), презентуючи антиген Т-лімфоцитам, антигенпрезентуючі клітини запускають механізми набутої (адаптивної) імунної відповіді.

Дендритні клітини походять з гемопоетичних клітин кісткового мозку. Розрізняють класичні, плазмоцитоїдні, фолікулярні дендритні клітини, а також клітини Лангерганса (рис. 4.11).

Попередниками класичних дендритних клітин є моноцити. Вони походять зі спільної гемопоетичної клітини, експресують ті ж поверхневі маркери, є частиною системи мононуклеарних фагоцитів та знаходяться практично у всіх

тканинах та органах організму. Основна їхня функція – презентація антигену та індукція Т-клітинної відповіді.

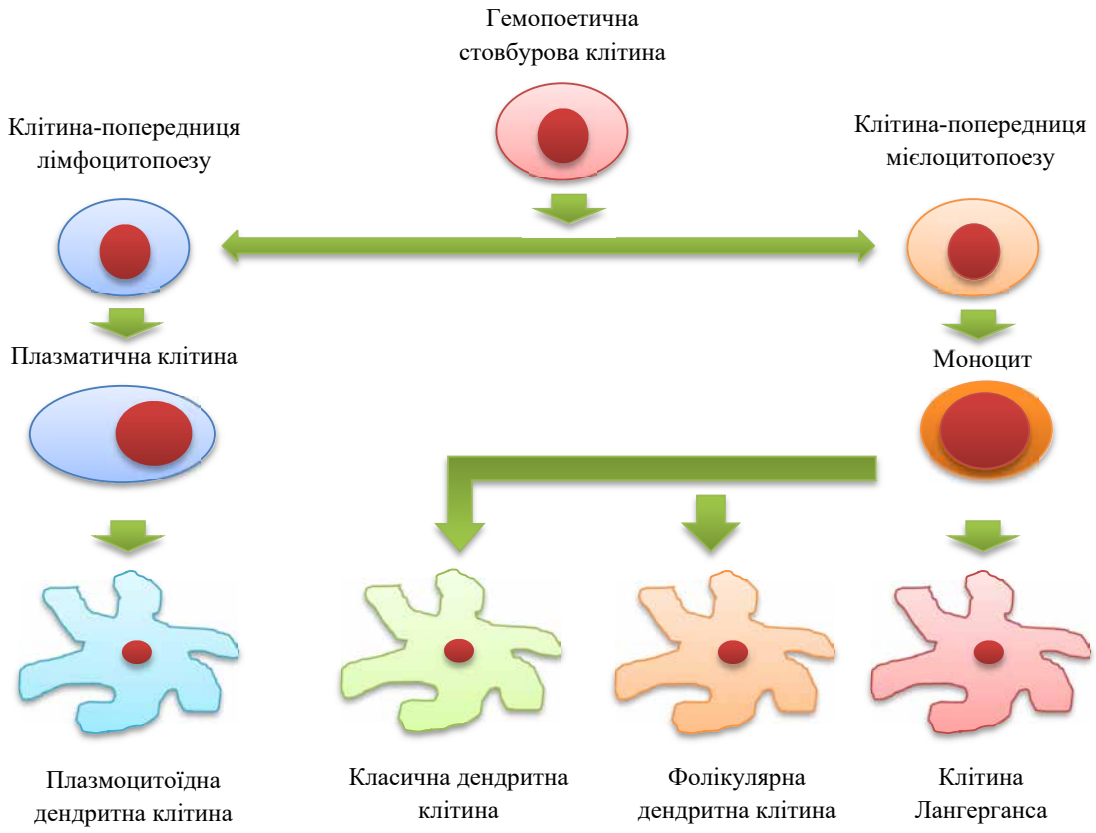


Рис. 4.11. Типи дендритних клітин та їх походження

Плазмоцитоїдні дендритні клітини – довгоживучі клітини крові, кісткового мозку та лімфоїдних органів. В них відсутні мієлоїдні антигени, проте вони володіють деякими лімфоїдними характеристиками. Зокрема плазмоцитоїдні дендритні клітини швидко активуються вірусними нуклеїновими кислотами, продукуючи значну кількість інтерферонів I типу (α і β), тому відіграють важливу роль у противірусному захисті.

Фолікулярні дендритні клітини розташовуються у гермінативних центрах селезінки, лімфатичних вузлів і плямках Пейєра. Вони відіграють важливу роль у розвитку В-лімфоцитів пам'яті та синтезі антитіл. Фолікулярні дендритні клітини здатні пасивно адсорбувати антиген або комплекс антиген-антитіло на своїй мембрані та презентувати їх для В-лімфоцитів, які після його захоплення і процесингу презентують для Т-лімфоцитів.

Клітини Лагнерганса – спеціалізовані, довгоживучі антигенпрезентуючі клітини, знайдені в шкірі. Їхні довгі відростки формують мережу, що здатна ефективно затримувати антигени. Після захоплення антигену клітини Лангерганса мігрують в дренуючі лімфатичні вузли, де презентують його Т-лімфоцитам.

Дендритні клітини приблизно в 100 разів ефективніші в презентації антигену, порівняно з макрофагами та В-лімфоцитами, оскільки останні, на відміну від дендритних клітин, не здатні вступати в тривалу взаємодію з Т-лімфоцитами. Крім того, процесинг антигену макрофагами є низькоефективним, оскільки більша частина поглинутого антигену, на відміну від дендритних клітин, руйнується лізосомальними ферментами. Дендритні клітини – єдині антигенпрезентуючі клітини, здатні активувати наївні, які перед цим не були «знайомі» з антигеном, Т-лімфоцити-хелпери.

Т-лімфоцити-хелпери також можуть бути активовані різними «непрофесійними» типами антигенпрезентуючих клітин. До них відносяться нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, Т-лімфоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти, НК-клітини, гладком'язеві клітини, астроцити, мікрогліальні клітини, тромбоцити та деякі епітеліальні клітини, такі як епітеліальні клітини тимуса та клітини рогівки. Їх ефективність залежить від місцевого середовища. Наприклад, фібробласти можуть бути ефективними антигенпрезентуючими клітинами, якщо вони розташовані в гранульомах; клітини ендотелію судин в ділянці запального процесу можуть поглинати антигени, синтезувати IL-1 і під впливом γ-інтерферону експресувати молекули ГКГ II класу; кератиноцити шкіри за певних умов також можуть секретувати цитокіни, подібні до IL-1, експресувати молекули ГКГ II класу та презентувати антигени для Т-лімфоцитів.

Презентації антигену передує його попередня обробка – *процесинг*, який запускає фрагментацію молекул антигену на дрібні пептиди. За фрагментацією антигену слідує приєднання антигенних пептидів до молекул головного комплексу гістосумісності (молекул ГКГ). Молекули ГКГ визначають взаємодію усіх імунокомпетентних клітин організму тварини, розпізнавання ними своїх і чужорідних антигенів, зокрема змінених власних клітин, запуск і перебіг імунної відповіді, антигенну належність клітин, імунну сумісність тканин і органів, що загалом забезпечує виживання тварин в умовах екзогенної та ендогенної агресії.

Утворені комплекси «антигенний пептид + молекули ГКГ» транспортуються на поверхню антигенпрезентуючої клітини та розпізнаються Т-лімфоцитами-хелперами. Частина знешкодженого антигену виводиться шляхом екзоцитозу. Презентація антигену для Т-хелперів переважно відбувається у регіонарних лімфатичних вузлах, куди антиген потрапляє або фагоцитованим разом з антигенпрезентуючими клітинами, або з током лімфи, чи може відбуватися безпосередньо у тканині, куди проник антиген.

Існує I і II класи молекул ГКГ, які створюють комплекси з різними типами антигенів: молекули *ГКГ I класу* – з *власними* (ендогенними) антигенними пептидами, зокрема і тими, які синтезуються клітинами, інфікованими вірусом; молекули *ГКГ II класу* – з *чужорідними* (табл. 4.2). У разі фагоцитозу антигенпрезентуючою клітиною вбитої вірусом клітини власного організму, її молекули ГКГ I класу також утворюють комплекси з вірусним білком.

Молекули ГКГ I класу експресуються майже на усіх ядровмісних клітинах, у тому числі і на лейкоцитах, та презентуються для цитотоксичних Т-лімфоцитів;

молекули ГКГ II класу – лише на антигенпрезентуючих клітинах та презентуються для Т-лімфоцитів-хелперів.

В умовах посиленої продукції γ-інтерферону активованими Т-лімфоцитами та натуральними кілерами, наприклад, за запального процесу, молекули ГКГ II класу також здатні експресувати й інші клітини (ендотеліальні, епітеліальні).

Постійна експресія на клітинах I та II класів молекул ГКГ призводить до швидкого формування імуногенних комплексів антигенних пептидів з відповідними молекулами, як результат – створюються умови для включення у відповідь відповідно цитотоксичних Т-лімфоцитів або Т-лімфоцитів-хелперів.

Специфічне розпізнавання антигену Т-лімфоцитами є центральним механізмом запуску і регуляції ефективної адаптивної імунної відповіді.

Таблиця 4.2. Роль молекул ГКГ I і II класів у розвитку імунної відповіді

Показник	ГКГ I класу	ГКГ II класу
Поширення у організмі тварин	Більшість ядровмісних клітин (виключення становлять гамети, нейрони, клітини трофобласту), зокрема лейкоцити	Антигенпрезентуючі клітини: дендритні клітини, макрофаги, В-лімфоцити
Функція	Презентація ендогенних антигенів для Т-цитотоксичних лімфоцитів (кілерів)	Презентація екзогенних антигенів для Т- лімфоцитів-хелперів
Кількість амінокислот в пептиді, який презентується	12 – 24	8 – 10
Результат за розпізнавання у комплексі з антигенними пептидами	Т-клітинна опосередкована цитотоксичність по відношенню до клітин-мішеней	Т-клітинна опосередкована стимуляція імунної відповіді

Головний комплекс гістосумісності був ідентифікований як система генів, що контролюють синтез антигенів, які визначають несумісність клітин, тканин і органів під час трансплантації. З огляду на це, перші праці, які свідчили про те, що у ссавців існують гени, детермінуючі вираженість трансплантаційної реакції відторгнення, з'явилися близько півстоліття тому, з початком активної пересадки органів. Згодом ця група генів отримала назву «головний комплекс гістосумісності», підкреслюючи їх роль у розвитку трансплантаційного імунітету. У ВРХ вони розміщені у 23 хромосомі, у коней – у 20, у свиней – у 7, у собак – у 12, у котів – у 2.

Хоча історично антигени гістосумісності були ідентифіковані саме за здатністю індукувати відторгнення трансплантату, виявилося, що вони виконують в організмі і інші важливі імунобіологічні функції.

Молекули ГКГ є поверхневими маркерами «свого», які розпізнають Т-хелпери і Т-кілери на поверхні мембран інших клітин у комплексі з антигенними пептидами. Отже, основною первинною функцією антигенів гістосумісності є презентація антигенів для розпізнавання Т-лімфоцитами. Завдяки цьому ГКГ кодує здатність розпізнавати «своє» і «чуже», знищувати уражені вірусами або перероджені клітини, відповідати на Т-залежні антигени тощо.

Продукти генів ГКГ поділяють на три класи. Проте функцію презентації антигенів виконують молекули ГКГ лише I і II класів. ГКГ III класу кодує протеїни, які виконують в організмі самі різноманітні функції: одні з них є частиною системи комплементу, інші – ферментами, які беруть участь у синтезі стероїдних гормонів, фактору некрозу пухлин, рецепторів НК-клітин.

З позиції взаємодії різних класів молекул ГКГ з антигенними пептидами існує два типи антигенів, які викликають адаптивну імунну відповідь.

Перший тип антигенів є *екзогенного* походження (бактерії, гриби тощо). У разі проникнення в організм тварини вони розвиваються в екстрацелюлярному матриксі. Під час їх захоплення антигенпрезентуючими клітинами антигенні пептиди у комплексі із молекулами ГКГ II класу презентуються для неактивованих Т-лімфоцитів-хелперів, які розпізнають представлені пептиди, активуються і мігрують у периферійні органи імуногенезу, де проліферують і диференціюються у Т-лімфоцити-хелпери I або II типів (рис. 4. 12). Необхідність асоціації антигенних пептидів з молекулами ГКГ власного організму для їх розпізнавання Т-лімфоцитами є унікальною особливістю Т-рецепторів, яку називають ГКГ-рестрикцією (обмеженням за ГКГ), а розпізнавання за таким механізмом – подвійним розпізнаванням. У процесі розпізнавання Т-лімфоцитом-хелпером антигену утворюється потрійний комплекс «Т-клітинний рецептор + антигенний пептид + молекули ГКГ II класу», усі компоненти якого взаємодіють між собою. Активація Т-лімфоцитів-хелперів відбувається у разі розпізнавання антигену на антигенпрезентуючих клітинах за участі спеціальних костимулюючих молекул, синтезованих ними.

Кожна антигенпрезентуюча клітина на своїй поверхні експресує близько 2×10^5 молекул ГКГ II класу, які можуть презентувати пептидні фрагменти Т-лімфоцитам. При необхідній костимуляції один Т-хелпер може бути активований шляхом розпізнавання всього 200–300 комплексів «антигенний пептид + молекули ГКГ II класу». При цьому, одна антигенпрезентуюча клітина здатна одночасно презентувати багато різноманітних антигенів різним Т-лімоцитам-хелперам.

Залежно від природи антигену та типу антигенпрезентуючої клітини, яка його презентує для Т-лімфоцита-хелпера, може розвинутися або клітинна, або гуморальна специфічна імунна відповідь (рис. 4.13).

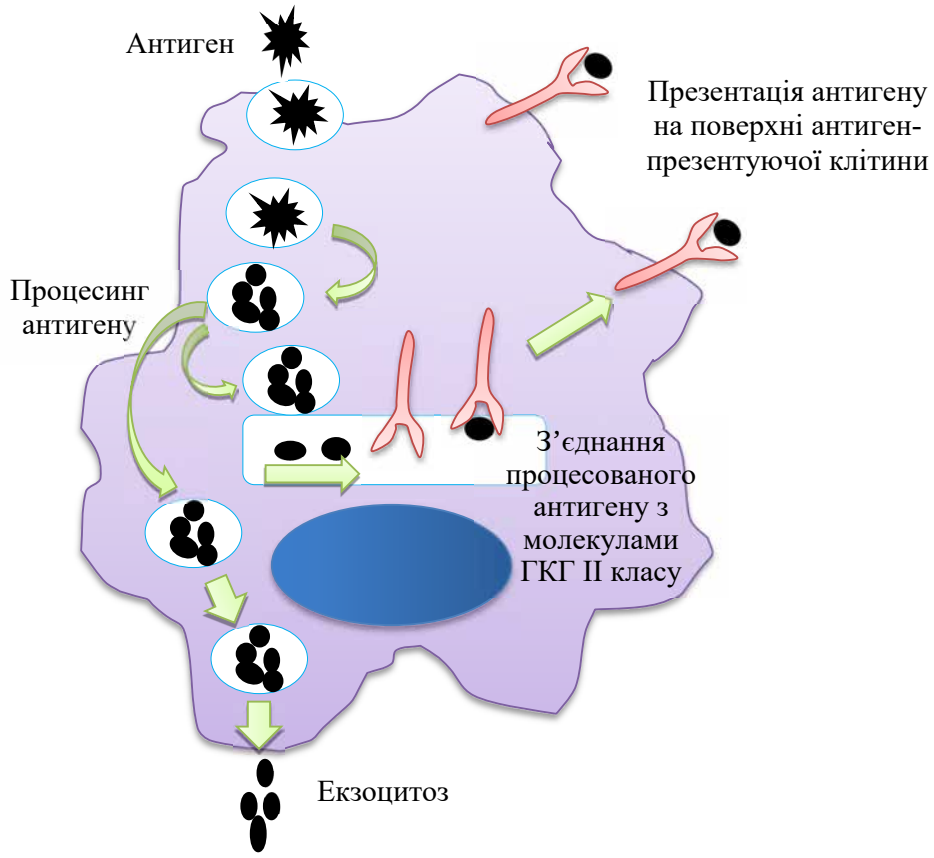


Рис. 4.12. Схематичне зображення процесу презентації екзогенного антигену антигенпрезентуючою клітиною

Клітинна імунна відповідь розвивається за участі Т-лімфоцитів-хелперів I типу та переважно спрямована на боротьбу організму проти чужорідних клітин (у разі трансплантації органів і тканин) та внутрішньоклітинних паразитів. У випадку наявності останніх антигенпрезентуюча клітина попередньо має фагоцитувати уражену паразитом власну клітину, а її молекули ГКГ II класу – утворити комплекси з чужорідним білком та презентувати цей комплекс на своїй поверхні для розпізнавання наївним (неактивованим) Т-лімфоцитом-хелпером для його активації.

Наївні Т-лімфоцити-хелпери, активовані антигеном, мігрують у периферійні органи імуногенезу (лімфовузли, селезінку), де активно проліферують та під дією локальних цитокінів трансформуються у Т-лімфоцити-хелпери I типу. Після міграції специфічних клонів таких Т-лімфоцитів-хелперів з периферійних органів імуногенезу у місце зосередження внутрішньоклітинного антигену, що можливо завдяки продукції резидентними антигенпрезентуючими клітинами хемотаксичних сигналів, вони починають продукувати γ-інтерферон та інші цитокіни, які, у свою чергу, активують місцево розташовані макрофаги. Активовані Т-лімфоцитами-хелперами I типу макрофаги також починають синтезувати цитокіни (IL-1, IL-12), які стимулюють міграцію у зону локалізації збудника ще більшої кількості макрофагів та інших

лейкоцитів для виконання ними основної ефекторної функції – фагоцитозу та продукування цитотоксичних сполук (фактора некрозу пухлин, оксиду азоту, ферментів тощо), а також цитокінів, які стимулюють диференціювання наївних Т-лімфоцитів-хелперів у Т-лімфоцити-хелпери І типу.

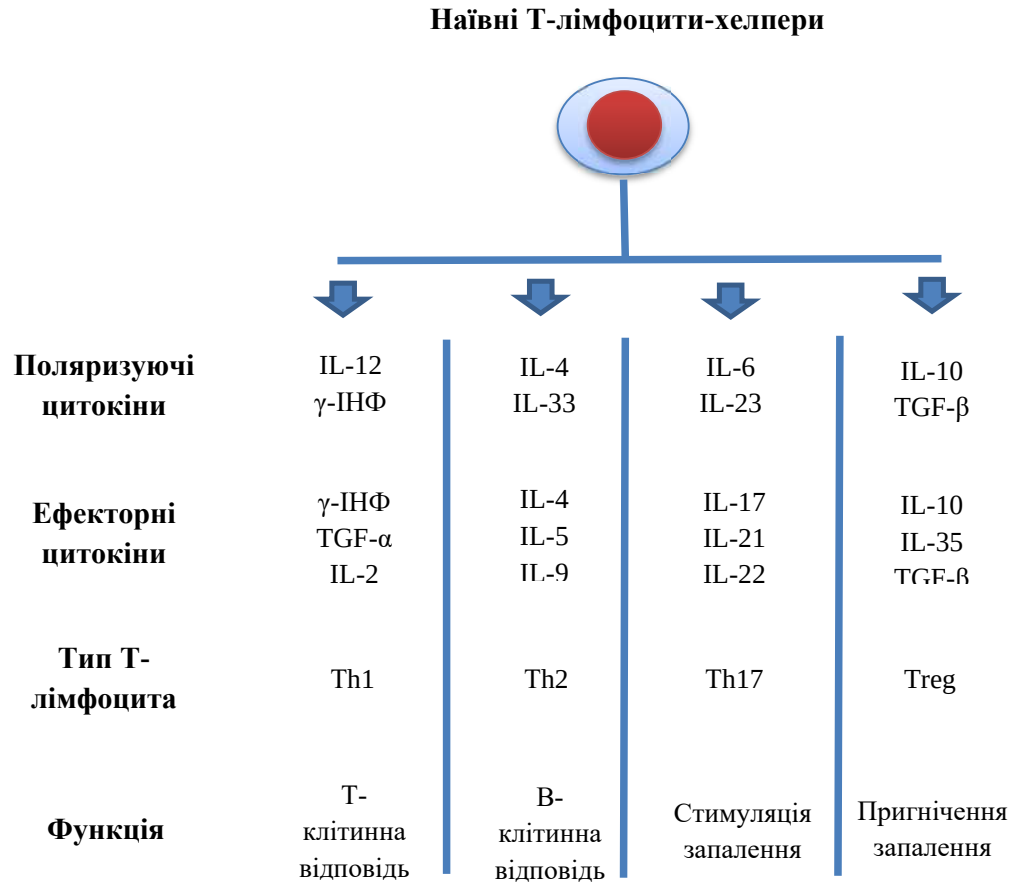


Рис. 4.13. Популяції Т-лімфоцитів-хелперів

Водночас з активацією Т-лімфоцитами-хелперами І типу макрофагів, вони стимулюють диференціювання наївних цитотоксичних Т-лімфоцитів у активовані специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити (Т-лімфоцити-кілери) і В-лімфоцитів – у антитілопродукуючі клітини (плазмоцити).

Цитотоксичні Т-лімфоцити, які розпізнають антигенні пептиди у комплексі із молекулами ГКГ І класу, також можуть активувати макрофаги.

Гуморальна імунна відповідь, опосередкована специфічними антитілами, розвивається за участі Т-лімфоцитів-хелперів ІІ типу та переважно спрямована на боротьбу організму проти позаклітинних збудників. Активовані Т-лімфоцити-хелпери ІІ типу після розпізнавання антигену продукують цитокіни (IL-4, IL-5, IL-10), які стимулюють диференціювання В-лімфоцитів у антитілопродукуючі плазматичні клітини.

Другий тип антигенів є *ендогенного* походження. Антигенами ендогенного походження є змінені (пошкоджені) білки власних клітин (наприклад, під час старіння клітин, пошкодження їх рецепторів за дії патогенних чинників, ураження вірусами). При цьому презентація антигенних пептидів відбувається у складі молекул ГКГ І класу саме цієї «неправильної» клітини. Комплекс «антигенний пептид ендогенного походження + молекули ГКГ І класу» презентується для цитотоксичних Т-лімфоцитів (не для Т-лімфоцитів-хелперів). Тобто цитотоксичні Т-лімфоцити можуть розпізнавати антигени ушкоджених чи інфікованих (у випадку внутрішньоклітинних збудників) клітин без посередництва антигенпрезентуючих клітин. Проте, щоб це стало можливим за першого проникнення вірусу, вірусний білок має бути фагоцитований антигенпрезентуючою клітиною та презентований для Т-лімфоцитів-хелперів у комплексі з молекулами ГКГ ІІ класу. Це необхідно для того, щоб активувати Т-кілери. У випадку реплікації вірусу у самій антигенпрезентуючій клітині його пептиди водночас презентуються для цитотоксичних Т-лімфоцитів і у складі молекул ГКГ І класу.

Одна ядровмісна клітина може одночасно експресувати на своїй поверхні близько 10^6 комплексів «антигенний пептид ендогенного походження + молекули ГКГ І класу». Щоб активувати цитотоксичний Т-лімфоцит, необхідно близько 200 молекул ГКГ І класу, навантажених вірусним пептидом. Таким чином, комплекси «антигенний пептид + молекули ГКГ І класу» можуть надати інспектуючим їх Т-цитотоксичним лімфоцитам досить повну інформацію про практично всі білки, що виробляються клітиною.

З огляду на вищевикладене, функція цитотоксичних Т-лімфоцитів полягає у ідентифікації та знищенні клітин, які синтезують аномальні або чужорідні білки (наприклад, вірусні). Розпізнавання комплексу «молекула ГКГ І класу + антигенний пептид» можливе завдяки наявності у лімфоцитів спеціальних розпізнавальних рецепторів. У разі контакту цитотоксичного Т-лімфоцита з інфікованою клітиною між їхніми рецепторами утворюється своєрідний імунологічний синапс, який викликає активацію Т-лімфоцита. Активований цитотоксичний Т-лімфоцит шляхом екзоцитозу виділяє у напрямку ушкодженої клітини цитотоксичні сполуки (гранзими і перфорин), які викликають загибель цієї клітини. Перфорин викликає утворення у мембрані клітини-мішені пор, крізь які всередину клітини проникають гранзими, які, у свою чергу, запускають каскад ферментативних процесів, що призводять до загибелі клітин. Клітина, що загинула, згодом фагоцитується.

Хоча характеристика механізмів презентації антигенів для лімфоцитів, їх ефекторні функції тут представлені окремо, за реалізації адаптивної імунної відповіді відбувається їх всебічна кооперація.

Фактори і механізми імунного захисту окремих органів. *Утворення імунної системи шкіри.* Шкіра, як і інші епітеліальні тканини (шлунково-кишкового тракту, системи дихання, сечостатевих шляхів, молочної залози, органа зору), які зазнають впливу навколишнього середовища, належить до зовнішніх бар'єрних систем організму тварин, а отже, є однією з ланок

вродженого імунного захисту. Вона складається з двох нероздільних шарів – епідермісу та дерми і представлена багатьма видами клітин і допоміжних структур, кожна з яких має самостійне значення і водночас може служити з'єднувальною ланкою між окремими видами клітин. Шкіра являє собою захисний біологічний бар'єр між організмом і навколишнім середовищем.

Шкіра забезпечує підтримку водного і температурного гомеостазу, виконує видільну функцію, бере участь в обміні речовин, захисті від фізичних та хімічних ушкоджень, а також від проникнення у організм патогенних мікроорганізмів, формуванні імунної відповіді на дію чужорідних антигенів, що проникли через шкіру або виникли в самому організмі.

З багатьох функцій шкіри її участь у імунному захисті організму – одна з найважливіших. Вона є складовою імунної системи та відіграє роль своєрідного прикордонного органа імунного захисту, яка першою з-поміж інших біологічних структур організму тварин контактує з різними збудниками – бактеріями, вірусами, грибами і найпростішими. Саме завдяки бар'єрній функції шкіри організму вдається повною мірою забезпечити сталість свого внутрішнього середовища.

Перший етап захисної функції шкіри здійснюється наявним у її складі поверхнево розташованим шаром зроговілих клітин – епідермісом, який першим контактує з навколишнім середовищем, а також волосяним покривом, які виконують функцію механічного бар'єру. Цей фізичний бар'єр складається з позаклітинних ліпідів і кератинізованих клітин. Він проникний для води та деяких дрібних молекул, проте непроникний для великих молекул та бактерій. Вільні жирні кислоти, ліпіди сальних залоз, які виділяються роговим шаром, мають антимікробну активність. Резидентна мікрофлора шкіри (бактерії, плісняві гриби, дріжджі), продукуючи кислоти, які знижують pH шкіри, також конкурентно пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів. З секретами потових і сальних залоз на поверхню шкіри виділяються антитіла (переважно IgA), синтезовані лімфоїдною тканиною, асоційованою зі шкірою (skin-associated lymphoid tissue (SALT)).

У шкірі представлений повний набір механізмів імунного захисту, який охоплює антигенпрезентуючі клітини, резидентні і мігруючі лімфоцити, ендотеліальні клітини, нейтрофіли тощо, які в сукупності здійснюють активний імунний нагляд і контроль. Шкіра має здатність до повномасштабної імунної відповіді, включаючи I і IV типи реакцій гіперчутливості.

Основними антигенпрезентуючими клітинами шкіри є дендритні клітини Лангерганса. Вони мають кістковомозкове походження. Роль клітин Лангерганса полягає у розпізнаванні і презентації антигену для Т-лімфоцитів епідермісу та ініціації специфічної імунної відповіді. Вони також здатні мігрувати у епідермісі до місця локалізації антигену та транспортувати його через аферентні лімфатичні судини до регіонарних лімфатичних вузлів.

До антигенпрезентуючих клітин шкіри та регіональних лімфатичних вузлів також належать фолікулярні дендритні клітини (у лімфовузлах), моноцити, макрофаги і В-лімфоцити.

Крім того, в кооперації із антигенпрезентуючими клітинами тісно функціонують циркулюючі лімфоцити. У здоровій шкірі тварин переважна більшість екстраваскулярних лімфоцитів належить до Т-клітинного типу. Процес міграції між периферійною кров'ю і шкірою регулюється молекулами клітинної адгезії, які містяться на поверхні лімфоцитів, ендотеліальних клітин і кератиноцитів. У разі проникнення у шкіру чужорідних антигенів, виникнення запального процесу, травми процес міграції лімфоцитів з судинного русла суттєво зростає, що стає можливим завдяки продукції резидентними клітинами певних цитокінів (IL-1, TNF, IFN), які відіграють роль хемоатрактантів.

В ініціації клітинно-опосередкованої імунної відповіді у шкірі можуть брати участь і кератиноцити. Вони здатні синтезувати IL-1, який секретується під впливом інших цитокінів, або внаслідок безпосереднього ушкоджувального впливу певного фактора на клітини. Кератиноцити містять запас IL-1 для подальшого його викиду під впливом відповідного стимулу для ініціації місцевої та, ймовірно, системної імунної відповіді. Клітинами-мішенями для IL-1 є інші кератиноцити, Т-лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги, фібробласти і гладенькі м'язові клітини.

Крім синтезу цитокінів та експресії молекул адгезії, кератиноцити можуть брати безпосередню участь у клітинно-опосередкованій імунній відповіді за рахунок експресії молекул ГКГ ІІ класу. У неушкодженій шкірі кератиноцити експресують лише антигени ГКГ І класу. Але у разі ушкодження шкіра інфільтрується також Т-лімфоцитами, секретуючими IFN-γ, який здатний індукувати на поверхні кератиноцитів транзиторну експресію антигенів ГКГ ІІ класу.

У розвитку запальних процесів, алергічних та інших імунних реакцій у шкірі беруть участь наявні у ній тучні клітини, еозинофіли і базофіли. Зокрема, як результат надходження алергену у сенсибілізований організм та досягнення ним місць зосередження тучних клітин та базофілів із зафіксованими на них специфічними імуноглобулінами класу Е, алерген зв'язується з ними, викликаючи їх активацію та дегрануляцію. Внаслідок утворення комплексу антиген-антитіло вивільняється велика кількість ферментів, медіаторів запалення та хемокінів – факторів, які активізують процес залучення у цю ділянку інших ефекторних клітин, зокрема базофілів і еозинофілів. Активовані базофіли здатні продукувати прозапальні цитокіни (IL-4 і IL-13), сприяючи ще більшому притоку клітин-учасниць запалення. За алергічних реакцій у шкірі збільшується також кількість еозинофілів, які руйнують виділений базофілами гістамін за допомогою ферменту гістамінази. Вони також беруть участь у руйнуванні токсинів білкового походження, чужорідних білків та імунних комплексів.

Утворення і механізми імунного захисту шлунково-кишкового тракту. Функцію бар’єра всередині тіла тварини виконують слизові оболонки, які вистилають різні трубчасті і порожнисті органи. Найбільш важливе значення мають органи шлунково-кишкового, респіраторного та урогенітального апаратів.

Незважаючи на різноманітність функцій слизових оболонок різних систем, вони мають спільні риси будови. Їх зовнішній шар сформований епітелієм, нижче розташований шар сполучної тканини, який містить сітку кровоносних і лімфатичних судин. Ще нижче розташовується тонкий шар гладеньких м'язів. Шкіра і слизові оболонки формують фізичний і імунний бар'єри, які перешкоджають проникненню патологічних агентів всередину організму тварини. Механізми захисту, однак, у них кардинально відмінні.

Слизові оболонки травного апарату є важливою ланкою захисту організму тварини від можливого проникнення чужорідних антигенів, підтримання сталості внутрішнього середовища в ділянці контакту організму та зовнішнього середовища через корм і воду, які надходять до шлунково-кишкового тракту під час приймання корму.

Слизова оболонка ротової порожнини, стравоходу і ануса, як і переддвер'я носової порожнини і кон'юнктиви, де поверхня піддається значним фізичним навантаженням, побудовані з декількох шарів епітелію і її структура до певної міри нагадує таку, як у епідермісу шкіри. В інших слизових оболонках шлунково-кишкового тракту епітелій є одношаровим, що необхідно для виконання ним специфічних функцій.

Мікроорганізми заселяють майже всі ділянки слизових оболонок, хоча їх розподіл і чисельність дуже неоднорідні і визначаються анатомічними і фізіологічними особливостями слизових оболонок. Наприклад, на слизових сечового міхура і нирок, а також нижніх відділів дихального тракту мікроорганізми в нормі відсутні.

Популяція мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті варіює щодо складу та чисельності залежно від відділу тракту. Кисле середовище шлунка обмежує розмноження бактерій, однак і тут за нормальних умов виявляються лактобацили та стрептококи, які транзитом проходять через шлунок. У кишківнику виявляються стрептококи, лактобацили, а також можуть бути грамнегативні палички. Щільність і різноманіття мікрофлори збільшується в міру просування вздовж шлунково-кишкового тракту, досягаючи максимуму у товстому кишківнику тварин.

Симбіонтна мікрофлора слизової оболонки шлунково-кишкового ракту виконує цілу низку важливих функцій: розкладає полісахариди, які не здатні гідролізуватися власними травними ферментами організму, синтезує жирні кислоти, які значно поповнюють енергетичні потреби епітеліоцитів товстої кишки та інших клітин організму, беруть участь у детоксикації організму. Разом з неперетравленими вуглеводами мікрофлора формує ентеросорбент з величезною адсорбційною місткістю, який акумулює велику частину токсинів і виносить їх з організму разом з кишковим вмістом, запобігаючи безпосередньому контакту низки патогенних агентів зі слизовою оболонкою. Частина токсинів утилізується мікрофлорою для власних потреб. Водночас мікрофлора шлунково-кишкового тракту тварин служить джерелом вітамінів групи В, вітаміну К, незамінних амінокислот, бере участь у обміні заліза, цинку і кобальту.

Симбіонтна мікрофлора також запобігає колонізації й інфікуванню шлунково-кишкового тракту завдяки конкуренції з патогенними мікроорганізмами за простір і поживні речовини. Резидентна мікрофлора за допомогою низькомолекулярних метаболітів, а також завдяки спеціальним антимікробним речовинам пригнічує життєдіяльність низки патогенних мікроорганізмів.

Одним з головних захисних механізмів слизової оболонки є зволоження її поверхні слизом, який виробляється або окремими клітинами, або спеціалізованими багатоклітинними залозами. Слиз відіграє важливу роль у запобіганні проникненню патогенів всередину організму, формуючи в'язкий шар, який зв'язує патогени. Активне переміщення слизу вздовж поверхні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту тварин сприяє подальшому видаленню мікроорганізмів.

Разом з тим, наявність вологи створює умови, що сприяють розмноженню мікроорганізмів і дифузії токсинів усередину організму. Істотним чинником є і те, що сукупна площа поверхні слизових оболонок шлунково-кишкового тракту організму за рахунок наявних мікроворсинок і складок набагато перевершує поверхню шкіри тварини.

Незважаючи на захисну функцію слизу, бактерицидну дію секретів, деякі патогени все ж таки проникають через слизову оболонку всередину організму. На цьому етапі захист реалізується за рахунок клітин імунної системи, якими багата сполучнотканинна складова слизової оболонки. Вона містить багато фагоцитів, тучних клітин і лімфоцитів, частина з яких розсіяна в тканинному матриксі, а інша частина формує агрегати, що найбільш яскраво проявляється у порожній і клубовій кишках у вигляді плямок Пейєра (рис. 4.14). Антигени з просвіту кишки можуть проникати в плямки Пейєра через спеціалізовані епітеліальні М-клітини, які не мають війок та знаходяться безпосередньо над лімфатичними фолікулами у слизовій кишківника та виконують роль транспортерів антигенів до антигенпрезентуючих клітин. М-клітини експресують поверхневі рецептори з лектин-зв'язуючою активністю а також Fc-рецептори зі специфічністю до секреторних IgA. Вони відповідають за транспортування понад 99 % антигенів, які потрапляють у фолікули кишкової лімфоїдної тканини.

Особливо важливого значення набуває процес презентації антигенів за посередництва М-клітин під час лактації, коли антитілопродукуючі клітини з плямок Пейєра мігрують у молочну залозу тварин і секретують антитіла у молоко, забезпечуючи таким чином новонароджених тварин пасивним імунітетом проти патогенів, з якими контактувала мати. Окрім молочної залози, IgA-продукуючі В-лімфоцити також мігрують і в інші органи: респіраторного тракту, урогенітальної системи тощо.

У плямках Пейєра кишківника близько 70 % клітин становлять В-лімфоцити, відповідальні за розвиток гуморального імунітету. Більшість з них у вигляді плазматичних клітин слизових оболонок продукують IgA – основний клас антитіл у секретах кишкового тракту, який діє як перша лінія імунного

захисту усіх без виключення слизових оболонок, нейтралізуючи різноманітні патогени. Утворені комплекси IgA із секреторним компонентом поглинаються епітеліоцитами шляхом ендоцитозу, проходять через їхню цитоплазму і виводяться на поверхню слизової оболонки. Секреторний компонент захищає молекули IgA від протеолізу травними ферментами шлунково-кишкового тракту тварин.

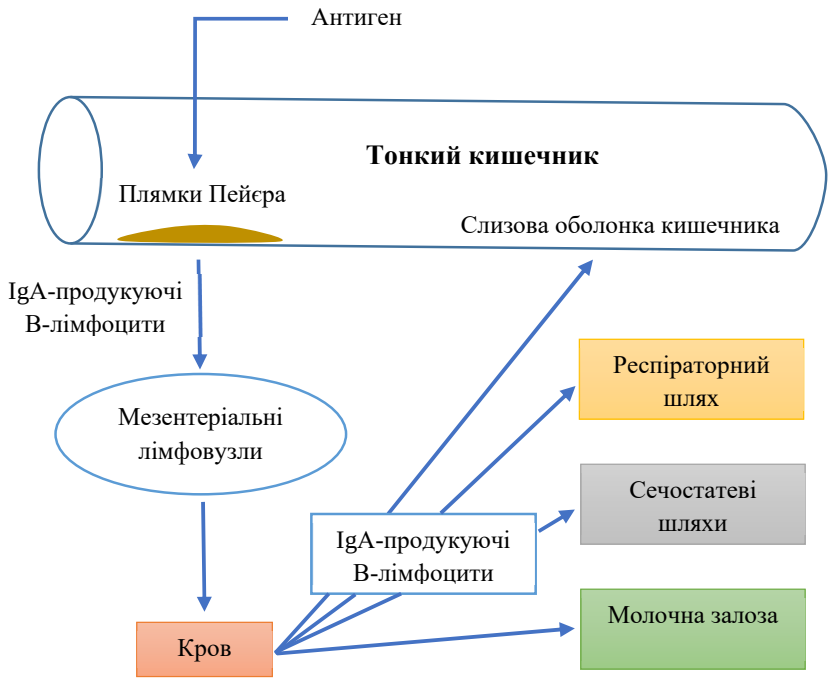


Рис. 4.14. Роль плямок Пейєра і IgA-продукуючих В-лімфоцитів у захисті слизових оболонок

Імуноглобуліни класів IgG і IgM секретуються клітинами, які переважно локалізовані у тканинах, що не містять слизових поверхонь.

Специфічним компонентом імунного захисту слизових оболонок є Т-лімфоцити. Вони контактують з епітеліоцитами і знешкоджують інфіковані клітини, залучаючи інші імунні клітини до боротьби з патогеном, виявляючи таким чином захисний ефект. Т-клітини здатні переміщуватися в тканинах слизової оболонки шлунково-кишкового тракту завдяки спеціальним рецепторам на їхніх мембранах. За ініціації імунної відповіді у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, Т-клітини здатні мігрувати в інші слизові оболонки, наприклад, респіраторного тракту або носової порожнини, забезпечуючи захист організму на системному рівні.

Важливу роль у захисті слизової оболонки шлунково-кишкового ракту відіграють і клітини Панета, які є структурними одиницями епітелію тонкого кишечника та забезпечують його антибактеріальний захист (рис. 4.15). Функціонально вони схожі з нейтрофілами: при контакті з бактеріями клітини Панета активуються та виділяють у просвіт крипти антимікробні речовини,

сприяючи таким чином підтримці кишкового бар'єру. Основні захисні молекули, що виробляються клітинами Панета – альфа-дефензини та катіонні пептиди, які здатні формувати пори в мембранах клітин, що атакуються.

Таким чином, захисні механізми слизової оболонки шлунково-кишкового тракту включають в себе багато чинників і є продуктом спільної діяльності макроорганізму і мікрофлори. Тут діють як неспецифічні захисні фактори (pH, в'язкість, низькомолекулярні метаболіти мікрофлори), так і специфічні – секреторний IgA, фагоцити та інші імунні клітини. У сукупності формується так звана «колонізаційна резистентність» – здатність мікрофлори і макроорганізму у кооперації захищати екосистему слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і, як наслідок, цілісного організму від патогенних мікроорганізмів.

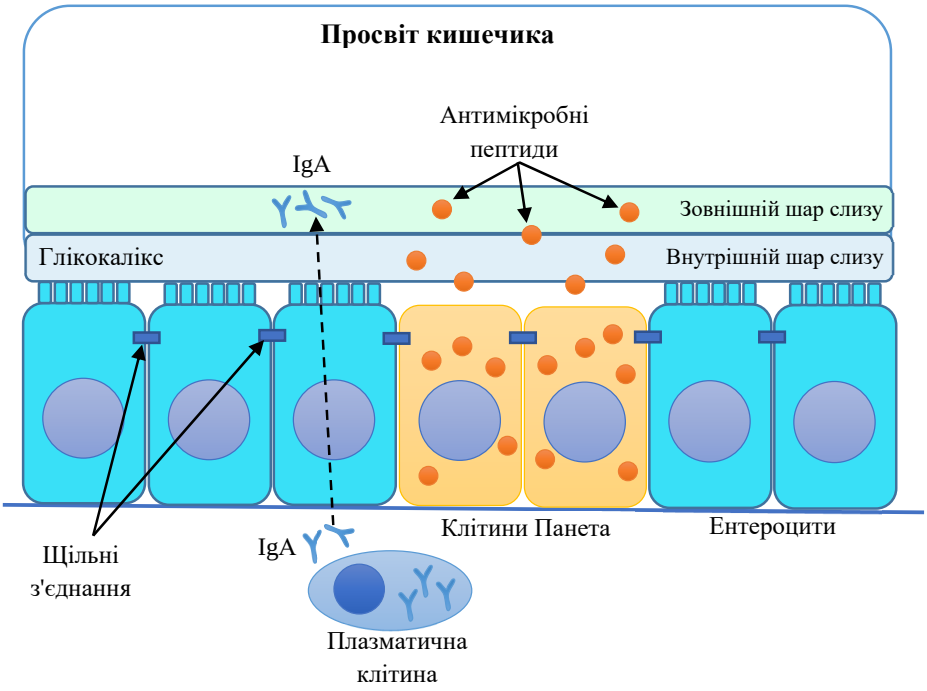


Рис. 4.15. Механізми, задіяні у захисті слизової оболонки кишечника

Порушення екологічного балансу у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, яке може відбуватися як у ході захворювання, так і бути результатом неправильного лікування, призводить до порушень складу і чисельності мікрофлори, що робить слизову оболонку більш вразливою відносно хвороботворних мікроорганізмів.

Фактори і механізми імунного захисту дихальних шляхів. Під час дихання тварини її респіраторний тракт піддається безперервному впливу наявних у повітрі мікроорганізмів та інших антигенів. У процесі еволюції системи захисту організму від можливого проникнення чужорідних антигенів через органи дихання та з метою збереження сталості внутрішнього середовища, сформувався комплекс неспецифічних і неспецифічних механізмів захисту її слизової поверхні і нижче розташованих тканин.

Комплексний ефективний захист дихальних шляхів здійснюється за допомогою природних механізмів, зокрема, функціонування мукоциліарної транспортної системи і факторів неспецифічного і специфічного імунного захисту (рис. 4.16). Узгоджено функціонуючі механізми захисту дозволяють забезпечувати очисну дренажну функцію дихальних шляхів, стерильність респіраторних відділів, відновлення порушених структур і функцій респіраторної системи.

Епітелій слизової оболонки верхніх дихальних шляхів – один із основних захисних бар'єрів. Слиз, що вкриває епітелій від порожнини носа до термінальних бронхіол, забезпечує зволоження слизових оболонок, оберігаючи їх від висихання, механічних, хімічних впливів, корпускулярних частинок, патогенних мікроорганізмів, сприяє абсорбції агресивних газоподібних домішок. Мукоциліарна транспортна система здійснює мукоциліарний кліренс шляхом тісної взаємодії війчастих, келихоподібних клітин миготливого епітелію і бронхіальних залоз підслизового шару. Координаційна міжклітинна взаємодія миготливого епітелію із розчинними субстанціями секрету – найважливіший фактор ефективного функціонування повітроносних шляхів, легеневої паренхіми і сурфактантної системи легень у фізіологічних умовах.

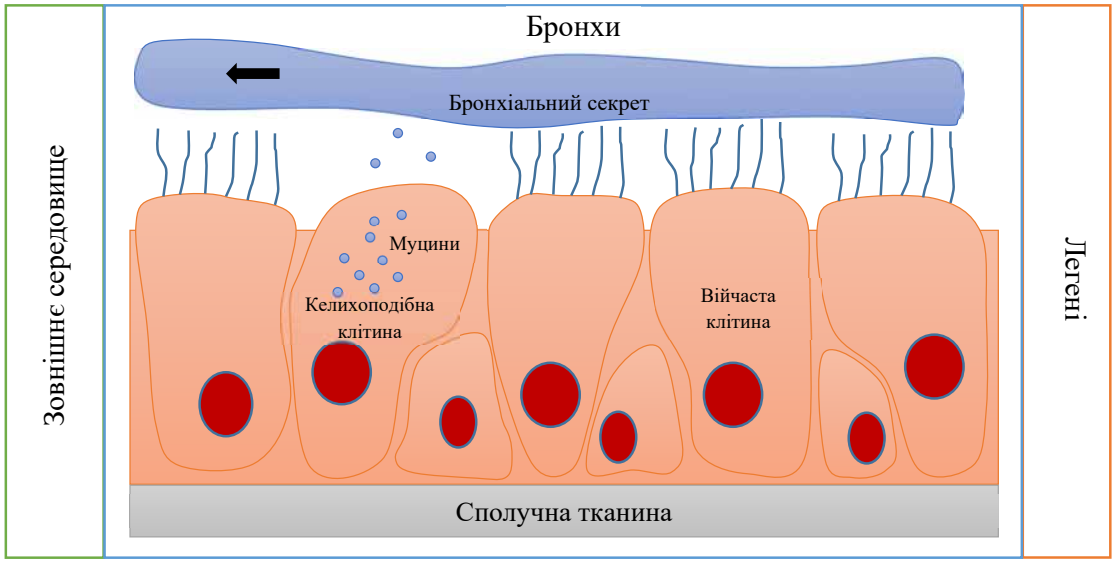


Рис. 4.16. Мукоциліарна транспортна система верхніх дихальних шляхів

Мукоциліарний кліренс – виведення ринобронхіального секрету, зумовлене коливальними рухами війок одношарового багаторядного миготливого епітелію слизових оболонок верхнього і нижнього відділів дихальних шляхів. Мукоциліарний транспорт є найважливішим механізмом, який забезпечує санацію дихальних шляхів та є одним з основних механізмів системи місцевого захисту, який забезпечує необхідний потенціал бар'єрної, імунної і очисної функцій респіраторного тракту. Очищення дихальних шляхів від чужорідних часток та мікроорганізмів відбувається завдяки їхньому осіданню на слизовій оболонці

респіраторного тракту і подальшого виведення разом із слизом. Особливе значення має склад ринобронхіального секрету, який за фізико-хімічною структурою являє собою багатокомпонентний колоїдний розчин, що забезпечує ефективність мукоциліарного транспорту. Секрет слід розглядати, як постійно оновлюваний фільтр. Верхній шар секрету формується переважно за рахунок муцинів – групи високогліколізованих протеїнів. Бронхіальний слиз на 5–10 % складається із нейтральних і кислих глікопротеїнів, які зумовлюють в'язкість бронхіального секрету, що значно залежить від внутрішніх міжмолекулярних дисульфідних і водневих зв'язків, руйнування яких призводить до зменшення в'язкості. Ліпіди, які становлять 0,3–0,5 % бронхіального слизу, представлені в основному фосфоліпідами з альвеол і бронхіол.

До складу ринобронхіального секрету тварин входять лізоцим, який розщеплює мукополісахариди і мукопептиди клітинної стінки більшості бактерій, зумовлюючи бактерицидний ефект і ефективне протистояння грибковій інвазії; лактоферин – білок, який здатний зв'язувати іони заліза, роблячи його недоступним для метаболізму залізовмісних бактерій, виявляючи таким чином бактеріостатичну дію та захищаючи тканини від ушкоджувальної дії гідроксильних радикалів.

Система специфічного імунного захисту респіраторного тракту містить, у першу чергу, лімфоїдну тканину, асоційовану з трахеєю і бронхами, у якій відбувається первинний контакт із антигеном. Як результат, утворюються попередники субепітеліальних плазматичних клітин, які виробляють імуноглобуліни класу А. Дві молекули IgA, з'єднуючись за допомогою секреторного компонента, який виділяється клітинами бронхіального епітелію, утворюють димер, стійкий до дії протеолітичних ферментів бактерій і нейтрофілів. IgA нейтралізують віруси і токсини, опсонізують бактерії і запобігають проникненню алергенів через слизову оболонку бронхів.

У бронхо-легеневому апараті, окрім лімфоїдної тканини, асоційованої із бронхами, є ще декілька комплексів лімфоїдних клітин – внутрішньосудинний, інтерстиціальний, внутрішньоепітеліальний, вільні клітини просвіту бронхів і альвеол. Проте лише комплекс клітин, асоційованих з бронхами, формує організовані лімфоїдні структури.

Ефективне функціонування лімфоїдної тканини, асоційованої із бронхами, як і в інших бар'єрних відділах імунної системи, забезпечується завдяки кооперації трьох основних клітинних компонентів – лімфоцитів (переважно Т-лімфоцитів), антигенпрезентуючих клітин (дендритних клітин) і епітеліальних клітин. Морфологічно лімфоїдна тканина, асоційована із бронхами, являє собою періартеріальне фолікулоподібне скупчення лімфоцитів, які контактують з дендритними клітинами, та яке обмежене з боку просвіту повітроносних шляхів спеціалізованими епітеліоцитами – М-клітинами.

Епітеліальні клітини слизової оболонки дихальних шляхів мають двояке відношення до імунних функцій. З одного боку, їм властиві бар'єрна і секреторна функції; під впливом цитокінів, бактеріальних продуктів, прямого пошкодження вони здатні набувати властивостей імуноцитів, експресуючи молекули адгезії,

цитокіни та інші молекули, важливі для реалізації імунних процесів. З іншого боку, спеціалізовані епітеліальні клітини (М-клітини) без спеціальної підготовки здатні виконувати такі імунологічні функції, як зв'язування і презентація антигену для лімфоцитів.

Дендритні клітини локалізовані у епітеліальному шарі слизової оболонки бронхо-легеневого тракту. Їх найважливішою особливістю з позиції імунних процесів є спонтанна експресія на мембрані антигенів головного комплексу гістосумісності II класу, оскільки вони є основними антигенпрезентуючими клітинами лімфоїдної тканини, асоційованої з бронхами.

У різних шарах бронхіальної і альвеолярної стінок є також велика кількість клітин, які виконують імунні функції у рамках природної резистентності – насамперед макрофаги і нейтрофіли. За чисельністю популяції ці клітини можуть перевершувати лімфоїдні. Однак вони функціонують у рамках загальної фагоцитарної системи і не є ключовими компонентами бронхо-легеневої імунної системи, тим більше її найбільш специфічного компонента.

У нормі значна частина макрофагів – резидентні клітини, що походять з моноцитів крові, лише незначна їх частина перебуває в активованому стані. В умовах запальної патології їх популяція істотно збільшується за рахунок спрямованої міграції моноцитів крові. При цьому практично всі макрофаги переходять у активований стан і інтенсивно продукують цитокіни.

Нейтрофіли також є у нормальній тканині повітроносних шляхів. Вони одні з перших мігрують з крові у разі запалення.

У бронхіолах і альвеолах, на відміну від верхніх дихальних шляхів і бронхів, переважають IgG, що надходять із плазми крові. Підтриманню стерильності легенів тварин також сприяють альвеолярні та інтерстиціальні макрофаги, попередниками яких є циркулюючі у крові моноцити, які фагоцитують мікроорганізми.

*Утворення і механізми імунного захисту сечостатевих шляхів***.** У сечостатевому тракті тварин імунного контролю пов'язане з функціонуванням трьох типів клітин – лімфоцитів, антигенпрезентуючих клітин (у нирках – це мезангіальні клітини) і епітеліальних клітин. Структурні утворення, аналогічні лімфоїдній тканині кишківника і респіраторного тракту, виявлені лише у фалопієвих трубах самок тварин. Можливість втягування епітеліальних клітин урогенітального тракту в імунні процеси достовірно не встановлена.

Як відомо, Т-лімфоцити переважно локалізуються у безпосередньому сусідстві з епітеліальними клітинами, які наділені антигенпрезентуючою функцією.

Дендритні клітини, які також виконують функції антиген-презентуючих клітин, виявлені у слизовій оболонці піхви самок тварин, проте їх кількість мінімальна в уретрі самців.

У слизовій оболонці сечостатевого тракту є В-лімфоцити, які здатні диференціюватися у клітини-продуценти IgA. Як і в інших відділах імунної системи слизових оболонок, тут синтезуються полімерні IgA, які надходять у вигляді секреторного імуноглобуліну у просвіт сечостатевих шляхів завдяки

взаємодії з рецепторами для імуноглобулінів на епітеліальних клітинах і приєднанню секреторного компонента. Внаслідок цього секреторний IgA є у сечі та сім'яній рідині. Найбільш активно цей механізм працює в статевих шляхах самок тварин, особливо у шийці матки і фалопієвих трубах.

Комплекс імунних елементів сечостатевих шляхів тварин менш самодостатній через практично повну відсутність структурованої лімфоїдної тканини. Як результат, сечостатеві шляхи (більшою мірою – статеві шляхи самців) позбавлені механізмів, що забезпечують реалізацію аферентної ланки імунної відповіді.

Незважаючи на територіальну роз'єднаність між системним імунітетом та лімфоїдною тканиною, асоційованою зі слизовими оболонками, всі основні відділи імунної системи завдяки унікальній здатності імунокомпетентних клітин до міграції та рециркуляції функціонують як єдине ціле. Головною характерною ознакою всіх структурних утворень лімфоїдної системи, асоційованих з слизовими оболонками, є синтез ефекторними клітинами В-лімфоцитів секреторного IgA – імуноглобуліну, який більшою мірою є у секретах слизових оболонок.

Питання для самоконтролю

1. Які ви знаєте первинні органи імуногенезу?
2. Які ви знаєте вторинні органи імуногенезу?
3. Які функції виконують первинні органи імуногенезу?
4. Які функції виконують вторинні органи імуногенезу?
5. Які ви знаєте відмінності між первинними та вторинними органами імуногенезу щодо періоду їх розвитку, існування, наслідків видалення, здатності викликати та підтримувати імунну відповідь на антиген?
6. Які ви знаєте особливості будови, розміщення та функціонування органів імунної системи у деяких видів тварин та птиці?
7. Від яких клітин беруть свій початок усі імунокомпетентні клітини?
8. У яких органах імуногенезу відбуваються утворення та розвиток Т-лімфоцитів?
9. Які існують популяції Т-лімфоцитів?
10. У яких органах імуногенезу відбуваються утворення та розвиток В-лімфоцитів?
11. Яку функцію виконують Т- і В-лімфоцити у процесі імунного захисту організму тварини?
12. Де утворюються і яку функцію виконують натуральні кілери?
13. У яких органах імуногенезу відбуваються утворення та розвиток моноцитів і гранулоцитів?
14. Яку функцію виконують моноцити і гранулоцити у процесі імунного захисту організму тварини?
15. Як називаються кінцеві ефекторні клітини моноцитів?
16. Які функції в організмі тварин виконують макрофаги?
17. Які виділяють типи дендритних клітин? Яка їх роль в імунному захисті?

18. Що являє собою процес презентації чужорідних антигенних пептидів макрофагами?

19. Що таке процесинг антигену?

20. Які класи молекул головного комплексу гістосумісності існують і на яких клітинах вони експресуються?

21. Скільки молекул ГКГ I та II класів містяться на поверхні клітин?

22. Які ви знаєте фактори і механізми імунного захисту шкіри.

23. Які ви знаєте фактори і механізми імунного захисту шлунково-кишкового тракту.

24. Які ви знаєте фактори і механізми імунного захисту дихальних шляхів.

25. Які ви знаєте фактори і механізми імунного захисту сечостатевих шляхів.

РОЗДІЛ 5
ФАКТОРИ І МЕХАНІЗМИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Фактори вродженої імунної відповіді, 141
Фактори клітинного характеру, 141
Фактори гуморального характеру, 148
Фактори адаптивної імунної відповіді, 153
Розпізнавання Т-лімфоцитами-хелперами чужорідного антигену, 154
Активація цитотоксичних Т-лімфоцитів, 157
Активація В-лімфоцитів, 158
Антигенрозпізнавальні рецептори лімфоцитів, 161
Механізми кілінгу клітин-мішеней Т-цитотоксичними лімфоцитами, 165
Молекулярні механізми імунного розпізнавання, 167
Механізми імунного захисту при запаленні та лихоманці, 170

Питання для самоконтролю, 173

Фактори вродженої імунної відповіді. *Фактори клітинного характеру.* Хоча шкіра та зовнішні слизові оболонки перешкоджають проникненню в організм тварини патогенів, проте ці бар'єри не є непроникними, і часто збудники хвороб отримують доступ до тканин, які розташовані за ними. Імунна відповідь організму тварини на той чи інший антиген є менш ефективною, а в ряді випадків – неможливою, якщо до знищення антигену не будуть залучені гуморальні та клітинні фактори вродженого імунітету, до яких з однієї сторони належить система комплементу, а з іншої – нейтрофіли, еозинофіли, антигенпрезентуючі клітини (зокрема макрофаги) і натуральні кілери.

В основі функціонування нейтрофілів лежить явище фагоцитозу. *Фагоцитоз – процес активного захоплювання і поглинання мікроорганізмів, зруйнованих клітин і сторонніх частинок фагоцитами багатоклітинних організмів*. Особливо важлива роль цих клітин у розвитку запального процесу з метою локалізації патогенного чинника та недопущення його подальшого поширення у організмі.

Процес фагоцитозу умовно можна розділити на кілька стадій: *опсонізація, хемотаксис, адгезія, захоплення (поглинання) об'єкта фагоцитозу з утворенням фагосоми, кілінг (утворення фаголізосоми і знищення об'єкта фагоцитозу) і екзоцитоз*.

Опсонізація – процес взаємодії антигенів (бактерій тощо) з опсонінами (фібронектином, компонентами системи комплементу, маннозозв'язуючим лектином), в ході якого вони стають більш сприйнятливими до дії фагоцитів, оскільки останні володіють рецепторами до опсонізуючих білків, які адсорбувалися на поверхні мішеней (антигенів) (рис. 5.1). Також опсоніни змінюють заряд мікроорганізмів та інших антигенів з негативного на позитивний, що сприяє їх адгезії до негативно заряджених фагоцитів.

Процес опсонізації здійснюють також нормальні та специфічні антитіла (імуноглобуліни), які взаємодіють з антигенними епітопами бактерій, вірусів, токсинів. У цьому випадку опсонізований антиген на стадії адгезії прикріплюється до фагоцитуючої клітини через взаємодію Fc-фрагменту імуноглобулінів з її поверхневими Fc-рецепторами.

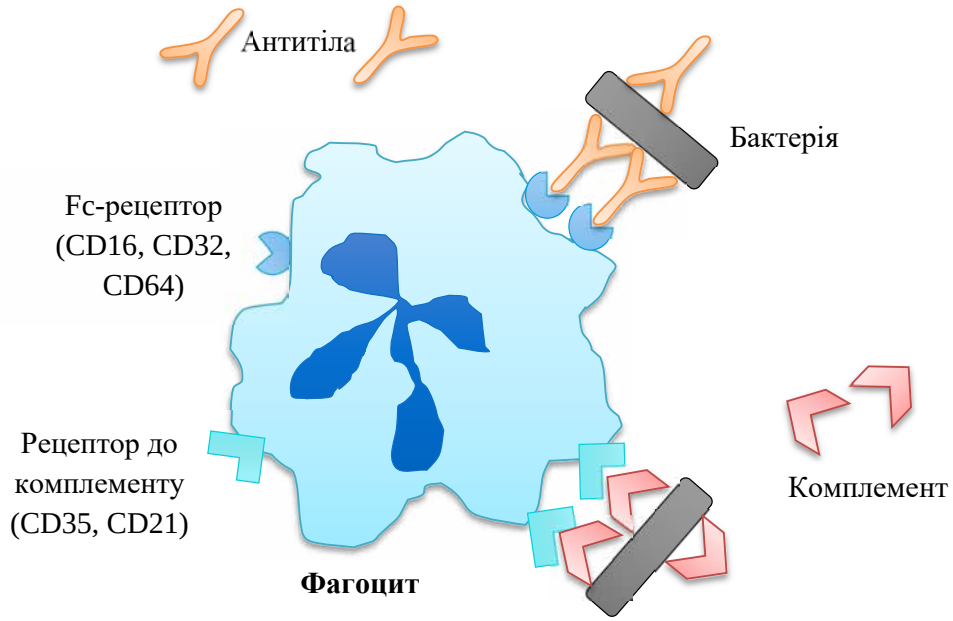


Рис. 5.1. Опсонізація об’єкта фагоцитозу

В основі *хемотаксису*, а, вірніше, *гаптотаксису – міграції у бік градієнту іммобілізованих хемоатрактантів* – лежить здатність фагоцитів відповідати на градієнт концентрації хемотаксичних медіаторів (хімічних речовин), які з’являються у місці зосередження патогена, та спрямовано рухатися у їх бік. Тобто, хемотаксис – спрямований рух фагоцита по відношенню до об'єкта фагоцитозу. Активація хемотаксису починається зі зв'язування хемоатрактантів з рецепторами фагоцитів, що призводить до активації у них актинзв'язувальних білків та утворення на реагуючій з хемоатрактантами стороні нейтрофілів випинань цитоплазматичної мембрани – *ламеліподій*. Серед цих білків, зокрема, можна виділити міозин, гельзолін і кофілін, активізація яких викликає контрольовану у часі і просторі перебудову актинового цитоскелету фагоцита, що лежить в основі здатності клітин до руху. Хемоатрактантні рецептори розташовані по всій поверхні нейтрофіла, проте утворення ламеліподій генерується лише на тій стороні мембрани фагоцита, яка зв’язує більшу кількість хемоатрактантних молекул.

Хемотаксичними медіаторами можуть бути продукти активації комплементу (С3а, С4а, С5а), метаболіти обміну арахідонової кислоти (простагландини, тромбоксани, лейкотрієни), продукти життєдіяльності

бактерій, хемокіни активованих лейкоцитів, ендотеліальних клітин (IL-8), різноманітні ростові фактори тощо.

Хемотаксис ініціюється переважно низькими концентраціями хемоатрактантів. Високі ж їх концентрації, що спостерігається у місці пошкодження тканини та локалізації патогенних мікроорганізмів, викликають дегрануляцію лейкоцитів, яка супроводжується активацією метаболічних процесів, респіраторним вибухом, звільненням метаболітів арахідонової кислоти і активних форм кисню, що призводить до деструкції патогена.

Однією з умов успішного поглинання патогена фагоцитом є його ефективна *адгезія* до об'єкту фагоцитозу, що, насамперед, залежить від наявності на їх мембрані молекул, наділених відповідними функціями (CD11, CD18), а також попередньої опсонізації об'єкту фагоцитозу.

Фаза захоплення або *поглинання* об'єкта фагоцитозу починається відразу після адгезії фагоцита до патогена та передбачає наступні процеси (рис. 5.2):

- інвагінацію плазматичної мембрани фагоцита у місці її контакту з об'єктом фагоцитозу або утворення цитоплазматичних виростів (*цитоподій)*, які, змикаючись, огортають об'єкт;
- утворення оточеною мембраною *фагосоми*, яка містить об'єкт фагоцитозу.

Знищення (*кілінг*) мікроорганізмів – важливий етап фагоцитозу. Він може відбуватися або всередині фагоцита (внутрішньоклітинне знищення), або поза ним (позаклітинне знищення).

Знищення патогенів можливе завдяки наявності у цитоплазмі нейтрофілів трьох типів гранул, що містять різні антимікробні білки, пептиди та ферменти, за допомогою яких вони знищують фагоцитовані бактерії. Первинні (азурофільні) гранули містять мієлопероксидазу, еластазу, лізоцим та катіонні білки. Вторинні гранули містять лактоферин, лізоцим та інші антимікробні білки й пептиди, що мають здатність ушкоджувати мембрану бактерій. Третинні гранули є лізосомами, які містять кислі гідролази – протеїнази, пептидази, ліпази, дезоксирибонуклеази тощо.

У внутрішньоклітинному знищенні патогенних агентів беруть участь як кисне-залежний, так і кисне-незалежний механізми. *Кисне-залежний механізм* супроводжується інтенсифікацією споживання кисню нейтрофілами, що часто називають *респіраторним вибухом*. Респіраторний вибух ініціює активація ферменту НАДФН-оксидази. У неактивованих нейтрофілів цей фермент перебуває у неактивному стані. Його активація відбувається у результаті поглинання патогена. Активована НАДФН-оксидаза, яка спочатку локалізована у плазматичній мембрані, включається у фагосому та каталізує відновлення кисню до супероксиду. Супероксид (супероксидний радикал, супероксидний аніон) являє собою іон молекули кисню з неспареним електроном, який належить до вільних радикалів і здатний спонтанно дисмутувати з водою у кисень і перекис водню, які мають протимікробну дію. Іноді останні з фагосоми можуть дифундувати у цитоплазму нейтрофіла та пошкоджувати власні структури, тому

нейтрофіл має власну антиоксидантну систему, яка реалізується за допомогою ферментів *супероксиддисмутази* та *глутатіонпероксидази*.



Рис. 5.2. Схематичне зображення процесу фагоцитозу

Внутрішньоклітинний киснезалежний механізм знешкодження патогенів також охоплює використання залізовмісного ферменту мієлопероксидази, яка міститься у первинних гранулах нейтрофілів. При злитті гранул, які містять мієлопероксидазу, з фагосомою, мієлопероксидаза звільняється у *фаголізосому* і використовує пероксид водню і хлор для створення *гіпохлориту*, який вкрай токсичний для бактерій.

Внутрішньоклітинний кисненезалежний механізм знешкодження патогенів полягає у злитті фагосоми з лізосомними гранулами, які містять різні ферменти (колагеназу, кислу і нейтральну гідролази, лізоцим) та утворенні фаголізосоми, у якій відбуваються процеси ферментативного розщеплення патогена.

Після знищення і перетравлення патогена фаголізосома зливається з плазматичною мембраною нейтрофіла і викидає його рештки у міжклітинний простір. Цей процес має назву *екзоцитоз.*

Позаклітинне знищення патогенних мікроорганізмів реалізується за допомогою:

- синтезу фагоцитами низки неферментних катіонних білків і пептидів;
- продукції лактоферину;
- створення нейтрофілами позаклітинних пасток для патогенів.

До неферментних катіонних білків і пептидів належать еластаза, катепсин G, лізоцим, протеїназа 3, мієлопероксидаза, α- і β-дефензини, бактерицидний білок/протеїн, що підвищує проникність, ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою. У разі екзоцитозу у навколишнє середовище вони

приєднуються до мембрани бактерій, порушуючи її проникність. Крім того, неферментні катіонні білки і пептиди здатні порушувати електрохімічний градієнт мембрани бактерій шляхом утворення пор, перешкоджати синтезу ДНК, білка чи компонентів клітинної стінки.

Лактоферин, який міститься у вторинних гранулах нейтрофілів, після екзоцитозу в навколишнє середовище здатний зв'язувати залізо, необхідне для нормального функціонування будь-якої живої клітини, особливо для синтезу ДНК. Зв'язуючи залізо, лактоферин опосередковано пригнічує або зовсім гальмує розмноження мікроорганізмів як *in vitro*, так і *in vivo*, проявляючи таким чином бактеріостатичну дію. Проте в процесі еволюції деякі мікроорганізми виробили певні системи для забезпечення своїх потреб у залізі. Зокрема, деякі патогенні бактерії синтезують сидерофори, які «віднімають» його у лактоферину, завдяки чому створюються сприятливі умови для розмноження бактерій. Інші мікроорганізми (стафілокок, стрептокок) у процесі розмноження виділяють фактори, які руйнують багаті на залізо клітини (еритроцити, гепатоцити), як результат у крові і тканинах з'являється певна кількість доступного для мікроорганізмів заліза.

Позаклітинні пастки нейтрофілів (neutrophil extracellular traps, NETs) – це мережі позаклітинних волокон, які складаються з ниток ДНК нейтрофілів, та приєднаних до них антимікробних білків нейтрофільних гранул (еластази, катепсину G, мієлопероксидази, лактоферину, желатинази та ін.), здатних зв’язувати та знешкоджувати патогени. Позаклітинні пастки нейтрофілів забезпечують високу локальну концентрацію антимікробних компонентів, зв’язуючи та позаклітинно знищуючи патогени незалежно від фагоцитарного захоплення. Окрім своїх антимікробних властивостей, пастки можуть служити фізичним бар’єром, який запобігає подальшому поширенню патогенів тканиною. Крім того, доставка гранульованих білків у пастку може утримати потенційно шкідливі білки, такі як протеази, від дифузії в тканини, прилеглі до місця запалення, попереджуючи таким чином її пошкодження. Також утворення позаклітинних пасток нейтрофілів посилює бактерицидну активність макрофагів у відповідь на численні бактеріальні патогени.

Еозинофіли, інший тип гранулоцитів, також володіють фагоцитарною активністю, хоча порівняно з нейтрофілами – досить обмеженою. Переважно еозинофіли беруть участь у регуляції судинної фази запалення, контролюючи виділення біологічно активних речовин базофілами і тучними клітинами. Зокрема, завдяки ферменту гістаміназі еозинофіли нейтралізують надмірну кількість виділеного гістаміну.

Еозинофіли здатні знищувати у тканинах трематод, гельмінтів (Fasciola, Schistosoma, Angiostrongylus, Toxocara, Trichinella,), які перебувають на тканинній фазі клітинного циклу. Цей процес можливий завдяки стимуляції паразитами гуморального імунітету. Взаємодія антигенних детермінант паразита зі специфічними антитілами (імуноглобуліни класу E, G), синтезованими плазматичними клітинами у відповідь на вторгнення паразита, призводить до дегрануляції тучних клітин, що вивільняють медіатори запалення (гістамін,

лейкотрієни, пептиди (еотаксин, RANTES)), які є сильними хемоатрактантами для еозинофілів. Реагуючи на хемоатрактанти, утворені на інвазію паразитів, еозинофіли накопичуються у тканинах. Опсонізація паразитів крім специфічних антитіл здійснюється також і комплементом. Посередництвом своїх поверхневих рецепторів до IgE, IgG та комплементу еозинофіли зв'язуються з опсонізованими паразитами та екзоцитують вмістиме своїх гранул, які містять оксиданти (пероксидаза), на патоген, пошкоджуючи таким чином його кутикулу.

Здатність до фагоцитозу мають також і *тканинні макрофаги*. Тканинні макрофаги диференціюються із моноцитів крові тварин, що мігрували з кровоносного русла у позасудинний простір. Перетворення моноцитів на макрофаги супроводжується 5–10-кратним збільшенням розмірів клітин, збільшенням у цитоплазмі кількості лізосомних гранул, мітохондрій, а також посиленням фагоцитарної активності. Функцію макрофагів стимулюють різноманітні цитокіни, зокрема, гамма-інтерферон.

Порівняно з нейтрофілами макрофаги менш ефективно знищують бактерії та менш рухливі, проте переважають у боротьбі з грибковими і вірусними інфекціями. Вони здатні до синтезу нових компонентів власної мембрани і лізосомних гранул, через що макрофаги можуть фагоцитувати кілька патогенних об'єктів і є більш стійкими у боротьбі з інфекціями, ніж нейтрофіли, синтетичні можливості яких обмежені.

Макрофаги мають НАДФН-оксидазну, мієлопероксидазну і лізоцимну активність. Важлива роль у бактерицидному ефекті макрофагів належить вільному радикалу оксиду азоту, який утворюється з аргініну. Взаємодія оксиду азоту з супероксидом призводить до утворення токсичних похідних – пероксинітриту і радикала двоокису азоту, які згубно діють на патогени.

Макрофагам властиві *некротаксис* і *некрофагоцитоз* (фагоцитоз клітин, що втратили життєздатність), що не залежить від попередньої опсонізації об'єкта фагоцитозу. З огляду на це, однією з функцій макрофагів є елімінація мертвих клітин і тканин, а також інших продуктів тканинного розпаду, що яскраво підтверджується роллю макрофагів селезінки (зірчастих клітин) у знешкодженні «відпрацьованих» еритроцитів.

Разом з цим, макрофаги виконують безліч інших важливих функцій, зокрема, процесинг антигену та його презентацію для лімфоцитів, запускаючи таким чином специфічну відповідь організму на антиген, а також елімінацію з кровоносного русла тварин імунних комплексів (особливо макрофагами печінки), синтез ростових факторів, інтерлейкінів, компонентів системи комплементу, інтерферону, фактору некрозу пухлин тощо.

Окрім мікроорганізмів, які розмножуються у позаклітинному просторі, макрофаги також активні проти внутрішньоклітинних патогенів, зокрема вірусів, знешкоджуючи вірусінфіковані клітини. У випадку внутрішньоклітинних збудників, зокрема, таких, як *Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Brucella abortus, Toxoplasma gondii, Leishmania infantum, Mycoplasma haemofelis, Ehrlichia canis, Chlamydophilia felis* тощо, які здатні жити та розмножуватися у самих макрофагах, останні у відповідь на продукцію Т-лімфоцитами-хелперами,

Т-цитотоксичними лімфоцитами і натуральними кілерами гамма-інтерферону (γ-ІНФ) і фактора некрозу пухлин (ФНП) здатні активуватися та знешкоджувати патогени, локалізовані всередині них самих (рис. 5.3). Це можливо завдяки посиленому синтезу макрофагами гранул із лізосомальними ферментами, респіраторними метаболітами, оксидом азоту та наступним злиттям цих гранул з патогенами, локалізованими всередині клітини.

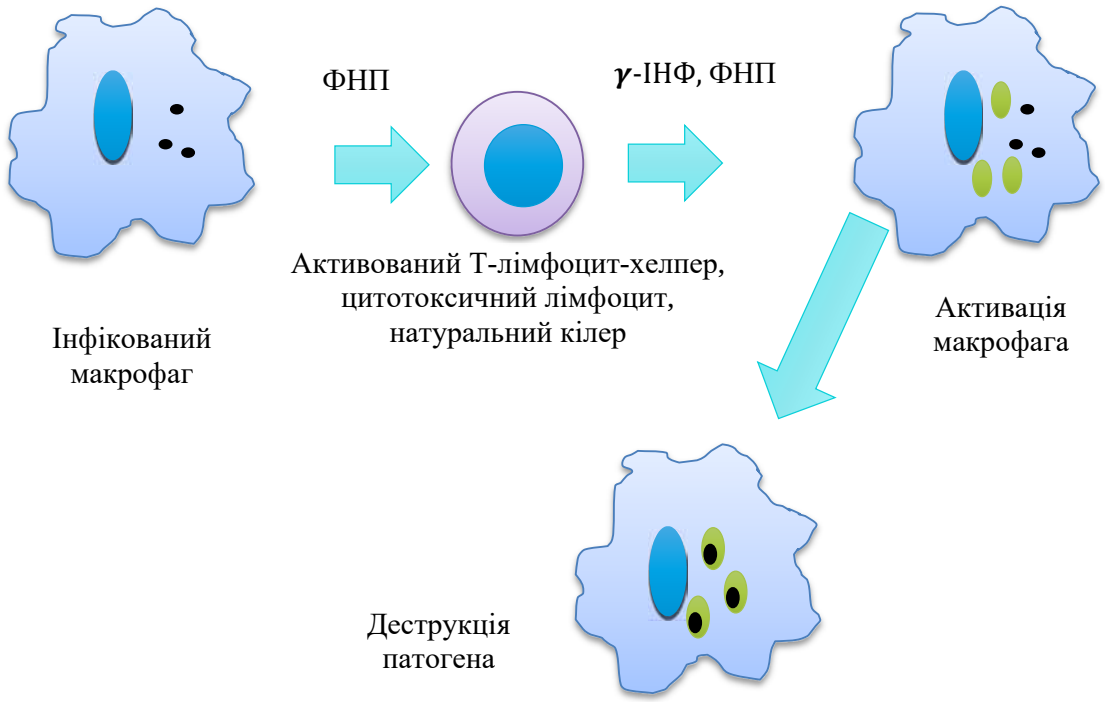


Рис. 5.3. Схема активації макрофага за внутрішньоклітинної локалізації патогена

У реалізації вродженого імунітету важливу роль відіграють *натуральні кілери*. Особливе їх значення у протипухлинному та противірусному імунітеті. Натуральні кілери мають аналогічні Т-кілерам механізми знешкодження змінених клітин власного організму. Проте, на відміну від Т-цитотоксичних лімфоцитів, ці клітини розпізнають антиген без участі молекул головного комплексу гістосумісності. Це стосується і боротьби з вірусною інфекцією.

Натуральні кілери можуть бути стимульовані лігандом Flt-3 – гемопоетичним цитокіном, який стимулює проліферацію дендритних клітин, а також IL-4, IL-12, IL-15 та IL-21. IL-21 індукує експресію на натуральних кілерах CD16 – низькоафінного IgG-рецептора, необхідного для антитілозалежної клітинної цитотоксичності, та секрецію IFN-γ, необхідного для активації макрофагів та дендритних клітин.

На відміну від специфічного імунного розпізнавання, характерного для системи адаптивного імунітету, за якого виявляються відмінності між амінокислотним складом чужорідних і власних білків, імунне розпізнавання

імунокомпетентними клітинами вродженого імунітету спрямоване на консервативні хімічні угруповання, характерні для низки різних патогенів. Це стосується клітинної стінки бактерій або вірусного капсиду, що, на відміну від мембран власних клітин, є достатньо «жорсткими» структурами. У цих структурах певні однакові хімічні угруповання (зазвичай, залишки вуглеводів) трапляються з однаковою періодичністю і розміщені на фіксованій відстані одне від одного.

Разом з тим, мембранні білки клітин макроорганізму здатні до латерального переміщення в площині мембрани, внаслідок чого відстань між ними може змінюватися. Саме періодичне розміщення певних угруповань у структурі клітинних стінок і вірусних капсидів є ознакою, за якою система природного захисту може їх виявляти. Таке розпізнавання просторового розміщення певних вуглеводних залишків називають «розпізнаванням молекулярних зразків», а рецептори системи природного захисту, які здійснюють цей тип розпізнавання – «шаблонрозпізнавальними рецепторами» або PRR (від англ. «pattern recognition receptors»). Істотною ознакою PRR є наявність кількох однакових активних центрів, розміщених на певній відстані один від одного.

На багатьох лейкоцитах є рецептори до хімічних угруповань, не притаманних організму господаря: ліпополіцукридів, пептидогліканів, тейхоєвих кислот, хітину тощо. Крім того, до складу біополімерів патогенів часто входять вуглеводні залишки, яких немає в складі біополімерів господаря (наприклад, N-ацетилглюкозамін пептидогліканів бактерій та хітину грибів; короткі олігоцукридні ланцюги з кінцевими залишками манози).

Водночас система захисту вродженого імунітету клітинного характеру має слабкі місця, що дає змогу деяким патогенам уникати контролю з її боку. Внаслідок еволюційної консервативності системи природного захисту більшість патогенних мікроорганізмів пристосувалася до боротьби з нею і виробила певні механізми, що запобігають їх знешкодженню. Значну роль у менш ефективній елімінації патогенів системою захисту вродженого імунітету порівняно з адаптивними імунітетом відіграє відсутність імунної пам'яті, що позбавляє можливості реагувати інтенсивніше під час наступної появи збудника в організм.

Фактори гуморального характеру. Гуморальні фактори вродженого імунітету охоплюють велику групу різних за походженням, структурою та дією речовин, яких, переважно, об'єднує одна характерна властивість – здатність неспецифічно перешкоджати проникненню в організм тварини і росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Поширення гуморальних факторів вродженого імунітету в організмі тварин досить широке – від зовнішніх покривів (шкіри, слизових оболонок) до внутрішнього середовища (крові, тканин, секретів тощо). Їх умовно можна розділити на фактори *прямої* та *непрямої* ушкоджувальної дії на патоген.

До факторів прямої ушкоджувальної (цитотоксичної) дії належать *фактор некрозу пухлин*, *лізоцим*, *неферментні катіонні білки*, *лізуючі фактори системи комплементу*; до факторів непрямої дії – *нелізуючі фактори системи*

комплементу, нормальні (природні) антитіла, інтерферон, інтерлейкіни. Іноді фактори непрямої дії називають допоміжними факторами імунної відповіді.

Фактор некрозу пухлин – позаклітинний багатофункціональний прозапальний цитокін, що утворюється переважно моноцитами, макрофагами, активованими лімфоцитами і натуральними кілерами. Термін «фактор некрозу пухлин» було відкрито у 1975 році та названо за своїм основним біологічним ефектом – здатністю проявляти цитотоксичну дію відносно пухлинних клітин в умовах *in vivo*. Важливою особливістю фактора некрозу пухлин є вплив на пухлинні клітини, що проявляється апоптозом останніх за рахунок генерації у них активних форм кисню та оксиду азоту. Фактор некрозу пухлин може знешкоджувати не лише пухлинні клітини, а й клітини, уражені вірусами. Він бере активну участь у розвитку імунної відповіді, стимулюючи проліферацію Т- і В-лімфоцитів, перешкоджає виникненню імунологічної толерантності. Фактор некрозу пухлин також діє як пара- і аутокринний регулятор імунозапальних реакцій у разі травми або інфекції. Він є основним стимулятором нейтрофілів та ендотеліальних клітин, необхідний для адгезії і подальшої міграції лейкоцитів, проліферації фібробластів і ендотелію у разі загоєння рани. Надходячи в кров, він діє як гормон, викликаючи пірогенний ефект, стимулюючи утворення фагоцитів.

Важливим цитотоксичним фактором також є *лізоцим* (мурамідаза), який спочатку було виявлено у жовтку курячого яйця. Згодом його наявність була підтверджена у слині, сльозах, крові, молоці людини і тварин. Лізоцим синтезується макрофагами та моноцитами, після чого надходить у рідинні субстрати (слиз, слину, кров, молоко) і накопичується у нейтрофілах. Він є одним із найдавніших у філогенетичному відношенні факторів протимікробного захисту. Основою механізму дії лізоциму є його здатність розщеплювати мурамову кислоту – одну з важливих субодиниць пептидоглікану, який є основою клітинної стінки грампозитивних бактерій. Як результат порушується цілісність клітинної стінки бактерій і вони стають чутливими до осмотичного шоку. Літична дія лізоциму значно підсилюється компонентами комплементу.

Неферментні катіонні білки містяться у лізосомних гранулах зернистих, переважно, нейтрофільних лейкоцитів. Хімічні властивості катіонних білків зумовлені надлишковим позитивним зарядом, що можливо завдяки наявності великої кількості NH_2-груп у їх молекулах. Значний антибактеріальний потенціал робить їх важливим фактором неспецифічної резистентності організму тварин. У разі запальних інфекційних процесів катіонні білки одними з перших пошкоджують структури клітин патогенних мікроорганізмів, підготовлюючи їх до подальшого розщеплення ферментами фагоцитів. Властивість катіонних білків підвищувати проникність клітинних і судинних мембран, а також стимулювати позитивний хемотаксис лейкоцитів дає можливість віднести їх до медіаторів запалення.

Нормальні (природні) антитіла (гетероаглютиніни) – антитіла, які постійно синтезуються в організмі тварин, і їхня специфічність спрямована проти епітопів, які є спільними складовими компонентами багатьох

мікроорганізмів, рослин, паразитів і клітин тварин та широко розповсюджені у природі. Імунізація цими антигенними детермінантами відбувається протягом усього життя тварини під час контакту з відповідними антигенами. Природні антитіла можуть виступати як опсоніни, утворюючи з антигенами імунні комплекси, і таким чином сприяти фагоцитозу, що особливо важливо на перших етапах формування імунної відповіді.

Ключову роль серед усіх гуморальних факторів вродженого імунітету відіграє *комплемент* – система різних за джерелом синтезу, структурою та біологічною активністю і функцією компонентів і комплексів, основними функціями яких є опсонізація об'єктів фагоцитозу, хемоатрактантний вплив на імунокомпетентні клітини та цитолітична дія на патоген, оскільки на кінцевому етапі активації системи комплементу утворюється мембраноатакуючий комплекс, який атакує мембрану бактеріальної чи будь-якої іншої клітини і руйнує її.

Перші дані про існування у сироватці крові всіх хребетних фактора, здатного викликати лізис мембран клітинних антигенів у присутності специфічних антитіл, отримав у 1896 році молодий бельгійський вчений Жюль Борде. Згодом були виявлені й інші біологічні функції цього чинника, який пізніше німецький імунолог Пауль Ерліх назвав «комплементом», зокрема, активація фагоцитозу за рахунок опсонізації антигенів, індукція підвищення проникності клітинних мембран, позитивний хемотаксис. Таким чином, система комплементу являє собою комплекс білків сироватки крові, здатних до самоорганізації та опосередкування реакцій гуморального імунітету і фагоцитозу. Нині відомо, що систему комплементу становлять 9 основних білків і 3 інгібітори. Компоненти, що входять до складу системи комплементу, позначають прописною літерою «С» з порядковими номерами від 1 до 9.

Компоненти системи комплементу синтезуються переважно гепатоцитами, моноцитами і тканинними макрофагами. Локальне утворення компонентів комплементу макрофагами, зосередженими у вогнищі запалення, відіграє особливо важливу роль у запальному процесі, оскільки при цьому компоненти системи комплементу виконують функцію опсонінів, адсорбуючись на патогенах. Синтез білків системи комплементу здійснюється також і в інших клітинах й органах. Деякі компоненти продукуються епітеліальними клітинами тонкої і товстої кишок, макрофагами кісткового мозку і селезінки.

У нормі компоненти комплементу неактивні, однак під час різних патологічних процесів вони активуються комплексом антиген-антитіло, а також деякими неспецифічними факторами, внаслідок чого індукуються різні біологічні ефекти. Винятком є С3-компонент комплементу, який постійно активується в незначній кількості та зв'язується з певними поверхневими структурами чужорідних клітин.

Активація комплементу або окремих його компонентів відбувається у певній послідовності у вигляді каскаду ферментних реакцій, за яких продукт попередньої реакції є каталізатором або ефектором для вступу в реакцію наступних компонентів. У разі активації компоненти комплементу стають

біологічно активними і набувають функції різних ферментів (активаторів), які, у свою чергу, відіграють важливу роль в імунному цитолізі, фагоцитозі та інших функціях захисту організму.

Активація системи комплементу може здійснюватися трьома шляхами – *класичним* або *імунним*, *лектиновим* та *альтернативним* або *пропердиновим* (рис. 5.4).

Класичний шлях активації системи комплементу. Активація системи комплементу класичним шляхом відбувається при появі в організмі імунних комплексів та починається з перших, так званих, ранніх компонентів – С1, С4, С2 з утворенням С3-конвертази, що можливо лише за наявності комплексу антигену з імуноглобулінами класу G і М. У складі доменів цих імуноглобулінів міститься ділянка, яка має спорідненість до С1, проте вона стає доступною лише після утворення комплексу антиген-антитіло. Обов'язковою умовою активації комплементу є наявність у комплексі антиген-антитіло не менше двох молекул IgG, які щільно прилягають одна до одної, або однієї молекули IgM, яка щонайменше двома валентностями прореагувала з антигеном. За взаємодії С1 з комплексом антиген-антитіло відбуваються його конформаційні зміни, як результат С1 набуває активності серинової протеази (естерази), внаслідок чого стає можливою активація С4, який розпадається на два фрагменти – С4а, який переходить у розчинену форму, і С4b, який залишається на поверхні мембрани клітини, що входить до складу імунного комплексу, і набуває властивості ферменту естерази, який розщеплює С2 на два фрагменти – С2а і С2b. При цьому С2а приєднується до С4b з утворенням нової речовини, яка також володіє ферментними властивостями – конвертази 3-го компонента системи комплементу класичного шляху активації. Новоутворена С3-конвертаза розщеплює С3 на С3а і С3b. С3а переходить у розчинену форму, а С3b є ключовим як для класичного, так і для альтернативного шляхів активації комплементу, тобто в цьому місці обидва шляхи активації комплементу сходяться і далі процес відбувається єдиним шляхом.

Активований С3b, зв'язуючись з комплексом С4b і С2а, перетворюється на конвертазу 5-го компонента системи комплементу. З цього моменту починається збірка термінальних (кінцевих) компонентів системи комплементу С5–С9, які, врешті-решт, формуються у мембраноатакуючий комплекс, який пронизує клітинну стінку бактерії, формуючи трансмембранний канал, внаслідок чого у бактерії підвищується осмотичний тиск і вона гине.

Разом з цим, у процесі еволюції виробилися механізми активації комплементу класичним шляхом без участі комплексу антиген-антитіло, що стало альтернативою за умов, за яких у організмі тварин відсутні чужорідні антигени (наприклад, за неінфекційних хвороб) або відбувається сильне пригнічення антитілоутворення (за вираженої патогенності збудника). Активацію системи комплементу можуть викликати С-реактивний білок, лізосомні ферменти лейкоцитів, ендотоксини грамнегативних бактерій тощо.

Лектиновий шлях активації системи комплементу. Активація комплеметну даним шляхом здійснюється за рахунок лектинів – білків, які

належать до шаблонрозпізнавальних молекул, що зв'язують вуглеводи клітинних стінок бактерій, грибів та найпростіших. Приєднуючись до бактерії, лектини активують протеазу, яка розщеплює С2- і С4-компоненти комплементу. Таким чином, утворюється С3-конвертаза, і надалі каскадна реакція активації комплементу проходить класичним шляхом. До комплемент-активуючих лектинів належать маннозозв'язуючий лектин та фіколіни – група олігомерних лектинів з N-кінцевим колагеноподібним доменом і С-кінцевим фібриногеноподібним доменом.

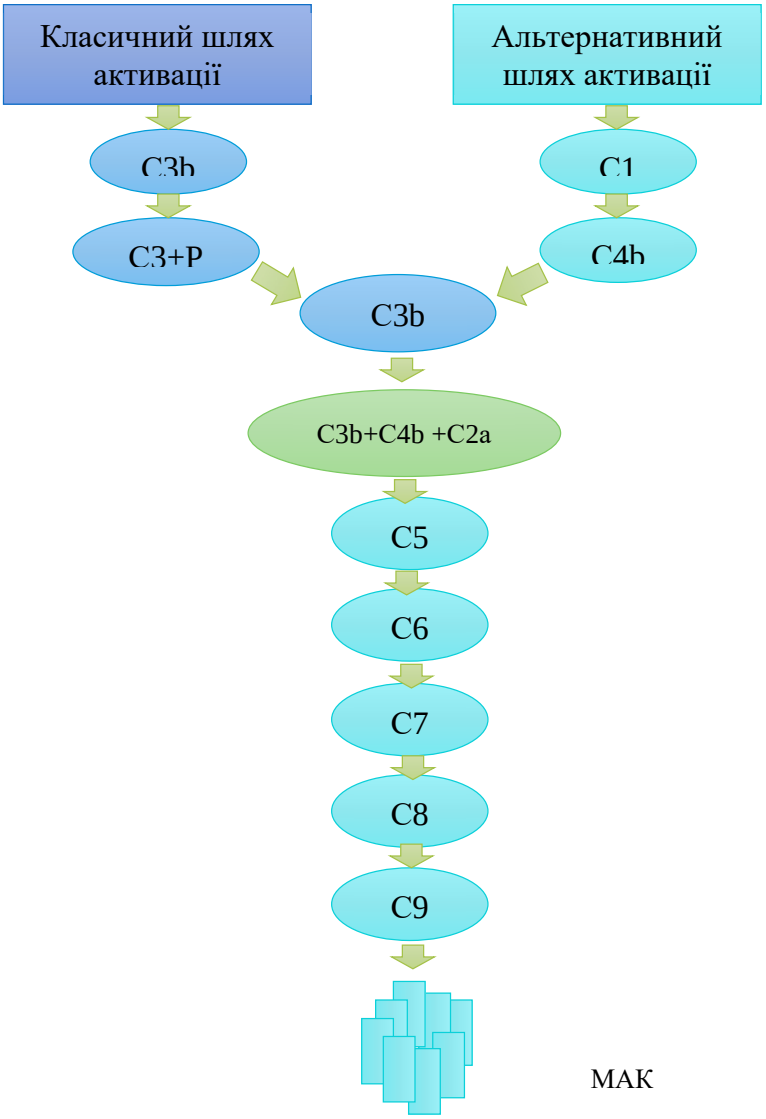


Рис. 5.4. Шляхи активації системи комплементу

Альтернативний шлях активації системи комплементу. Альтернативний (пропердиновий) шлях активації системи комплементу розпочинається з активації С3-компонента без участі комплексу антиген-антитіло і компонентів

С1, С2, С4. Цей шлях ініціюється *пропердином*, який може фіксувати С3-конвертазу і активувати С3-компонент.

Пропердин або *фактор Р* – глобулярний білок, виявлений у сироватці крові вищих тварин; у розчиненому неактивному стані є проферментом.

У разі активації речовинами клітинної поверхні бактерій (глюканом, зимозаном, мураміл-пептидом, поліцукридами, ліпополіцукридами), поліцукридами рослинного походження, деякими речовинами вірусних частинок, інфікованих вірусом клітин, пухлинних клітин, паразитів, комплексами антигену з імуноглобулінами класів А і Е, які не мають ефекторних центрів до С1, пропердин активується та приймає участь у опсонізації бактерій і активації системи комплементу альтернативним шляхом.

Після того як новоутворена С3-конвертаза розщепить С3 на С3а і С3b, процес активації системи комплементу відбувається аналогічно класичному шляху.

Повноцінне функціонування системи комплементу, як фактора вродженого імунного захисту, було б неможливим без наявності на чутливих клітинах (бактеріях і лейкоцитах) відповідних рецепторів (CR – від англ. «complement receptor») до компонентів системи комплементу. Зокрема, ідентифіковано чотири таких рецептори: CR1, CR2, CR3, CR4.

Процес активації системи комплементу суворо регулюється, що можливо завдяки наявності інгібіторів активації. Зокрема, як інгібуючий фактор виступає С1-інгібітор. Він належить до плазмових альфа-глобулінів і має здатність пригнічувати ферментативну активність активованого С1 комплементу шляхом його дисоціації на неактивні субкомпоненти. До регуляторних компонентів комплементу належить також С3b-інактиватор, який інактивує активований С3b комплементу шляхом його розщеплення на неактивні продукти – С3с і С3d.

Ще один інактиватор являє собою бета-глобулін, який функціонує разом з інактиватором активованого С3b. Його дія також спрямована на дисоціацію С3b і втрату останнім ферментативної активності. Особливе значення інгібіторів активації системи комплементу проявляється у випадку елімінації антигену.

Фактори адаптивної імунної відповіді. Крім вродженого імунітету організм тварини здатний розвивати і специфічний (адаптивний) імунітет. Клітини, які відповідають за вроджений імунітет – макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли тощо, здатні реагувати лише на обмежену кількість мікробних антигенів. На відміну від них, клітини адаптивної (специфічної, набутої) імунної відповіді, до яких належать Т- і В-лімфоцити та синтезовані ефекторними клітинами В-лімфоцитів (плазмоцитами або плазматичними клітинами) гуморальні антитіла, здатні розпізнавати та знешкоджувати широкий спектр антигенів, що є можливим завдяки присутності на їхній поверхні специфічних до того чи іншого антигену рецепторів. Таким чином, Т- і В-лімфоцити є основою адаптивного імунітету.

Адаптивний імунітет (від лат. «adaptatio» – пристосування, «immunis» – вільний, позбавлений від чого-небудь) – імунітет, що розвивається як результат попереднього контакту організму тварини, зокрема, її імунної системи, з певним

антигеном внаслідок перенесеної інфекції або активної, чи пасивної імунізації, та забезпечується переважно В-лімфоцитами, які беруть участь у синтезі антитіл, та Т-лімфоцитами.

Лімфоцитам належить ключова роль у здійсненні процесів, що лежать у основі імунітету: розпізнаванні антигену, формуванні реакцій клітинного та гуморального типів, спрямованих на видалення антигену з організму, а також утворенні клітин пам'яті.

Існує декілька субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, які беруть участь у реалізації набутого імунітету.

Т-клітинна ланка адаптивного імунітету відповідає за *клітинний імунітет*. Окремі субпопуляції допомагають В-лімфоцитам реагувати на *Т-залежні антигени* виробленням антитіл. До *Т-клітинної ланки* адаптивного імунітету належать Т-лімфоцити-хелпери, регуляторні Т-лімфоцити (Treg-клітини, Т-лімфоцити-супресори) і Т-лімфоцити-кілери (цитотоксичні), які під час реалізації імунної відповіді виконують різні функції.

Т-лімфоцитам-хелперам належить головна роль у ініціації і регуляції імунної відповіді, Т-лімфоцити-кілери відповідають за безпосереднє знищення антигену, регуляторні Т-лімфоцити – за припинення імунної відповіді після його елімінації.

В-клітинна ланка набутого імунітету (В-лімфоцити) відповідає за продукцію специфічних антитіл, тобто – за *гуморальний імунітет*.

Місцем утворення клітин, які реалізують адаптивну імунну відповідь у тварин і птиці, є червоний кістковий мозок (рис. 5.5). Разом з тим, процеси їх дозрівання та диференціювання відбуваються у різних органах імуногенезу.

Активізація тієї чи іншої популяції лімфоцитів залежить, у першу чергу, від молекулярної форми антигену та його локалізації в тканинах тваринного організму. У випадку мікроорганізмів, які ростуть та розмножуються поза клітинами органів і тканин, більшою мірою активізується В-клітинна ланка імунітету, оскільки вони знешкоджуються переважно антитілами (імуноглобулінами), які без перешкод проникають крізь гістогематичні бар'єри у міжклітинний простір, проте не здатні проникати усередину клітини. Якщо має місце внутрішньоклітинний паразит – активізується Т-клітинна ланка. Разом з тим, така залежність активації тієї чи іншої ланки імунітету від антигену та його локалізації досить умовна, оскільки у випадку Т-лімфоцит-залежного антигену ці дві ланки активізуються одночасно.

Розпізнавання Т-лімфоцитами-хелперами чужорідного антигену. Здебільшого ініціація імунної відповіді починається з моменту розпізнавання *наївними* Т-лімфоцитами-хелперами чужорідного антигену в комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу, представленого на поверхні антигенпрезентуючих клітин (макрофагів, дендритних клітин тощо). Активовані антигеном *наївні* Т-лімфоцити-хелпери стають *праймованими* (антигенреактивними) та набувають здатності до проліферації, диференціації та синтезу цитокінів, необхідних для розвитку імунної відповіді. Проліферація

клонів антигенреактивних лімфоцитів відбувається у периферійних органах імуногенезу.

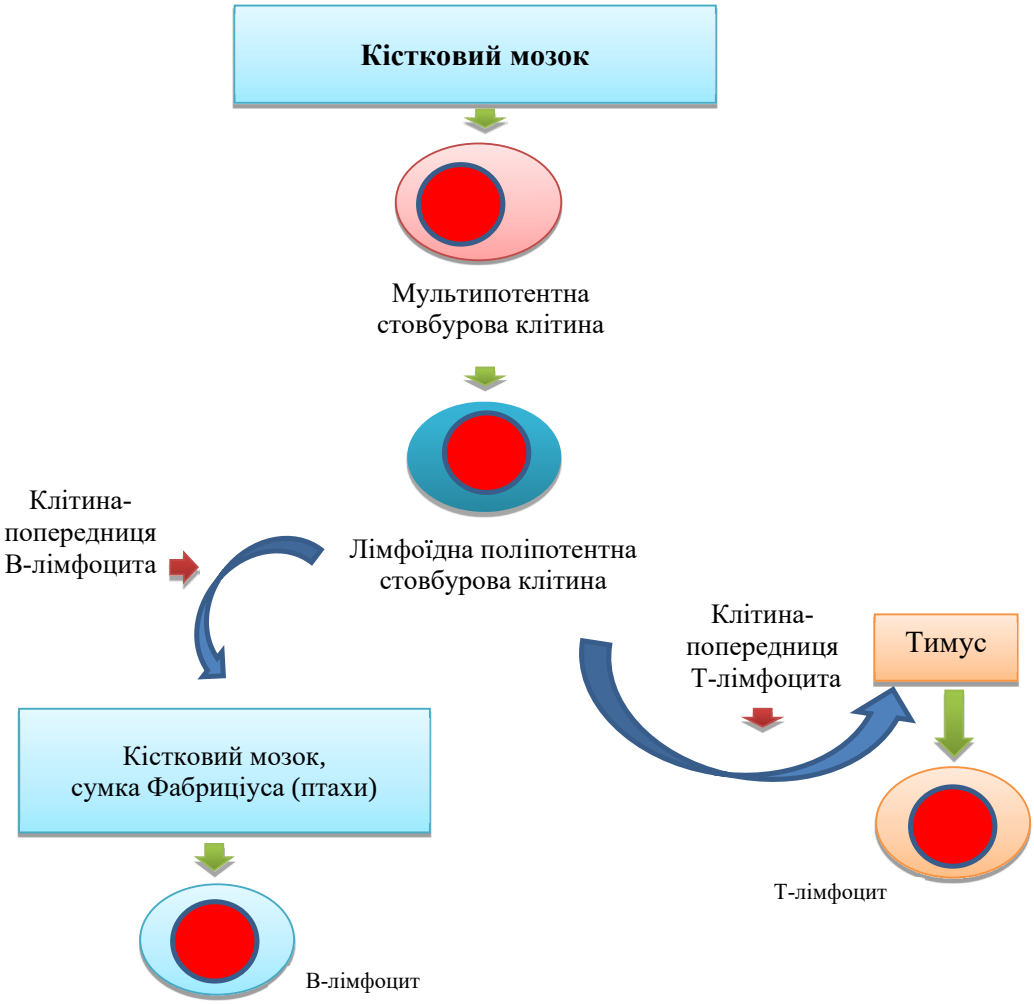


Рис. 5.5. Схема розвитку Т- і В-лімфоцитів

Таким чином, пусковим моментом для запуску специфічної імунної відповіді є взаємодія Т-лімфоцитів-хелперів з антигенпрезентуючими клітинами, які позбавлені будь-якої специфічності відносно представленого антигену. Розпізнавання антигенів Т-лімфоцитами-хелперами здійснюється завдяки наявності на поверхні їх мембрани тисяч ідентичних антигенрозпізнавальних рецепторів (один Т-лімфоцит-хелпер несе антигенрозпізнавальні рецептори лише однієї специфічності) (рис. 5.6).

Генерація цих рецепторів відбувається випадково. Оскільки кожен Т-лімфоцит-хелпер має рецептори лише однієї специфічності, різноманіття цих рецепторів відображає різноманіття самих Т-лімфоцитів, і навпаки. Наявність великої кількості лімфоцитів з ідентичними рецепторами збільшує ймовірність їх зустрічі з антигенами, антигенні детермінанти (епітопи) яких відповідають за специфічністю їхнім рецепторам. Хоча проліферація клонів антигенреактивних лімфоцитів відбувається у периферійних органах імуногенезу, презентація

антигену для Т-лімфоцитів може відбуватися як у периферійних органах імуногенезу, так і у місці його проникнення (особливо за вторинної імунної відповіді).

У першому випадку антиген у периферійні органи імуногенезу доставляється або макрофагами, або током лімфи, після чого захоплюється резидентними антигенпрезентуючими клітинами та презентується для Т-лімфоцитів-хелперів, які мають специфічний антигенрозпізнавальний рецептор.

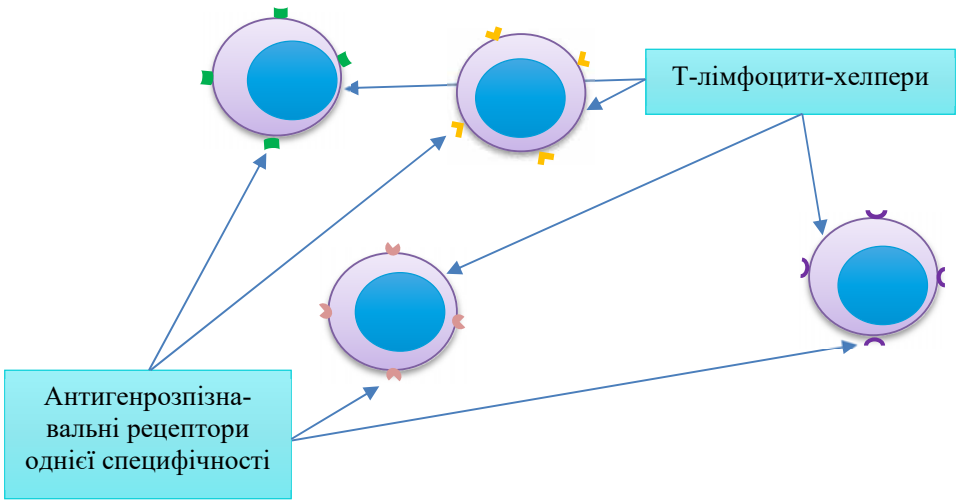


Рис. 5.6. Схематичне зображення Т-лімфоцитів-хелперів з антигенрозпізнавальними рецепторами однієї специфічності

У другому випадку після проникнення у тканину антиген захоплюється місцевою антигенпрезентуючою клітиною і під час зустрічі із Т-лімфоцитами-хелперами, антигенрозпізнавальний рецептор яких є специфічним по відношенню до антигену, презентується. Праймовані Т-лімфоцити-хелпери мігрують у периферійні органи імуногенезу, проліферують і утворюють клони специфічних до антигену клітин, які знову мігрують у тканини. Водночас Т-лімфоцити-хелпери взаємодіють з недиференційованими Т-цитотоксичними лімфоцитами, стимулюючи їх проліферацію та появу клонів специфічних Т-кілерів. При цьому кількість у тканинах таких лімфоцитів, які мають антигенрозпізнавальні рецептори, специфічні відносно антигену, значно зростає, що збільшує ймовірність їх зустрічі із антигенпрезентуючими клітинами, які представляють відповідний антиген. Це, у свою чергу, призводить до швидшого розвитку імунної відповіді організму тварини на антиген та швидкої його елімінації, що набуває особливого значення за повторного потрапляння антигену. Тому розвиток імунної відповіді на антиген у новонароджених тварин та тварин, імунна система яких «незнайома» з антигеном, відбувається повільніше порівняно з тваринами, які «знайомі» із цим антигеном.

Основні події, пов'язані з активацією і наступною проліферацією лімфоцитів, відбуваються у периферійних органах імуногенезу, переважно регіонарних до місця потрапляння антигену.

Активація цитотоксичних Т-лімфоцитів. Активація Т-лімфоцитів-кілерів за першого «знайомства» з антигеном вимагає, окрім розпізнавання антигену у комплексі із молекулами головного комплексу гістосумісності I класу, також впливу IL-2, джерелом якого служать активовані тим же антигеном Т-лімфоцити-хелпери (рис. 5.7). Презентація антигену антигенпрезентуючими клітинами для Т-кілерів можлива після фагоцитування антигенпрезентуючою клітиною убитої вірусом клітини.

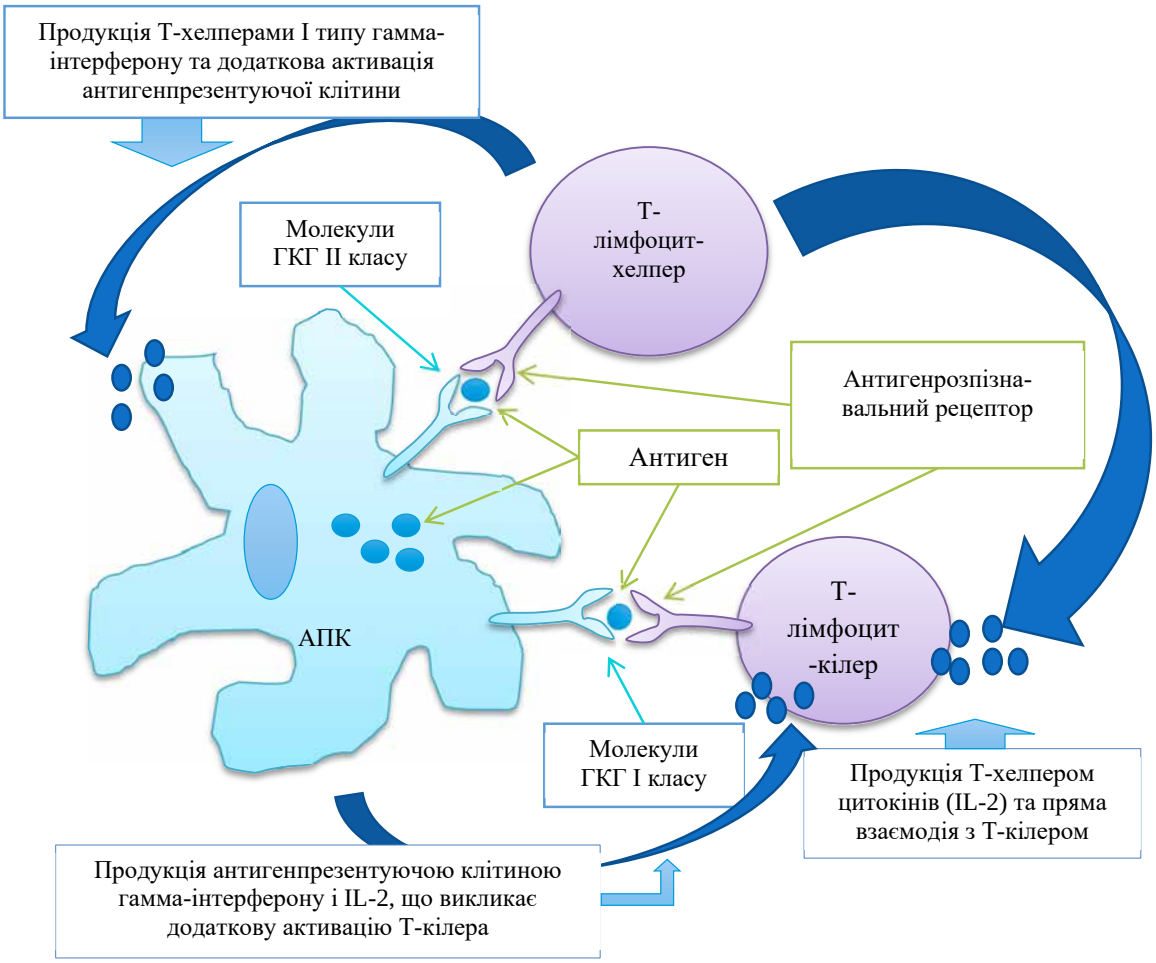


Рис. 5.7. Механізм активації Т-лімфоцита-кілера за першого «знайомства» з антигеном

Процеси проліферації і диференціювання цитотоксичних лімфоцитів відбуваються у тимусзалежних зонах – паракортикальній зоні лімфатичних вузлів і періартеріальних муфтах селезінки. Лише після цього Т-лімфоцити-кілери самостійно здатні розпізнавати антиген у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності I класу, представлений клітиною, інфікованою вірусом. Щодо антигенпрезентуючих клітин, то вірусний антиген

потрапляє в них або після фагоцитування клітин, які загинули внаслідок персистенції у них вірусу, або, коли антигенпрезентуюча клітина сама уражена вірусом. У випадку ураження вірусом вірусні пептиди презентуються на мембрані АПК у складі молекул головного комплексу гістосумісності як I, так і II класів. Т-лімфоцити-кілери надходять у рециркуляцію і розселяються в організмі, проникаючи у тканини і осередки запалення завдяки формуванню у них ділянок підвищеної проникності, зумовленої активацією ендотеліальних клітин і експресією ендотеліальними клітинами молекул адгезії. Частина Т-цитотоксичних лімфоцитів перетворюється на клітини пам'яті.

Активація В-лімфоцитів. Щодо В-лімфоцитів, які також здатні презентувати антиген, стимульовані Т-залежним антигеном і Т-лімфоцитами-хелперами, вони починають інтенсивно ділитися. При цьому відбувається «перемикання» генів, які відповідають за синтез імуноглобулінів, як результат на поверхні клітин з'являються імуноглобуліни класу G і рідше – IgA і IgE (замість IgM і IgD, властивих «наївним» В-клітинам). Після стимуляції В-лімфоцити здатні мігрувати до інших периферійних органів імуногенезу, а також кісткового мозку тварин, диференціюватися у плазматичні клітини і секретувати специфічні до антигену антитіла. У разі, якщо стимуляція В-лімфоцитів сталася, наприклад, у плямках Пейєра або брижових лімфатичних вузлах, переважна більшість В-лімфоцитів мігрує у підслизовий шар слизової кишківника і диференціюється у плазматичні клітини, які переважно секретують IgA. Останні здатні проникати у просвіт кишківника та захищати його слизову оболонку.

За розпізнавання В-лімфоцитами Т-незалежних антигенів (прості, часто повторювані полімери, такі, як *ліпополісахарид Escherichia coli*, *полімеризований флагелін сальмонели*, *полісахарид пневмокока*), які перехресно з'єднують кілька рецепторів В-лімфоцитів, для розвитку гуморальної імунної відповіді не потрібно участі Т-лімфоцитів-хелперів, оскільки це достатньо для активаційного сигналу. Т-незалежні антигени не викликають синтез цитокінів Т-лімфоцитами-хелперами і не генерують утворення В-лімфоцитів пам'яті, тому імунна відповідь на такі антигени відбувається за типом *первинної*, за якої синтезуються переважно імуноглобуліни класу М.

Оскільки у випадку Т-залежних антигенів для розвитку гуморальної відповіді необхідна контактна взаємодія В-лімфоцитів і Т-лімфоцитів-хелперів, то В-лімфоцити паралельно виконують дві функції, будучи одночасно антигенпрезентуючими клітинами і продуцентами антитіл (рис. 5.8).

За імунної відповіді (первинної чи вторинної) секреція специфічних антитіл стимульованими В-лімфоцитами (плазматичними клітинами) змінюється: спочатку синтезуються імуноглобуліни класу М, пізніше – імуноглобуліни класів G, A, E, що пов'язано із перебудовою генів у клітині. Специфічність утворюваних антитіл залишається незмінною. Плазматична клітина за одну секунду може синтезувати понад 10000 молекул антитіл, які є ідентичними антигенрозпізнавальним рецепторам батьківських клітин (В-лімфоцитів). Життєвий цикл плазматичних клітин може тривати від кількох годин до місяців, проте це не призводить до швидкого зниження рівня антитіл,

синтезованих ними, оскільки вміст антитіл знижується паралельно їх катаболізму, який може тривати місяці і роки.

Розподіл місць синтезу антитіл також змінюється при транзиті первинної імунної відповіді до вторинної.

Частина стимульованих Т-лімфоцитами-хелперами В-лімфоцитів перетворюється, як і у випадку Т-лімфоцитів, на клітини пам'яті та формує популяцію антигенчутливих В-лімфоцитів. За повторного проникнення антигену вони генерують у кілька разів більшу кількість плазматичних антитілосекретуючих клітин порівняно з його першим потраплянням, що призводить до розвитку швидкої гуморальної імунної відповіді.

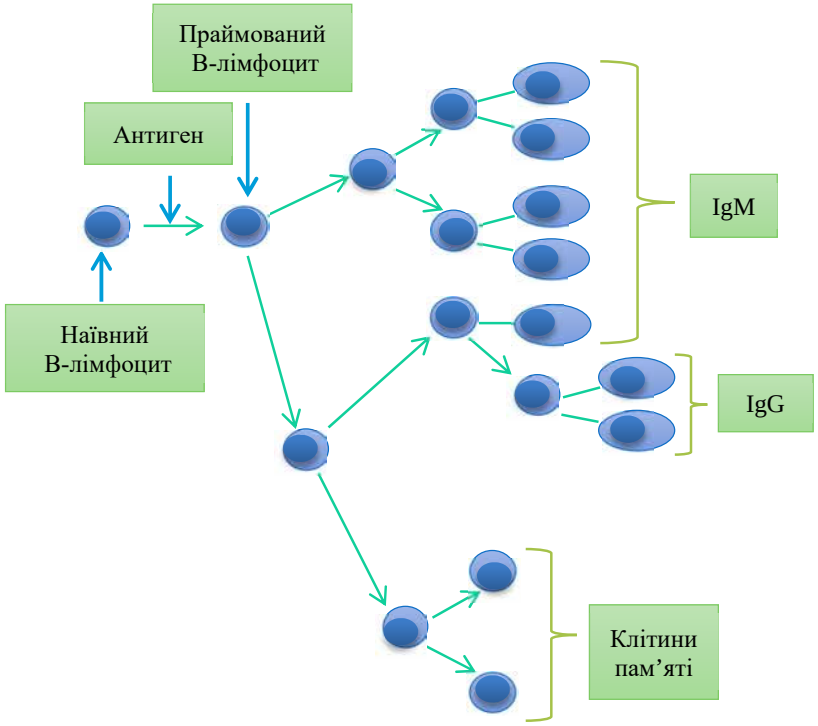


Рис. 5.8. Схематичне зображення первинної гуморальної імунної відповіді на Т-залежний антиген

На відміну від первинної імунної відповіді, вторинна імунна відповідь реалізується завдяки синтезу плазматичними клітинами переважно імуноглобулінів класу G, які здатні проникати крізь гістогематичні бар'єри та ефективніше елімінувати позаклітинний антиген, порівняно з імуноглобулінами класу М.

Отже, імунну відповідь розділяють на *первинну* – розгортається на первинне надходження антигену в макроорганізм, і *вторинну* – здійснюється на повторні надходження антигену. Порівняно з первинною імунною відповіддю вторинна імунна відповідь характеризується більш ранньою (на 5–7 добу залежно від антигену) та у декілька разів потужнішою імунною реакцією. При цьому центральна роль у розвитку вторинної імунної відповіді належить

клітинам імунної пам'яті (рис. 5.9). Імунна пам'ять зберігається залежно від характеру антигену протягом місяців і років, а в деяких випадках – усе життя.

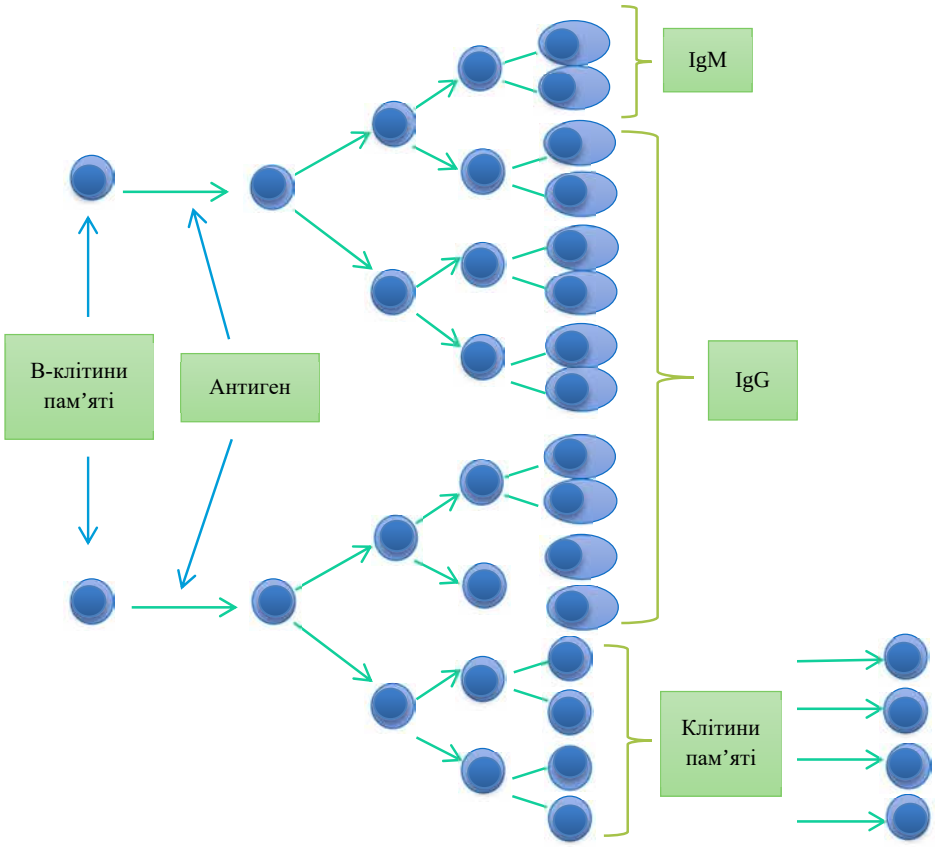


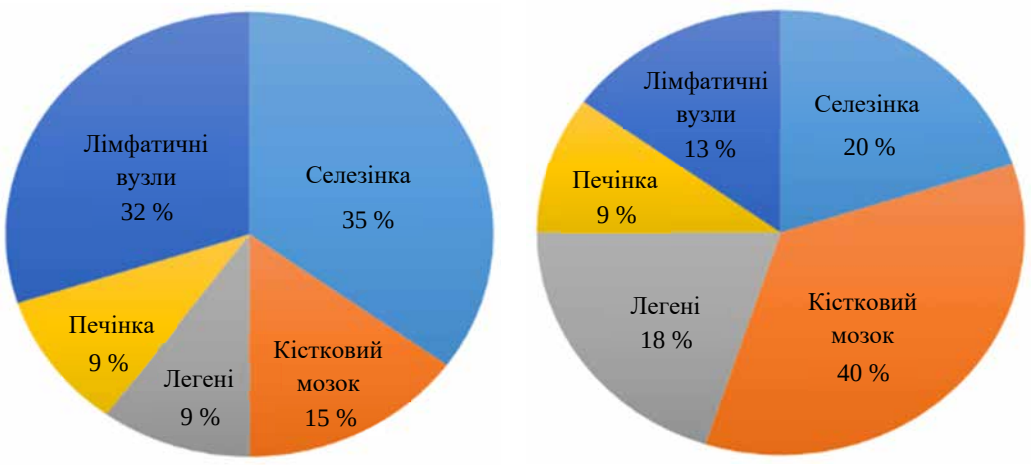
Рис. 5.9. Схематичне зображення вторинної гуморальної імунної відповіді на Т-залежний антиген і роль у ній В-клітин

Клітинами-носіями клітинної ланки імунної пам'яті є Т-клітини пам'яті, а для гуморального імунітету – В-клітини пам'яті, які формуються в процесі розвитку первинної імунної відповіді з антиген-стимульованих попередників цитотоксичних Т-клітин, антиген-стимульованих Т-хелперів і антиген-індукованих IgG-В-лімфоцитів. Т- і В- клітини пам'яті здатні зберігатися у периферійних органах імуногенезу протягом багатьох років.

Динаміку розвитку первинної і вторинної імунної відповіді як клітинного, так і гуморального типів умовно можна охарактеризувати трьома періодами: *латентним* або *індуктивним*, *продуктивним* і *періодом затухання імунної відповіді*.

Латентний період являє собою інтервал між часом проникнення антигену в організм тварини і появою у крові специфічних до антигену антитіл або цитотоксичних Т-лімфоцитів.

За поступового наростання їх кількості латентний період переходить у продуктивний, який характеризується експоненціальним збільшенням у крові тварини кількості специфічних антитіл та цитотоксичних Т-лімфоцитів, синтезованих в різних органах (рис. 5.10). У міру елімінації патогена продуктивний період змінюється періодом затухання імунної відповіді та супроводжується поступовим зниженням у крові кількості антитіл та цитотоксичних Т-лімфоцитів. Залежно від дози і виду антигену, а також від реактивності організму тварини, ці періоди мають різну тривалість.



Первинна імунна відповідь Вторинна імунна відповідь

Рис. 5.10. Розподіл синтезу антитіл в органах імунної системи за імунної відповіді

Завдяки наявності клітин пам'яті за розвитку вторинної імунної відповіді суттєво скорочується латентний період і пролонгується період затухання імунної відповіді. Продуктивний період при цьому характеризується швидким ростом титрів антитіл і швидким накопиченням Т-цитотоксичних клітин (кількість антитіл та Т-лімфоцитів-кілерів значно перевищує їхню кількість за первинної імунної відповіді).

Антигенрозпізнавальні рецептори лімфоцитів. Найбільш важливими структурами лімфоцитів є їх антигенрозпізнавальні рецептори. Для Т-лімфоцитів абревіатурою цих рецепторів є «TCR» – T-cell antigen receptor, для В-лімфоцитів – «BCR» – B-cell antigen receptor. Обидва види рецепторів мають складну будову і більше нагадують *комплекс рецепторів*, які складаються із великої кількості різноманітних білків. Деякі з цих білків виконують антигензв'язувальну функцію, інші – використовуються як молекули, через які лімфоциту передаються сигнали, які запускають у ньому каскад реакцій, спрямованих на його активацію (наприклад, комплекс молекул під назвою CD3 чи CD45).

Абревіатура «CD» походить від англійського «cluster of differentiation or designation» та позначає комплекси молекул на мембрані тих чи інших клітин, об’єднаних спільною функцією.

Комплекси CD3 чи CD45 у разі розпізнавання антигену передають сигнал від антигенрозпізнавального рецептора безпосередньо до Т-лімфоцита, тобто виконують роль своєрідних посередників. Комплекс молекул CD3 міститься на усіх Т-лімфоцитах, CD45 – лише на 10 % від їх загальної субпопуляції.

Разом з тим, є комплекси молекул, характерних лише для певної популяції Т-лімфоцитів. Так, комплекс молекул під назвою CD4 міститься лише на лімфоцитах, які розпізнають екзогенний антиген після його процесингу та презентації антигенпрезентуючою клітиною у комплексі з молекулами ГКГ II класу, тобто на Т-лімфоцитах-хелперах. Хоча CD4 необхідний для розпізнавання на антигенпрезентуючих клітинах молекул головного комплексу гістосумісності II класу, він також є на моноцитах, макрофагах, нейтрофілах. На відміну від CD4, комплекс молекул, який має назву CD8, міститься лише на Т-лімфоцитах-кілерах (цитотоксичних), оскільки він є рецептором для молекул головного комплексу гістосумісності I класу, і необхідний для розпізнавання ендогенних антигенів, які процесуються усіма ядровмісними клітинами.

Взаємодія антигенів з рецепторами Т-лімфоцитів «відзначає» ті клони, які мають бути залучені в імунну відповідь. Участь рецепторів CD4 і CD8, а також низки допоміжних молекул, які входять до складу рецептора, хоча і необхідна для запуску активаційного сигналу, але недостатня для його формування. Ключова роль у запуску активації Т-хелперів і стимуляції антигенпрезентуючих клітин належить взаємодії костимулюючих молекул CD28–CD80/86 і CD154–CD40 (у кожній парі першими названо молекули, які експресуються на Т-хелперах, другими – на антигенпрезентуючих клітинах). З цих молекул CD80, CD86, і CD40 з'являються на поверхні АПК у процесі їхньої взаємодії з лімфоцитами. У разі зв'язування CD28 з молекулами CD80/86 генерується сигнал, який надходить через CD28 у Т-лімфоцит-хелпер, а за взаємодії CD154 (CD40L) і CD40 – через CD40 у антигенпрезентуючу клітину (зокрема В-лімфоцит, якщо він презентує антиген).

У разі поєднання сигналів, які надходять у Т-лімфоцити-хелпери через рецепторний комплекс TCR-CD3 і костимулюючу молекулу CD28, формується сигнал, що призводить до активації клітини, тобто до виходу її з фази спокою у фазу клітинного циклу – проліферації, яка покладена в основу будь-якої форми прояву активності лімфоцитів. Проліферація необхідна для збільшення вихідної чисельності клону того чи іншого лімфоцита з метою ефективної елімінації антигену з організму. Основний результат активації Т-лімфоцитів також полягає в індукції експресії генів ростових факторів та їх рецепторів, адже проліферація Т-клітин потребує їхньої участі.

Активація лімфоцитів також залежить від додаткових сигналів, які з’являються у разі залучення в імунну відповідь інших лімфоцитів. Костимуляція при цьому відбувається як у формі контактних взаємодій, так і за участю цитокінів, які секретуються Т-лімфоцитами-хелперами.

Наслідком диференціації праймованих Т-лімфоцитів-хелперів є формування двох основних їх різновидів, що відрізняються набором секретованих цитокінів – Т-лімфоцитів-хелперів I (Th1) і II (Th2) типів. Диференціація Т-лімфоцитів-хелперів контролюється цитокінами: секретований антигенпрезентуючими клітинами IL-12 сприяє розвитку Th1, а IL-4 – Th2.

Ключовими цитокінами, що продукуються Th1, є IL-2 і гамма-інтерферон. Перший служить фактором росту Т-лімфоцитів і забезпечує диференціювання та активацію цитотоксичних лімфоцитів і натуральних кілерів, другий – активує макрофаги і служить протизапальним цитокіном. Як результат Th1 сприяють розвитку імунних реакцій клітинного типу, числі зокрема, реалізованих за участю макрофагів (гіперчутливість уповільненого типу) і цитотоксичних лімфоцитів.

Th2 виробляють комплекс цитокінів, у якому домінують IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, які відповідають за проліферацію В-лімфоцитів та їх диференціювання у плазматичні клітини, продукцію специфічних антитіл та реалізацію процесів, які сприяють формуванню алергічних реакцій. Таким чином, Th2 є посередниками гуморальної імунної відповіді.

Т-лімфоцити-хелпери I типу також дають початок лімфоцитам, які, на відміну він них самих, стійкі до апоптозу, викликаного IL-2 і синтезованим макрофагами оксидом азоту, та не синтезують гамма-інтерферон. Такі клітини називають клітинами пам’яті. За повторної стимуляції ідентичним антигеном (вторинній імунній відповіді) та його розпізнавання ці клітини починають активно проліферувати та синтезувати гамма-інтерферон, як результат відбувається швидша імунна відповідь на антиген.

Будова BCR аналогічна будові відповідного класу імуноглобуліну. Як і у випадку Т-лімфоцита-хелпера, антигенрозпізнавальні рецептори на В-лімфоциті лише однієї специфічності. Активаційні сигнали від рецептора до В-лімфоцита передає комплекс молекул CD79. Він являє собою трансмембранний білок, який утворює комплекс з В-клітинним рецептором і генерує сигнал після розпізнавання антигену BCR. CD79 складається з двох різних ланцюгів (CD79a і CD79b), які утворюють на поверхні В-клітин гетеродимер, стабілізований дисульфідними зв'язками. CD79a і CD79b є членами надродини імуноглобулінів та виявляються лише на В-лімфоцитах та новоутвореннях В-клітинного походження – плазмоцитомах.

Антигенрозпізнавальні рецептори Т- і В-лімфоцитів функціонально відрізняються. Зокрема, рецептори В-лімфоцитів можуть «злущуватися» з їх поверхні та виконувати функції антитіл. Таким чином, деякі антитіла є розчинною формою BCR. Разом з тим, антигенрозпізнавальні рецептори Т-лімфоцитів можуть розпізнавати антиген лише після його процесингу і презентації антигенпрезентуючою клітиною у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності I або II класу. Антигенрозпізнавальні рецептори В-лімфоцитів розпізнають лише нативні, необроблені антигени, що робить ці клітини здатними відповідати на більш широкий спектр антигенів, порівняно з Т-лімфоцитами.

Ідентифікувати лімфоцити можливо за кількома параметрами (табл. 5.1).

Функціонування всіх імунокомпетентних клітин, а особливо лімфоцитів, в умовах антигенного подразнення потребує передачі та прийому різних сигналів, що передбачає наявність на їх мембрані рецепторів або білків та їх комплексів, які не зв'язані з розпізнаванням антигену. Комплекс молекул білків, які характеризують ту чи іншу клітину, становить її *імунофенотиповий профіль* та визначає *імунофенотип* визначеної клітини.

На лімфоцитах є велика кількість рецепторів для цитокінів, антитіл, компонентів комплементу, а також білків для контактної взаємодії з іншими клітинами та позаклітинним матриксом. Зокрема, на них є рецептори для *інтерлейкіну-2 (IL-2)* – CD25, який індукує проліферацію В-лімфоцитів, активує цитотоксичні Т-лімфоцити, стимулює природні кілери, синтез і секрецію імунокомпетентними клітинами цілої низки інших лімфокінів: IL-4, IL-6, гамма-інтерферону, колоній-стимулювальних факторів, фактору некрозу пухлин; *інтерферону* – CD118, який володіє противірусною активністю; *фактору некрозу пухлин* – CD120, якому відведено провідну роль у розвитку гострих і хронічних запальних захворювань тощо.

Таблиця 5.1. Особливості ідентифікації клітин адаптивної імунної відповіді

Властивість	Т-лімфоцити	В-лімфоцити
Місце дозрівання	Тимус	Кістковий мозок, плямки Пейєра, сумка Фабриціуса
Локалізація	Паракортикальна зона лімфовузлів, периартеріолярні зони білої пульпи селезінки	Кортикальна зона лімфовузлів, фолікули білої пульпи селезінки, фолікулярна та інтерфолікулярна ділянки плямок Пейєра
Важливі поверхневі антигени (рецептори)	TCR, асоційовані з CD3, CD4 або CD8	Імуноглобуліни
Антигени, які розпізнаються	Процесовані антигени, представлені у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності I чи II класів	Нативні (вільні) антигени
Ефектоні клітини	Т-лімфоцити-кілери, клітини пам'яті	Плазматичні клітини, клітини пам'яті
Секретовані продукти активації	Цитокіни, цитотоксичні субстанції	Імуноглобуліни (антитіла)

Лімфоцити, як і макрофаги, дендритні клітини, гранулоцити та моноцити на своїй поверхні також мають рецептори для антитіл. Оскільки ці рецептори приєднують Fc-ділянку антитіл, вони отримали назву Fc-рецепторів (FcR) – CD16, CD32, CD64. Присутність цих рецепторів на

Т-лімфоцитах дозволяє останнім контактувати з В-лімфоцитами. Наявність цих рецепторів на клітинах вродженої імунної відповіді сприяє швидшій елімінації антигену з організму тварини, у випадку, якщо цей антиген опсонізований специфічними антитілами. Це саме стосується і наявності на імунокомпетентних клітинах рецепторів до компонентів системи комплементу – CD21, CD35.

Реалізація як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді неможлива без здатності імунокомпетентних клітин до міграції, що забезпечується наявністю на їх мембрані відповідних молекул, які за це відповідають. До таких молекул належать *інтегрини* і *селектини*.

Зокрема, з допомогою інтегринів CD11 і CD18 і селектинів CD62 лімфоцити (і інші лейкоцити) кріпляться до ендотелію судин, що робить можливим їх вихід за межі судинного русла, а також до антигенпрезентуючих клітин у процесі розпізнавання антигену. Інтегрини CD29 і CD49 необхідні для прикріплення лімфоцитів та інших лейкоцитів до компонентів позаклітинного матриксу, зокрема, фібронектину, колагену і ламініну, що дозволяє клітинам мігрувати у міжклітинній речовині.

Механізми кілінгу клітин-мішеней Т-цитотоксичними лімфоцитами. У периферійних органах імуногенезу Т-цитотоксичні лімфоцити, активовані антигенпрезентуючими клітинами і Т-лімфоцитами-хелперами, починають проліферувати, утворюючи відносно презентованого їм антигену (наприклад, вірусного білка) клони специфічно реагуючих клітин. Ці клітини відрізняються від неактивованих лімфоцитів наявністю великої кількості рибосом, які синтезують цитотоксичні субстанції. Після цього новоутворені специфічні лімфоцити мігрують з периферійних органів імуногенезу і розповсюджуються по всьому організму тварини. Під час зустрічі з інфікованою вірусом клітиною Т-цитотоксичні лімфоцити з допомогою своїх антигенрозпізнавальних рецепторів розпізнають на ній структуру, утворену молекулами головного комплексу гістосумісності I класу і вірусного антигенного пептиду, та запускають каскад реакцій, що викликають загибель (апоптоз) клітини-мішені. Саме наявність у цій структурі чужорідних антигенних пептидів, якими є вірусні білки, призводить до «включення» цитотоксичним лімфоцитом механізмів цитотоксичності.

Кілінг Т-цитотоксичним лімфоцитом інфікованої вірусом клітини може здійснюватися двома основними апоптичними шляхами: *перфориновим* і з допомогою *рецептора CD95* (рис. 5.11). Обидва шляхи потребують прямого фізичного контакту Т-цитотоксичного лімфоцита з клітиною-мішенню. Кілінг однієї клітини-мішені триває близько 2–10 хвилин, до того ж один цитотоксичний лімфоцит може вбити кілька клітин.

Перфориновий шлях. Цей шлях реалізується переважно для кілінгу вірусінфікованих клітин. Процес кілінгу клітини-мішені можна умовно поділити на три фази: *адгезії, летального удару* та *смерті*.

Фаза адгезії розпочинається з моменту приєднання антигенрозпізнавального рецептора Т-цитотоксичного лімфоцита до молекул головного комплексу гістосумісності I класу, розташованого на мембрані

клітини-мішені, та формування своєрідного імунологічного синапса. При цьому відбувається додаткова активація лімфоцита, що можлива завдяки взаємодії його поверхневого рецептора CD28 з поверхнево розташованим рецептором CD86 на клітині-мішені.

Фаза летального удару починається за кілька хвилин після адгезії лімфоцита з клітиною-мішенню та супроводжується формуванням мікротрубочок, призначених для транспортування у напрямку мембрани клітини-мішені гранул із цитотоксичними сполуками, синтезованими лімфоцитом.

Як цитотоксичні сполуки служать *перфорини* і *гранзими*.

Перфорини являють собою глікопротеїни, здатні проникати у мембрану клітини-мішені, агрегуватися та формувати трубчасті структури, які мають назву «*мембраноатакуючі комплекси*». Ці комплекси пронизують мембрану клітини-мішені, формуючи трансмембранні канали, які відкривають гранзимам доступ до її цитоплазми.

Гранзими належать до класу серинових протеаз і у разі проникнення через трансмембранні канали у клітину-мішень через активацію каспаз (сімейство цистеїнових протеаз) індукують швидку деградацію ДНК, що призводить до загибелі клітини-мішені.

Після запуску апоптозу в одній клітині-мішені Т-цитотоксичний лімфоцит може лишити цю клітину та прямувати до іншої.

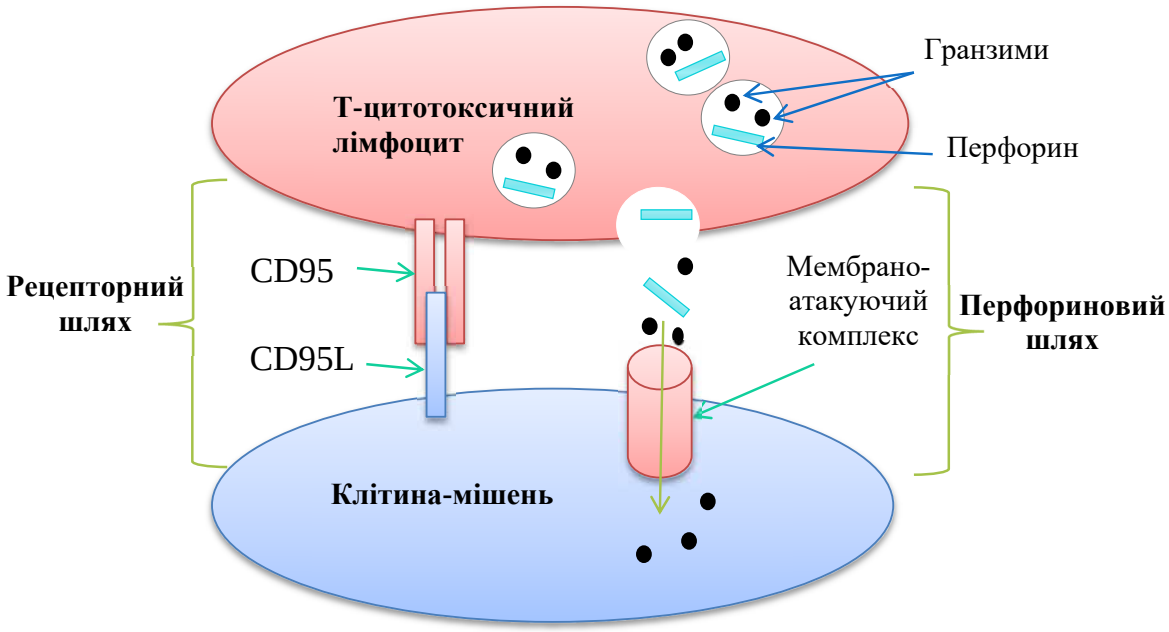


Рис. 5.11. Механізми кілінгу клітин-мішеней Т-цитотоксичними лімфоцитами

Апоптоз клітини-мішені, викликаний за допомогою рецептора CD95. Цей механізм запуску апоптозу передбачає взаємодію молекул CD95 мембрани Т-цитотоксичного лімфоцита з його рецепторами, розташованими на мембрані клітини-мішені. Молекули CD95 експресуються на тих Т-цитотоксичних лімфоцитах, які активовані тим чи іншим антигеном.

Після безпосереднього контакту Т-цитотоксичного лімфоцита з клітиною-мішенню та формування синапса між їхніми рецепторами, у останній ініціюється каскад реакцій, пов'язаних з активізацією каспаз, що також призводить до апоптозу клітини-мішені.

Поряд з цими двома основними апоптичними шляхами кілінгу клітин-мішеней існують і інші механізми. Зокрема, як агент, який здатний викликати апоптоз клітин-мішеней, виступає фактор некрозу пухлин, який діє за принципом рецептора CD95, а також гранулізин – антибактеріальний пептид Т-цитотоксичних лімфоцитів.

Молекулярні механізми імунного розпізнавання. Вроджений і набутий імунітет відрізняються за принципами імунного розпізнавання і типами рецепторів, задіяними у цьому процесі.

Система адаптивного імунітету заснована на білкових клітинних рецепторах, в склад яких включені імуноглобулінові домени. Оскільки всі види хребетних володіють властивістю соматично генерувати велику різноманітність рецепторів як на В-, так і на Т-лімфоцитах, Т- і В-клітинні рецептори здатні розпізнати практично будь-яку молекулярну структуру. Разом з тим, закодувати всі ці специфічності в геномі за принципом «один ген – один рецептор» неможливо, хоча в геномі є значний репертуар генних сегментів, з яких можуть бути «зібрані» імунні рецептори.

Лімфоцитарні імунні рецептори різної специфічності утворюються в результаті генного реаранжування. Фундаментальниий аспект даного способу виникнення рецепторів полягає в тому, що кожний з них має випадкову специфічність, причому, необхідні для організму специфічності відбираються в ході процесів селекції в онтогенезі. Унікальними ферментами, які активують рекомбінацію і забезпечують реаранжування імуноглобулінових генів у ссавців, є компоненти рекомбінантного комплексу RAG (recombination activating genes). Вважають, що гени RAG були набуті в результаті їх горизонтального переносу від якогось патогену – вірусного чи бактеріального – в гамети древніх попередників хребетних.

На відміну від специфічного імунного розпізнавання лімфоцитами, імунне розпізнавання клітинами вродженого імунітету засноване на рецепторах, які запрограмовані в геномі виключно за принципом «один ген – один рецептор». При цьому, відповідні гени не зазнають змін в онтогенезі за рахунок рекомбінацій. Кількість таких рецепторів досить обмежена, оскільки організм може «виділити» на забезпечення вродженого імунного розпізнавання обмежену кількість генів. З огляду на це, рецептори, які приймають участь у вродженому імунному розпізнаванні, еволюціонували з таким розрахунком, щоб виявитися специфічними до рецепторів (паттернів) більшості патогенів, які консервативні

(інваріантні) у своєму класі. При цьому, придатна для розпізнавання хімічна структура має бути відсутньою в клітинах організму-господаря. Група молекул патогенів, які розпізнаються клітинами вродженого імунітету, отримала назву «патоген-асоційовані молекули» або PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), які належать до консервативних молекулярних структур патогенів. В цю групу молекул входять бактеріальні ліпополісахариди, пептидоглікани, бактеріальна ДНК, вірусні нуклеїнові кислоти тощо. При цьому, механізм розпізнавання консервативних молекулярних структур лежить в основі принципу «паттерн-розпізнавання» (pattern recognition) або «розпізнавання молекулярних зразків». Він є одним із найбільш універсальних і самих важливих механізмів розпізнавання «чужого» клітинами вродженої імунної системи, який реалізується завдяки їх шаблонрозпізнавальним рецепторам (PRR) (рис. 5.12).

За локалізацією в клітині чи поза нею розрізняють наступні групи шаблонрозпізнавальних рецепторів: розчинні, внутрішньо-везикулярні, цитоплазматичні, мембранні. Одні з них (наприклад, розчинні PRR) насамперед забезпечують функціонування фагоцитозу, стимулюють натуральні кілери, активують комплемент тощо, інші – крім стимулювання імунної відповіді, також виконують функцію сигнальних молекул.

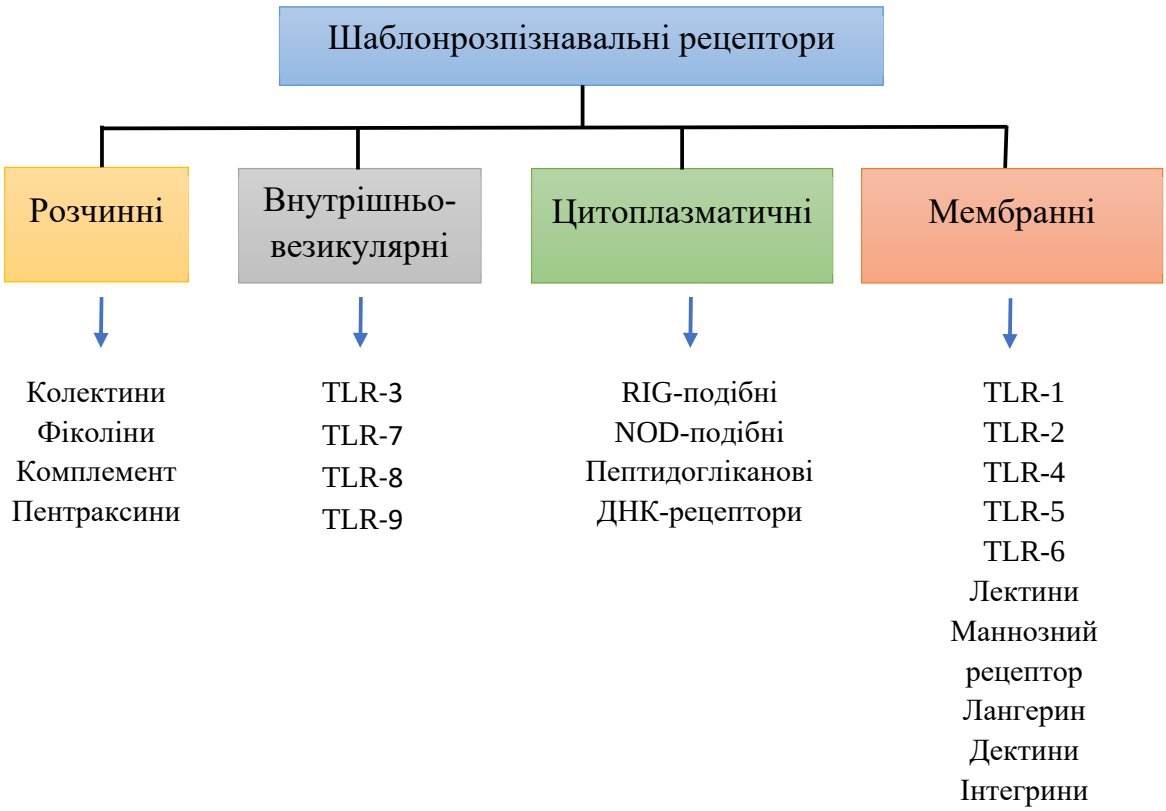


Рис. 5.12. Класифікація шаблонрозпізнавальних рецепторів

У систему сигнальних PRR входять кілька сімейства рецепторів, серед яких особливе місце посідають Toll-подібні, NOD-подібні (nucleotide-binding oligomerization domain) і RIG-подібні (retinoid acid inducible gene) рецептори (табл. 5.2). Toll-подібні рецептори (TLR) здатні розпізнавати широкий спектр різних структур бактерій, вірусів і грибів: компоненти клітинної стінки, джгутики, бактеріальну і вірусну ДНК тощо. Розпізнавання антигену даними рецепторами є необхідною умовою активації антигенпрезентуючих клітин і індукції імунної відповіді.

NOD-подібні і RIG-подібні рецептори локалізовані внутрішньоклітинно і беруть участь у формуванні механізму «сповіщення» про несанкціоноване проникнення бактеріального чи вірусного патогена всередину клітини, або його «втечу» з фагосоми.

Таблиця 5.2. Функції окремих шаблонрозпізнавальниих рецепторів

Toll-подібні рецептори	Локалізація	Ліганд	Патоген, який розпізнається
TLR-1	Плазматична мембрана	Триацельований ліпопротеїн	Бактерії
TLR-2	Плазматична мембрана	Ліпопротеїни	Бактерії, віруси, паразити
TLR-3	Везикули	Подвійна РНК	Віруси
TLR-4	Плазматична мембрана	Ліпополісахарид	Бактерії, віруси
TLR-5	Плазматична мембрана	Флагелін	Бактерії
TLR-6	Плазматична мембрана	Диацельований ліпопротеїн	Бактерії, віруси
TLR-7	Везикули	Одинарна РНК, гуанозин	Віруси, бактерії
TLR-8	Везикули	Одинарна РНК	Віруси, бактерії
TLR-9	Везикули	Неметильований цитозин-гуанозин ДНК Подвійна ДНК	Віруси, бактерії
RIG-1	Цитоплазма	Коротка подвійна РНК	Віруси
NOD-1	Цитоплазма	Пептидоглікани	Бактерії
NOD-2	Цитоплазма	Мурамілдипептид	Бактерії
Дектини	Плазматична мембрана	Глікани	Гриби
Пептидоглікан-розпізнавальні рецептори	Плазматична мембрана	Пептидоглікани	Бактерії
Маннозний розпізнавальний рецептор	Плазматична мембрана	Глікопротеїни	Бактерії

Шаблонрозпізнавальні рецептори також здатні розпізнавати молекули, які отримали назву «молекули, асоційовані з пошкодженням» або DAMPs (damage-associated molecular patterns), які вивільняються з власних пошкоджених клітин

або синтезуються фагоцитами у відповідь на пошкодження тканин. До цієї групи молекул відносяться гіалуронова кислота, гепаран сульфат, фібриноген, фібронектин, ламінін, еластин, група високомобільних протеїнів-1 (high mobility group box protein-1), хроматин, сечова кислота, кателіцидини, дефензини, лактоферин.

Механізми імунного захисту при запаленні та лихоманці. Ушкоджувальні фактори, зокрема антигенної природи, відрізняються великою різноманітністю, тому і реакція організму на пошкодження не повинна бути шаблонною. Так, у розвитку запалення та імунної реактивності бере участь ціла низка клітин, що володіють відповідними функціональними особливостями, що і визначає різні варіанти розвитку імунної та запальної реактивності. Запалення – універсальна, генетично запрограмована реакція організму на пошкодження різної природи. Його суть полягає в концентрації фагоцитів та інших захисних факторів у зоні пошкодження та ліквідації там біологічно агресивного матеріалу, а також у відновленні структури і функцій постраждалої тканини.

У 1871 році Ілля Мечников першим з-поміж дослідників встановив, яким чином співвідносяться запалення та імунітет. У дослідах він виявив: лейкоцити, подібно амебі, перетравлюють різні тіла, найчастіше мікробних агентів, які потрапили в їхнє внутрішнє середовище У той час вважалося, що скупчення лейкоцитів у місці тканинного ушкодження є показником винятково якоїсь патології в організмі, а не його реакцією на пошкодження. Але Мечников вирішив: така армія клітин не потрібна лише для того, щоб свідчити про патологію в організмі. І на основі експериментів дійшов висновку: лейкоцити здійснюють захисну реакцію організму. Пізніше він встановив: за неї відповідають не поодинокі клітини, а ціла система, призначена для захисту організму від сторонніх агентів. У 1891 році Ілля Мечников «клітинам-пожирачам» дав назву «фагоцити» (від грецького «phagos» – «пожираю»). Згодом висунуту ним фагоцитарну концепцію було названо «клітинною теорією імунітету». Вона зберегла актуальність до сьогоднішнього дня, хоча, звичайно, усього розмаїття процесів, які відбуваються у організмі у відповідь на потрапляння чужорідного агенту, вчений не передбачав.

У ході подальшої роботи вчений дійшов висновку: в міру ускладнення живих організмів, починаючи від амеби і завершуючи ссавцями, процес «пожирання» вдосконалюється. Але, якщо у перших захисна реакція збігається з травленням (що б не потрапило всередину організму – все перетравлюється), то у більш складно організованих тварин, які мають розвинену кровоносну систему і безліч спеціалізованих тканин, ці два процеси розділені, як результат – вони швидше реагують на потрапляння чужорідного агенту. Так, у личинки морської зірки відповідь на потрапляння у неї чужорідного тіла здійснюється не раніше, ніж через 12 годин, а у ссавців вона настає через кілька хвилин. Щоб фагоцити виконували свої функції щодо мікробів, вони потребують допомоги з боку розчинних опсонінів (білкових стимуляторів фагоцитозу), а також регуляторної підтримки Т-лімфоцитів-хелперів. Ще до контакту з фагоцитом патоген вкривається окремими білковими факторами системи комплементу, що діють з

малою вибірковістю відносно багатьох видів мікробів, а також антигенспецифічними антитілами класів G і M (IgG і IgM).

Основна дія комплементу здійснюється за допомогою активації фагоцитів і «наведення» їх на об'єкти фагоцитозу. Для цього на фагоцитах є комплементзв’язуючі рецептори – CR. У свою чергу, фіксовані на поверхні мікроба антитіла також «мітять» мікроби, оскільки у фагоцитів є рецептори (FcR), що зв'язують орієнтовані назовні неспецифічні до антигенів Fc-фрагменти антитіл. Крім комплементу, в цьому процесі можуть брати участь й інші малоспецифічні до антигенів гуморальні захисні фактори, наприклад, С-реактивний білок.

На відміну від неспецифічних факторів, для вироблення антиген-специфічних лімфоцитів-ефекторів і антитіл необхідний попередній контакт лімфоїдної тканини з антигенами і час (кілька днів) для клональної проліферації клітин. При цьому, спочатку антиген в лімфоїдних органах представляється для Т-лімфоцитів анатигенпрезентуючими клітинами, які найчастіше є макрофагами, або близькими до них за походженням дендритними клітинами стромального мікрооточення лімфоцитів. У процесі імунної відповіді утворюються клітини пам'яті, які відразу не вступають у реакцію з антигеном, але можуть протягом тривалого часу існувати навіть після елімінації антигену з організму. Ці клітини підсилюють вираженість реакції імунної системи за багаторазового скорочення часу її розвитку в умовах повторного надходження антигену в організм.

Однак, багато в чому вираженість реакції імунної системи диктується швидкістю диференціювання Т-хелперів, починаючи від їх недиференційованих попередників. Спочатку з останніх утворюються наївні

Т-хелпери, які можуть диференціюватися у двох альтернативних напрямах: Т-лімфоцити-хелпери I і II типу. Кожен з них здатний на конкурентній основі секретувати певні спектри цитокінів, які по-різному впливають на утворення різних типів клітин, які безпосередньо реалізують свої функції у вогнищі запалення, а також на вироблення В-лімфоцитами тих чи інших ізотипів антитіл, що мають різну функцію. Як правило, запалення розвивається локально, але в його реалізації в різному ступені беруть участь практично всі системи організму, перш за все, імунна і центральна нервова системи.

Таким чином, імунна система, поряд з центральною нервовою системою, формують один механізм, що доповнює генетично детерміновану програму поведінки організму у разі виникнення запалення.

У разі пошкодження обидві системи працюють кооперативно, сприяючи розвитку адаптаційного процесу, мобілізуючого ресурси організму для усунення самого шкідливого чинника і наслідків його впливу. При цьому, подібно центральній нервовій системі, імунна система формує морфофункціональну домінанту, ядром якої є клони Т- і В-лімфоцитів, специфічні до певного антигену.

Об'єктами регуляторних ефектів імунної системи є всі органи, але найбільш тісний і багатоплановий контакт вона має з нейроендокринною

системою. З останньою вона інтегрується в єдину імунонейроендокринну систему, в якій при вираженому запальному процесі основним зв’язувальним елементом різних регуляторних систем служать окремі дистанційно діючі цитокіни, наприклад, IL-1, IL-6, фактор некрозу пухлин тощо. Відомо, що більшість тропних гормонів гіпофіза, ендорфінів і нейромедіаторів чинять безпосередній вплив на нервову систему та імуноцити, а отже, реалізацію ними своїх функцій. Зокрема, нейромедіатори, що виділяються периферійними нервами, зокрема і в зоні запалення, мають імунотропні ефекти. З іншого боку, цитокіни, секретовані імуноцитами, впливають на нейроендокринну систему. У невеликих кількостях низка прозапальних цитокінів продукується нейронами і клітинами макроглії та мікроглії безпосередньо в центральній нервовій системі.

У разі лихоманки, як і під час інших типових патологічних процесів, шкідливі і корисні фактори нерозривно пов'язані між собою.

Лихоманка позитивно впливає на деякі функції організму: підвищує активність фагоцитозу, стимулює вироблення антитіл, інтерферону. Штучне придушення лихоманки призводить до зменшення в крові кількості нейтрофілів, зниження функцій макрофагів. Вивчення механізмів впливу лихоманки на імунну систему показало, що підвищення активності імунітету зумовлено не стільки підвищенням температури тіла, скільки безпосереднім впливом вторинних пірогенів (цитокінів) на імуноцити і гепатоцити.

Звертає на себе увагу зв'язок між лихоманкою і запаленням. Макрофаги не тільки поглинають і знешкоджують бактерії, але і синтезують IL-1, який є вторинним пірогеном. Якщо врахувати, що макрофаги разом з лімфоцитами беруть участь у виробленні антитіл за допомогою клітинної взаємодії, то зв'язок між лихоманкою, імунітетом і запаленням стає очевидним.

У позитивному впливі лихоманки на перебіг основного захворювання важливе значення належить стресу, за якого відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, який підвищує неспецифічну резистентність організму.

Захисно-пристосувальні реакції організму, які мобілізуються у разі лихоманки та супроводжують перебіг багатьох хвороб, можуть значно «знецінюватися» внаслідок розвитку інтоксикації і пошкодження життєво важливих органів. При цьому підвищення температури тіла може мати негативні наслідки, оскільки лихоманка пов'язана з додатковим навантаженням на органи, перш за все, на серце і судини.

Оскільки активація імунітету залежить від впливу цитокінів на імунну систему, а підвищення температури тіла під час лихоманки безпосередньо пов'язано з синтезом простагландину Е і його впливом на нейрони терморегуляторного центру, ці два прояви лихоманки можна розділити. Якщо застосувати нестероїдні протизапальні засоби, що блокують фермент циклооксигеназу і тим самим синтез простагландину Е, то температура тіла знизиться, а позитивний ефект стимуляції імунітету залишиться. Якщо ж для зниження температури тіла застосовувати глюкокортикоїди, які одночасно

блокують синтез і дію як простагландинів, так і цитокінів, то позитивний ефект лихоманки буде ліквідовано разом з лихоманкою.

Питання для самоконтролю

1. Що таке фагоцитоз? Які ви знаєте стадії фагоцитозу? Коротко їх охарактеризуйте.
2. Охарактеризуйте механізми знищення патогенів.
3. Що таке некрофагоцитоз? Для яких клітин він характерний?
4. Які ви знаєте гуморальні фактори вродженого імунітету?
5. Що собою являє система комплементу? Які існують шляхи активації системи комплементу?
6. Де утворюються клітини, які реалізують адаптивну імунну відповідь у тварин і птиці?
7. Які клітини належать до Т-клітинної ланки адаптивного імунітету?
8. Які клітини відповідають за гуморальний адаптивний імунітет?
9. З чого починається ініціація адаптивної імунної відповіді?
10. Які Т-лімфоцити-хелпери називаються праймованими (антигенреактивними)?
11. Де відбувається проліферація клонів антигенреактивних лімфоцитів?
12. Завдяки яким структурам здійснюється розпізнавання антигенів Т-лімфоцитами-хелперами?
13. Антигенрозпізнавальні рецептори скількох специфічностей присутні на лімфоцитах?
14. Де може відбуватися презентація антигену для Т-лімфоцитів-хелперів?
15. З молекулами головного комплексу гістосумісності якого класу розпізнають антиген Т-лімфоцити-хелпери і Т-цитотоксичні лімфоцити?
16. Які клітини синтезують антитіла?
17. Синтез специфічних антитіл проти яких антигенів не потребує взаємодії В-лімфоцитів з Т-лімфоцитами-хелперами?
18. Як змінюється синтез імуноглобулінів за імунної відповіді?
19. Які існують субпопуляції Т-лімфоцитів-хелперів?
20. Який імунофенотиповий профіль Т-лімфоцитів-хелперів, Т-цитотоксичних лімфоцитів і В-лімфоцитів?
21. За якими параметрами можна ідентифікувати лімфоцити?
22. Охарактеризуйте перфориновий механізм кілінгу клітин-мішеней Т-цитотоксичними лімфоцитами.
23. Охарактеризуйте механізм кілінгу клітин-мішеней Т-цитотоксичними лімфоцитами з допомогою рецептора CD95.
24. Які ферменти активують рекомбінацію і забезпечують реаранжування імуноглобулінових генів у ссавців?
25. Яка відмінність між специфічним та вродженим імунним розпізнаванням антигенів?
26. Які є групи шаблонрозпізнавальних рецепторів? Що вони розпізнають?
27. Назвіть патоген-асоційовані молекули.
28. Назвіть молекули, асоційовані з пошкодженням.
29. Охарактеризуйте механізми імунного захисту при запаленні та лихоманці.

РОЗДІЛ 6
МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Нейрогуморальна регуляція імунної відповіді, 174
Регуляція імунної відповіді вегетативною нервовою системою, 177
Регуляція імунної відповіді нейропептидами, 179
Гормональна регуляція імунної відповіді, 182
Імунна відповідь залежно від природи антигену, 186
Імуноглобуліни, як регулятори гуморальної імунної відповіді, 188
Цитокіни та їх роль у регуляції імунної відповіді, 190
Функціональна характеристика цитокінів, 190
Класифікація цитокінів та їх дія, 196
Т-лімфоцити – ефектори імунної відповіді, 210
Програмована смерть імунних клітин в регуляції імунної відповіді, 215

Питання для самоконтролю, 218

Імунна відповідь формується і перебуває під контролем різноманітних регуляторних механізмів, як і всі форми реактивності організму. Особливості діяльності регуляторних механізмів стосовно імунної системи полягають у тому, що вони забезпечують відновлення вихідного, «неактивного», стану імунної системи, коли відпадає необхідність в імунній відповіді на той чи інший антиген.

Ефективна імунна відповідь являє собою результат взаємодії між антигеном і цілою низкою імуннних факторів клітинного та гуморального походження. Характер імунної відповіді залежить, з одного боку, від типу антигену, його дози та шляху надходження, а з іншого – від індивідуальних властивостей організму з особливостями антигенпрезентуючих клітин, генетичних особливостей організму, стану імунокомпетентної системи, її органів, клітин тощо. Велике значення мають також умови, за яких відбуваються реакції між антигеном та клітинними чи гуморальними факторами імунної відповіді, існування попереднього контакту імунної системи з даними або перехреснореагуючими антигенами.

Давно встановлено, що характер імунної відповіді регулюється нейрогуморальним способом.

Нейрогуморальна регуляція імунної відповіді. Імунна, нервова та ендокринна системи працюють в тісній кооперації, формуючи єдину систему реагування на зміни навколишнього та внутрішнього середовищ. Розумінню важливої ролі взаємодії між цими системами організму посприяло переосмислення ідеї гомеостатичної рівноваги, яка була запропонована в 1932 році Уолтером Кенноном (рис. 6.1). Відповідно до неї всі фізіологічні процеси в організмі працюють скоординовано. І, таким чином, якщо відбуваються зміни в одній зі складових цієї рівноваги, то це неминуче має відобразитися і на іншій. Нервова та імунна системи, взаємодіючи одна з одною, є механізмом, що

підтримує гомеостаз в організмі тварини, порушення якого призводить до захворювання.

Антиген, який за різних причин з‘являється в організмі, викликає активацію чутливих до нього клітинних елементів, які продукують безліч біологічно активних агентів, серед яких цитокіни, біогенні аміни, гормони, регуляторні пептиди. Ці агенти, з одного боку, індукують міжклітинні взаємодії в імунній системі, з іншого – діючи прямо або опосередковано на центральні регулюючі структури центральної нервової системи, стимулюють її функції, а через неї – функції ендокринної системи. Подібним чином можуть діяти також і медіатори, що звільняються ефекторними клітинами.

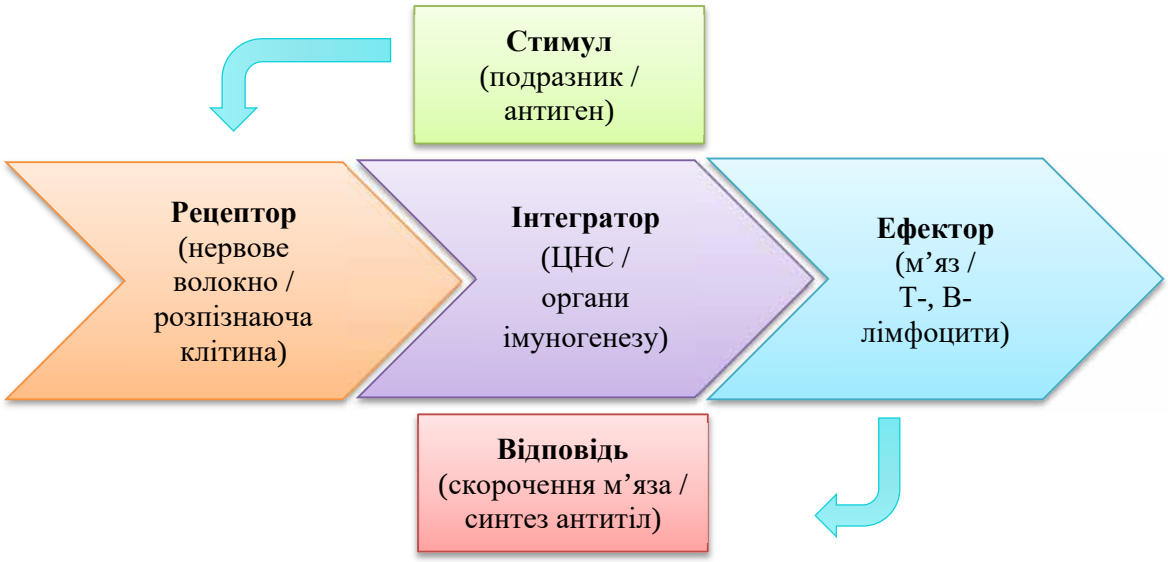


Рис. 6.1. Механізм гомеостатичної рівноваги Уолтера Кеннона

Антиген здатний активувати нервові структури й іншими шляхами, не зв'язаними зі стимуляцією імунокомпетентних клітин. Викликана антигеном активація нейроендокринних функцій через специфічні рецептори змінює функції як антигенчутливих, так і ефекторних клітин. Характер цих змін – стимуляція або гальмування – залежить від природи медіаторів, інтенсивності гормонального зрушення і характеристик клітин-мішеней.

Нервова та імунна системи мають деякі спільні риси в принципах функціонування, а саме:

- ✓ мають здатність до «впізнавання» об'єктів:
  - імунна система розпізнає «своє» й «чуже» за допомогою спеціальних рецепторів;
  - нервова система розпізнає зовнішні та внутрішні стимули, що перетворюються в нервовий сигнал (також завдяки спеціальним рецепторам);
- ✓ мають пам'ять:

- імунологічна пам'ять дозволяє Т- і В-лімфоцитам пам'яті запам'ятовувати антигени, з якими зустрічався організм;
- нейрональна пам'ять здатна зберігати сліди впливу зовнішніх стимулів завдяки властивості пластичності нервових клітин;

✓ здатні виділяти хімічні сигнальні речовини, які регулюють поведінку окремих клітин (цитокіни та медіатори відповідно), а також взаємодіяти на рівні безпосередніх контактів (взаємодія рецептор-ліганд – у разі імунокомпетентних клітин; щілинні контакти – у разі нервових клітин).

Клітини імунної системи, наприклад лімфоцити, мають рецептори для низки нейромедіаторів, таких, як ацетилхолін, дофамін, енкефаліни і ендорфіни; клітини нервової системи – цитокінів, які виробляються імунокомпетентними клітинами. Хоча в центральній нервовій системі немає імунних клітин, характерних для периферії, проте є своя внутрішня «служба імунної безпеки», представлена гліальними клітинами, які здатні виробляти різні цитокіни.

Модуляція функцій імунної системи може здійснюватися і через ендокринну систему, тобто через центрально зумовлені зміни рівня активності різних гормонів в крові.

Нервова і гуморальна регуляції імунної відповіді відбуваються за допомогою нейромедіаторів, нейропептидів і гормонів.

Ключовою ланкою центрального апарату нервової регуляції функцій імунної системи є гіпоталамус. Він зв'язаний з усіма ланками центрального апарату нервової регуляції і дає початок складному еферентному шляху передачі центральних нейрорегуляторних впливів на імунокомпетентні клітини, які володіють відповідними рецепторами до нейромедіаторів, нейропептидів, а також до гормонів ендокринних залоз.

Строма, як і паренхіма лімфоїдних органів, забезпечена нервами симпатичної і парасимпатичної вегетативної нервової системи. Нейромедіатори і нейропептиди досягають органів імунної системи за допомогою аксоплазматичного транспорту, тобто аксонами симпатичних і парасимпатичних нервів. Гормони ж, які виділяються ендокринними залозами безпосередньо в кров, доставляються нею до органів імунної системи кровоносними та лімфатичними судинами.

Дія гормонів, нейромедіаторів і нейропептидів безпосередньо на клітини відбувається шляхом їхнього зв'язування з рецепторами клітин на мембрані, у цитоплазмі або ядрі. Разом з тим, можливий і опосередкований вплив цих речовин на імунну систему.

Існує два основних шляхи регуляції функціонування імунокомпетентних клітин. Один з них контролюється переважно стероїдними та тиреоїдними гормонами. Вільні молекули цих гормонів дифундують у клітини і зв'язуються з цитоплазматичними рецепторами. Утворений гормонорецепторний комплекс зв'язується з певними ділянками хроматину і впливає на синтез мРНК і відповідних білків – цитокінів.

На відміну від переважно ядерних ефектів стероїдних гормонів, нейропептидні гормони та нейромедіатори взаємодіють з рецепторами, розташованими на мембрані і регулюючими ферментативні системи мембрани і цитоплазми. Це призводить до зміни проникності мембрани для іонів кальцію. Вони надходять всередину, утворюють комплекс з білком кальмодуліном і активують аденілатциклазу і гуанілатциклазу. Це найважливіші мембранні ферменти, які каталізують утворення цАМФ (аденозинмонофосфату) і цГМФ (гуанозинмонофосфату), призначених для запуску ланцюга ферментативних реакцій, що впливають на функціональну активність клітини. Активацію системи цАМФ пов'язують з пригніченням функції лімфоїдних клітин, а активацію системи цГМФ – зі стимуляцією їх функції.

Регуляція імунної відповіді вегетативною нервовою системою. На імунокомпетентних клітинах виявлено рецептори до нейропептидів, що доводить їхню участь у реалізації еферентної ланки нейроімунної взаємодії.

Лімфоїдні органи іннервуються як нервами симпатичного, так і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, що, безперечно, вказує на її участь у координації імунної відповіді.

Регуляція імунної відповіді симпатичним відділом вегетативної нервової системи. Катехоламіни, що продукуються симпатичними нервовими закінченнями, здатні впливати на проліферацію та диференціювання імунних клітин через специфічні рецептори, зокрема α- і β-адренорецептори (αAR, βAR, β2AR), розташовані на їх клітинній мембрані (рис. 6.2).

Будучи стресовими медіаторами, катехоламіни шляхом зниження активності макрофагів, натуральних кілерів, лімфоцитів тощо проявляють винятково негативний ефект на розвиток імунних реакцій. Підвищення вмісту ендогенних катехоламінів зумовлює збільшення вмісту в периферійній крові нейтрофілів і лімфоцитів, проте із зміненою здатністю до міграції у тканини. Більшу частину лімфоцитів, що залучаються до циркуляції за гіперкатехоламінемії, називають «стресовими лімфоцитами», оскільки функціонально і морфологічно вони відрізняються від нормальних популяцій. Оскільки катехоламіни впливають на проліферацію Т-клітин, прискорюючи диференціювання Т-регуляторів (супресорів), це може призвести до зниження вмісту Т-лімфоцитів-хелперів та викликати пригнічення антитілоутворення плазмоцитами. Також одним із наслідків підвищеної секреції катехоламінів є активація перекисного окислення ліпідів з накопиченням продуктів вільно-радикального окислення, які пошкоджують біологічні мембрани клітин. Як результат, відбувається пошкодження найважливіших регуляторних механізмів імунокомпетентних клітин, зокрема, лейкоцитів: порушуються рецепторна і транспортна функції мембрани, і, що найважливіше – міжклітинні взаємодії.

У лімфоїдних органах ссавців містяться клітини, які за своїми гістохімічними і імуногістохімічними властивостями можуть бути віднесені до дифузної ендокринної системи – APUD-системи (APUD – абревіатура, утворена з перших букв англ. слів: «amines» – аміни; «precursor» – попередник; «uptake» – засвоєння, поглинання; «decarboxylation» – декарбоксилювання), яка

представлена розсіяними ендокринними клітинами (апудоцитами), здатними синтезувати біогенні аміни і пептидні гормони (катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін), серотонін, гістамін, мелатонін, соматотропний гормон). Синтез зазначених біологічно активних речовин передбачає можливість їх впливу на розташовані поруч імунокомпетентні клітини, зокрема, ті з них, на мембрані яких експресуються відповідні рецептори.

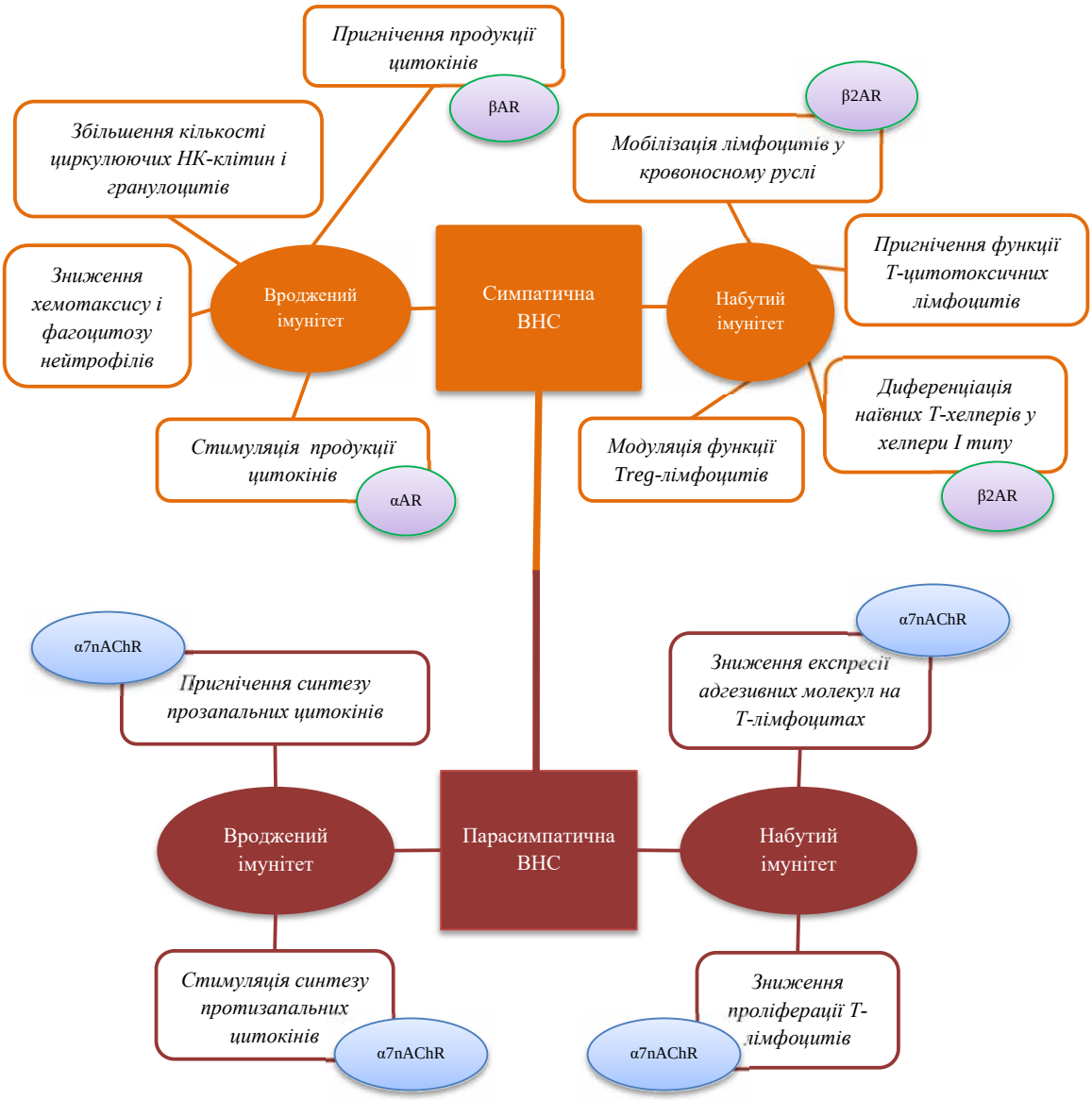


Рис. 6.2. Вплив симпатичної і парасимпатичної нервової системи на вроджений та адаптивний імунітет

З огляду на це, розглядають можливість і імуностимулюючого впливу катехоламінів. Зокрема, катехоламіни здатні активізувати Т-хелперну активність і змінювати активність клітин макрофагально-моноцитарного ряду. Існують механізми, через які катехоламіни здатні стимулювати як клітинну, так і

гуморальну імунні відповіді, впливаючи на рівень прозапальних і протизапальних цитокінів у крові. Таким чином, механізми і вектор впливу катехоламінів на розвиток імунної відповіді досі залишається спірним, а наявні поодинокі відомості нечисленні і досить суперечливі.

Регуляція імунної відповіді парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи. Ацетилхолін – основний трансмітер парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи – має здатність як стимулювати, так і пригнічувати проліферацію імунокомпетентних клітин, зокрема, лімфоцитів, причому вплив медіатора на даний процес залежить від вихідної інтенсивності проліферації. Даний вплив реалізується через зв'язування ацетилхоліну із нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами (зокрема, α7nAChR), експресованими на імунних клітинах.

В основу імуностимулюючого впливу ацетилхоліну покладено його здатність посилювати продукцію IL-1 та гамма-інтерферону відповідними клітинами, що призводить до активації Т- та В-клітинної ланок імунітету.

Імуносупресивний ефект ацетилхоліну опосередковано пов'язаний зі зниженням експресії на імунокомпетентних клітинах адгезивних молекул, пригніченням синтезу ними прозапальних цитокінів та його антипроліферативною дією.

Разом з тим, симпатична і парасимпатична гілки вегетативної нервової системи діють синергічно. Наприклад, при розвитку запального процесу вагусні аферентні волокна взаємодіють з цитокінами, вивільненими імунними клітинами, та сигналізують центральній нервовій системі про наявність периферійного запального/інфекційного стимулу. Шляхом виділення ацетилхоліну, який зв'язується із α7-нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами на імунокомпетентних клітинах, зокрема макрофагах, парасимпатична нервова система пригнічує синтез останніми цитокінів. У той же час біль, спричинений розвитком запального процесу, може активувати симпатичні гілки вегетативної нервової системи, що призведе до вивільнення ними норадреналіну та подальшого придушення запалення.

Механізм впливу симпатичної і парасимпатичної нервової системи на вроджений та адаптивний імунітет залежить від характеру патологічного явища. Наприклад, гострий стрес, який безпосередньо є наслідком впливу ушкоджуючого чинника на вегетативну нервову систему, загалом спричинює імунну гіперактивацію, тоді як хронічний, як правило, пов'язаний з імуносупресивним статусом тварини.

Регуляція імунної відповіді нейропептидами. Нейропептиди (neuropeptides, грец. «neuron» – нерв, «peptos» – зварений, «eidos» – вид) – олігопептиди, що утворюються в центральній або периферійній нервовій системі і регулюють різні фізіологічні функції організму людини і тварин. Нейропептиди здатні регулювати активність про- і протизапальних цитокінів через модуляцію активності їх рецепторів. Наявність рецепторів, разом із здатністю самих імунокомпетентних клітин продукувати окремі нейропептиди (наприклад, тучні клітини синтезують вазоактивний інтестинальний пептид) створює можливість

їхньої участі в міжклітинних кооперативних процесах. За аналогією з даними про вплив гормонів і нейромедіаторів можна припустити, що нейропептиди впливають на імунні клітини через специфічні рецептори за допомогою циклічних нуклеотидів.

Нейропептиди виділяються з *гіпофіза* (адренокортикотропний гормон, тиреотропний гормон, соматотропний гормон, вазопресин, окситоцин, соматостатин, опіоїдні пептиди (бета-ендорфін, метіонін-енкефалін тощо), а також з *периферійної нервової системи* в іннервуючі тканини (речовина Р, вазоактивний інтестинальний пептид), зокрема, лімфоїдні.

Адренокортикотропний гормон (АКТГ). АКТГ через стимулювання секреції гормонів надниркovими залозами опосередковано впливає на функцію лімфоцитів, макрофагів та інших імунокомпетентних клітин. Зокрема, АКТГ супресує проліферацію Т-лімфоцитів, диференціювання В-клітин, антитілоутворення.

Водночас АКТГ здатний стимулювати активність Т-цитотоксичних лімфоцитів за вторинної імунній відповіді.

Різноманітність ефектів АКТГ на лімфоцити (пригнічення антитілоутворення і стимуляція активності Т-кілерів) зв'язана з характером дії АКТГ на лімфоцити різної стадії зрілості і з відмінностями в експресії рецепторів для АКТГ на різних клітинах-мішенях.

Тиреотропний гормон (ТТГ). ТТГ проявляє стимулювальний вплив у разі реалізації імунної відповіді, що досягається шляхом активізації антигенпрезентуючих клітин (підвищується їх фагоцитарна активність, презентація антигену наївним Т-лімфоцитам, синтез цитокінів), посилення антитілоутворення плазмоцитами відносно тимус-залежних антигенів.

Крім клітин гіпофіза, ТТГ може синтезуватися Т-лімфоцитами, а також дендритними клітинами та моноцитами.

Соматотропний гормон (СТГ). Вплив СТГ на імунітет пов'язаний з активацією рухливості клітин моноцитарного ряду (моноцити, макрофаги) через активацію кінази фокальної адгезії, що призводить до фосфорилювання білків фокальних контактів паксиліну і тензину, що викликає реаранжування актинових філаментів та зумовлює зміну клітинної форми і рухливість даних клітин.

СТГ стимулює проліферацію і диференціювання Т-клітин-ефекторів (Т-лімфоцитів-хелперів, Т-цитотоксичних клітин), В-лімфоцитів, синтез імуноглобулінів.

Вазопресин, окситоцин. Вазопресин здатний впливати як на вроджену, так і адаптивну ланки імунітету, що реалізується завдяки його здатності стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь та синтез пролактину. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь має важливе значення, у першу чергу, для вродженого імунітету, водночас пролактин підтримує адаптивний імунітет. Крім того, вазопресин безпосередньо регулює синтез цитокінів імунокомпетентними клітинами.

Окситоцин – імунорегуляторний гормон, який має важливе значення під час інгібування септичних процесів, що досягається шляхом впливу на продукцію цитокінів активованими Т-лімфоцитами.

Окситоцин та вазопресин також беруть участь у регуляції реакції гострої фази у разі запального процесу.

Соматостатин. Цей нейропептид має потужну імуномодулюючу дію, переважно стосовно В-лімфоцитів та активованих Т-лімфоцитів, пригнічуючи синтез імуноглобулінів, IL-2, IL-4, IL-10 та гамма-інтерферону. Соматостатин також пригнічує секреторну активність деяких інших типів імунокомпетентних клітин: IgE-стимульованих базофілів – до виділення гістаміну, моноцитів/макрофагів – до продукції фактору некрозу пухлин, IL-1 та IL-6. Він бере участь в інгібуванні хемотаксису нейтрофілів, фагоцитарної активності моноцитів/макрофагів і активності природних кілерів.

Шляхом регуляції тирозинкінази соматостатин здатний пригнічувати проліферацію лімфоцитів та індукувати апоптоз імунокомпетентних клітин.

Разом з тим, цей нейропептид здатний посилювати секрецію імуноглобулінів, цитокінів, стимулювати міграцію імунокомпетентних клітин та їх адгезію з компонентами позаклітинного матриксу – фібронектином, ламініном, колагеном.

Ефекти соматостатину на імунокомпетентні клітини опосередковані п'ятьма мембранними, з’єднаними з G-білком, рецепторами – SSTR1-5 та залежать від локальної концентрації цитокінів та функціонального стану клітин-мішеней.

Опіоїдні пептиди. Ендогенні опіоїдні пептиди, зокрема, бета-ендорфін, метіонін-енкефалін, беруть участь у процесах нейроімунних взаємодій і виявляють виражену імумономодулюючу активність, реалізуючи свої численні регуляторні ефекти через специфічні опіатні сайти зв'язування на клітинах адаптивного і вродженого імунітету. Зокрема, сайти зв'язування опіоїдних пептидів виявлені на Т- і В-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах, тучних клітинах, натуральних кілерах. При цьому надмірний синтез бета-ендорфіну, який виділяється за стресових стимулів, проявляє імуносупресивний ефект на імунокомпетентні клітини, інгібуючи функції Т-лімфоцитів і проявляючи негативну дію на продукцію імуноглобулінів.

Метіонін-енкефалін є імуностимулятором, який активує клітини через опіоїдні рецептори, що викликає серію внутрішньоклітинних сигналів, що призводить до активації рецепторів до IL-2 і OKT10 (є на попередниках Т- і В-клітин, активованих Т-клітинах, моноцитах, плазмоцитах). Він посилює активність натуральних кілерів і індукує продукцію IL-2, який, у свою чергу, може рекрутувати і активувати Т-лімфоцити. Метіонін-енкефалін також підсилює мітоген-індуковану проліферацію лімфоцитів. Варто відзначити, що ефекти опіоїдів на імунокомпетентні клітини можуть бути протилежними та залежать від їхньої концентрації.

Речовина Р. Імуномодуляція речовиною Р охоплює активацію та проліферацію імунокомпетентних клітин з індукцією утворення та виділення

ними цитокінів та хемокінів. Цей нейропептид здатний активувати CD4+ та CD8+ Т-лімфоцити, тканинні базофіли, природні кілери і макрофаги, стимулювати експресію на Т-лімфоцитах CD25 і синтез ними IL-2, а також синтез клітинами-продуцентами IL-8, та інших хемокінів, які є хемоатрактантами для нейтрофілів та інших імунокомпетентних клітин, демонструючи свою причетність до клітинної імунної хемоатракції. Крім того, речовина Р індукує і опосередковує імунний захист слизових оболонок шлунково-кишкового тракту від інфекційних агентів та розвиток запалення.

Вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП). З усіх відомих до теперішнього часу нейропептидів, які беруть участь у регуляції як вродженого, так і набутого імунітету, ВІП найбільш залучений в нейроімунну регуляцію. Першим доказом того, що вазоактивний інтестинальний пептид синтезується імунокомпетентними клітинами, стало виявлення ВІП-матричної РНК в екстрактах тимуса і периферійних лімфоїдних органах ссавців і птахів. У лімфоїдних органах ВІП вивільняється з двох незалежних джерел: нервових волокон і власне імунокомпетентних клітин, що свідчить про тісний функціональний зв'язок між нервовою та імунною системами.

Лімфоцити не тільки експресують мРНК вазоактивного інтестинального пептиду і акумулюють його в цитоплазмі, а й виділяють у відповідь на різні запальні і мітогенні стимули. Рецептори до ВІП виявлено в багатьох клітинах імунної системи, зокрема, макрофагах, дендритних клітинах, нейтрофілах, моноцитах, натуральних кілерах, тканинних базофілах, еозинофілах, а також Т- і В-лімфоцитах.

Здійснюючи свою біологічну дію на клітини мішені через ВІП-1 і ВІП-2 рецептори, ВІП відіграє роль регулятора імунної відповіді. ВІП відіграє ключову роль у зрушенні балансу Т-лімфоцитів-хелперів на користь Т-лімфоцитів-хелперів II типу.

Вазоактивний інтестинальний пептид сприяє вивільненню гістаміну тканинними базофілами. Також відзначено інгібуючу дію ВІП на продукцію прозапальних цитокінів: ФНП, IL-1, IL-6, IL-12.

ВІП впливає на міжтканинну міграцію макрофагів, стимулює їх адгезію і хемотаксис, пригнічує синтез макрофагами оксиду азоту. Важливо підкреслити, що різні популяції імунокомпетентних клітин можуть зв'язувати ВІП різними підтипами ВІП-рецепторів, а, отже, потенціювати різні реакції.

Вазоактивний інтестинальний пептид також є ендогенним протизапальним агентом. Одним з механізмів його протизапальної дії є редукція активності АПК (макрофагів, мікрогліоцитів).

Гормональна регуляція імунної відповіді. Від злагодженої взаємодії імунної та ендокринної систем залежить сталість внутрішнього середовища організму та його успішна адаптація до постійно мінливих зовнішніх і внутрішніх умов.

Практично всі популяції клітин, що беруть участь в імунних реакціях, забезпечені, крім специфічних рецепторів до чинників, які реалізують імунну відповідь, також рецепторами до безлічі неспецифічних, зокрема, гормонів, що

визначає можливість модулюючого впливу цих агентів на функції імунокомпетентних клітин. Імунні реакції із самих ранніх етапів свого розвитку тісно пов'язані з ендокринною системою. Гормони володіють як стимулювальним, так і депресивним ефектами на імунну систему (фагоцитоз, проліферацію, процеси диференціювання імунокомпетентних клітин, формування клітинно-опосередкованої цитотоксичності, антитілоутворення, апоптоз). Прояв імуностимулюючого або імуносупресивного ефектів залежить від концентрації тих чи інших гормонів у крові.

Глюкокортикоїдні гормони та імунологічні процеси. Глюкокортикоїди наділені потужною імунорегулюючою дією. Вони пригнічують активність клітин лімфоїдного ряду, гальмують дозрівання і диференціювання субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, викликають апоптоз лімфоїдних клітин і тим самим знижують кількість лімфоцитів у крові. Глюкокортикоїди також гальмують продукцію антитіл плазматичними клітинами, зменшують продукцію лімфокінів і цитокінів різними імунокомпетентними клітинами, пригнічують фагоцитарну активність лейкоцитів, знижують експресію молекул адгезії, тим самим, знижуючи хемотаксис і загалом кліренсну функцію клітин системи мононуклеарних фагоцитів, знижують продукцію нейтрофілами супероксиду.

Глюкокортикоїди, знижуючи секрецію прозапальних цитокінів (IL-1, IL-2 тощо), опосередковано пригнічують диференціювання моноцитів, експресію молекул головного комплексу гістосумісності II класу, знижують антитілозалежну цитотоксичність макрофагів як *in vivo*, так і *in vitro*.

Шляхом затримки переходу нейтрофілів у тканини, глюкокортикоїди підвищують їх уміст у крові і навпаки – пригнічують еозинофілопоез і викликають апоптоз зрілих еозинофілів, знижуючи їх вміст у крові. Вони стабілізують клітинні мембрани і мембрани лізосом фагоцитів.

Чітко виражений і протизапальний ефект глюкокортикоїдів. Протизапальна дія значно зв’язана з їх здатністю пригнічувати утворення арахідонової кислоти з мембранних фосфоліпідів за рахунок гальмівного впливу на фосфоліпазу А2. Це призводить до зменшення утворення таких агентів з протизапальною активністю, як простагландини та лейкотрієни, які відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції.

Разом з тим, ефекти глюкокортикоїдів на імунну систему неоднозначні. У порівняно низьких концентраціях глюкокортикоїди чинять швидше імуностимулюючу дію, зрушуючи співвідношення Т-хелперів / Т-регуляторів в бік переважання Т-хелперної активності, оскільки субпопуляція Т-регуляторів більш чутлива до інгібуючого впливу низьких концентрацій глюкокортикоїдів, ніж субпопуляції Т-хелперів і Т-кілерів, а також В-лімфоцитів. Глюкокортикоїди у фізіологічних концентраціях необхідні для формування індуктивної фази імунної відповіді, презентації антигену і подальшого антитілоутворення. У більш високих концентраціях глюкокортикоїди проявляють імуносупресивну дію, до того ж інтенсивність імуносупресії прямо пропорційна їх концентрації в крові.

Вплив пролактину та гормонів статевих залоз на імунну систему. Пролактин діє як імуностимулятор. Він підсилює експресію цитокінів Т-лімфоцитами-хелперами II типу, зокрема, таких, як IL-4 і IL-5, а також індукує експресію на імунокомпетентних клітинах молекул CD30 – рецептора клітинної мембрани з сімейства фактору некрозу пухлин (рис. 6.3).

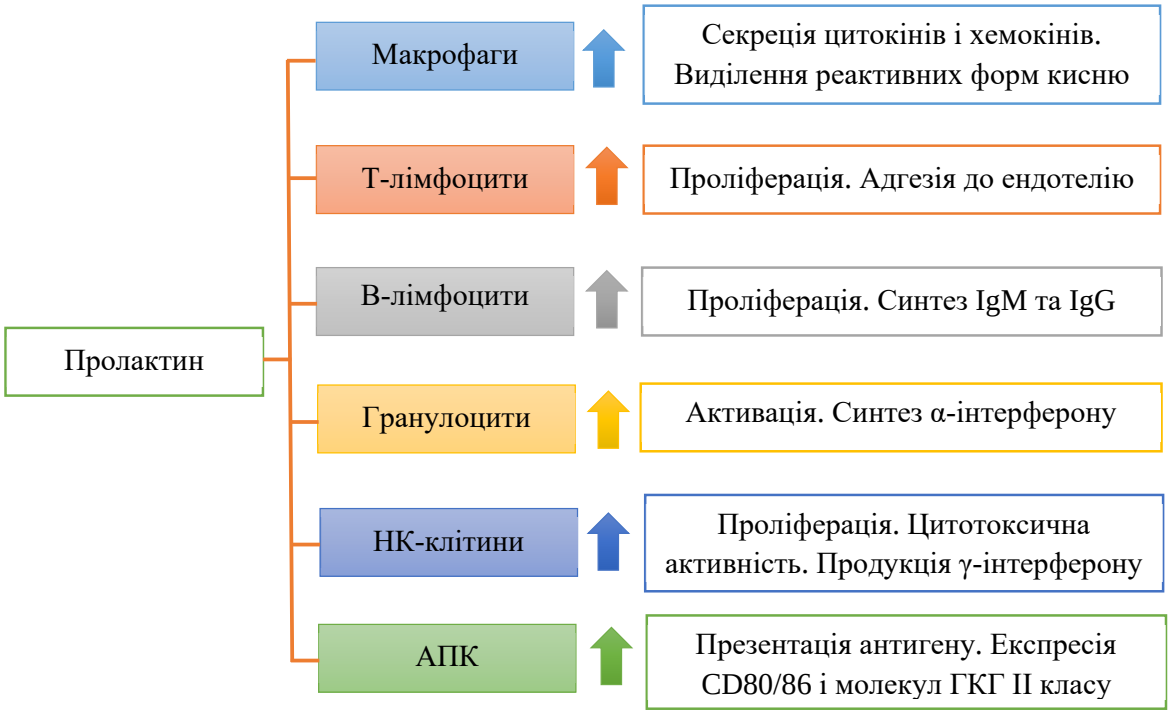


Рис. 6.3. Вплив пролактину на функціональну активність імунокомпетентних клітин

Дія гормонів, які беруть участь у процесах відтворення, на імунокомпетентні клітини опосередковується відповідними рецепторами на їх мембрані та залежить від їхньої концентрації в крові.

Естрогени у низьких концентраціях підвищують функціональну активність фагоцитів, підсилюють експресію молекул адгезії, посилюють утворення гамма-глобулінів, підвищуючи таким чином опірність організму інфекціям, а також стимулюють *in vitro* індуковану ФГА бласттрансформацію лімфоцитів, посилюють синтез прекурсорів макрофагів в кістковому мозку і їх міграцію в печінку.

Підвищення вмісту естрогенів у крові призводить до зниження вмісту Т-клітин, пригнічення антитілоутворення, проліферативної відповіді лімфоцитів на мітогени і алоантигени.

Прогестерон і андрогени проявляють переважно імуносупресивний ефект, головним чином, відносно адаптивної імунної відповіді. Зокрема, депресія імунних механізмів прогестероном здійснюється механізмом, що полягає у блокуванні Ca^{2+}-залежних трансдукторів Т-лімфоцитів, що призводить до зниження активності ядерного фактора активованих Т-лімфоцитів, який необхідний для ініціації транскрипції генів прозапальних цитокінів, зокрема IL-

2. Крім безпосередніх ефектів, прогестерон також ініціює синтез прогестерон-індукованого блокувального фактора (PIBF) CD8+ Т-лімфоцитами, який пригнічує цитолітичні клітинні реакції, інгібуючи продукцію прозапальних цитокінів (IL-12 та ін.) і підвищуючи секрецію протизапального цитокіну IL-10.

Гормони щитоподібної залози та їх регулювальний вплив на імунну систему. Гормони щитоподібної залози істотно змінюють функціональну активність імунної системи і окремих популяцій імукомпетентних клітин. Їх дія реалізується через цитоплазматичні і ядерні рецептори. Так, тиреоїдні гормони проявляють стимулювальний вплив на фагоцитарну активність лейкоцитів, цитотоксичні функції лімфоцитів. У механізмах стимулювальної дії тиреоїдних гормонів на функції Т-лімфоцитів лежить їх вплив на епітеліальні клітини тимуса.

Стимулювальна дія гормонів щитоподібної залози на проліферацію В-лімфоцитів супроводжується підвищенням активності антитілоутворення. Водночас тиреотоксикоз призводить до значного зниження кількості антитілоутворюючих клітин і супресії реакцій гіперчутливості вповільненого типу. Отже, вплив гормонів щитоподібної залози на імунну систему та на імунокомпетентні клітини залежить від їхньої концентрації і за надлишку гормону проявляється імунодепресивний ефект.

В умовах формування гуморальної і клітинної складових адаптивної імунної відповіді реалізація стимулюючої дії гормонів щитоподібної залози здійснюється через антигеннезалежну стадію диференціювання імунокомпетентних клітин з попередників. За індукції гуморальної та клітинно-опосередкованої імунної відповіді «мішенню» для дії гормонів є переважно наївні Т-лімфоцити-хелпери.

Тиреоїдні гормони модулюють уміст цитотоксичних лімфоцитів і натуральних кілерів. Вони стимулюють підвищення концентрації в крові IL-18, розчинної фракції рецептора IL-2, підсилюють кількісну експансію натуральних кілерів у периферійній крові, селезінці і кістковому мозку, підвищують їх цитолітичну активність, чутливість до інтерферону і інтерферон-індукованої цитотоксичності.

Тиреоїдектомія тварин, як і блокада функції щитоподібної залози тіосечовиною або 6-метилтіоурацилом, призводить до зниження рівня антитілогенезу у разі імунізації різними антигенами, а також до пригнічення анафілактичних реакцій. У тварин з гіпотиреозом пригнічуються бактерицидна, комплементарна і лізоцимна активності сироватки крові. Усі порушення імунної системи, викликані тиреоїдектомією, усуваються введенням тироксину. Не виключено, що імуносупресія, що розвивається в умовах гіпотиреозу, відбувається не тільки через дефіцит тиреоїдних гормонів, але і внаслідок значного пригнічення соматотропної функції аденогіпофізу.

Гормони підшлункової залози та функції імунної системи. Оскільки імунокомпетентні клітини, які і переважна більшість інших соматичних клітин організму, під час метаболізму використовують глюкозу, на їх мембрані є рецептори до інсуліну, кількість яких збільшується або зменшується залежно від

функціонального стану клітини. Так, встановлено, що неактивні лімфоцити наділені незначною кількістю рецепторів до інсуліну. Антигенна стимуляція призводить до збільшення кількості цих рецепторів, що відображає процес диференціювання клітин і свідчить про набуття нею компетентності для відповіді на стимули, специфічні для цих рецепторів.

Інсулін, введений тваринам з порушеннями імунної відповіді, викликаними видаленням підшлункової залози або експериментальним аллоксановим діабетом, має виражені стимулювальні властивості, оскільки сприяє утилізації клітинами глюкози. При цьому він стимулює продукцію імуноглобулінів, активацію імунокомпетентних клітин, їх проліферативну активність та диференціювання, адгезивні властивості.

Важливо зауважити, що інсулін за екзогенного багаторазового застосування виступає як антиген, викликаючи виражену гуморальну відповідь, що створює додаткову проблему в оцінюванні механізмів його впливу на імунну систему.

Імунна відповідь залежно від природи антигену. Активація Т- і В-лімфоцитів відбувається як результат ефективного зв'язування антигену їх антигенспецифічними рецепторами. Оскільки рецептори Т-лімфоцитів взаємодіють не з нативним антигеном, а з утвореними в результаті його процесингу пептидними фрагментами, асоційованими з молекулами ГКГ I або II класів, природа антигену істотно впливає на результат імунної відповіді. Так, мікроорганізми, що локалізуються всередині клітин організму господаря, зокрема, деякі бактерії, паразити і віруси, індукують переважно клітинну імунну відповідь, а розчинні білкові антигени – гуморальну. Полісахаридні капсульні антигени бактерій зазвичай викликають тільки гуморальну імунну відповідь, тоді як їх білкові антигени – і клітинну, і гуморальну відповіді.

Імунна відповідь забезпечує елімінацію антигену з організму. Після цього лімфоцити повертаються в стан спокою або піддаються апоптозу. Однак деякі антигени (наприклад, внутрішньоклітинні патогени) можуть не настільки ефективно видалятися з організму, що призводить до продовження імунної відповіді протягом тривалого часу з патологічними наслідками для організму.

Введення дуже високої дози антигену нерідко викликає розвиток специфічної Т-клітинної, а іноді і В-клітинної толерантності. Відсутність імунної відповіді в цьому випадку пов'язана з розвитком так званого «імунного паралічу» або клональної анергії лімфоцитів, що є наслідком надлишку в організмі нативного антигену. Зв’язуючись з Т-клітинним рецептором, антиген активізує у Т-лімфоциті тирозинкіназу і фосфоліпазу С, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного вмісту іонів Ca^{2+}. Це, у свою чергу, активізує ген-репресор, який блокує активацію Т-лімфоцитів. Тому для активації останніх розпізнавання антигену має відбуватися після його процесингу у антигенпрезентуючих клітинах. Крім того, для ефективної активації необхідна взаємодія костимулюючих молекул CD28 на Т-лімфоцитах та CD80 на АПК. При цьому останні синтезують IL-2, який зв’язується із відповідними рецепторами на Т-лімфоцитах. Ці процеси призводять до блокування гена-репресора, внаслідок

чого Т-лімфоцити активуються. Отже, суть імунного паралiча за введення високої дози антигену полягає в тому, що значна частина антигену уникає процесингу у АПК, тому у нативному вигляді безпосередньо взаємодіє з рецепторами Т-лімфоцитів, запускаючи їх клональну анергію.

Висока доза антигену може також призвести до того, що імунокомпетентні клітини, зокрема, популяції Т-лімфоцитів, набудуть здатності одночасно продукувати різні типи цитокінів, які перешкоджатимуть диференціюванню наївних Т-лімфоцитів-хелперів у Т-лімфоцити-хелпери II типу, які сприяють синтезу антитіл. При цьому одна група цитокінів підтримує функціонування Т-лімфоцитів-хелперів II типу, інша – пригнічує. Як наслідок за розвитку імунної відповіді домінує утворення непротективних антитіл.

Важливе значення для розвитку імунної відповіді має спосіб введення антигену. Антигени, введені підшкірно або внутрішньошкірно, викликають виражену імунну відповідь, тоді як за внутрішньовенної ін'єкції, прийому всередину або застосування у вигляді аерозолю вони здатні індукувати толерантність, що залежить від дози введеного антигену. Так, гризуни в разі прийому овальбуміну або основного білка мієліну з кормом не реагують на подальшу стимуляцію відповідним антигеном. Більш того, застосування основного білка мієліну захищає тварин від розвитку аутоімунного захворювання – експериментального алергічного енцефаломієліту; пероральне введення епітопу алергену *Der pI* кліща домашнього пилу може забезпечити толерантність до нативного антигену. Механізмом толерантності при цьому може бути як анергія, так і імунне відхилення.

Природа антигенпрезентуючих клітин, які здійснюють презентацію антигену Т-лімфоцитам-хелперам, може визначати тип викликаної ним реакції – повноцінна імунна відповідь або толерантність. Для ефективної активації Т-клітин необхідна наявність на поверхні АПК костимулюючих молекул. Тому презентація антигену дендритними клітинами або активованими макрофагами, які експресують у великій кількості антигени ГКГ II класу і костимулюючі молекули, призводить до високоефективної активації Т-клітин. Крім того, взаємодія молекул CD154 (CD40L), які експресуються на поверхні активованих Т-лімфоцитів, і CD40 на поверхні дендритних клітин, забезпечує інтенсивну продукцію останніми IL-2, необхідного для ефективної Т-хелперної відповіді.

Якщо ж антиген презентують Т-клітинам «непрофесійні» АПК, які не здатні забезпечити костимуляцію, виникає ареактивність (анергія). Так, презентація антигену нестимульованими В-лімфоцитами Т-клітинам викликає не активацію, а толерантність останніх. У цьому випадку індукування толерантності відбувається за недостатньої кількості костимулюючих сигналів.

Отже, результат активації імунокомпетентних клітин залежить від співвідношення активаційних та інгібуючих сигналів, які виникають у ході розпізнавання антигену. Це важливо як для контролю кількості активованих клітин в організмі, так і для індукції толерантності у потенційно аутоімунних лімфоцитів, що помилково уникли негативної селекції у центральних органах

імуногенезу, «на периферії». У такому випадку гальмівні механізми в процесі передавання сигналу випереджають активаційні.

Крім того, існують спеціалізовані рецептори, функція яких полягає в інгібуванні процесів активації Т-лімфоцитів-хелперів (а також інших Т-лімфоцитів) (рис. 6.4). Сигнал через ці рецептори вони отримують за надмірної активації та дефіциту антигену.

Інгібуючим рецептором Т-лімфоцитів є CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4). Лігандом для зв'язування з CTLA-4 є костимулюючі молекули CD80 та CD86, що експресуються на активованих АПК.

CTLA-4 має більшу афінність до них, ніж CD28, який також міститься на Т-лімфоцитах-хелперах, тому за наявності невеликої кількості CD80 та CD86 на поверхні АПК з ними зв'яжеться переважно CTLA-4, а не CD28, і інгібуючий сигнал переважатиме над активаційним. З огляду на це, активовані АПК з недостатнім рівнем експресії CD80 та CD86 можуть бути інгібіторами імунної відповіді.

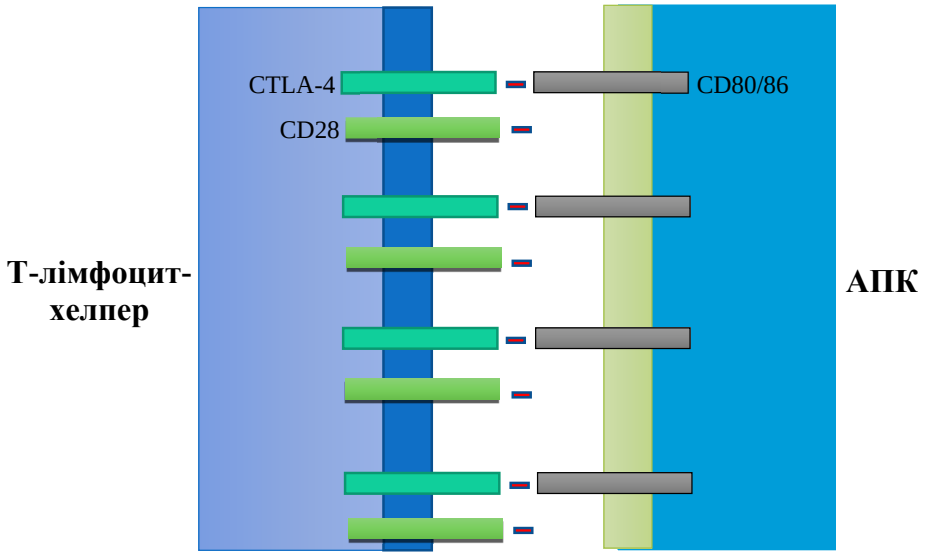


Рис. 6.4. Конкуренція інгібуючого (CTLA-4) і активаційного (CD28) рецепторів Т-лімфоцита-хелпера за зв’язування з CD80- та CD86-рецепторами на АПК

За достатнього рівня експресії CD80 та CD86 велика їх кількість зв’язується з активаційним рецептором CD28, що призводить до активації Т-лімфоцитів-хелперів та розвитку імунної відповіді.

Імуноглобуліни, як регулятори гуморальної імунної відповіді. Важливу роль у регуляції імунної відповіді відіграють негативні зворотні зв'язки, які можна розглядати, як інгібування початкових етапів активації неактивованих клітин продуктами вже активованих клітин тієї самої популяції. Відомо, що велика кількість IgG, специфічних до певного антигену, призводить до гальмування активації В-клітин, специфічних до цього самого антигену. Механізм такого гальмівного впливу полягає у перехресному зв'язуванні IgG або

імунних комплексів, які містять IgG, з відповідними інгібуючими рецепторами (FcγRIIB) на поверхні В-лімфоцитів, що можливо лише за умови, коли IgG буде тієї самої специфічності, яку має IgM-рецептор тієї чи іншої В-клітини. При цьому у випадку потрапляння в організм антигену, він перехресно зв'язується як з IgG, що приєднаний до FcγRII, так і з рецептором В-лімфоциту (BCR), який по суті є імуноглобуліном класу М (рис. 6.5). Таким чином, ці два рецептори (FcγRIIB і BCR) виявляються перехресно з'єднаними.

Як результат, їхні сигнальні трансдукційні молекули взаємодіють між собою, що призводить до активації фосфатази, яка інгібує трансдукцію сигналу через BCR та блокує активацію В-лімфоцитів.

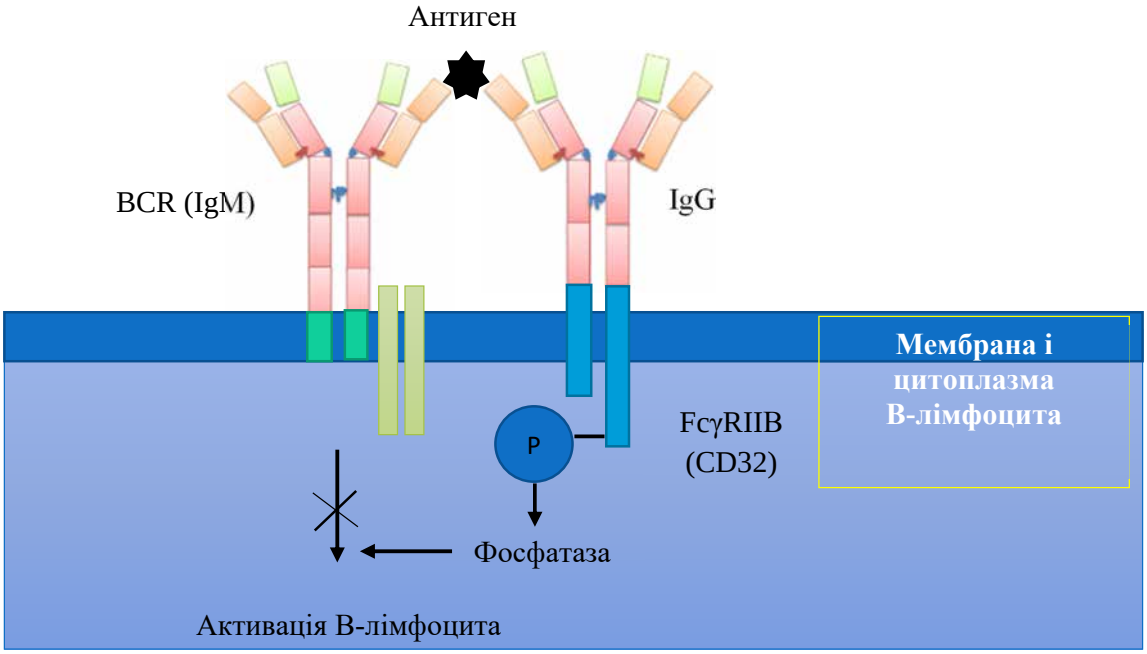


Рис. 6.5. Механізм блокування В-лімфоцитів імуноглобулінами

Цей механізм блокування активації В-лімфоцитів з допомогою антитіл попереджує неконтрольовану гуморальну імунну відповідь та розвиток аутоімунних процесів. Він зумовлює пригнічення синтезу специфічних антитіл у пацієнтів з мієломою, оскільки за такої патології рівень імуноглобулінів у їх крові надто високий. Подібний феномен має місце і в організмі новонароджених тварин, які отримують материнські антитіла. Присутність таких материнських антитіл хоча і сприяє захисту новонародженого від інфекційних патогенних агентів, проте також інгібує синтез імуноглобулінів власним організмом, певною мірою знижуючи ефективність вакцинації таких тварин.

Не останню роль у регуляції імунної відповіді з допомогою антитіл відіграє ідіотипова модуляція (рис. 6.6).

Як відомо, толерантність до власних антигенів розвивається в онтогенезі. Однак у неонатальний період унікальні зв'язувальні ділянки антигенспецифічних рецепторів на В-лімфоцитах надто нечисленні, що може впливати на

ефективність індукування толерантності. Те ж саме стосується антитіл: хоча вони присутні в сироватці крові, толерантність розвивається тільки до їх Fc-фрагментів, оскільки лише вони є в достатній концентрації; толерантності до детермінант легких і важких ланцюгів, відповідальних за зв'язування специфічних антигенів, не виникає.

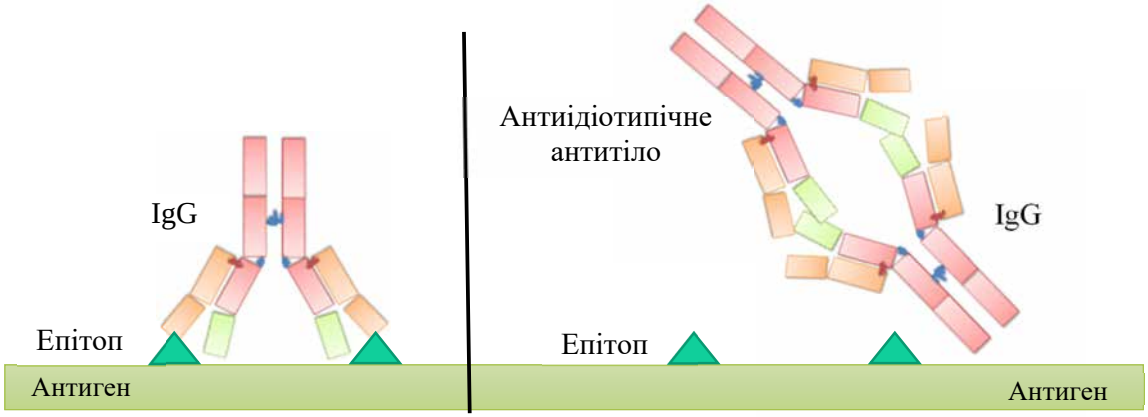


Рис. 6.6. Механізм ідіотипової модуляції імунної відповіді

Таким чином, за рахунок унікальних послідовностей Fab-фрагментів імуноглобуліни, як і Т-клітинні рецептори, потенційно є імуногенними та мають назву *ідіотипів*. При цьому імуногенні епітопи називають *ідіотопами*. Антитіла, які утворюються проти якогось ідіотопу, здатні, в свою чергу, викликати спрямовану проти нього антиідіотипічну відповідь. Таким чином, за надмірного підвищення в крові концентрації специфічних антитіл проти певного антигену частина їх блокується антиідіотипічними антитілами, знову ж таки, попереджуючи розвиток надмірної імунної відповіді та аутоімунних процесів.

Ця гіпотеза концептуально приваблива, проте роль такого роду ідіотипічних механізмів у регуляції нормальної імунної відповіді залишається предметом гарячих суперечок.

Цитокіни та їх роль у регуляції імунної відповіді. ***Функціональна характеристика цитокінів.*** Повноцінне функціонування імунної системи тварин було б неможливе без участі в імунних реакціях спеціальних розчинних гормоноподібних речовин – цитокінів. У випадку імунної системи, *цитокіни* – це білково-пептидні фактори, продуковані імунокомпетентними та іншими клітинами, за допомогою яких здійснюється регуляція міжклітинних та міжсистемних взаємодій при реалізації імунної відповіді.

Цитокіни визначають ріст клітин, їх диференціювання, функціональну активацію і апоптоз. Здатність регулювати перераховані функції зумовлена тим, що після взаємодії цитокінів з відповідними комплементарними рецепторами на поверхні імунокомпетентних клітин сигнал через елементи внутрішньоклітинної трансдукції передається в ядро, де активуються відповідні гени (рис. 6.7). Продукти генів, активованих цитокінами, синтезуються клітинами і регулюють перераховані вище процеси.

Історія вивчення цитокінів почалася у 40-ві роки XX століття. Саме тоді були описані перші ефекти *кахектину* – фактора, присутнього у сироватці крові людей і здатного викликати кахексію або зниження ваги тіла. Згодом даний медіатор вдалося виділити і показати його ідентичність *фактору некрозу пухлин*.

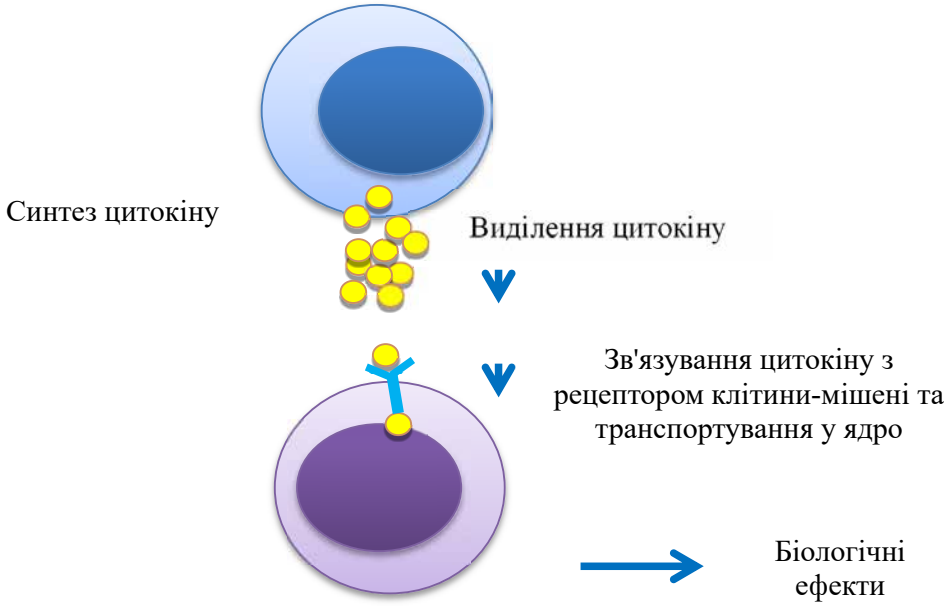


Рис. 6.7. Схематичне зображення синтезу, виділення та зв’язування цитокіну з рецептором клітини-мішені

У той час вивчення цитокінів проходило за принципом виявлення якого-небудь одного біологічного ефекту, який служив базою для назви відповідного медіатора. Так, інтерлейкін-1 (IL-1) спочатку називався ендогенним пірогеном, що було на противагу бактеріальним ліпополіцукридам, які вважалися екзогенними пірогенами.

Новий етап вивчення цитокінів (60–70 роки XX століття) пов'язаний із очищенням природних молекул і всебічною характеристикою їх біологічної дії. Саме в цей час відкрили фактор росту Т-лімфоцитів, відомий тепер як IL-2, та цілий ряд інших молекул, що стимулюють ріст і функціональну активність Т-, В-лімфоцитів та інших популяцій лейкоцитів.

Цитокіни – гормоноподобні молекули, дія яких на клітину-мішень опосередковується високоспецифічними та високоафінними мембранними рецепторами. Усі рецептори клітин-мішеней до цитокінів являють собою трансмембранні глікопротеїни, у яких позаклітинна частина відповідає за зв'язування цитокіну, а внутрішньоклітинна – за його транспортування у ядро.

Як правило, ці рецептори складаються з однієї, двох чи більше субодиниць: **α**-, **β**-, ***γ***-субодиниці. **α**- і ***γ***-субодиниці відповідають за зв’язування цитокіну, **β**-субодиниця – окрім зв’язування цитокіну відповідає також за трансдукцію сигналу до ядра клітини (рис. 6.8). З’єднання цитокіну із тими чи іншими субодиницями рецепторів визначає афінність зв'язування, причому

високоафінне зв'язування є наслідком взаємодії з усіма субодиницями, кожна з яких сама здатна зв'язувати відповідний цитокін, але з більш низькою афінністю. Субодиниці можуть формувати спільні рецептори для різних цитокінів, а наявність спільних структур у рецепторах свідчить про функціональну схожість ряду цитокінів. Крім того, між цитокінами, які мають спільні субодиниці в рецепторах, йде «боротьба» за з'єднання з цими субодиницями.

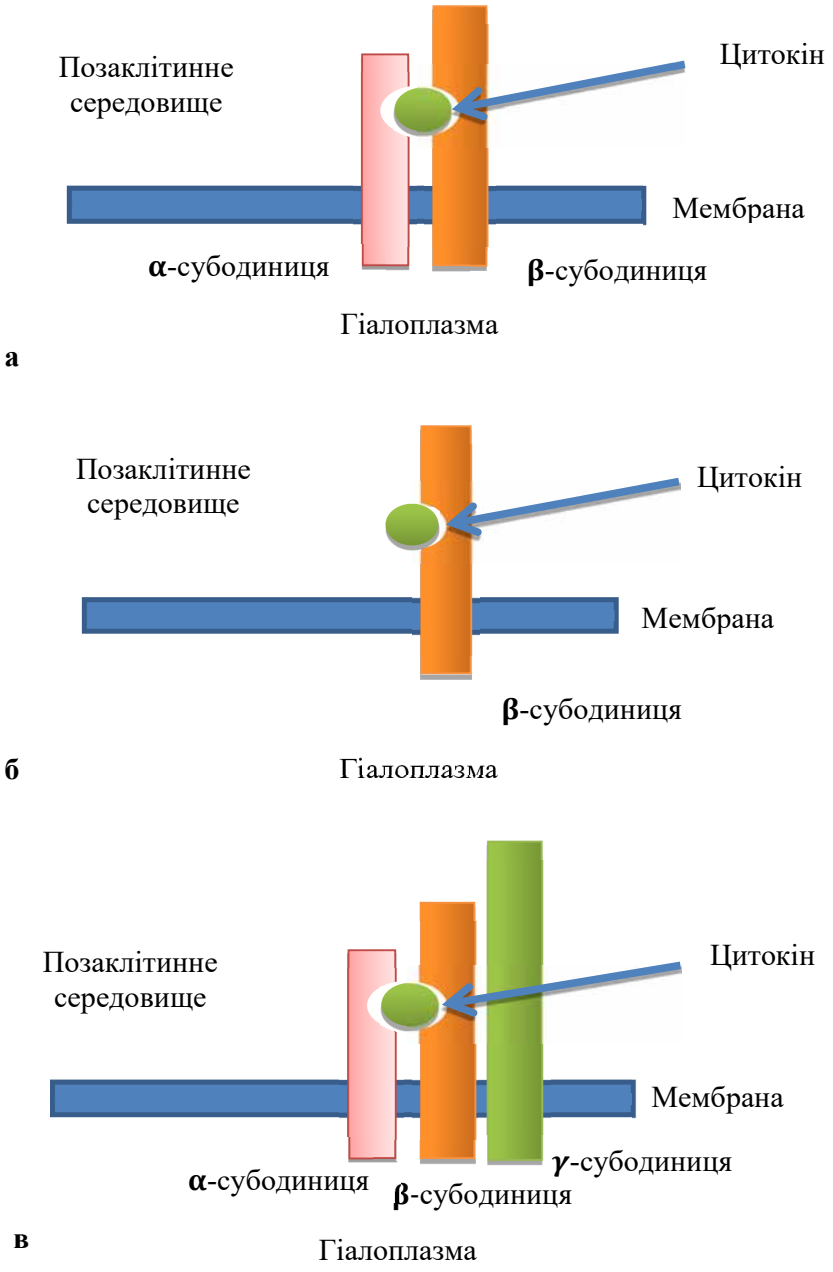


Рис. 6.8. Будова цитокінового рецептора: а – середньоафінне з'єднання, б – низькоафінне з'єднання, в – високоафінне з'єднання

На відміну від класичних гормонів, більшість цитокінів є в основному молекулами локальної (*паракринної*) дії (рис. 6.9; табл. 6.1). Вони продукуються і утилізуються клітинами, які знаходяться у тісній близькості. Можлива і *автокринна* дія, тобто дія на ту ж клітину, яка секретує цитокін (клітина-продуцент і клітина-мішень – одна і та ж клітина). Також можливий вплив локально секретованих цитокінів і на віддалено розміщені клітини-мішені (*ендокринна* дія).

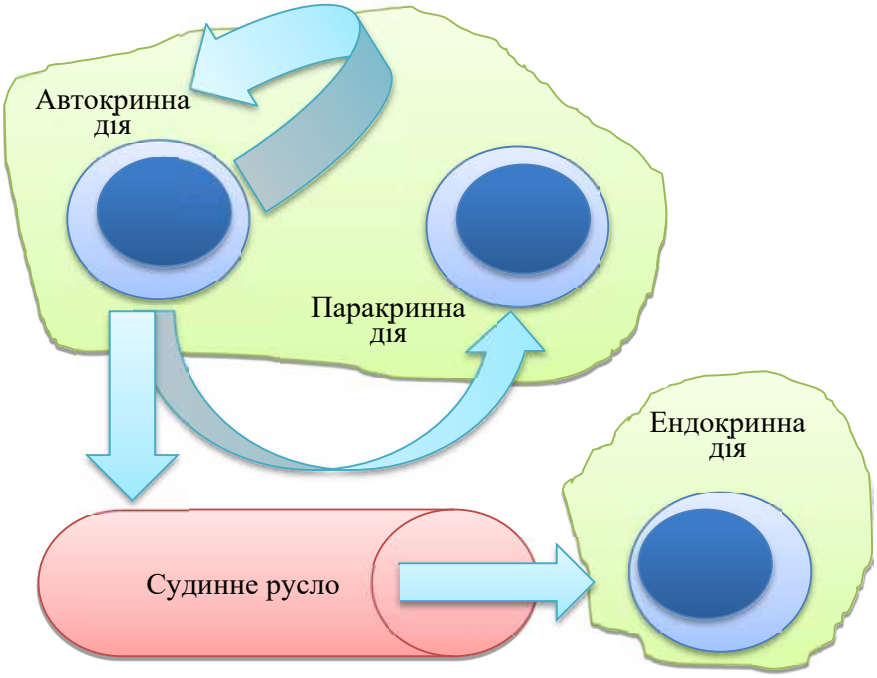


Рис. 6.9. Схематичне зображення дії цитокінів автокринного, паракринного та ендокринного походження

Цитокіни мають короткий період напіввиведення з кровотоку після виділення їх клітинами-продуцентами. Близько 50 % циркулюючих цитокінів інтерналізується протягом 30 хвилин. Виведення катаболізованих цитокінів з організму здійснюється печінкою і нирками. Слід зазначити, що секреція цитокінів – короткотривалий процес. Кодуюча цитокіни мРНК нестабільна, що в поєднанні з короткотривалістю транскрипції генів цитокінів призводить і до короткотривалості їх біосинтезу.

Таблиця 6.1. Функціональні особливості цитокінів і гормонів

Властивість	Цитокіни	Гормони
Відношення до клітини-мішені за походженням	Автокринні, паракринні, ендокринні	Ендокринні
Джерело синтезу	Багато типів клітин	Специфічні ендокринні залози
Клітини-мішені	Багато типів клітин	Специфічні клітини-мішені
Функція	Регуляція міжклітинних і міжсистемних взаємодій при реалізації імунної відповіді на антиген	Підтримання біохімічного гомеостазу

Цитокіни, які регулюють відповідь імунної системи на антиген, характеризуються певними загальними властивостями:

- один цитокін може продукуватися більш, ніж одним типом клітин;
- одна клітина може продукувати більш, ніж один цитокін;
- виявляють свою активність у дуже низьких концентраціях;
- служать медіаторами імунної відповіді та запальної реакції, можуть бути автокринного, паракринного та ендокринного походження;
- діють, як фактори росту і чинники диференціювання імунокомпетентних клітин (при цьому викликають переважно реакції клітинного характеру, що вимагає синтезу нових білків);
- утворюють регуляторну мережу, в якій окремі елементи проявляють резервну, синергічну або антагоністичну дії (рис. 6.10 – 6.12);
- володіють плейотропною активністю (рис. 6.13);
- можуть стимулювати продукцію цитокінів іншими клітинами імунної системи (каскадний ефект) (рис. 6.14).

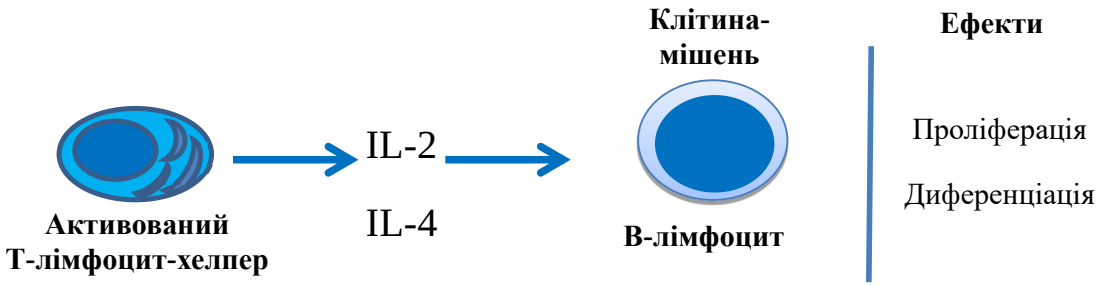


Рис. 6.10. Резервна дія цитокінів

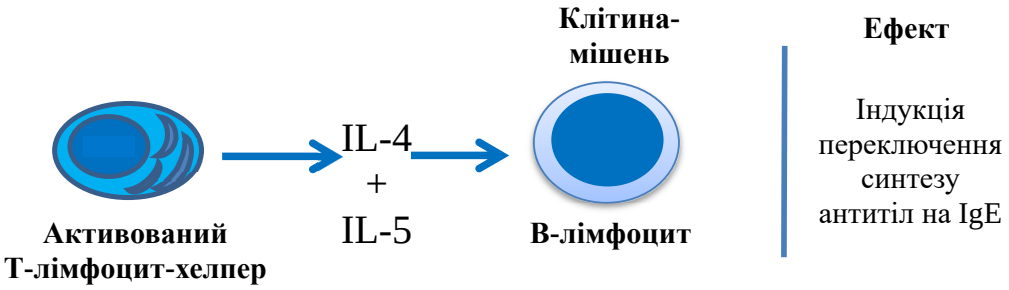


Рис. 6.11. Синергічна дія цитокінів

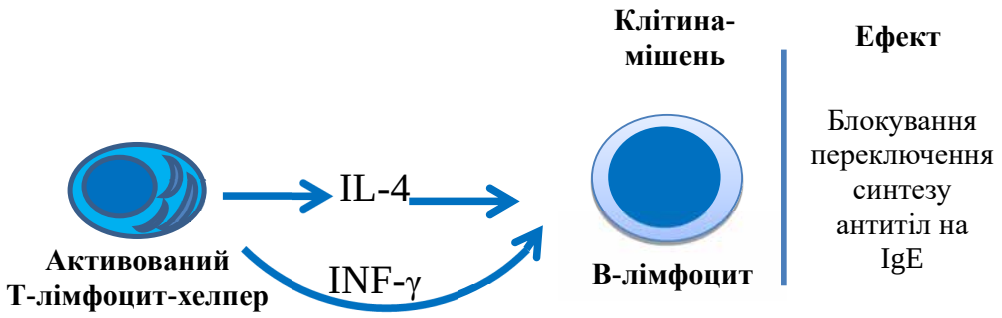


Рис. 6.12. Антагоністична дія цитокінів

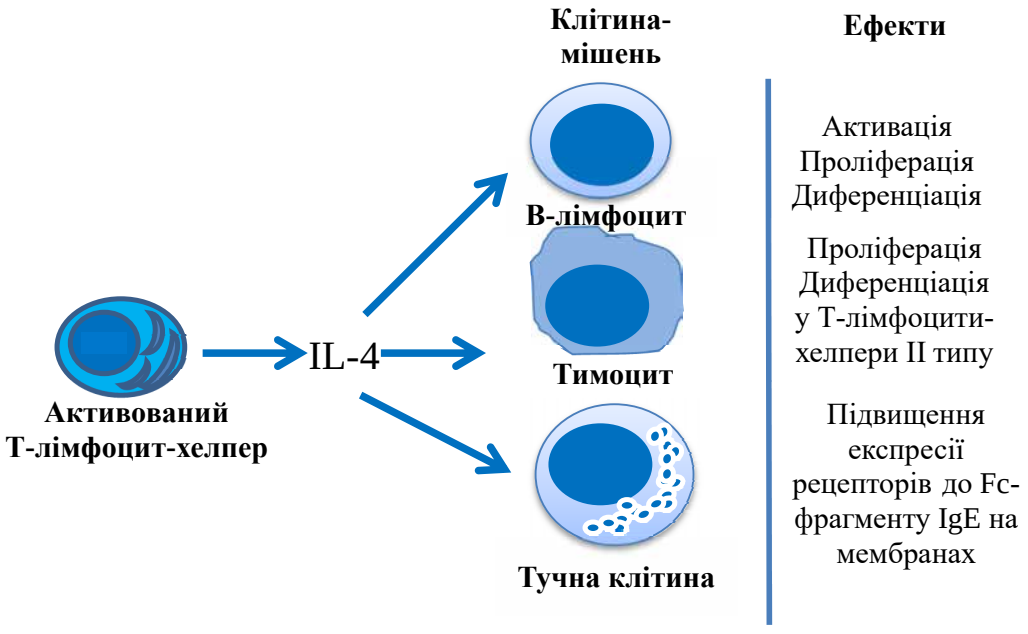


Рис. 6.13. Плейотропна активність цитокінів

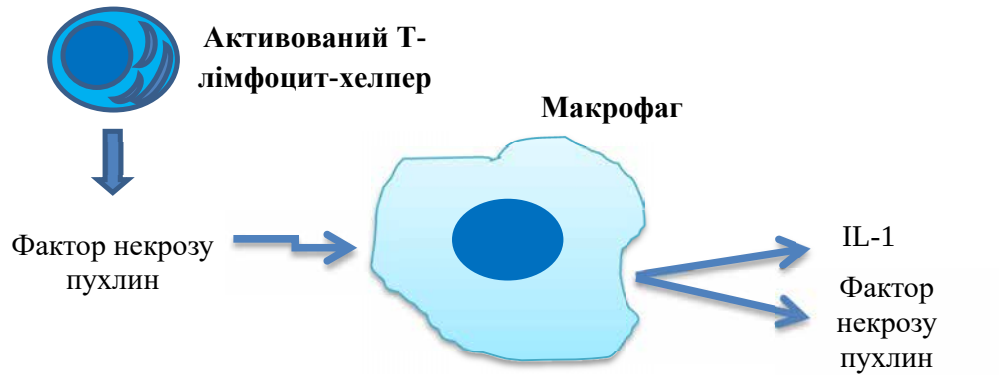


Рис. 6.14. Каскадний ефект цитокінів

Класифікація цитокінів та їх дія. Основними клітинами-продуцентами цитокінів, які регулюють відповідь імунної системи на антиген, є активовані макрофаги і Т-лімфоцити-хелпери I і II типів, які виконують ключові функції у реалізації як вродженого, так і адаптивного імунітету (рис. 6.15).

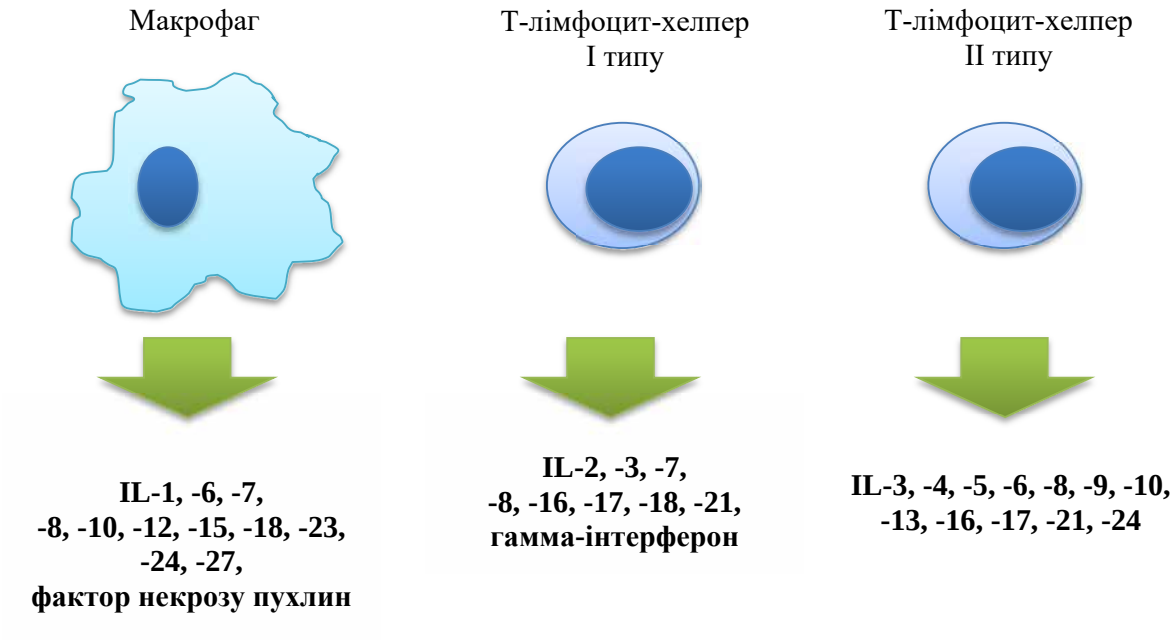


Рис. 6.15. Основні цитокіни, секретовані макрофагами і Т-лімфоцитами-хелперами I і II типів

Класифікація цитокінів, які регулюють імунну відповідь на антиген, може проводитися за їх будовою; за типами рецепторів, за допомогою яких цитокіни здійснюють свої біологічні функції; за типом клітин, які синтезують той чи інший цитокін – монокіни, лімфокіни; за їх біологічним властивостями. У 1979 році для позначення цитокінів, які регулюють імунну відповідь на антиген, був запропонований термін «інтерлейкіни» – медіатори, які здійснюють зв'язок між лейкоцитами. Проте згодом стало очевидним, що існує ціла низка факторів, які

беруть участь у регуляції імунної відповіді на антиген, впливаючи безпосередньо не на «поведінку» лейкоцитів при здійсненні імунної відповіді, а на клітину-мішень, проти якої вони були синтезовані (наприклад, фактор некрозу пухлин, інтерферони).

Разом з тим, така класифікація певною мірою умовна, оскільки один цитокін може продукуватися кількома типами клітин (в тому числі і клітинами неімунної природи), а одна клітина може продукувати кілька типів цитокінів.

Спектри біологічних властивостей цитокінів у значній мірі перекриваються: один і той же процес може стимулюватися у клітині більш, ніж одним цитокіном. Також у багатьох випадках у дії цитокінів спостерігається синергізм.

Сьогодні цитокіни розділяють на декілька «сімейств»: інтерлейкіни, інтерферони, фактори некрозу пухлин, фактори росту, хемокіни та ін.

Інтерлейкіни. Пусковим сигналом для синтезу імунних цитокінів є розпізнавання чужорідного антигену імунною системою тварини. Отже, наявність антигену – обов'язкова умова ініціації імунної відповіді. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів *«першого» покоління*» – IL-1 і IL-6, фактору некрозу пухлин, які індукують біосинтез центрального регуляторного цитокіну – IL-2, а також IL-3, -4, -5, гамма-інтерферону та ін. У свою чергу, цитокіни «*другого покоління*» впливають на біосинтез перших цитокінів. Такий принцип дії дозволяє не тільки регулювати імунну відповідь, а й посилювати її, залучаючи до цієї дії все більшу кількість клітин.

Нині вже відомо більше 30 інтерлейкінів з відповідними цифровими позначеннями (IL-1, IL-2, IL-3 і т.д.) та властивостями, наведеними нижче, які специфічно впливають на реалізацію імунної відповіді організму на наявний чужорідний антиген (табл. 6.2).

IL-1 (ендогенний піроген, лімфоцитактивуючий фактор). Продукується головним чином активованими макрофагами, хоча може продукуватися також іншими клітинами: епітеліальними, ендотеліальними, гліальними, фібробластами, кератиноцитами. Роль IL-1 у імунній відповіді надзвичайно важлива. Під його впливом у момент презентації процесованого антигену Т-лімфоцитам-хелперам I типу останні починають продукувати IL-2. Крім того, під впливом IL-1 на Т-лімфоцитах експресується також і рецептор до IL-2. Отже, створюються умови для проліферації лімфоцитів і дозрівання клону специфічно активованих клітин.

IL-2 (фактор росту Т-лімфоцитів). Синтезується активованими Т-лімфоцитами, в основному Т-лімфоцитами-хелперами I типу (близько 90 %) і Т-кілерами (до 10 %). Продуцентами IL-2 можуть бути також макрофаги та природні кілери (НК-клітини). Він індукує проліферацію і дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів, підсилює функцію натуральних кілерів і макрофагів, стимулює продукцію гамма-інтерферону, фактору некрозу пухлин, а також IL-6, IL-8. Крім того, цей лімфокін бере безпосередню участь у реалізації механізмів протипухлинного захисту, оскільки підвищує літичну активність натуральних кілерів.

IL-3 (колонієстимулюючий фактор, поліпоетин). Продукується Т-лімфоцитами-хелперами I і II типів, а також рядом інших клітин (В-лімфоцитами, стромальними клітинами кісткового мозку, кератиноцитами). Відноситься до сімейства гемопоетичних ростових факторів, оскільки впливає на диференціювання і дозрівання гранулоцитів, моноцитів, регулює ранню стадію диференціювання стовбурових клітин у пре-В-лімфоцити.

IL-4 (фактор, що стимулює диференціювання В-лімфоцитів). Продукується активованими Т-хелперами II типу і є одним з найбільш ранніх факторів диференціювання В-лімфоцитів і диференціювання CD4-позитивних клітин у Т-лімфоцити-хелпери II типу. Підсилює проліферацію В-лімфоцитів, підвищує експресію рецепторів до Fc-фрагменту IgE на мембранах базофілів і тучних клітин, посилює експресію молекул головного комплексу гістосумісності II класу на В-лімфоцитах і макрофагах. Є антагоністом гамма-інтерферону. Пригнічує продукцію IL-1, фактору некрозу пухлин, IL-6, IL-8, інгібує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів. Відноситься до протизапальних цитокінів.

IL-5 (еозинофільний фактор). Продукується Т-лімфоцитами-хелперами II типу. Індукує диференціювання, активацію і хемотаксис еозинофілів, підвищує їх життєздатність. Підсилює проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини, продукцію IgE та експресію рецепторів до нього на еозинофілах. Підсилює продукцію IgA. Відноситься до протизапальних цитокінів.

IL-6 (колонієстимулюючий фактор В-лімфоцитів, фактор росту гібридом і плазмоцитів). Продукується моноцитами, макрофагами, фібробластами, а також широким спектром різних клітин – Т- і В-лімфоцитами, гепатоцитами, кератиноцитами, ендотеліальними клітинами. Є фактором диференціювання В-лімфоцитів у плазмоцити, сприяючи тим самим дозріванню В-лімфоцитів у антитілопродукуючі клітини. Підсилює проліферацію та диференціювання стовбурових клітин у попередники лейкоцитів, активацію Т-лімфоцитів-хелперів і Т-цитотоксичних лімфоцитів. Індукує синтез білків гострої фази, у зв'язку з чим віднесений до прозапальних цитокінів.

IL-7 (лімфопоетин). Продукується фібробластами, епітеліальними і ендотеліальними клітинами, макрофагами. Є одним з основних лімфопоетинів. Сприяє комітуванню і розвитку гемопоетичних стовбурових клітин у бік розвитку попередників В-лімфоцитів. Є стимулятором проліферації внутрішньотимусних попередників Т-лімфоцитів. Стимулює проліферацію зрілих активованих Т-лімфоцитів.

IL-8 (фактор хемотаксису нейтрофілів). Продукується макрофагами, моноцитами, Т-лімфоцитами, фібробластами, гепатоцитами, ендотеліальними та іншими клітинами під впливом бактеріальних ендотоксинів, фактору некрозу клітин, IL-1. Індукує хемотаксис нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів та інших клітин у зону запалення. Зумовлює підсилення адгезивних властивостей нейтрофілів, їх активацію та секрецію нейтрофілами й макрофагами лізосомальних ферментів та інших біологічно активних речовин,

активацію експресії інтегринів та інших адгезивних молекул на відповідних клітинах. Належить до сімейства хемокінів – спеціального різновиду цитокінів, контролюруючих процеси міграції та активації клітин імунної системи.

IL-9 (Т-клітинний фактор росту). Продукується активованими Т-лімфоцитами-хелперами II типу. Підтримує проліферацію активованих Т-лімфоцитів-хелперів, бере участь у підтриманні росту тканинних базофілів, захищає клітини тимуса від апоптозу.

IL-10 (фактор, який пригнічує синтез цитокінів). Продукується активованими Т-лімфоцитами-хелперами II типу, активованими макрофагами, Treg-лімфоцитами. Пригнічує синтез цитокінів Т-лімфоцитами-хелперами I типу (зокрема, гамма-інтерферону, що проявляється у зниженні клітинного імунітету), знижує антигенпрезентуючу та ефекторну функції макрофагів, гальмує окисний метаболізм і синтез фактору некрозу пухлин, IL-1, IL-8, IL-12, факторів росту.

IL-11 (тромбоцитарний фактор). Продукується клітинами строми кісткового мозку. Є гемопоетичним фактором для найбільш ранніх кровотворних кістково-мозкових попередників, стимулює мієло- та еритропоез, дозрівання мегакаріоцитів і тромбоцитів, диференціювання нейтрофілів, вироблення білків гострої фази запалення.

IL-12 (фактор, який стимулює натуральні кілери). Продукується активованими бактеріальними продуктами В-лімфоцитами і макрофагами. Діє як ростовий фактор при активації Т- лімфоцитів і натуральних кілерів. У разі агресії патогенів IL-12 сприяє формуванню клітинної імунної відповіді – стимулює диференціювання наївних Т-лімфоцитів-хелперів у хелпери I типу, проліферацію і активність натуральних кілерів, диференціювання і розвиток цитотоксичних Т-лімфоцитів. Індукує синтез Т-лімфоцитами і натуральними кілерами гамма-інтерферону, який підвищує ефективність дії IL-12, а також запускає процес апоптозу у клітинах-мішенях.

IL-13. Продукується Т-лімфоцитами-хелперами II типу, Т-цитотоксичними лімфоцитами, тканинними базофілами. Функції IL-13 подібні біологічній активності IL-4. Він є потужним модулятором активності моноцитів і В-лімфоцитів. Інгібує продукцію цитокінів, стимулюючих початок запального процесу – фактору некрозу пухлин, IL-1, IL-6, IL-8. Стимулює проліферацію В-лімфоцитів, підсилює синтез IgE, підвищує експресію молекул головного комплексу гістосумісності II класу на мембрані макрофагів і В-лімфоцитів, підвищуючи таким чином їх антигенпрезентуючу функцію. Пригнічує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів.

IL-14 (високомолекулярний В-клітинний ростовий фактор). Продукується наївними Т-лімфоцитами-хелперами, Т-цитотоксичними лімфоцитами і дендритними клітинами лімфатичних вузлів. Сприяє формуванню В-клітин пам'яті, підвищує стійкість В-лімфоцитів до апоптозу, пригнічує продукування імуноглобулінів.

IL-15. Продукується макрофагами, моноцитами, епітеліальними клітинами, клітинами гладеньких м'язів. Підтримує проліферацію активованих

Т-цитотоксичних лімфоцитів, активує цитотоксичну активність натуральних кілерів і продукування ними гамма-інтерферону, фактору некрозу пухлин. Сприяє проліферації й активації В-лімфоцитів. Індукує експресію на поверхні ендотеліальних клітин лімфовузлів рецептора IL-15, що сприяє виходу із лімфовузлів активованих Т-лімфоцитів.

IL-16 (фактор хемоатрактації лімфоцитів). Продукується Т-цитотоксичним лімфоцитами і Т-лімфоцитами-хелперами, тканинними базофілами, еозинофілами. Є сильним хемоатрактантом для Т-цитотоксичних лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, еозинофілів, однак не впливає на міграцію нейтрофілів. Індукує синтез прозапальних цитокінів. Захищає від апоптозу Т-лімфоцити, які активовані IL-2.

IL-17. Продукується наївними Т-лімфоцитами-хелперами. За своїми функціональними властивостями близький до протизапальних цитокінів IL-4 і IL-10, стимулює виділення клітинами-продуцентами IL-6, IL-8 і гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора епітеліальними, ендотеліальними клітинами і фібробластами.

IL-18 (фактор індукції гамма-інтерферону). Продукується активованими тканинними макрофагами, моноцитами, кератиноцитами, Т- і В-лімфоцитами. Належить до прозапальних цитокінів і має широкий спектр біологічної активності. Регулює ріст та диференціювання Т-лімфоцитів-хелперів І типу, натуральних кілерів, синтез ними гамма-інтерферону, а, отже, і розвиток клітинної імунної відповіді.

IL-19. Продукується моноцитами і В-лімфоцитами у відповідь на дію бактеріальних ліпополіцукридів. Стимулює продукування IL-6 і фактору некрозу пухлин та індукує апоптоз клітин-мішеней.

IL-20. Продукується кератиноцитами і належить до аутокринних факторів. Регулює участь кератиноцитів у запальних реакціях.

IL-21. Продукується Т-лімфоцитами, тканинними базофілами. Стимулює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, синтез гепатоцитами білків гострої фази.

IL-22 (Т-клітинний індукований фактор). Продукується Т-лімфоцитами і тканинними базофілами. Стимулює синтез гепатоцитами білків гострої фази.

IL-23. Продукується активованими дендритним клітинами і макрофагами. Стимулює активацію матричної металопротеази (MMP9) нейтрофілами, ангіогенез. У поєднанні з IL-6 стимулює диференціювання наївних Т-лімфоцитів-хелперів до диференціювання у клітини-хелпери, які відрізняються за своїми властивостями від класичних Т-лімфоцитів-хелперів І і ІІ типів, та синтезу ними IL-17.

IL-24. Продукується активованими моноцитами, макрофагами і Т-лімфоцитами-хелперами ІІ типу. Супресує активність та індукує апоптоз ряду пухлинних клітин – меланом, остеосарком, карцином легень, товстої кишки.

IL-25. Продукується стромальними клітинами кісткового мозку. Підтримує проліферацію клітин лімфоїдного походження.

IL-26. Продукується клітинами пам’яті Т-лімфоцитів-хелперів І типу. Стимулює проліферацію Т-лімфоцитів. Належить до прозапальних цитокінів.

Таблиця. 6.2. Основні властивості інтерлейкінів

Цитокін	Основні клітини-продуценти	Основні клітини-мішені
IL-1	Макрофаги	Т-лімфоцити-хелпери I типу
IL-2	Т-лімфоцити-хелпери I типу	Цитотоксичні Т-лімфоцити, В-лімфоцити, натуральні кілери, макрофаги
IL-3	Т-лімфоцити-хелпери I і II типів	Стовбурові клітини, гранулоцити, моноцити
IL-4	Т-лімфоцити-хелпери II типу	Т-лімфоцити-хелпери, В-лімфоцити, тучні клітини
IL-5	Т-лімфоцити-хелпери II типу	Еозинофіли, В-лімфоцити
IL-6	Моноцити, макрофаги, фібробласти	В-лімфоцити
IL-7	Фібробласти, епітеліальні і ендотеліальні клітини, макрофаги	Попередники Т- і В-лімфоцитів
IL-8	Макрофаги, моноцити, фібробласти	Нейтрофіли та інші імунокомпетентні клітини
IL-9	Т-лімфоцити-хелпери II типу	Т-лімфоцити, базофіли
IL-10	Т-лімфоцити-хелпери II типу, макрофаги, Treg-лімфоцити (супресори)	Т-лімфоцити-хелпери I типу
IL-11	Клітини строми кісткового мозку	Стовбурові клітини
IL-12	В-лімфоцити, макрофаги	Т-лімфоцити-хелпери I типу, Т-цитотоксичні лімфоцити, натуральні кілери
IL-13	Т-лімфоцити-хелпери II типу	В-лімфоцити
IL-14	Наївні Т-лімфоцити-хелпери, Т-цитотоксичні лімфоцити, дендритні клітини лімфовузлів	В-лімфоцити
IL-15	Макрофаги, моноцити	Т-цитотоксичні лімфоцити, натуральні кілери, В-лімфоцити
IL-16	Т-цитотоксичні лімфоцити	Т-цитотоксичні лімфоцити, макрофаги, моноцити, еозинофіли
IL-17	Наївні Т-лімфоцити-хелпери	Т- і В-лімфоцити, епітеліальні і ендотеліальні клітини, фібробласти
IL-18	Макрофаги, моноцити	Т-лімфоцити-хелпери I типу, натуральні кілери
IL-19	Моноцити, В-лімфоцити	Моноцити, макрофаги, фібробласти, Т-лімфоцити
IL-20	Кератиноцити	Кератиноцити
IL-21	Т-лімфоцити, тканинні базофіли	Т- і В-лімфоцити, гепатоцити
IL-22	Т-лімфоцити, тканинні базофіли	Гепатоцити
IL-23	Дендритні клітини, макрофаги	Т-лімфоцити
IL-24	Моноцити, макрофаги	Пухлинні клітини
IL-25	Клітини строми кісткового мозку	Стовбурові клітини-попередниці лімфоцитопоезу
IL-26	Клітини пам'яті Т-лімфоцитів-хелперів I типу	Т-лімфоцити
IL-27	Дендритні клітини, макрофаги	Т-цитотоксичні лімфоцити
IL-28	Вірусінфіковані клітини	Вірусінфіковані клітини
IL-29	Вірусінфіковані клітини	Вірусінфіковані клітини

IL-30	Дендритні клітини	Наївні Т-цитотоксичні лімфоцити, Т-лімфоцити-хелпери І типу, натуральні кілери
IL-31	Т-лімфоцити-хелпери ІІ типу, макрофаги, дендритні клітини	Імунні та епітеліальні клітини
IL-32	Активовані Т-лімфоцити, натуральні кілери	Макрофаги
IL-33	Ендотеліальні, епітеліальні, стромальні клітини	Тучні клітини, регуляторні Т-лімфоцити, Т-лімфоцити--хелпери І і ІІ типів, В-лімфоцити, еозинофіли, базофіли, дендритні клітини, NK-клітини, нейтрофіли, макрофаги

IL-27. Продукується макрофагами і дендритними клітинами. Стимулює проліферацію Т-цитотоксичних лімфоцитів.

IL-28, IL-29. Продукуються вірусінфікованими клітинами. Дія подібна до інтерферону І типу.

IL-30. Продукується дендритними клітинами. Стимулює проліферацію наївних Т-цитотоксичних лімфоцитів, індукує синтез гамма-інтерферону Т-лімфоцитами-хелперами І типу і натуральними кілерами.

IL-31. Продукується Т-лімфоцитами-хелперами ІІ типу, макрофагами та дендритними клітинами. Сприяє розвитку клітинно-опосередкованої імунної відповіді проти патогенів. Відіграє певну роль у розвитку хронічних запальних захворювань, включаючи атопічний дерматит.

IL-32. Продукується активованими Т-лімфоцитами, натуральними кілерами. Індукує синтез макрофагами фактору некрозу пухлин-альфа (TNF-α), IL-6 та хемокінів, зокрема IL-8.

IL-33. Продукується ендотеліальними, епітеліальними, стромальними клітинами. Функціонує як сигнал тривоги (alarmin), що вивільняється після пошкодження клітини або тканини, щоб сповістити про це імунні клітини, що експресують рецептор до IL-1.

Інтерферони та їх біологічні ефекти. Інтерферони – група біологічно активних білків (глікопротеїнів), які синтезуються різними клітинами організму тварини у відповідь на антиген. Особливо важливу роль інтерферони відіграють у противірусному імунітеті.

Залежно від структури, біологічних властивостей та джерела синтезу інтерферони (ІФН) можна розділити на 3 типи: *α-інтерферон* – синтезується вірусінфікованими лімфоцитами, моноцитами і макрофагами (*лейкоцитарний інтерферон*), *β-інтерферон* – синтезується вірусінфікованими фібробластами, епітеліальними та іншими соматичними клітинами організму тварин (*фібробластичний інтерферон*), *γ-інтерферон* – синтезується активованими Т-лімфоцитами-хелперами І типу, Т-цитотоксичними лімфоцитами, натуральними кілерами (*імунний інтерферон*) (табл. 6.3).

За типом інтерферонових рецепторів, через які вони передають свої сигнали, інтерферони поділяють на І, ІІ і ІІІ типи. До інтерферонів І типу відносять α- і β-інтерферони. Гамма-інтерферон є інтерфероном ІІ типу, λ-

інтерферон – III типу. Важливим виробником ІФН-λ є епітеліальні клітини, тому він в першу чергу діє, як захисний чинник слизових оболонок організму та шкіри.

Індукторами інтерферону, окрім вірусів, є також ліпополісахариди бактерій і деякі цитокіни. Самий високий рівень синтезу інтерферону спостерігається у тканинах, які є мішенями для вірусної реплікації. Характер дії інтерферонів неспецифічний, тобто вони діють стереотипно і незалежно від типу віруса. Вони не мають видової специфічності та діють в основному на внутрішньоклітинні процеси.

Серед біологічних ефектів інтерферонів найхарактернішими є противірусний, протипухлинний та імуномодулючий.

Механізм противірусної дії інтерферонів реалізується кількома шляхами. Перший шлях включає активацію у вірусінфікованих клітинах ферментів протеїнкінази і ендорибонуклеази, що призводить до деградації мРНК, а отже – інгібування білкового синтезу та реплікації вірусної ДНК. Обидва ферменти до моменту інфікування клітин вірусами залишаються у неактивному стані та активуються після утворення у інфікованій клітині дволанцюгової реплікативної форми вірусної РНК.

Другий шлях полягає у активації макрофагів і натуральних кілерів, які знешкоджують уражені клітини, а також у посиленні експресії вірусінфікованими клітинами молекул головного комплексу гістосумісності I класу, що забезпечує підвищену генерацію антивірусних Т-цитотоксичних лімфоцитів та робить ефективнішою презентацію для них вірусного пептиду.

Під впливом інтерферонів активуються захисні механізми не лише вірусінфікованої клітини, а також захисні механізми сусідніх клітин (паракринна дія), забезпечуючи їх стійкість до вірусної інфекції. При цьому виділений вірусінфікованими клітинами у позаклітинний простір інтерферон, зв'язується з відповідними рецепторами незаражених клітин, що запобігає проникненню в них віруса, а також активізує ендорибонуклеазу.

Варто зазначити, що альфа- і бета-інтерферони починають діяти на ранніх етапах розвитку противірусної імунної відповіді, тоді як гамма-інтерферон – після індукції адаптивного імунітету.

Антипроліферативний або протипухлинний ефект інтерферонів пов'язаний з їх здатністю пригнічувати ріст пухлинних клітин і активувати протипухлинні механізми імунної системи. Він реалізується через активацію цитотоксичних клітин (Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів), шляхом посилення на пухлинних клітинах експресії пухлинноасоційованих антигенів, молекул головного комплексу гістосумісності I класу, інгібування продукції пухлинних ростових факторів, синтезу РНК і пухлинних білків, утворення у пухлині нових судин.

Імуномодулюючий ефект інтерферонів проявляється у здатності регулювати взаємодію клітин, які беруть участь в імунній відповіді. Цю функцію інтерферони виконують, регулюючи чутливість імунокомпетентних клітин до цитокінів та експресію на мембранах інфікованих клітин молекул головного комплексу гістосумісності I класу, що значно підвищує ймовірність того, що

вони будуть розпізнані імунокомпетентними клітинами та елімінованні з організму. Найбільш вираженими імуномодулюючими властивостями володіє гамма-інтерферон.

Таблиця 6.3. Функціональні особливості α-, β- та γ-інтерферонів

Основні ефекти	α-інтерферон	β-інтерферон	γ-інтерферон
Альтернативна назва	Лейкоцитарний інтерферон	Фібробластичний інтерферон	Імунний інтерферон
Противірусна дія	Сильна	Сильна	Слабка
Протипухлинна дія	Сильна	Сильна	Помірна
Імуномодулююча дія	Помірна	Помірна	Сильна
Індуктори синтезу	Віруси	Віруси	Віруси та інші антигени
Клітини-продуценти	Лімфоцити, моноцити і макрофаги	Фібробласти, епітеліальні та інші соматичні клітини	Т-лімфоцити-хелпери І типу, Т-цитотоксичні лімфоцити, натуральні кілери
Клітини-мішені	Вірусінфіковані клітини, пухлинні клітини	Вірусінфіковані клітини, пухлинні клітини	Т-цитотоксичні лімфоцити, натуральні кілери, макрофаги, вірусінфіковані клітини, пухлинні клітини

В останні роки показана і *антибактеріальна* дія інтерферонів. Зокрема, інтерферони здатні індукувати в ушкоджених клітинах синтез триптофан катаболізуючого ферменту *індолеамін 2,3-диоксигенази*, що призводить до руйнування незамінного триптофану у неактивний у біохімічному відношенні кінуренін і, як наслідок – до зниження здатності патогенних мікроорганізмів до розмноження. Поряд з індукцією синтезу індолеамін 2,3-диоксигенази, інтерферони здатні індукувати синтез ушкодженими клітинами, зокрема, макрофагами, *NO-синтетази*, яка призводить до утворення з аргініну оксиду азоту. Взаємодія оксиду азоту з супероксидом викликає утворення пероксинітриту і радикала двоокису азоту, які є потужними бактерицидними факторами.

Фактор некрозу пухлин та його функціональні особливості. Історія відкриття фактору некрозу пухлин розпочалася наприкінці XIX століття, коли було виявлено, що розвиток бактеріальної інфекції у людей, хворих на рак, іноді призводив до зменшення розмірів або навіть до зникнення злоякісних пухлин.

Було зроблено чимало спроб лікування хворих на рак людей шляхом експериментального зараження їх живими збудниками інфекційних захворювань. Однак, зважаючи на те, що у той час ще не були відомі ефективні протимікробні засоби, кожне зараження хворих несло у собі ризик генералізації інфекції. Згодом встановили, що регресію пухлин можуть викликати не лише живі, але й убиті мікроорганізми. У 1903 році американським хірургом Вільямом Бредлі Колі на основі убитих бактерій був розроблений спеціальний препарат – «токсин Колі», який автор з перемінним успіхом застосовував для лікування людей, хворих на рак. Після введення «токсину Колі» у пацієнтів підвищувалася температура, з'являвся озноб, а у злоякісних пухлинах виникав геморагічний некроз, внаслідок чого вони зменшувалися у розмірах або навіть зникали.

Згодом цей феномен вивчили і виділили активний агент-компонент клітинної стінки грамнегативних бактерій, що складається із залишків жирних кислот, фосфору і цукрів, відомий сьогодні як ліпополіцукрид (ендотоксин). Як з'ясувалося, протипухлинною активністю володіє не сам ендотоксин, а певні біологічно активні речовини, синтез яких в організмі він індукує. Висока токсичність ліпополіцукриду не дозволяла широке його використання у якості протипухлинного агенту і стимулювала дослідників до пошуку речовини, здатної індукувати геморагічний некроз пухлин, не провокуючи розвиток шоку, коагулопатії, дифузного ураження багатьох паренхіматозних органів, що спостерігалось при застосуванні ліпополіцукриду. Намагання винайти таку речовину увінчалося успіхом у 1975 році, коли Елізабет Карсвел із співавторами виділили чистий фактор, що володіє високою протипухлинною активністю без побічної дії. Згідно цієї активності фактор отримав назву «*фактор некрозу пухлин*».

Після виходу у світ перших публікацій стосовно даного відкриття багато вчених звернулися до дослідження структури і функцій фактору некрозу пухлин. Було виявлено, що існує два структурно подібних цитокіни: фактор некрозу пухлин-альфа, який отримав назву «кахектин» – через здатність викликати кахексію, і фактор некрозу пухлин-бета (лімфотоксин) (табл. 6.4). Перший продукується в основному моноцитами і макрофагами, у меншій кількості – В-лімфоцитами, натуральними кілерами, поліморфоядерними лейкоцитами, фібробластами, кератиноцитами, другий – Т-лімфоцитами-хелперами I типу і Т-цитотоксичними лімфоцитами. Обидва фактори близькі (але не ідентичні) за хімічною будовою, проте відрізняються проявом біологічної активності в організмі.

Фактор некрозу пухлин синтезується у відповідь на різні стимулятори, включаючи ендотоксини, ентеротоксини, продукти життєдіяльності грибів тощо, які містять ліпополіцукриди, а також віруси і мікоплазми. Хоча біологічно активні метаболіти вірусів і мікоплазм не містять ліпополіцукридів, вони індукують біосинтез цитокіну на рівні транскрипції, стимулюючи або блокуючи у клітині фактори активації або репресії цього процесу.

Видової специфічності пухлиноцидної активності фактора не виявлено.

Таблиця 6.4. Функціональні особливості фактору некрозу пухлин-альфа і -бета

Основні ефекти	Фактор некрозу пухлин-альфа	Фактор некрозу пухлин-бета
Альтернативна назва	Кахектин	Лімфотоксин
Цитотоксична дія	Сильна	Помірна
Імуномодулююча дія	Помірна	Сильна
Індуктори синтезу	Мікроорганізми, їхні продукти життєдіяльності та інші фактори, що активують фагоцити	Специфічні антигени або мітогени
Клітини-продуценти	Моноцити, макрофаги, у меншій кількості – В-лімфоцити, натуральні кілери, поліморфоядерні лейкоцити, фібробласти, кератиноцити, ендотеліоцити	Т-лімфоцити-хелпери I типу і Т-цитотоксичні лімфоцити
Основні клітини-мішені	Вірусінфіковані клітини, пухлинні клітини, макрофаги, натуральні кілери	Т-лімфоцити-хелпери I типу і Т-цитотоксичні лімфоцити, пухлинні клітини

Вплив фактору некрозу пухлин на ту чи іншу клітину можливий завдяки наявності на клітинах специфічних рецепторів. Практично всі клітини організму тварин (за винятком еритроцитів) містять на своїй поверхні рецептори для фактору некрозу пухлин.

Секреція фактору некрозу пухлин різко посилюється під впливом гамма-інтерферону, IL-2, імуноглобулінів класу G, компонентів системи комплементу (наприклад, С5), які потенціюють дію ендотоксину. Вітамін D і його гормональна форма – 1,25-дигідровітамін D – також підвищують продукцію фактору некрозу пухлин. Їх стимулююча дія реалізується через значне посилення експресії імунокомпетентними клітинами гена молекул CD14, відомих як високоафінний рецептор до ліпополіцукридів.

Взаємодія фактору некрозу пухлин з поверхневими рецепторами клітин викликає неоднозначні ефекти. Залежно від типу клітин та їх фізіологічного стану він може або пригнічувати ріст клітин і проявляти цитотоксичну дію, або стимулювати їх проліферацію і диференціювання (імуномодулююча дія на імунокомпетентні клітини).

Цитотоксична дія фактору некрозу пухлин полягає у тому, що у позаклітинному середовищі секреторна форма фактору некрозу пухлин зв’язується із специфічними рецепторами відповідних клітин-мішеней (пухлинні клітини, вірусінфіковані клітини, чужорідні клітини) та викликає їх апоптоз або

індукцію на клітинній мембрані імунокомпетентних клітин цитоцидних факторів – активних форм кисню, азоту, супероксидрадикалів.

Фактор некрозу пухлин здатний також стимулювати активність нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів (імуномодулююча дія), які беруть участь у запаленні, підвищувати експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах судин, що сприяє ефективній міграції імунокомпетентних клітин у зону запалення, продукцію ендотеліальними клітинами, макрофагами та іншими клітинами цитокінів (IL-1, IL-6, бета-інтерферону та ін.), експресію молекул головного комплексу гістосумісності на клітинах, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами, що сприяє розвитку більш ефективного клітинного імунітету і цитолізу уражених клітин.

Механізм впливу фактору некрозу пухлин на імунокомпетентні клітини полягає у посиленій експресії останніми рецептору до фактору некрозу пухлин (CD14) та посиленому синтезі цитокінів, які регулюють імунну відповідь на антиген, щодо плазматичних клітин – імуноглобулінів. Специфічний рецептор до фактору некрозу пухлин складається з трьох субодиниць: поверхневої, мембраноасоційованої і внутрішньоклітинної. Поверхнева субодиниця легко відділяється від клітинної мембрани і виділяється в розчиненому вигляді (секреторна форма).

Інгібують продукцію фактору некрозу пухлин речовини різної природи, проте найбільш активні з них – ті, які продукуються клітинами імунної системи: IL-4, -6, а також інгібітори синтезу білка.

Загальновідомо, що будь-який процес в організмі вимагає енергетичного забезпечення. Центральною ланкою регуляторних внутрішньоклітинних механізмів енергоутворення є система циклічних нуклеотидів. Від співвідношення рівнів цАМФ і цГМФ в клітині залежить активація або інгібування відповідної реакції на стимул. Підвищення вмісту цАМФ внаслідок пригнічення фосфодиестерази призводить до гальмування надходження іонів кальцію в клітину або навіть сприяє його виведенню, що супроводжується зменшенням продукції фактору некрозу пухлин. Протилежний ефект викликає цГМФ, який підвищує внутрішньоклітинний рівень кальцію, стимулює активацію протеїнкіназ і фосфорилювання білків, що в кінцевому підсумку призводить до підвищення функціональної активності клітини.

У тісному зв'язку з циклічними нуклеотидами знаходиться простагландинова система, яка відіграє роль ендогенного регулятора цитокінів, зокрема монокінів. Під впливом простагландину Е2 в цитоплазмі макрофагів збільшується вміст цАМФ і, як наслідок, гальмується продукція фактору некрозу пухлин. Інгібітори циклоксогеназного і ліпооксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти, які сприяють утворенню простагландинів, також блокують продукцію фактору некрозу пухлин.

Таким чином, фактор некрозу пухлин – один з основних медіаторів запалення у відповідь на інфекцію і є важливим регулятором імунної відповіді.

Варто зазначити, що фактор некрозу пухлин-альфа і фактор некрозу пухлин-бета різняться за швидкістю їх секреції: фактор некрозу пухлин-альфа,

як і інтерферони I типу, секретується на ранніх етапах розвитку противірусної імунної відповіді, тоді як фактор некрозу пухлин-бета – після індукції адаптивного імунітету.

Фактори росту та їх роль у мієло- та лімфоцитопоезі. У підтримці життя вищих організмів ключову роль відіграє контроль процесів проліферації, диференціювання і спрямованого руху клітин, у тому числі і імунокомпетентних. Лише нормальний перебіг цих процесів забезпечує розвиток та захисні реакції організму. Постійно оновлювані клітини крові вимагають суворої регуляції проліферації стовбурових клітин. Втрата або послаблення контролю можуть стати причиною імуно-опосередкованих захворювань. Необхідна регуляція клітинної проліферації, диференціювання і клітинної рухливості здійснюється за допомогою різних механізмів, одним з яких є взаємодія клітини з ростовими факторами.

Факторами росту називають групу білкових молекул, які індукують у клітині-мішені синтез ДНК та стимулюють її проліферацію. Фактори росту проявляють переважно автокринну та паракринну дії.

Перші публікації про можливість підтримання проліферації клітин *in vitro* з'явилися близько 90 років тому, але рутинне культивування окремих клітин стало можливим лише 50 років тому. Як виявилося згодом, успішне підтримання процесу поділу клітин ссавців залежить від компонентів середовища культивування. Ключовим компонентом є сироватка тварин, наприклад, ембріональна бичача сироватка, без якої більша частина культивованих клітин не буде відтворювати власну ДНК і, отже, не буде проліферувати. Пізніше була ізольована велика кількість поліпептидів, які секретуються багатьма типами клітин та володіють мітогенними властивостями.

Як і у випадку з гормонами, фактори росту взаємодіють з відповідними рецепторами, розташованими на поверхні клітинних мембран відповідних клітин-мішеней. Вони можуть ініціювати множинні ефекти: від процесів регуляції росту, диференціювання та експресії генів до ініціювання апоптозу. Ефекти факторів росту можуть тривати протягом декількох днів.

Процеси проліферації клітин і поступового набуття ними спеціалізованого характеру (диференційованого), що відбуваються в організмі, носять високо упорядкований та злагоджений характер. Ця впорядкованість грунтується на тому, що у результаті міжклітинних взаємодій включаються різні внутрішньоклітинні програми, які визначають поведінку клітини залежно від поведінки сусідніх клітин, а також і від потреб цілісного організму.

У кінцевому рахунку клітина-мішень виходить з фази спокою клітинного циклу і розпочинає поділ.

Незважаючи на величезну різноманітність охарактеризованих факторів росту і колосальну різницю клітинних відповідей, все ж можна сформулювати загальні правила регуляції:

- для підтримки життя нормальних клітин вищих організмів абсолютно необхідна їх взаємодія з унікальною комбінацією специфічних ростових факторів;

- одна і та ж клітина може взаємодіяти з кількома факторами росту; один і той же фактор росту може впливати на різні типи клітин;
- рівень експресії даного ростового фактора, а також сприйнятливість і характер відповіді є специфічними для кожного даного типу клітин.

Порушення контролю проліферації, а також взаємодій клітин між собою призводить до виникнення ракових захворювань. Часто неопластична трансформація зачіпає наявну у клітині власну програму регуляції реакції на ростові фактори. З цим так чи інакше пов'язаний вплив більшості онкогенів.

Основна частина мієло- та лімфопоетичних ростових факторів продукується Т-лімфоцитами, моноцитами (макрофагами), ендотеліальними клітинами і стромальними клітинами.

Зазвичай кожна гомеостатична система, щоб справно виконувати свої фізіологічні функції, повинна мати і має як позитивні, так і негативні регуляторні фактори. Перші з них спрямовані на стимуляцію процесів проліферації і диференціювання клітинних елементів системи, другі – на їх інгібування. Це положення повною мірою стосується кровотворних диферонів, зокрема, мієлоїдного і лімфоїдного.

Основну роль гемопоетичнх чинників щодо мієлоїдного диферону виконують гранулоцитарно-макрофагальний (гранулоцитарно-моноцитарний), макрофагальний (моноцитарний) і гранулоцитарний колонієстимулюючі фактори, що визначає їх роль у розвитку трьох відповідних комітованих попередників. Свою назву ці фактори росту отримали завдяки властивості стимулювати *in vitro* процес проліферації відповідних типів клітин, які спочатку ростуть у вигляді колоній. Проте, для цих факторів росту клітинами-мішенями є і клітини інших диферонів, перехресно реагуючих з ними.

Лімфоїдний диферон порівняно з мієлоїдним характеризується більшою функціональною різноманітністю клітинних елементів, а, отже, і цитокінів, які так чи інакше впливають на процеси проліферації і диференціювання як Т-, так і В-лімфоцитів. Проте, наявність всередині лімфоїдного диферону регуляторних молекул типу поетину, які мали б відношення до проліферації і диференціювання Т- і В-лімфоцитів на всіх етапах їх розвитку, починаючи з комітованих попередників, і, закінчуючи зрілою ефекторною клітиною, не виявлено.

Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор продукується тканинними базофілами, Т-лімфоцитами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, макрофагами після індукції фактором некрозу пухлин-альфа, IL-1. Стимулює ріст поліпотентних клітин-попередниць, а також функціональну активність еозинофілів, нейтрофілів, моноцитів і макрофагів.

Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор продукується такими клітинами, як моноцити, макрофаги, нейтрофіли, фібробласти і ендотеліальні клітини. Крім того, цей фактор продукують клітини епітеліальної карциноми і гострої мієлоїдної лейкемії, а також клітини інших пухлинних ліній. В якості індукторів синтезу гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору росту можуть виступати такі прозапальні цитокіни, як фактор некрозу пухлин-альфа, IL-1, IL-17, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор.

Моноцитарний колоніестимулюючий фактор продукується моноцитами, макрофагами, фібробластами, епітеліальними клітинами, остеобластами і ендотеліальними клітинами після індукції IL-3, IL-4 і α-ФНП. Індукує дозрівання моноцитів і макрофагів, активує фагоцитарну і секреторну функцію макрофагів.

Трансформуючий фактор росту-β (TGF-β) – мультифункціональний цитокін, вперше виділений з тромбоцитів в 90-х роках XX століття. Свою назву TGF-β отримав завдяки здатності стимулювати ріст клітин і викликати їх трансформацію *in vitro*. TGF-β в нормі продукується клітинами багатьох типів та є важливим регулятором клітинної проліферації, диференціювання, апоптозу, імунної відповіді, а також ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. У нормі TGF-β відіграє важливу роль у процесі загоєння ран і фізіологічному відновленні структури тканин при пошкодженні, оскільки в невеликих фізіологічних концентраціях синхронізує вироблення профіброгенних медіаторів. У ссавців відомі три ізоформи TGF-β, біологічні властивості яких майже ідентичні. У даний час TGF-β розглядають як основний профіброгенний фактор росту, який здійснює паракринно-аутокринну регуляцію фіброгенезу.

Крім перерахованих факторів росту, існують і інші ростові фактори (епідермальний, фактор росту кератиноцитів, інсуліноподібний фактор росту), які безпосередньо чи опосередковано впливають на проліферацію, диференціювання і спрямований рух тих чи інших імунокомпетентних клітин.

Т-лімфоцити – ефектори імунної відповіді. Одним із важливих етапів розвитку імунної відповіді є презентація антигену Т-лімфоцитам-хелперам з експонованими на мембрані Т-клітинними антигенрозпізнавальними рецепторами і корецепторами CD4. Т-лімфоцити-хелпери, які беруть участь у розпізнаванні антигену у сукупності із молекулами ГКГ II класу, не є гомогенною популяцією: як результат диференціювання наївних Т-клітин утворюються два типи Т-хелперів – Т-лімфоцити-хелпери I і II типів. Вони підтримують різні ланки імунітету. Т-лімфоцити-хелпери I типу реалізують хелперну функцію під час формування клітинного імунітету і забезпечують захист організму від внутрішньоклітинних патогенів, тоді як Т-лімфоцити-хелпери II типу виконують хелперну функцію за стимуляції гуморальної імунної відповіді, активуючи В-лімфоцити до продукції антитіл, що сприяє нейтралізації і виведенню із організму позаклітинних патогенів.

Т-лімфоцити-хелпери не тільки виконують різні функції за імунної відповіді, а й продукують різні набори цитокінів у відповідь на антигенну стимуляцію. Зокрема, Т-лімфоцити-хелпери I типу продукують переважно IL-2 (сприяє проліферації Т-лімфоцитів, забезпечує диференціювання та активацію Т-лімфоцитів-кілерів і НК-клітин) та гамма-інтерферон (активує макрофаги), тоді як Т-лімфоцити-хелпери II типу – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 (сприяють проліферації В-лімфоцитів, їх диференціювання у плазматичні клітини та продукції специфічних антитіл).

Після презентації антигену Т-лімфоцитам-хелперам відбувається їх експансія, внаслідок чого в організмі тварини суттєво збільшується кількість клонів Т-лімфоцитів-хелперів, які є специфічними до презентованого антигену,

а також синтезованих ними цитокінів, що сприяє швидшому розвитку імунної відповіді та знешкодженню антигена.

Нині виявлено та охарактеризовано ще одну – третю субпопуляцію ефекторних Т-лімфоцитів-хелперів, які продукують IL-17.

Роль регуляторних Т-лімфоцитів у регуляції імунної відповіді. Однією з особливостей імунної системи є те, що вона має можливість дублювати ту чи іншу свою функцію. Ця особливість імунної системи формувалася поступово на різних етапах філогенезу, у процесі природного відбору і накопичення оптимального набору захисних функцій. Таким самим чином формувався і набір механізмів, що дозволяє підтримувати гомеостатичний баланс функціонування самої імунної системи. Таким чином, вдалося сформувати механізми, які б не дозволяли імунній системі реагувати на власні антигени, а в разі відповіді на чужорідні, зокрема, інфекційні антигени, вчасно «зупиняти» розвиток імунної відповіді і приводити імунну систему в стан рівноваги (гомеостатичнго балансу).

Відомо, що в період онтогенезу імунної системи в організмі тварини встановлюється стан толерантності. До основних механізмів індукції толерантності належать так звані *центральні механізми*, які мають місце в тимусі і призводять до того, що в імунній системі знищуються аутореактивні лімфоцити, тобто лімфоцити, здатні відповісти імунною реакцією на власні антигени. Однак не всі такі аутореактивні лімфоцити знищуються, деяка частина їх продовжує циркулювати в організмі, що створює загрозу зриву толерантності та розвитку аутоімунних захворювань. Для контролю збережених аутореактивних лімфоцитів природним шляхом в організмі сформувалося кілька механізмів підтримки так званої периферійної толерантності.

Після відкриття існування двох субпопуляцій CD4+лімфоцитів (Т-лімфоцитів-хелперів I і II типів) вважалося, що реципрокні взаємодії між ними (взаємне пригнічення функції) і є той механізм, який забезпечує толерантність (імуносупресію) на периферії.

Разом з тим, існують інші специфічні субпопуляції Т-лімфоцитів, покликані забезпечити підтримку толерантності на периферії. Йдеться, перш за все, про регуляторні Т-клітини (Treg-клітини), які, функціонуючи, безпосередньо взаємодіють з іншими Т-лімфоцитами та продукують інгібіторні цитокіни.

Основна функція регуляторних Т-клітин спрямована на контроль імунної відповіді та толерантності, зокрема, пригнічення надлишкових імунних процесів. Відомі принаймні два типи регуляторних Т-клітин: природні (CD4+ CD25+лімфоцити), які спонтанно розвиваються в тимусі, і адаптивні, що формуються на периферії (індуковані) (Т-лімфоцити-хелпери III типу). Усі ці клітини походять з CD4+ Т-лімфоцитів. Під час позитивної селекції попередники Treg-клітин взаємодіють з епітеліальними клітинами тимуса і експресують високоафінний рецептор до IL-2 (CD25). У разі взаємодії з IL-2 в клітинах індукується експресія гена фактора транскрипції FOXP3, внаслідок чого клітини стають стійкими до апоптозу. На мембрані клітин з'являються молекули, що

забезпечують їх супресорні властивості та синтез протизапальних цитокінів, зокрема IL-10, і міграцію в зону запалення.

Відомо, що в нормі CD25 експресується на CD4+Т-лімфоцитах після їхньої стимуляції. Проте Treg-клітини експресують CD25 з моменту «народження», тобто цей маркер для них конститутивний. Досі немає точної відповіді на питання, яким чином молекула CD25 бере участь у механізмах супресії. Можливо, CD25 на Treg-клітинах відіграє роль сорбенту для IL-2, зменшуючи його концентрацію і створюючи певний дефіцит для інших клітин.

CD4+Т-лімфоцити, які набувають CD25 після їхньої активації, не мають супресивного ефекту. Не виключено, що молекула CD25 на Treg-клітинах відіграє невелику і, можливо, опосередковану роль у реалізації їх супресивного потенціалу.

Кількість Treg-клітин становить близько 5–10 % всіх CD4+Т-лімфоцитів периферійної крові тварин. Для їхньої активації і набуття супресивних властивостей потрібен сигнал, який має надійти в клітину через Т-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор. При цьому Treg-клітини набувають здатності супресувати функцію інших Т-лімфоцитів. Хоча активовані Treg-клітини не здатні продукувати IL-2, проте вони ефективно пригнічують продукцію IL-2 і інтерферону-гамма активованими Т-лімфоцитами шляхом синтезу TGF-β і IL-10. Синтезовані Treg-клітинами TGF-β і IL-10 взаємодіють з відповідними рецепторами на поверхні клітин-ефекторів (Т-лімфоцитів-хелперів, Т-кілерів), інгібуючи їх активацію та синтез цитокінів, зокрема, IL-1, IL-5, IL-6, IL-12, фактору некрозу пухлин, факторів росту лейкоцитів, знижують експресію на АПК костимулюючих молекул та молекул ГКГ II класу (рис. 6.16, а). Також Treg-клітини здатні індукувати синтез інгібуючих цитокінів АПК, які також проявляють аналогічний вплив (рис. 6.16, б). Необхідною умовою регуляторного впливу Treg-клітин на клітини-ефектори є їхнє попереднє «знайомство» з тим самим антигеном.

TGF-β, синтезований Treg-клітинами, також запобігає диференціюванню наївних CD4+Т-клітин у Т-лімфоцити-хелпери I і II типів, викликаючи їх перетворення у FOXP3-експресуючі регуляторні Т-клітини. Навпаки, у присутності прозапальних цитокінів, включаючи IL-6, TGF-β не тільки пригнічує експресію FOXP3, але і викликає диференціювання наївних CD4+Т-клітин у прозапальні ефекторні Th17-клітини. Т-лімфоцити-хелпери-17 характеризуються секрецією IL-17 та IL-17F, та є спеціалізованою CD4+ефекторною Т-клітинною лінією, яка не тільки полегшує захист організму тварини від патогенної інфекції та підтримує бар’єр слизової оболонки, але також потужно індукує розвиток запалення тканин і аутоімунні захворювання. Таким чином, Th17-клітини мають взаємозв'язок з Treg-клітинами. Цей взаємозв'язок виявляється за допомогою загального індуктора TGF-β.

У разі взаємодії Treg-клітин з макрофагами останні починають експресувати не лише TGF-β, а й спеціальні молекули ILT (Immunoglobulin-like Transcript-3, -4) – імуноглобуліноподібний транскрипт-3, -4. Ці молекули належать до сімейства гальмівних рецепторів. Treg-клітини, взаємодіючи з

макрофагами, пригнічують їхню функцію, знижуючи здатність продукувати прозапальні цитокіни.

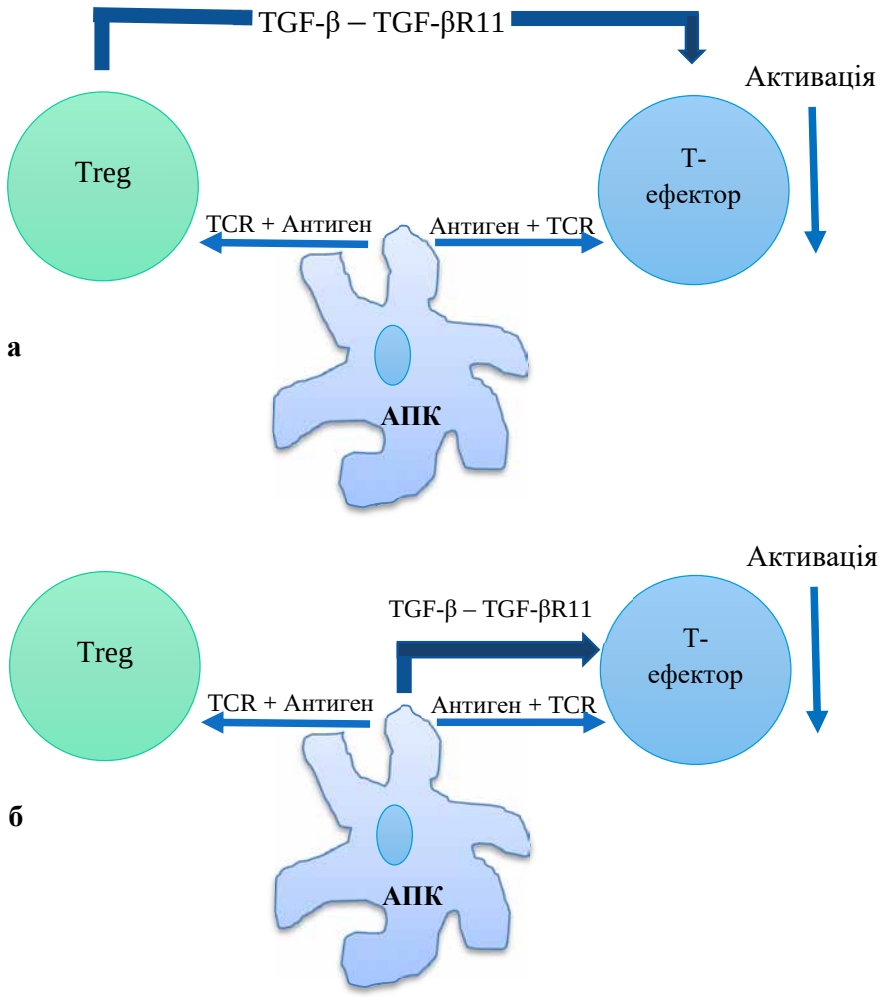


Рис. 6.16. Механізм супресивної дії цитокінів, синтезованих Treg-клітинами, на прикладі TGF-β

Важливою обставиною, що вказує на інтегральну роль Treg-клітин в імунній відповіді, є доказ того, що вони керують імунною відповіддю не тільки відносно аутоантигенів, але й чужорідних антигенів (перш за все, інфекційних). Іншими словами, Treg-клітини активуються як ауто-, так і чужорідними антигенами, після чого набувають супресивного потенціалу, що дозволяє їм стримувати проліферацію CD4+CD25–Т-лімфоцитів (Т-лімфоцитів-хелперів). При цьому, концентрація антигену, необхідна для активації супресивної функції Treg-клітин, менша, ніж необхідна для активації проліферації Т-лімфоцитів.

Таким чином, Treg-клітини не тільки контролюють підтримку толерантності, перешкоджаючи розвитку аутоімунних захворювань, але і регулюють імунну відповідь у разі потрапляння в організм чужорідного антигену.

Свій супресивний потенціал Treg-клітини реалізують не тільки за рахунок цитокінів, а й через контактну взаємодію власних інгібуючих молекул CTLA-4 з

молекулами CD80 та CD86 «наївних» CD4+CD25–Т-лімфоцитів. Для Treg-клітин цей маркер також є конститутивним і, можливо, саме ця костимуляційна молекула опосередковує механізм супресії у разі контакту Treg-клітин з «наївними» Т-лімфоцитами за аналогією з механізмом супресивної дії TGF-β, синтезованих Treg-клітинами. Активація Treg-клітин через CTLA-4 призводить до посилення експресії TGF-β, який, в свою чергу, також реалізує супресивну дію.

Взаємодіючи CTLA-4 з їх лігандами на АПК, Treg-клітини здатні індукувати продукцію останніми триптофан катаболізуючого ферменту індолеамін 2,3-диоксигенази (IDO), що призводить до руйнування незамінного триптофану до продуктів розпаду кінуреніну та зниження проліферативної активності лімфоцитів-ефекторів.

Взаємне зв’язування CTLA-4 однієї ефекторної клітини з їхніми лігандами на іншій ефекторній клітині також перешкоджає активації цих лімфоцитів-ефекторів шляхом генерації клітинно-автономних інгібуючих сигналів, що є вкрай важливим за недостатньої кількості Treg-клітин в організмі.

Ще одним механізмом супресорної функції Treg-клітин є цитоліз ефекторних лімфоцитів за допомогою перфорин/гранзимного шляху. Такі механізми імунорегуяції використовують для контролю розвитку тимоцитів, формування репертуару Т-лімфоцитів, їх селекції та для координації подій, що ведуть до імунної відповіді на периферії.

Таким чином, пряма імуносупресія Treg-клітинами здійснюється шляхом контакту з CD4+CD25–Т-лімфоцитами, за якої пригнічується їх проліферація та активізується апоптоз. Непряма супресія пов'язана з тим, що Treg-клітини реалізують свій потенціал за рахунок синтезу супресивних цитокінів.

Отже, розглядаючи схему імунної відповіді, вкрай важливо враховувати існування не тільки Т-лімфоцитів-хелперів I та II типів, що забезпечують різні його сценарії (клітинний або гуморальний), але і регуляторних клітин, які також керують імунною відповіддю і підтримують імунний гомеостаз.

CD4+CD25+Т-лімфоцити (Treg-клітини) дозрівають у тимусі, їх відбір (селекція) відбувається в кірковому шарі після контакту з аутоантигенами (self-пептидами), які їм презентують коркові епітеліальні клітини за допомогою молекул ГКГ II класу. При цьому ступінь взаємодії не досить сильна, тому негативної селекції не відбувається. Treg-клітини виживають, і цей механізм селекції має назву «позитивна змінена селекція». Саме на цьому етапі Treg-клітини отримують сигнал, який перетворює їх в анергічні клітини, а також захищає від апоптозу. Кандидатом на роль такої протективної молекули претендує GITR (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor). Для розвитку в тимусі і підтримки на периферії Treg-клітин необхідні IL-2 і сигнал через костимулюючу молекулу CD28.

Зниження кількості і функціональної активності природних Treg-клітин призводить до розвитку аутоімунних процесів. Серед конкретних клінічних форм переважають цукровий діабет I типу, тиреоїдит, аутоімунні запальні захворювання кишківника, алергічний дерматит, алергія до складових корму

тощо. Водночас результатом зменшення кількості Treg-клітин є посилення протипухлинного імунітету, а також імунної відповіді у разі вакцинації слабоімуногенним антигеном.

Програмована смерть імунних клітин в регуляції імунної відповіді. Апоптоз є генетично регульованим процесом, який опосередковується взаємодією певних цитокінів з рецепторним апаратом клітини, що призводить до активації ендогенних нуклеаз та розщеплення ДНК на фрагменти, та самознищення клітини (табл. 6.5). Результатом апоптозу є поступове і повільне позбавлення від функціонально «непотрібних» клітин. При цьому не порушується нормальне функціонування сусідніх клітин, що дозволяє зберегти структурно-функціональну однорідність органу.

Апоптоз відіграє важливу роль у забезпеченні гомеостазу тканин та водночас виконує і захисну функцію, елімінуючи аутореактивні Т-лімфоцити (кілери та хелпери). Оскільки в основі багатьох лімфопроліферативних і аутоімунних захворювань лежить процес порушення клітинного апоптозу за типом блокування процесів негативної активації, як результат виникає нестримна клітинна проліферація, зокрема і «заборонених» клонів лімфоцитів, апоптоз імунокомпетентних клітин обмежує тим самим деструкцію власних клітин і тканин організму та є засобом регуляції інтенсивності і тривалості імунної відповіді.

З іншого боку, підвищений апоптоз імунокомпетентних клітин є одним з ключових механізмів виникнення набутих імунодефіцитів у тварин. При цьому антигени апоптозних клітин піддаються переробці в АПК і після презентації Т-лімфоцитам відбувається або активація антигенспецифічних Т-лімфоцитів, або індукція толерантності.

Індукція апоптозу може здійснюватися у разі впливу як зовнішніх, так і внутрішніх чинників, що призводять до підвищеного надходження кальцію всередину клітини, а також до підвищення експресії або мутації генів-активаторів апоптозу.

Важлива роль у регуляції апоптозу клітин імунної системи належить цитокінам (IL-2, IL-4, IL-9, IL-21, фактор некрозу пухлин тощо), які взаємодіють з їхніми лігандами на клітинах-мішенях. Зв'язування цитокіну з рецептором призводить до гомо- чи гетероолігомеризації його субодиниць і просторового зближення цитоплазматичних ділянок, що викликає асоціацію з ними однієї або більше ізоформ тирозинкіназ сімейства JAK (янус-кінази), які беруть участь у передачі цитокінових сигналів. Утворення комплексу субодиниць рецептора з JAK-кіназами викликає їх фосфорилювання і асоціацію з ними цитоплазматичних транскрипційних факторів (STAT). Фосфорилювання одного або декількох цих факторів призводить до їх димеризації і транслокації в ядро, де вони виступають як сайт-специфічні ініціатори транскрипції генів. Набір різних STAT-факторів у клітинах-мішенях цитокінів та афінність цих факторів до комплексу рецептор-JAK дозволяють цитокіну активувати унікальний набір генів та активувати апоптоз.

Було виявлено, що цитокіни є індукторами апоптозу як у здорових, так і в пухлинних клітинах і клітинних лініях. Наприклад, IL-12 індукує апоптоз натуральних кілерів, IL-4 і IL-10 – моноцитів, IL-10 – Т-лімфоцитів. Не менш виражений ефект цитокінів спостерігається і в запобіганні апоптозу. При цьому один і той самий інтерлейкін може бути як індуктором апоптозу, так і його інгібітором. Відмінності у відповіді клітин спостерігаються для різних клітин-мішеней і залежать від ступеня їх диференціювання і розвитку.

Активну участь в апоптичних процесах бере Fas/APO-1 антиген (CD95) – глікопротеїн з сімейства рецептора фактору некрозу пухлин та його ліганд – Fas-L. FAS-ліганд, відомий як «фактор смерті»: він зв'язується з FAS-рецептором і індукує загибель клітин. Антиген Fas/APO-1 експресується на кортикальних тимоцитах, активованих Т- і В-лімфоцитах та інших клітинах. У разі зникнення антигену та костимулюючих сигналів імунокомпетентні клітини стають чутливими до індукції апоптозу шляхом зв'язування FAS з FAS-лігандом.

Біохімічні зміни під час апоптозу охоплюють специфічне розщеплення внутрішньоклітинними протеазами (зокрема, сериновими та цистеїновими протеазами) ДНК, рибосомальної РНК і білків, підвищення внутрішньоклітинного рівня іонів кальцію, втрату мітохондріального трансмембранного потенціалу і вивільнення з мітохондрій цитохрому С.

До інгібіторів апоптозу імунокомпетентних клітин належать фактори росту, антигенний стимул, що призводить до синтезу цитокінів Т-лімфоцитами, костимулюючі сигнали, передані через CD28 на Т-лімфоцитах та CD40 – В-лімфоцитах.

Таким чином, запрограмована загибель імунокомпетентних клітин залежить від співвідношення факторів, що індукують апоптоз та йому запобігають, а також від регуляторних внутрішньоклітинних механізмів.

Поряд з апоптозом, захисним механізмом вродженого імунітету, що обмежує розмноження внутрішньоклітинних патогенів, слугує *піроптоз* – вид програмованої некротичної загибелі клітин, при якому в результаті активації каспази 1 відбувається порушення цілісності плазматичної мембрани і швидке вивільнення назовні вмісту клітини. Характерною рисою піроптозу є залежне від каспази 1 активне виділення клітиною інтерлейкінів IL-1β та IL-18, що призводить до запалення.

Піроптоз запускається сигналами небезпеки, які розпізнаються у поза- та внутрішньоклітинному середовищі двома групами рецепторів розпізнавання патерну: Nod-подібними рецепторами, що знаходяться в цитоплазмі, та Toll-подібними рецепторами, розташованими на плазматичній мембрані. Ці сигнали небезпеки можуть виділятися патогенними організмами та при пошкодженнях тканин. При зв'язуванні з Nod-подібними рецепторами внутрішньоклітинних бактеріальних, вірусних або сигналів небезпеки, що належать самій клітині, починається складання мультибілкового комплексу — інфламасоми (від англ. «Inflammation» – запалення). Складання інфламасоми призводить до активації каспази 1, яка необхідна для утворення та виділення прозапальних цитокінів.

Таблиця 6.5. Відмінності між різними варіантами програмованої смерті імунокомпетентних клітин

Порівнюваний параметр	Апоптоз	Піроптоз	Некроптоз
Запалення	–	+	+
Лізис клітини	–	+	+
Ініціаторні каспази	Каспази 2, 8, 9, 10	Каспази 1, 4, 5, 11	–
Ефекторні каспази	Каспази 3, 6, 7	–	–
Пошкодження ДНК	+	–	–
Конденсація хроматину	+	+	–
Інтактність ядра	–	+	+
Утворення пор у мембрані	–	+	+

Піроптоз визначається рядом критеріїв. По-перше, піроптоз запрограмований запальними каспазами. Для піроптозу необхідна протеолітична активність каспаз, а не аутопротеолітичний процесинг (тобто розрізання каспазами одна одної, що призводить до їх активації). По-друге, активація запальних каспаз призводить до утворення пор у плазматичній мембрані, клітина при цьому стає проникною для речовин з малою молекулярною масою. Після порушення цілісності мембрани в клітину спрямовуються іони та вода, внаслідок чого клітина набухає і піддається лізису, вивільняючи назовні свій вміст. При апоптозі, навпаки, клітинна мембрана залишається інтактною, а клітина розпадається на апоптичні тільця. По-третє, при піроптозі у клітинах відбувається фрагментація ДНК. Як і при апоптозі відбувається конденсація хроматину, проте ядро залишається інтактним. При апоптозі ушкодження ДНК забезпечується роботою ДНКази, що активується каспазами. По-четверте, при непрограмованій некротичній літичній загибелі клітини пошкодження ДНК активує ферменти, які знижують рівень АТФ у клітині.

Ще одним видом програмованої смерті клітин є *некроптоз* – програмована некротична смерть клітин запального характеру, яка супроводжується активацією протеїнкінази-3. На молекулярному рівні при некроптозі відбувається суворо регульоване збирання внутрішньоклітинного комплексу, відомого як некросома, що запускається «рецепторами смерті»: рецептором фактору некрозу пухлин-1 та -2, рецепторами лігандів FasL (трансмембранний білок, що експресується на цитотоксичних Т-лімфоцитах і природних клітинах-кілерах) і TRAIL (цитокін сімейства факторів некрозу пухлини, що викликає апоптоз), поверхневими Toll-подібними рецепторами, а також механізмами, що розпізнають присутність у цитоплазмі вірусних РНК.

На відміну від апоптозу, що викликається активацією каспази 8, некроптоз може протікати лише при інактивації цього ферменту. При некроптозі також відбувається утворення активних форм кисню в мітохондріях, однак, на відміну від апоптозу, не відбувається фрагментація ДНК. Крім того, на відміну від

апоптозу, некроптоз супроводжується сильною імунною відповіддю: гинуча клітина вивільняє молекулярні фрагменти, асоційовані з пошкодженнями, які активують імунітет. Некроптоз запускається в тих випадках, коли апоптоз через ті чи інші причини неможливий.

Морфологічно некроптоз характеризується набуханням клітини, порушенням функціонування мітохондрій, збільшенням проникності плазматичної мембрани та вивільненням вмісту клітини у позаклітинний простір.

Функціональне значення некроптозу полягає у захисті організму від внутрішньоклітинних інфекцій.

Питання для самоконтролю

1. За допомогою яких речовин відбувається нервова і гуморальна регуляція імунної відповіді?
2. Охарактеризуйте регуляцію імунної відповіді вегетативною нервовою системою.
3. Що собою являє дифузна ендокринна система?
4. Які речовини належать до нейропептидів? Дайте характеристику регуляції імунної відповіді основними нейропептидами.
5. Які гормони задіяні в регуляції імунної відповіді? Стисло охарактеризуйте їх вплив на імунну систему.
6. Як регулюється імунна відповідь залежно від природи антигену, його дози, способу введення та презентації для Т-лімфоцитів?
7. Який механізм інгібіції лімфоцитів через інгібуючі рецептори?
8. Поясніть, яким чином імуноглобуліни регулюють гуморальну імунну відповідь? У чому суть ідіотипічної модуляції імунної відповіді?
9. Що собою являють цитокіни? Які їх функціональні особливості?
10. Яка тривалість періоду напіввиведення цитокінів з кровотоку після виділення їх клітинами-продуцентами?
11. Як класифікують цитокіни? Які клітини є їх основними продуцентами?
12. У чому відмінність цитокінів від гормонів?
13. Які ви знаєте механізми дії цитокінів? Охарактеризуйте їх.
14. Охарактеризуйте загальні властивості цитокінів, які регулюють відповідь імунної системи на антиген.
15. Назвіть основні цитокіни, секретовані макрофагами і Т-лімфоцитами-хелперами I і II типів.
16. Який інтерлейкін є центральним регуляторним цитокіном та виступає фактором росту для Т-лімфоцитів?
17. Назвіть основні інтерлейкіни, які пригнічують імунну відповідь?
18. Які типи інтерферонів ви знаєте?
19. Який тип інтерферону синтезується вірусінфікованими лімфоцитами, моноцитами і макрофагами?
20. Якими клітинами синтезуються β- та γ-інтерферони?
21. Охарактеризуйте функціональні особливості α-, β- та γ-інтерферонів.
22. Які функціональні особливості фактору некрозу пухлин?

23. Охарактеризуйте механізм впливу інтерферону і фактору некрозу пухлин на клітини-мішені.

24. Охарактеризуйте основні фактори росту та їх роль у мієло- та лімфоцитопоезі.

25. Який механізм регуляції імунної відповіді Т-лімфоцитами-хелперами?

26. Дайте характеристику ролі регуляторних Т-лімфоцитів у регуляції імунної відповіді.

27. Чому апоптоз імунокомпетентних клітин є механізмом регуляції імунної відповіді?

28. Охарактеризуйте механізми програмованої смерті імунокомпетентних клітин. В чому полягає їх відмінність?

РОЗДІЛ 7
ІМУННА ТОЛЕРАНТНІСТЬ

Механізми імунної толерантності, 220
Механізми центральної імунної толерантності, 221
Центральна Т-клітинна толерантність, 221
Центральна В-клітинна толерантність, 222
Механізми периферійної імунної толерантності, 223
Відсутність костимулюючих сигналів, 224
Імуносупресія регуляторними Т-лімфоцитами, 225
Теорії зриву толерантності, 227

Питання для самоконтролю, 230

Механізми імунної толерантності. Здатність організму протистояти зовнішнім впливам і зберігати при цьому сталість внутрішнього середовища пов'язана як з функціонуванням механізмів неспецифічного захисту, так і можливістю розвивати високоспеціалізовану форму реакції – імунну відповідь. Імунна система відіграє важливу роль у складному механізмі адаптації організму тварини до умов навколишнього середовища, забезпечуючи збереження антигенного гомеостазу, порушення якого може бути зумовлено проникненням в організм чужорідних антигенів або спонтанною мутацією власних клітин. Механізми, спрямовані на елімінацію чужорідних агентів, надзвичайно різноманітні.

Забезпечення антигенного гомеостазу в організмі за фізіологічних умов досягається завдяки здатності імунної системи відрізняти «своє» від «не свого», толерантності до «своїх», власних антигенів. Відсутність імунної реактивності відносно власних антигенів називають природною або *фізіологічною імунною толерантністю* (від лат. «tolerantis» – терплячий).

Формування природної толерантності імунної системи до власних антигенів відбувається в ембріональний період. У 1949 р. імунологи Бернет і Феннер висловили припущення, що толерантність до власних антигенів не є генетично детермінованою або природженою, а формується у період дозрівання імунної системи внаслідок контакту незрілих лімфоцитів із власними антигенами, які потім у постембріональний період сприймаються імунокомпетентними клітинами як «свої».

Існує два основних шляхи формування природної толерантності, які стосуються адаптивної ланки імунної системи. Перший шлях забезпечується програмою розвитку лімфоцитів, у ході реалізації якої аутореактивні клони лімфоцитів елімінуються. Механізми, що забезпечують реалізацію цієї програми, відповідальні за формування центральної толерантності, яка називається так тому, що формується у центральних органах імунної системи – тимусі та кістковому мозку, у яких Т- і В- лімфоцити проходять певні етапи свого розвитку.

Другий шлях формування природної толерантності здійснюється за допомогою механізмів, які реалізуються в периферійних лімфоїдних органах і запобігають або обмежують активацію аутореактивних лімфоцитів, які не були елімінованні механізмами центральної толерантності. Ці механізми забезпечують формування периферійної толерантності.

Патологічна імунна толерантність стосується неспроможності імунної системи реагувати на чужорідний антиген та виникає внаслідок порушення в самій системі імунного захисту *(імунна недостатність*).

У випадку появи в організмі антигенів з чужорідними властивостями – як антигенів власного організму (аутоантигенів), так і антигенів зовнішнього походження, розвивається імунна відповідь, яка завершується формуванням набутого імунітету.

Механізми центральної імунної толерантності. Центральна імунна толерантність є провідним механізмом природної толерантності. Прийнято розділяти центральну *Т-клітинну толерантність* і центральну *В-клітинну толерантність*.

Центральна Т-клітинна толерантність. Основним механізмом *центральної Т-клітинної толерантності* є процес негативної селекції. Розвиток тимоцитів (незрілих Т-лімфоцитів) проходить через низку стадій, у процесі яких незрілі клітини спочатку піддаються позитивній селекції у корі тимуса. В результаті цього процесу виживають лише ті тимоцити, антигенрозпізнавальні Т-клітинні рецептори (TCR (T-cell antigen receptor)) яких комплементарні білкам головного комплексу гістосумісності власного організму *(позитивна селекція)*. На наступному етапі диференціювання відбувається *негативна селекція*. При цьому клони Т-лімфоцитів, що пройшли позитивну селекцію, рестриктовані за білками головного комплексу гістосумісності та мають TCR з високим афінітетом до комплексів «власний пептид + білок головного комплексу гістосумісності» на поверхні дендритних клітин і клітин епітелію тимуса, гинуть в результаті апоптозу (негативна селекція) (рис. 7.1). У протилежному випадку, на Т-лімфоцитах, які володіють високоафінними рецепторами, індукується експресія білка FoxP3 – регулятора транскрипції, який провокує їх диференціювання у так звані регуляторні Т-лімфоцити (Treg-лімфоцити). Ці клітини мігрують у периферійні органи імуногенезу, де відіграють важливу роль у механізмах периферійної толерантності, проявляючи супресорну дію відносно аутореактивних клонів Т-лімфоцитів тієї самої специфічності.

У процесі негативної селекції формується центральна Т-клітинна толерантність не тільки до тих власних білків організму, які експресуються на поверхні тимусних дендритних і епітеліальних клітин, але і до багатьох органоспецифічних білків, які, хоча і містяться тільки в певних тканинах, однак також експресуються на антигенпрезентуючих клітинах тимуса.

Клональна делеція аутореактивних Т-лімфоцитів здійснюється також за допомогою іншого механізму – рецепторного редагування. У його основі лежить реаранжування (перебудова) фрагментів, які утворюють функціональні гени, що кодують варіабельні домени TCR, високоафінні до власних пептидів організму.

Вона відбувається у незрілих Т-лімфоцитах мезенхіми тимуса під час розпізнавання цих пептидів на поверхні антигенпрезентуючих клітин. Якщо утворений в результаті генетичного реаранжування (рецепторного редагування) TCR втрачає специфічність відносно власних пептидів, то такий клон Т-лімфоцитів виживає. Якщо афінність Т-клітинного рецептора внаслідок рецепторного редагування істотно не змінюється, клітина вступає у апоптоз і гине. Рецепторне редагування нечасто відбувається у тимусі; переважаючим механізмом центральної Т-клітинної толерантності все ж залишається негативна селекція.

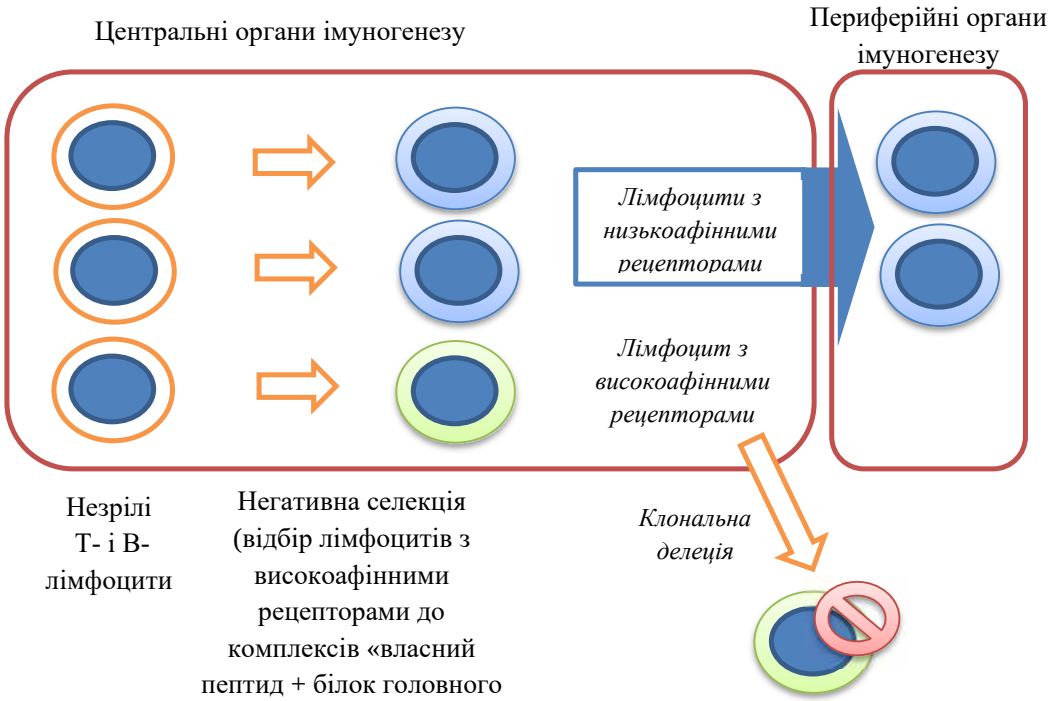


Рис. 7.1. Процес клональної делеції лімфоцитів у центральних органах імуногенезу

Центральна В-клітинна толерантність. Центральна В-клітинна толерантність також формується за рахунок клональної делеції аутореактивних клонів незрілих В-лімфоцитів. Проте, на відміну від Т-клітинної толерантності, цей процес відбувається у кістковому мозку тварин. Головним механізмом у такому випадку є рецепторне редагування, а роль негативної селекції, на відміну від центральної Т-клітинної толерантності – другорядна.

Рецепторне редагування аутореактивних В-лімфоцитів багатоступеневе та відбувається за наступною схемою. Антигенрозпізнавальні рецептори незрілих В-клітин – (BCR (*B-cell antigen receptor*)) досить високоафінні до власних антигенів організму. Контактуючи з цими антигенами, якщо вони є у кістковому

мозку, В-клітини отримують від згаданих вище BCR сильний сигнал і припиняють диференціювання, залишаючись у кістковому мозку.

За впливу цілої низки стимулів у клітині розпочинається *реаранжування генів,* які кодують синтез варіабельних доменів молекули імуноглобуліну, переважно, у ділянці легкого ланцюга. Це призводить до зміни специфічності антигензв'язуючих центрів імуноглобуліну, що, у свою чергу, знижує афінність BCR до цього антигену нижче критичного порогового рівня. За цих умов виникає неможливість розвитку аутоімунного процесу на власні антигени організму. Проте, якщо протягом 1–2 діб цього не відбудеться, В-лімфоцит входить у апоптоз і гине. Таким чином, процес рецепторного редагування за своїм механізмом є швидше молекулярною селекцією, ніж клітинною, оскільки у такому випадку відбувається зміна специфічності функціонального BCR, уже наявного у В-лімфоцита.

Частково формування центральної В-клітинної толерантності триває і в селезінці, але у цьому випадку відсутнє рецепторне редагування, а В-клітинна толерантність незрілих В-лімфоцитів формується за допомогою механізму негативної селекції.

Для формування центральної В-клітинної толерантності необхідно, щоб власні антигени були доступні для взаємодії з аутореактивними В-лімфоцитами у кістковому мозку або в селезінці. Виходячи з цього, власні антигени, які сильно рестриктовані у тканинах, не можуть ефективно індукувати центральну В-клітинну толерантність, будучи при цьому об'єктом аутоімунної агресії з боку В-лімфоцитів. Для запобігання продукції антитіл, спрямованих проти таких антигенів, важливими є механізми периферійної В-клітинної толерантності.

Механізми периферійної імунної толерантності. Не дивлячись на провідну роль центральних органів імуногенезу в індукції природної імунної толерантності, центральна толерантність не є ідеальним механізмом і не забезпечує повної елімінації всіх аутореактивних лімфоцитів. Причин цьому є кілька.

По-перше, не всі власні антигени експресуються у центральних органах імунної системи. По-друге, існує пороговий рівень афінності до власних антигенів, за перевищення якого запускаються процеси клональної делеції, що дозволяє деяким клонам з нижчою афінністю до аутоантигенів уникати апоптозу і вижити. Процес, званий периферійною толерантністю, інактивує аутореактивні лімфоцити на периферії, що призводить до їх загибелі або нездатності відповідати на власні антигени.

Окрім толерантності до аутоантигенів існує також толерантність і до неаутологічних антигенів, яким є віруси, бактерії тощо. Механізми реалізації толерантності до неаутологічних антигенів тотожні з такими у разі толерантності до аутоантигенів. Проте у цьому випадку доцільніше говорити про імунну недостатність або шляхи уникнення антигенами імунної відповіді з боку організму.

Периферійну толерантність також поділяють на Т- і В-клітинну. Деякі механізми периферійної толерантності є загальними для Т- і В- лімфоцитів, проте деякі з них притаманні тільки одному з цих типів клітин. Механізми периферійної толерантності можна поділити на дві категорії:

- I категорія – механізми, зумовлені *відсутністю костимулюючих сигналів*, що призводить до анергії аутореактивних клонів Т- і В-лімфоцитів – нездатності відповідати на антигенні стимули;
- II категорія – механізми, які полягають у пригніченні аутоімунної відповіді, здійснюваної регуляторними Т-лімфоцитами (імуносупресія).

Відсутність костимулюючих сигналів. В основі периферійної імунної толерантності при нестачі костимулюючих сигналів лежить принцип, коли однієї антигенної стимуляції через TCR або BCR зрілих Т- і В- лімфоцитів недостатньо для індукції адаптивної імунної відповіді. Лімфоцити мають отримати додаткові костимулюючі сигнали з боку антигенпрезентуючих клітин, які належать до системи вродженого імунітету. Для аутореактивних лімфоцитів така активація за відсутності костимуляції зазвичай є абортивною. При цьому лімфоцити або гинуть внаслідок апоптозу, або переходять у стан анергії.

Клональна анергія В-лімфоцитів. Даний тип толерантності виникає тоді, коли В-лімфоцити розпізнають розчинний антиген за допомогою BCR у фолікулах периферійних лімфоїдних органів і, активовані цим розпізнаванням, мігрують до кордону фолікула і Т-клітинної зони, куди також можуть мігрувати Т-хелпери після їх активації антигенпрезентуючими дендритними клітинами. Т-хелпери за допомогою цитокінів та костимулюючих молекул (взаємодія CD40/CD40L) забезпечують В-лімфоцитам необхідний костимулюючий сигнал. За відсутності цього сигналу активовані В-лімфоцити входять у стан анергії, з якого їх активація стає практично неможливою. Анергічні В-лімфоцити досить швидко вступають у апоптоз і гинуть, тим самим попереджуючи синтез антитіл проти власних антигенів.

Клональна анергія Т-лімфоцитів. Клональна анергія Т-лімфоцитів також виникає, коли активований через TCR Т-лімфоцит не отримує необхідного костимулюючого сигналу, який забезпечується взаємодією білка CD28 на поверхні аутореактивного Т-лімфоцита з костимулюючою молекулою B7 (CD80) на антигенпрезентуючій клітині.

Для аутореактивних Т-лімфоцитів, які знаходяться на периферії, власні антигени організму практично завжди доступні завдяки рециркуляції цих імунокомпетентних клітин. Контакт з ними може викликати активацію Т-лімфоцитів. Однак, якщо в місці локалізації цих антигенів немає інфекції або деструкції тканин, Т-лімфоцити, які розпізнали антиген, не отримують достатньо костимулюючих сигналів від антигенпрезентуючих клітин, оскільки останні знаходяться в умовах відсутності інфекції або запалення, які є потужними індукторами експресії молекул B7. Такі антигенпрезентуючі клітини представляють на своїй поверхні аутоантиген в комплексі з білками головного комплексу гістосумісності, але з низьким рівнем експресії B7 і без секреції

цитокінів, що підтримують розвиток активованих Т-лімфоцитів. Як наслідок, індукується абортивна активація аутореактивних Т-лімфоцитів, у процесі якої короткочасна проліферація клону змінюється зниженням його чисельності за рахунок апоптозу. Невелика частина аутореактивних Т-клітин переходить у стан анергії і стає рефрактерною до подальшої активації. Така доля більшості аутореактивних Т-лімфоцитів.

Разом з тим, існує ймовірність, що деякі з Т-лімфоцитів можуть потрапити у лімфовузол, який збирає лімфу із ділянки, де вже є інфекція або запалення. У цьому лімфовузлі знаходяться антигенпрезентуючі клітини (дендритні клітини), що дозріли в умовах контакту з патогенами (і тому вони експресують більшу кількість костимулюючих молекул В7) та потрапили у лімфовузол. На поверхні цих дендритних клітин містяться комплекси пептидів з білками головного комплексу гістосумісності, до складу яких входять антигенні пептиди як з інфекційного агента, так і з власних молекул клітинних фрагментів, що також знаходяться в осередку інфекції. Наївні рециркулюючі аутореактивні Т-лімфоцити, які розпізнають ці власні пептиди, представлені дендритними клітинами в асоціації з індукованими інфекцією костимулюючими молекулами В7, активуються, проліферують, диференціюються в ефекторні клітини і розпочинають атаку проти власних нормальних антигенів організму.

Імуносупресія регуляторними Т-лімфоцитами. Супресувати аутоімунну відповідь, індуковану інфекцією чи запальним процесом, можуть повноцінно функціонуючі регуляторні Т-лімфоцити (Treg-лімфоцити).

Більш детальне вивчення механізмів костимуляції призвело до відкриття на Т-лімфоцитах супресорних рецепторів, які також беруть участь у механізмах периферійної Т-клітинної толерантності. Подібно CD28, супресорні рецептори зв'язуються з молекулами В7, але замість активаційного сигналу передають Т-лімфоцитам інгібуючий сигнал, який пригнічує їхню активацію. Експресія супресорних рецепторів індукується пізніше, ніж експресія CD28, що забезпечує гальмування і завершення імунної відповіді.

З огляду на наявність на Т-лімфоцитах супресорних рецепторів ключовим механізмом периферійної толерантності є супресорна толерантність, здійснювана регуляторними Т-лімфоцитами. Ці клітини володіють супресорною активністю стосовно ефекторних Т-лімфоцитів (цитотоксичних лімфоцитів) тієї самої специфічності, а також відносно дендритних клітин, які здійснюють презентацію антигенів і активацію Т-клітин, які розпізнають цей антиген.

Однією з важливих функцій Treg-лімфоцитів є участь у формуванні периферійної толерантності шляхом супресії аутореактивних клонів Т-лімфоцитів. Важливими маркерами і ефекторними молекулами Treg-лімфоцитів є білок CD25, що являє собою α-ланцюг рецептора для IL-2, а також фактор транскрипції FoxP3, який регулює транскрипцію генів, відповідальних за диференціювання Т-лімфоцитів і синтез ними цитокінів. Існує, як мінімум, два механізми супресії, здійснюваної Treg-лімфоцитами:

- *прямий*, який відбувається за безпосереднього контакту між цими клітинами і ефекторними Т-лімфоцитами тієї самої специфічності;
- *дистанційний*, який здійснюється на відстані за допомогою цитокінів (IL-10, TGF-β, IL-35 тощо).

За прямого механізму супресії Treg-лімфоцити, взаємодіючи з ефекторними Т-лімфоцитами, виділяють *гранзим В*, що викликає апоптоз цих клітин.

Разом з тим, активовані аутореактивні Т-лімфоцити стають резистентними до дії Treg-лімфоцитів після отримання сигналу від антигенпрезентуючої клітини, яка була активована через Toll-подібні рецептори (TLR) і розпочала продукцію прозапальних цитокінів, переважно – IL-6. Отже, після розпізнавання інфекційних антигенів дендритними клітинами супресорна функція Treg-лімфоцитів блокується. З одного боку, така активація дендритних клітин сприяє індукції специфічної адаптивної імунної відповіді, але, з іншого, вона індукує зрив толерантності до антигенів тканин, що знаходяться в осередку інфекції, оскільки послаблюється діяльність Treg-лімфоцитів, що пригнічують активацію аутореактивних Т-лімфоцитів тієї ж специфічності.

Крім природної імунної толерантності до власних антигенів розрізняють *набуту* або *індуковану* (штучну) імунну толерантність до антигенів чужорідного походження. Її ще називають патологічною імунною толерантністю.

Антигени, що викликають імунну толерантність, називають *толерогенами*. Під час контакту з толерогенами імунна система організму втрачає здатність реалізовувати проти них імунні реакції. З огляду на це імунна толерантність є завжди специфічною, тобто відсутність відповіді на певний антиген (толероген) не позбавляє організм здатності нормально відповідати на інші антигени.

Імунну толерантність слід відрізняти від генетично детермінованої неспроможності відповідати на певні антигени внаслідок відсутності у цих антигенів імуногенних властивостей (гаптени), відсутності необхідних алелів головного комплексу гістосумісності чи репертуару рецепторів (клітини трофобласту).

На формування штучної толерантності до більшості антигенів впливають фактори, які неспецифічно пригнічують імунітет: сублетальні дози опромінення іонізуючою радіацією, хіміопрепарати, що мають імунодепресивну дію тощо. Неспецифічне інгібування імунної системи реалізується через гальмування процесів проліферації і диференціювання активованих зрілих лімфоїдних клітин, зумовлюючи їх загибель на етапі проліферації. При цьому новоутворені зі стовбурових кістковомозкових клітин-попередниць незрілі лімфоїдні клітини за наявності чужорідних антигенів стають толерантними до них.

Штучну толерантність можна викликати й специфічними факторами, зокрема, введенням великих доз антигену. Так, у 1949 році Л. Фелтон описав феномен, якому він дав назву «*імунний параліч*». Суть експериментів Л. Фелтона зводилися до наступного. Мишам вводили полісахариди, виділені з пневмококів, в дозі 0,5 мг. Після цього у тварин розвивався імунітет до пневмококів, оскільки

введення їм вірулентної дози цих мікробів не викликало розвитку інфекційного процесу. Іншим мишам той самий полісахарид вводили в дозі 500 мг. У цих тварин до пневмококів розвивався стан повної ареактивності. За введення їм вірулентної дози пневмококів миші гинули з явищами, які характерні для повної відсутності імунологічного захисту проти цього інфекційного агента. Подібні спостереження були отримані і в трансплантології: що більший за величиною трансплантований шкірний клапоть, то він повільніше відторгається. Іншими словами, введенням великих доз відповідного антигену (або ж частим його введенням) можна викликати стан імунологічної толерантності у дорослого організму. Стан імунного паралічу триває близько 2–3 місяців, але може бути пролонгованим додатковими ін'єкціями антигену. Механізм цього явища достеменно невідомий. Припускають, що така толерантність може бути пов'язана з тим, що продуковані антитіла можуть нейтралізуватися антигеном, який повільно вивільняється з його депо. Проте, найбільш ймовірно, що причиною імунного паралічу є шкідлива дія великої кількості антигену на органи, в яких відбувається синтез антитіл.

Теорії зриву толерантності. Зрив толерантності до власних антигенів призводить до розвитку *аутоімунних процесів*. Нині існує декілька теорій, що пояснюють причини зриву толерантності.

1. *Теорія «заборонених» клонів*. За індукції толерантності на певних етапах розвитку (дозрівання) імунної системи відбувається елімінація (негативна селекція) тих Т- і В- лімфоцитів, які мають аутореактивність – здатність реагувати на власні антигени. Відповідно до теорії «заборонених» клонів, з тих чи інших причин у тимусі та кістковому мозку не відбувається повної елімінації аутореактивних Т- і В- лімфоцитів, що в майбутньому, за збігу певних обставин, може призвести до зриву толерантності.

2. *Теорія секвестрованих (забар'єрних) антигенів*. Відомо, що певні тканини захищені гістогематичними бар'єрами (сім'яники, тканини ока, мозку, щитоподібної залози тощо). У зв'язку з цим, за дозрівання імунної системи антигени таких тканин не контактують з лімфоцитами та елімінації відповідних клонів клітин не відбувається. У разі порушення гістогематичних бар'єрів і проникнення антигенів у кровотік власні імунокомпетентні клітини розпізнають їх як чужорідні і запускають весь механізм імунної відповіді.

3. *Теорія розладу імунної регуляції*. Реалізація цієї теорії може відбуватися двома шляхами:

- внаслідок зниження функції Treg-лімфоцитів (супресорів). Як відомо, Treg-лімфоцити пригнічують імунну відповідь і здатність В-лімфоцитів виробляти антитіла проти власних тканин, підтримуючи таким чином стан толерантності. За зниження кількості Treg-лімфоцитів або їх функції потенційно аутореактивні В-клітини починають реагувати на власні тканинні антигени, а утворені аутоантитіла призводять до розвитку аутоімунного захворювання;
- внаслідок порушення функції Т-лімфоцитів-хелперів. Зокрема, за її посилення можуть створюватися умови, сприятливі для ініціації

відповіді з боку аутореактивних В-лімфоцитів на власні антигени, навіть за нормальної функції Treg-лімфоцитів.

Існує гіпотеза, згідно з якою в основу аутоімунної патології покладено розлади імунної регуляції, зумовлені порушенням вироблення відповідних цитокінів Т-лімфоцитами-хелперами.

4. *Теорія порушення ідіотип-антиідіотипічних взаємодій.* Сучасні моделі імунної відповіді припускають, що імунна система володіє саморегулюванням і може реагувати на власні продукти з подальшою супресією або стимуляцією цієї реакції. Ідіотипічна детермінанта (ідіотип) тісно пов'язана з індивідуальною структурою активного центру молекули імуноглобуліну.

Спочатку вважалося, що вироблення аутоантитіл проти власних імуноглобулінів – результат порушення процесу розпізнавання «свого», і це було або причиною, або симптомом захворювання. Однак згодом багато дослідників виявили антиімуноглобуліни також у сироватці крові здорових особин, виходячи з чого припустили, що вироблення антиімуноглобулінів являє собою фізіологічний, а не патологічний процес. На цій основі було розроблено модель імунної системи, в якій контрольно-регулювальний вплив залежить від безлічі компонентів, що взаємодіють, а антиімуноглобуліни (антиідіотипічні антитіла), спрямовані проти активного центра молекули специфічних антитіл, відіграють провідну роль. Було зроблено припущення, що розпізнавання ідіотипічних детермінант і розвиток антиідіотипічної імунної відповіді являє собою центральний механізм контролю та регуляції біосинтезу антитіл. Ця теорія отримала назву «*мережевої теорії регуляції імунної відповіді*». Ідіотип-антиідіотипічні взаємодії обумовлюють можливість як стимуляції, так і супресії лімфоцитів під впливом антиідіотипічних антитіл.

З урахуванням цих даних стає зрозуміло, що антиідіотипічна відповідь, що розвивається водночас зі звичайною імунною відповіддю, стимулюючи або пригнічуючи останню залежно від тих чи інших обставин, забезпечує його саморегуляцію за типом зворотного зв'язку. З огляду на це, порушення ідіотип-антиідіотипічних взаємодій сприяє розвитку аутоімунних захворювань.

5. *Теорія поліклональної активації В-лімфоцитів*. Виявлено, що деякі речовини здатні індукувати активацію В-лімфоцитів без участі Т-лімфоцитів, що призводить до їхньої інтенсивної проліферації і вироблення антитіл. Як правило, останні належать до імуноглобулінів класу М. Якщо поліклональній активації піддаються аутореактивні В-лімфоцити, які продукують аутоантитіла, можливий розвиток аутоімунного захворювання. Як поліклональні активатори В-лімфоцитів можуть бути ліпополісахарид, очищений білок туберкуліну, протеїн А Staphylococcus aureus, мікоплазма, деякі віруси та їх компоненти, Fc-фрагмент імуноглобулінів, деякі цитокіни, що виробляються Т-лімфоцитами і макрофагами тощо.

6. *Теорія зриву імунної толерантності під впливом суперантигенів*. Бактеріальні суперантигени отримали свою назву у зв’язку зі здатністю активувати велику кількість лімфоцитів незалежно від антигенної специфічності цих клітин, тоді як за класичного варіанта антигенного розпізнавання,

наприклад, Т-лімфоцит активується під впливом взаємодії Т-клітинного антигенрозпізнавального рецептора і пептиду, який презентується антигенпрезентуючою клітиною в асоціації з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу.

Активація Т-лімфоцитів-хелперів під впливом суперантигенів відбувається по-іншому. У цьому випадку суперантиген не поглинається клітиною і не підлягає звичайному процесингу з утворенням пептидів, а оминає цей необхідний для специфічного розпізнавання етап і неспецифічно зв'язується з варіабельною частиною бета-ланцюга Т-клітинного антигенрозпізнавального рецептора поза його антигенспецифічною зоною, активуючи Т-лімфоцит. У разі такого механізму активації Т-лімфоцитів-хелперів можлива одночасна активація їх надмірно великої кількості.

Суперантигени виявлені у Staphylococcus aureus (ентеротоксини), Streptococcus pyogenes (еритрогенний токсин) та в інших мікроорганізмів.

Розглядаються три можливих механізми участі суперантигенів у розвитку аутоімунних порушень: активація аутореактивних Т-лімфоцитів, аутореактивних В-лімфоцитів, антигенпрезентуючих клітин.

7. *Теорія молекулярної мімікрії.* Термін «мімікрія» свого часу було запропоновано для пояснення подібності або ідентичності антигенних детермінант деяких мікроорганізмів з антигенними детермінантами організму-господаря.

Згідно з першим варіантом теорії, мікроорганізми експресують безліч антигенів, які подібні (або ідентичні) антигенам організму-господаря. Наприклад, стрептокок володіє спільними антигенними детермінантами з міозином і білком сарколеми, мікобактерії мають антигени, подібні за будовою до білків хрящової тканини. Отже, аномальна відповідь на інфекцію може бути важливим пусковим механізмом для багатьох аутоімунних захворювань.

Звідси випливає, що, розвиваючи протиінфекційну відповідь, імунна система має «вибирати» силу, з якою захищатиметься: відповідь має бути достатньою для елімінації збудника, але нешкідливою для організму. Цей баланс залежить від багатьох умов: ступеня вираженості та тривалості інфекції, ушкоджувальної дії патогена, ступеня імунної відповіді, кількості і значущості тих клітин господаря, які були зруйновані під час спроби елімінації внутрішньоклітинного збудника.

Згідно з іншим варіантом теорії молекулярної мімікрії, власні антигени господаря можуть модифікуватися під впливом різних факторів: інфекційних агентів (особливо таких, які тривало персистують в організмі), вільних радикалів, монооксиду азоту, ксенобіотиків, лікарських засобів, факторів навколишнього середовища (іонізуюче та ультрафіолетове випромінювання, низькі та високі температури тощо). Як результат таких впливів, аутоантигени змінюються і розпізнаються імунною системою як чужорідні. Утворені аутоантитіла і цитотоксичні лімфоцити зв'язуються не тільки з модифікованими аутоантигенами, але і з істинними аутоантигенами за рахунок перехресної реактивності.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення природній імунній толерантності.
2. Які існують шляхи формування природної толерантності?
3. Охарактеризуйте механізми центральної імунної толерантності.
4. Що собою являє позитивна селекція Т-лімфоцитів? Де вона відбувається?
5. Що розуміють під негативною селекцією Т-лімфоцитів?
6. Який процес покладено в основу рецепторного редагування?
7. За рахунок чого формується імунна толерантність В-лімфоцитів?
8. Охарактеризуйте механізми периферійної імунної толерантності. У чому їх суть?
9. Яким чином можна індукувати штучну імунну толерантність?
10. Дайте визначення толерогенам.
11. До чого призводить зрив толерантності до власних антигенів?
12. Який процес покладено в основу теорії «заборонених» клонів за зриву толерантності?
13. Який процес покладено в основу теорії секвестрованих (забар'єрних) антигенів за зриву толерантності?
14. Які процеси покладено в основу теорії розладу імунної регуляції за зриву толерантності? Охарактеризуйте шляхи реалізації цієї теорії.
15. Які процеси покладено в основу теорії порушення ідіотип-антиідіотипічних взаємодій за зриву толерантності?
16. Що собою являють антиідіотипічні антитіла?
17. Який процес покладено в основу теорії поліклональної активації В-лімфоцитів за зриву толерантності?
18. Охарактеризуйте теорію зриву імунної толерантності під впливом суперантигенів.
19. Які існують можливі механізми участі суперантигенів у розвитку аутоімунних порушень?
20. У чому суть теорії молекулярної мімікрії за зриву толерантності? Які є її варіанти?

РОЗДІЛ 8
ІМУННА СИСТЕМА ТА МІКРОБІОМ

Мікробіом шлунково-кишкового тракту та його вплив на імунітет, 232
Вплив мікробіому шлунково-кишкового тракту на гомеостаз печінки, 236
Вплив мікробіому шлунково-кишкового тракту на гомеостаз центральної нервової системи, 237
Мікробіом шкіри та його вплив на імунітет, 237
Мікробіом респіраторного тракту та його вплив на імунітет, 238
Загальні механізми колонізаційної резистентності, 239

Питання для самоконтролю, 240

Організм ссавців, як і інших видів тварин і птахів, у силу спільного існування з мікроорганізмами, які населяють навколишнє середовище, виробив механізми захисту проти них та адаптував власні органні системи до співіснування. Унаслідок цього склалося кілька видів взаємовідношень мікро- і макроорганізмів, основними з яких є *антагонізм* і *синергізм*.

Водночас, як антагоністичне взаємовідношення, викликане потраплянням у організм тварини патогенних мікроорганізмів, здебільшого стає причиною захворювання тварини та розвитку інфекційного процесу, синергічне взаємовідношення, викликане існуванням у шлунково-кишковому, респіраторному трактах та на інших слизових оболонках, а також на шкірі тварин умовно-патогенних мікроорганізмів, стає причиною захворювання лише у випадку зниження загальної резистентності тварини або у разі розмноження великої кількості цих умовно-патогенних мікроорганізмів.

Організм тварин, включаючи шкіру, кишківник та інші слизові оболонки, колонізовано величезною кількістю мікроорганізмів, які разом називаються мікробіомом (мікробіотою).

Імунна система ссавців охоплює складну мережу вроджених і адаптивних компонентів у всіх тканинах і відіграє життєво важливу роль у захисті господаря від різних потенційно шкідливих зовнішніх агентів і ендогенних порушень гомеостазу. З екологічної точки зору, ссавці та їхні мікроорганізми-коменсали спільно еволюціонували до мутуалізму з єдиною метою – підтримання гомеостазу в організмі господаря. Такі тісні стосунки вимагають належного функціонування імунітету господаря, щоб запобігти коменсалам від надмірної експлуатації його ресурсів, зберігаючи при цьому імунну толерантність до нешкідливих подразників, яким останні є. Однак зміна складу та функціонування мікробіома через вплив навколишнього середовища (наприклад, при використанні антибіотиків, зміні дієти, застосуванні тваринам різноманітних гігієнічних засобів тощо) або зміни імунної системи призводять до порушення взаємовідношення господар-мікробіом, що може призвести до системного поширення коменсальних мікроорганізмів, розвитку сприйнятливості до патогенної інвазії і виникнення аномальної імунної відповіді. На додаток до

регуляції інфекції та коменсального поширення, порушення мікробіомно-імунних взаємодій в організмі тварини сприяє розвитку різноманітних «неінфекційних» захворювань шкіри, слизових оболонок шлунково-кишкового, респіраторного та інших трактів, а також метаболічних порушень, оскільки мікробіом приймає участь у формуванні метаболічного потенціалу організму тварини-господаря.

Колонізація поверхонь слизових оболонок тварин на ранньому етапі їх життя відіграє ключову роль у дозріванні імунної системи. Найбільш критичні події у формуванні імунітету господаря відбуваються протягом перших днів, тижнів та місяців життя тварини, коли склад мікробіому демонструє найвищий внутрішній рівень. Найбільш інтенсивно колонізація мікробіомом відбувається після народження тварини, головним чином за рахунок материнського мікробіому. Незрілість імунної системи новонароджених тварин підкреслюється їх підвищеною сприйнятливістю до різних інфекційних збудників, що робить інфекційні захворювання основною причиною їх смертності.

Мікробіом шлунково-кишкового тракту та його вплив на імунітет. Особливістю імунної системи шлунково-кишкового тракту є її здатність встановлювати імунну толерантність до величезної кількості нешкідливих мікроорганізмів, яка постійно змінюється, одночасно зберігаючи імунні відповіді проти патогенної інфекції або коменсального вторгнення в стерильне середовище організму. У здоровому стані імунна відповідь ораганізму на кишкову мікробіоту суворо обмежена поверхнею слизової оболонки, яка відокремлює епітелій кишечника від резидентних мікробів. Слизовий бар'єр організований навколо гіперглікозильованого муцину MUC2 мна поверхні кишкового епітелію. Однак MUC2 не тільки забезпечує захист за допомогою статичного екранування, але також обмежує імуногенність кишкових антигенів шляхом схиляння ентеральних дендритних клітин до протизапального стану. Тісні міжклітинні з'єднання є критичною структурою для обмеження трансепітеліальної проникності. Мікробні сигнали, наприклад, через метаболіт індол, сприяють зміцненню епітеліального бар'єру шляхом активації щільних з'єднань і пов'язаних з ними цитоскелетних білків. Кишкові антигенпрезентуючі клітини відіграють вирішальну роль у компартменталізації ентеральної мікробіоти за допомогою механізмів, що включають відбір зразків кишкових бактерій для презентації антигену. Таким чином, мікробіота та вроджений імунітет залучені у широкий двонаправлений зв'язок.

Система вродженого імунітету шлунково-кишкового тракту представлена антимікробними пептидами (АМП). Більшість кишкових АМП виробляється клітинами Панета, які представляють собою спеціалізовані секреторні клітини слизової оболонки тонкої кишки. Кишкові АМП виявляють різноманітні взаємодії з мікробіотою та є важливим компонентом у формуванні її конфігурації. Також критичною для підтримки кишкового гомеостазу є антимікробна секреція з ацинусів підшлункової залози.

В регуляції чисельності коменсальних мікробів також приймають участь Toll- і NOD-подібні рецептори. Експресія їхніх лігандів на бактеріях сприяє

генерації адаптивних лімфоїдних тканин і підтримці кишкового гомеостазу, запобіганню росту коменсалів. Стимуляція NOD-подібних рецепторів коменсальними бактеріями сприяє виживанню стовбурових клітин кишкового епітелію та регенерації епітелію.

Деякі полісахариди та інші речовини, продуковані мікробіотою, індукують активацію протизапальних генів в кишкових макрофагах.

На додаток до впливу взаємодії організму господаря та мікробіому на вроджену імунну функцію, також існують механізми, що регулюють мутуалізм між мікробіомом та адаптивною імунною системою. Для прикладу, секреторні IgA, синтезовані В-лімфоцитами, відіграють важливу роль у формуванні кишкових мікробних спільнот та запобіганню їх проникнення через стінку кишечника. Зв'язок між кишковими IgA та мікробіомом є взаємним, оскільки диверсифікований та відібраний репертуар IgA сприяє підтримці диверсифікованого та збалансованого мікробіому, який в свою чергу сприяє розширенню регуляторних Т-клітин (Treg-клітин), що підтримують гомеостатичні реакції IgA. Кишкові секреторні IgA в просвіті кишечнимка зв'язують бактерії, таким чином запобігаючи порушенняю кишкового гомеостазу та розвитку запалення. За відсутності IgA кишковий епітелій посилює регуляцію властивих йому механізмів імунного захисту завдяки інтерферон-індукованим шляхам відповіді, що призводить до зміни складу мікробіому.

Інший приклад мікробіомної регуляції адаптивного імунітету включає CD8+Т-клітини, чиї ефекторні функції є першорядними в усуненні внутрішньоклітинних патогенів і ракових клітин. Хоча ці клітини вимагають праймування професійними антигенпрезентуючими клітинами і ампліфікуються за допомогою CD4+Т-клітинної сигналізації, антиген-активовані кишкові CD8+Т-клітини не демонструють переходу в клітини пам'яті. Встановлено, що мікробіом бере участь у диференціації регуляторних прозапальних Th17-лімфоцитів та регуляції функції натуральних кілерів у кишечнику.

Під впливом певних факторів навколишнього середовища та генетичної сприйнятливості організму тварини аномальна взаємодія між мікробіомом шлунково-кишкового тракту та імунною системою господаря може сприяти розвитку різних імуноопосередкованих розладів (рис. 8.1).

Наприклад, використання антибіотиків або зміна дієти тварин за наявності генетичної сприйнятливості (наприклад, мутація гену NOD2) можуть призвести до змін конфігурації мікробіома кишечника, включаючи зниження насиченості та порушення таксономічного складу коменсальних мікроорганізмів та складу продукованих ними метаболітів. Ці зміни мікробіому тісно пов'язані з аномальними імунними реакціями слизової оболонки, включаючи реакції типу Th17, Th1 і Th2, знижену регуляцію Т-регуляторних клітин і дисрегуляцію гуморального імунітету. Зрештою, це може призвести до хронічного, клінічно явного запалення кишечника та пошкодження його тканин, раку кишківника, системних аутоімунних та кардіометаболічних захворювань тощо.



Рис. 8.1. Наслідки порушення регуляції взаємодії мікробіома кишечника та імунітету

Імунна система кишечника повинна бути відносно нечутливою до мікробіоти, але здатною реагувати на потенційних патогенів. Ключ до успішної акомодації з кишковою мікробіотою залежить від здатності організму контролювати запалення в стінці кишечника. Це досягається шляхом підтримки балансу між прозапальними клітинами Th17 і протизапальними клітинами Treg.

Фенотип хелперних Т-клітин кишечника є «пластичним», тому клітини-попередниці можуть диференціюватися в клітини Treg або Th17, тоді як клітини Th17 можуть вподальшому диференціюватися в клітини Th1. Ця диференціація регулюється сигналами мікробіоти (рис. 8.2). По суті, мікробіота програмує Т-клітинну систему для оптимізації її функціонування. Крім того, диференціація хелперних Т-клітин визначається цитокінами. Наприклад, розвитку клітин Treg і Th17 сприяє TGF-β. Клітини Treg потребують TGF-β плюс ретиноєву кислоту, IL-2 та IL-10, тоді як клітини Th17 потребують TGF-β плюс IL-6 та IL-23.

Мікробіом кишечника та метаболіти, пов'язані з мікробіомом, переміщуються з просвіту кишечника в різні органи (наприклад, печінку, мозок або легені) через систему кровообігу, а згодом індукують тканинно-специфічні місцеві імунні відповіді. Наприклад, у печінці бактеріальний ліпополісахарид розпізнається Toll-подібними рецепторами різними типами клітин, що призводить до активації синтезу ними прозапальних хемокінів і молекул адгезії. Мікробні антигени впливають на кількість, функцію та дозрівання клітин Купфера, а пробіотики, що містять гліколіпідний антиген, можуть активувати

печінкові НК-клітини. Патобіонт Klebsiella pneumoniae, що мешкає в кишківнику, також може транслокувати та індукувати реакції Th17-лімфоцитів у печінці. Дезамінотирозин, отриманий з Clostridium orbiscindens, модулює передачу сигналів інтерферонів I типу. У центральній нервовій системі коротколанцюгові жирні кислоти, синтезовані мікробіомом, регулюють мікрогліальний гомеостаз і сприяють регуляторним Т-клітинам для протидії аутоімунним процесам. У легенях індуковані коротколанцюговими жирними кислотами (КЛЖК) праймовані мієлоїдні клітини формують легеневий імунологічний ландшафт.

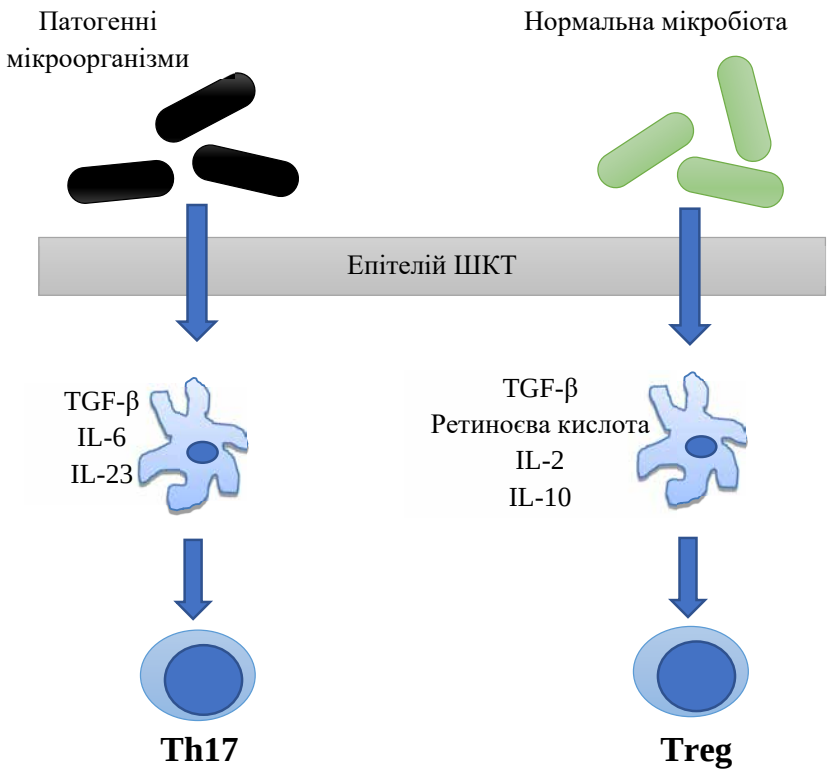


Рис. 8.2. Вплив патогенів та мікробіоти на баланс між прозапальними та протизапальними лімфоцитами

Роль коротколанцюгових жирних кислот в гомеостазі кишечника та реалізації імунної відповіді досить суттєва (рис. 8.3). КЛЖК, синтезовані мікробіомом, є головним енергетичним субстратом для колоноцитів та інших клітин кишечника (близько 5–10 % базальної енергії в організмі ссаців забезпечується саме ними). Вони впливають на секрецію важливих біологічно активних речовин, зокрема лептину й пептиду YY, стимулюють кровотік у кишечнику й впливають на водний та електролітний обмін у його слизовій оболонці, а також на проліферацію епітеліоцитів. Таким чином, КЛЖК проявляють безпосередній вплив на ентероцити й лейкоцити. Існує два механізми такої дії КЛЖК: гальмування гістон-деацетилази (HDACs) та

активація G-протеїн-парних рецепторів (GPCRs). КЛЖК за рахунок впливу на ці сполуки здатні впливати на хемотаксис і фагоцитоз, індукувати реактивні кисневі сполуки, змінювати функцію багатьох імунокомпетентних клітин. Коротколанцюгові жирні кислоти чинять протизапальну, протипухлинну й антимікробну дії, здатні впливати на цілісність кишкового епітелію.

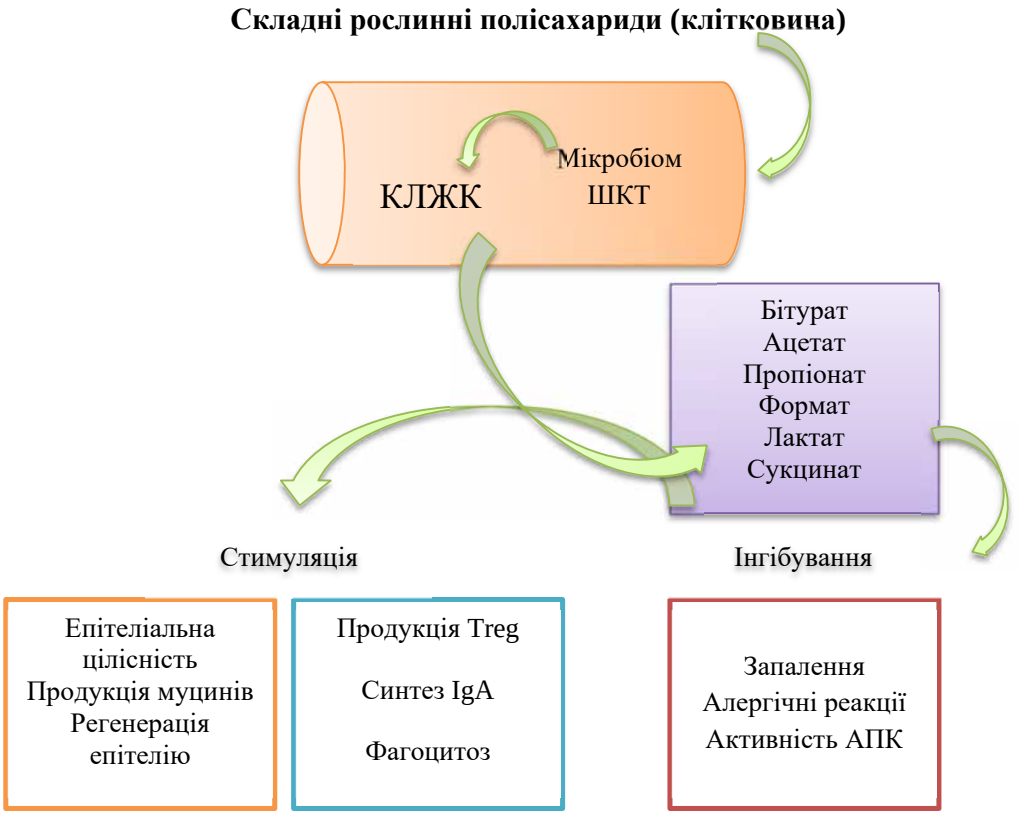


Рис. 8.3. Роль коротколанцюгових жирних кислот в імунній відповіді

Вплив мікробіому шлунково-кишкового тракту на гомеостаз печінки. Печінка має прямий анатомічний зв'язок із шлунково-кишковим трактом через портальну венозну циркуляцію та систему жовчних проток, таким чином постійно піддаючись впливу бактеріальних продуктів кишкового мікробіомного походження. У деяких випадках кишкові коменсали та їх продукти переміщуються з просвіту кишечника в печінку та впливають на резидентні імунокомпетентні клітини. Наприклад, мікробно-асоційовані молекулярні структури кишкових бактерій можуть безпосередньо впливати на кількість, функцію та дозрівання клітин Купфера, критичного компонента вродженої імунної системи печінки. Кишкові патогени можуть посилювати імунологічне ураження печінки шляхом активації дендритних клітин та натуральних кілерів. Печінкові зірчасті клітини (клітини Ito), основна лінія клітин, що індукує фіброз, можуть також безпосередньо стимулюватися бактеріальним ліпополісахаридом,

головним чином через індукцію сигналізації Toll-подібних рецепторів. Це призводить до підвищення регуляції багатьох хемокінів і молекул адгезії.

Запалення печінки, на яке впливає кишкова мікробіота, також було описано при первинному склерозуючому холангіті – хронічному запальному та холестатичному захворюванні печінки. Кишковий патобіонт Klebsiella pneumonia здатний пошкоджувати кишковий епітеліальний бар'єр, таким чином індукуючи бактеріальну транслокацію, що сприяє активізації прозапальних Th17-лімфоцитів у печінці.

Молекули, синтезовані мікробіомом, здатні проявляти канцерогенну дію через регуляцію імунної відповіді при злоякісних новоутвореннях печінки, включаючи жовчні кислоти, що опосередковують регуляцію печінкових НК-клітин, дезоксихолеву кислоту, що модулює запальний секретом, ліпотейхоєву кислоту, що регулює експресію простагландину Е2.

Вплив мікробіому шлунково-кишкового тракту на гомеостаз центральної нервової системи. Розвиток головного та спинного мозку, а також збалансованого нейроімунітету залежить від інтеграції численних ендогенних факторів та факторів навколишнього середовища. Серед них молекулярні сигнали, що походять від кишкового мікробіому, можуть відігравати визначну роль у модулюванні функції клітин головного мозку. Мікрогліоцити є одними з основних вроджених імунних клітин центральної нервової системи та відіграють важливу роль у її імунному захисті та підтриманні гомеостазу. Мікробіом шлунково-кишкового тракту сприяє гомеостазу мікроглії, потенційно опосередкованому передачею сигналів через коротколанцюгові жирні кислоти.

Суттєвий вплив на розвиток мікроглії на пренатальних стадіях розвитку плоду чинить материнський мікробіом, а порушення функціонування мікроглії, пов'язані з відсутністю впливу на плід материнської мікробіоти, проявляються статево-диморфічними порушеннями. І мікробний дисбіоз шлунково-кишкового тракту, і дисфункція мікроглії були описані при кількох неврологічних захворюваннях, включаючи поведінкові, запальні та нейродегенеративні розлади. Крім того, що коротколанцюгові жирні кислоти, отримані з ШКТ, стимулюють регуляторні Т-лімфоцити для протидії розвитку аутоімунних реакцій в ЦНС, кишкова мікробіота модулює менінгеальні Th17-лімфоцити, які впливають на патогенез ішемічного ураження головного мозку. В експерименті виснаження кишкових коменсальних бактерій шляхом лікування тварин антибіотиками гальмує прогресування експериментального аутоімунного енцефаломієліту у мишей, який опосередковується індукцією регуляторних Т-клітин, що продукують IL-10.

Мікробіом шкіри та його вплив на імунітет. Подібно до кишечника, шкіра являє собою динамічну та складну екосистему, що містить і взаємодіє з безліччю локальних коменсальних мікроорганізмів. Мікробіом шкіри індукує захисний і регуляторний імунітети, який сприяє мутуалізму господар-мікроб. Резидентні коменсали шкіри не тільки ефективно контролюють рівновагу Т-ефекторних і регуляторних Т-клітин, але й регулюють місцеву активність

компонентів системи комплементу, а також експресію різних шкірних антимікробних протеїнів.

Разом з тим, регуляція вродженого та адаптивного імунітету мікробіомом шкіри залежить від штаму мікроорганізму. Один із найпоширеніших шкірних коменсалів, Staphylococcus epidermidis, може специфічно індукувати хоумінг CD8+T-лімфоцитів, праймованих дендритними клітинами, в епідерміс і сприяти шкірним антимікробним відповідям. Під час пошкодження шкіри розпізнавання Toll-подібними рецепторами ліпотейхоєвої кислоти, компонента клітинної стінки S. epidermidis, пригнічує запалення шкіри та сповільнює вивільнення запальних цитокінів, сприяючи таким чином загоєнню ран. Слід зазначити, що колонізація шкірних коменсалів у період новонародженості має вирішальне значення для встановлення імунної толерантності через масивне накопичення активних Т-регуляторних лімфоцитів у шкірі новонародженої тварини.

Епідермальні кератиноцити також беруть активну участь в імунному захисті шкіри. Мікробні метаболіти, такі як коротколанцюгові жирні кислоти, що виробляються коменсальною шкірною бактерією Propionibacterium acnes, можуть модулювати запальну активність кератиноцитів шляхом інгібування гістондеацетилаз кератиноцитів. Крім того, шкірні коменсали, такі як коагулазонегативні штами Staphylococcus, виробляють антимікробні речовини, які захищають від патобіонтів, таких як Staphylococcus aureus.

Дисбактеріоз шкіри пов’язаний з різними запальними захворюваннями, зокрема атопічним дерматитом. Сприяти розвитку даного явища може посилення локальної імунної відповіді на певні шкірні мікроби та підвищене мікробне навантаження в умовах порушення шкірного бар’єру та генетичної схильності. Наприклад, колонізація шкіри Staphylococcus aureus сприяє розвитку шкірної алергії.

Мікробіом респіраторного тракту та його вплив на імунітет. Мікробіом респіраторного тракту тварини відіграє важливу роль у підтриманні локального імунітету. Колоніїзація коменсальними мікроорганізмами дихальних шляхів протягом перших кількох постнатальних тижнів життя тварини є критичною для розвитку імунної толерантності до вдихуваних антигенів. У формуванні останньої задіяні механізми, пов’язані з лігандом рецептора програмованої клітинної загибелі 1 – трансмембранним білком, що експресується на Т- та В-лімфоцитах. Зміни в мікробіомі респіраторного тракту призводять до загострення хронічних захворювань легень, включаючи хронічне обструктивне захворювання легень, астму та муковісцидоз. Примітно, що вплив різних легеневих мікробів пов’язаний з різними клітинними імунними реакціями. Наприклад, збільшення в респіраторному тракті мишей кількості Pseudomonas і Lactobacillus в моделі хронічного запалення легенів пов’язане з посиленою імунною відповіддю через активавцію Th17-лімфоцитів. Патобіонти, такі як представники Proteobacteria, викликають незалежне від Toll-подібних рецепторів запалення дихальних шляхів та імунопатологію легенів. Певні коменсали легенів можуть спровокувати розвиток легеневої аденокарциноми шляхом активації Т-лімфоцитів, які продукують IL-17.

Загальні механізми колонізаційної резистентності. Таким чином, поряд з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами у навколишньому середовищі існує і *нормальна мікрофлора* (мікробіом), яка за фізіологічних умов не здатна викликати захворювання тварини, заселяє шкіру та різноманітні слизові оболонки та формує так звану «колонізаційну резистентність», попереджуючи таким чином заселення та колонізацію цих місць іншими мікроорганізмами, у тому числі і патогенними (рис. 8.4).

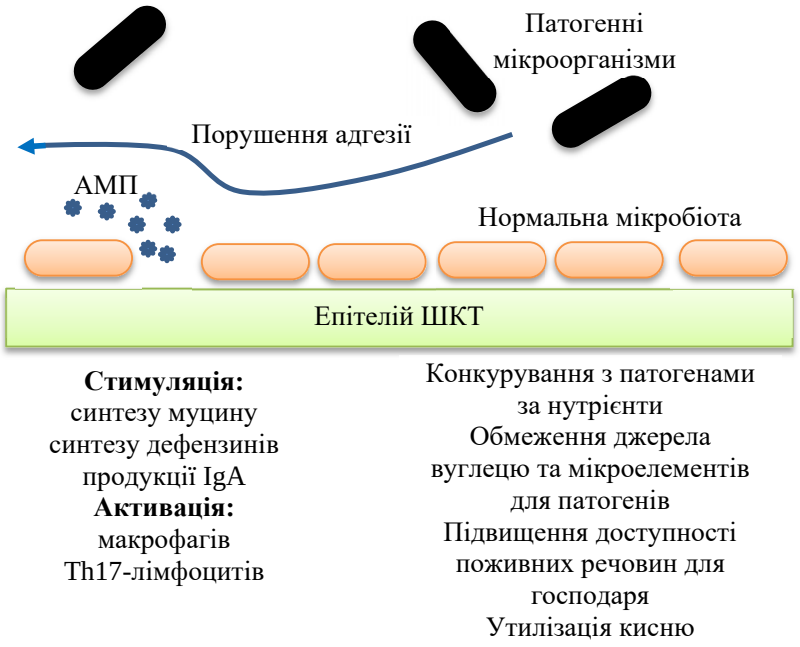


Рис. 8.4. Механізми захисту слизової оболонки кишечника від патогенних мікроорганізмів за допомогою мікробіому

До загальних механізмів колонізаційної резистентності, реалізованих за участі мікробіому, належать:

- формування внаслідок спільної симбіотичної діяльності клітин епітелію й фізіологічної мікрофлори специфічної приепітеліальної біоплівки, що складається зі слизу, молекул секреторного IgA, індигенної (нормальної) мікрофлори і її метаболітів. Біоплівка захищає слизову оболонку від фізичної та хімічної агресій, адгезії патогенних мікробів, дії мікробних та інших токсинів;
- нормальна мікрофлора конкурує з патогенними мікроорганізмами за поживні речовини, вітаміни, мінерали, сприяє створенню кислого середовища в кишківнику, що несприятливо позначається на розвитку збудників інфекційних захворювань; продукує бактерицидні субстанції (бактеріоцини, коротколанцюгові жирні кислоти тощо), які інгібують розмноження патогенних мікроорганізмів та їхню адгезію на рецепторах слизових оболонок;

- екранування епітеліальних рецепторів адгезії, участь у постійному відновленні епітелію слизової оболонки кишківника.
- деградація токсичних сполук і прискорення їхньої елімінації, завдяки чому досягається дезінтоксикаційний ефект, що прирівнюється до діяльності печінки;
- утворення жирних кислот, що сприяють енергетичному забезпеченню епітеліоцитів, прискоренню їх регенерації;
- регуляція синтезу чинників імунного захисту, зокрема, інтерлейкінів, інтерферонів та ін.;
- синтез антибіотикоподібних речовин (пропіоніни, лактоцини, коліцини) із вираженою антибактеріальною активністю. Пропіоніни також мають противірусну активність;
- активація лімфопроліферативної відповіді Т- і В-лімфоцитів, стимуляція генерації цитотоксичних лімфоцитів, посилення цитотоксичності природних кілерів і макрофагів;
- підтримка імунокомпетентних клітин у стані праймування (субактивації), стимуляція антитілоутворюючої функції В-лімфоцитів, що забезпечує швидшу імунну відповідь;
- забезпечення епітеліоцитів структурними та енергетичними метаболітами, що сприяють підвищенню бар'єрної функції кишківника;
- зменшення проникності судинних тканинних бар'єрів для токсичних продуктів, завдяки ендотоксинам клітинних оболонок грамнегативних представників нормальної мікрофлори.

Питання для самоконтролю

1. Що собою являє мікробіом?
2. Через які рецептори імунокомпетентних клітин здійснюється регуляція чисельності коменсальних мікробів в шлунково-кишковому тракті?
3. Опишіть механізми захисту слизової оболонки кишечника від патогенних мікроорганізмів за допомогою мікробіому.
4. Які фактори викликають порушення регуляції взаємодії мікробіому шлунково-кишкового тракту та імунітету?
5. Яким чином мікробіом шлунково-кишкового тракту впливає на гомеостаз печінки та центральної нервової системи?
6. Яким чином резидентні коменсали шкіри приймають участь у реалізації місцевого імунітету?
7. Опишіть роль мікробіому респіраторного тракту у підтриманні локального імунітету.
8. Яка роль коротколанцюгових жирних кислот, синтезованих мікробіомом, в імунній відповіді?
9. Опишіть роль Th17-лімфоцитів у реалізації імунітету мікробіомом в різних органах та системах.
10. Опишіть загальні механізми колонізаційної резистентності, які реалізуються за участі міокробіому.

РОЗДІЛ 9
ІМУНІТЕТ ПЛОДУ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ ТВАРИН

Онтогенез імунної системи тварин, 241
Особливості трансплацентарного імунітету у тварин, 248
Особливості колострального імунітету у тварин, 250
Колостральний імунітет у коней та свиней, 250
Колостральний імунітет у великої та дрібної рогатої худоби, 252
Колостральний імунітет у цуценят та кошенят, 254
Колостральний імунітет у кроленят, 255
Пасивний імунний захист пташенят, 256

Питання для самоконтролю, 257

Онтогенез імунної системи тварин. Становлення імунної системи у плодів всіх видів ссавців відбувається послідовно. Перші ознаки мієлопоезу з'являються в жовтковому мішку та печінці плодів тварин. З-поміж усіх лімфоїдних органів тимус формується першим. В-лімфоцити у крові плоду з'являються незабаром після розвитку селезінки та лімфатичних вузлів, проте антитіла зазвичай не виявляються до кінця внутрішньоутробного періоду його розвитку. Хоча здатність плоду реагувати на антигени розвивається після появи лімфоїдних органів, проте не всі антигени однаково здатні стимулювати лімфоїдну тканину. Імунна система плоду розвивається в кілька етапів, кожен з яких дозволяє йому реагувати на все більшу кількість антигенів, що є результатом поступового збільшення частоти конверсії генів або соматичної мутації в В-лімфоцитах для збільшення різноманітності антитіл. Одночасно з виробленням антитіл та збільшенням їх різноманітності у плоду виявляється здатність генерувати опосередковану клітинами імунну відповідь. У плоду також обмежена різноманітність Т-клітинних рецепторів. Продукція цитокінів лімфоцитами є низькою, що пов'язано з відсутністю контакту плоду з чужорідними антигенами.

Онтогенез імунної системи коней. Гестаційний період у коней триває близько 340 діб. Тимус є першим лімфоїдним органом, який розвивається у плоду лошати. Чутливі до мітогену клітини можна ідентифікувати в ньому, починаючи з 80-го дня гестаційного періоду. Згодом ці клітини з'являються в периферійній крові (на 120 добу гестації), лімфатичних вузлах (на 160 добу гестації) і в селезінці (на 200 добу гестації). Клітини, що реагують в змішаній реакції лімфоцитів, можна виявити в тимусі плоду лошати на 100 добу гестації, а в селезінці – на 200 добу. Окремі класи імуноглобулінів у крові плоду виявляються вже на 200 добу гестації і новонароджені лошата зазвичай мають концентрацію IgM у сироватці крові приблизно на рівні 165 мг/мл. Разом з тим, IgE в сироватці крові виявляють лише на 9–11 місяцях життя лошати.

Функціональні Т-лімфоцити виявляють на 100 добу, а В-лімфоцити – на 200 добу гестації. Якщо імунологічну компетентність плоду лошати оцінювати з

точки зору здатності їх імунної системи продукувати специфічні антитіла, то внутрішньоутробна імунізація лошат на пізніх термінах вагітності викликає синтез антитіл, які можна виявити відразу після їх народження. Крім того, плід лошати здатний реагувати на коліфаг Т2 вже на 200 добу гестації.

Бластогенез лімфоцитів може бути пригніченим протягом перших днів після народження лошати, але згодом підвищується до рівня дорослої тварини.

Нейтрофіли повністю функціональні від народження тварини, однак їхня функція значно порушена за відсутності колостральних антитіл, необхідних для опсонізації антигенів. Альвеолярні макрофаги є малочисельними до 2-тижневого віку лошати та характеризуються порушеною хемотаксичною функцією.

Онтогенез імунної системи свиней. Гестаційний період у свиней триває 115 діб. До 38 доби гестаційного періоду печінка та тимус плодів свиней містять більшість ембріональних лімфоцитів, проте до 50 доби більшість лімфоцитів знаходиться в тимусі. Молекули CD4 і CD8 експресуються тимоцитами, починаючи з 44 доби розвитку плоду. В селезінці і печінці вони виявляються на 50 добу. Т-лімфоцити-хелпери з'являються у плодів свиней наприкінці гестаційного періоду; їх кількість повільно збільшується з віком.

Оскільки плоди поросят розвиваються за відсутності материнських імуноглобулінів, їх преколострална фетальна сироватка містить продукти диференційованих В-клітин до антигенної стимуляції.

Клітини-попередниці В-лімфоцитів, які містять μ-ланцюги імуноглобулінів у цитоплазмі, виявляються в печінці приблизно на 40 добу гестації. Через чотири доби у фетальній печінці з'являються перші В-клітини, що експресують поверхневий IgM. В селезінці ці клітини з'являються на 50 добу, а в кістковому мозку – на 60 добу гестації.

Спонтанна продукція незначних кількостей IgM, IgG та IgA виявляється в першій половині гестаційного періоду. Клітини, що спонтанно секретують IgM, вперше виявляють на 50 добу гестації в печінці, а потім – у селезінці. На відміну від лімфоцитів печінки та селезінки плоду, що секретують виключно IgM, В-клітини фетального тимуса зазнають спонтанного перемикання ізотипу на IgG та IgA. Пейєрові плями ідентифікують між 50 і 70 добами гестації.

Продукція ендогенних антитіл у відповідь на антигенну стимуляцію у поросят спостерігається вже через кілька днів після народження.

Онтогенез імунної системи великої рогатої худоби. Хоча період гестації у корови становить 280 діб, тимус у плоду теляти можна розпізнати вже на 40 добу гестації. Кістковий мозок і селезінка виявляються на 55 добу гестаційного періоду, лімфатичні вузли – на 60, пейєрові плямки – на 175 добу. Лімфоцити крові виявляються у фетальних телят на 45 добу гестації, IgM-позитивні В-клітини – на 59, а IgG-позитивні В-клітини – на 135 добу. Плоди телят здатні реагувати утворенням антитіл на збудник ротавірусної інфекції на 73 добу гестаційного періоду, парвовірусної інфекції – на 93, на вірус парагрипу-3 – на 120 добу. Лімфоцити крові плодів телят можуть реагувати на мітогени, починаючи із 75 доби гестації, але ця здатність тимчасово втрачається під час народження тварин в результаті високого виробництва стероїдів. Субпопуляції

Т-лімфоцитів присутні у новонароджених телят на рівнях, порівнюваних з дорослими тваринами, але кількість В-клітин значно зростає протягом перших 6 місяців після народження. Телята набувають вродженої та опосередкованої IgM імунної компетентності протягом першого тижня життя.

Онтогенез імунної системи дрібної рогатої худоби. Середня тривалість гестації у овець та кіз становить близько 150 діб, з незначними відмінностями між породами. Примітивні мієлоїдні клітини (моноцити та макрофаги, гранулоцити, мегакаріоцити) з'являються в жовтковому мішку та печінці плоду ягняти та козеняти в період між 17 та 27 добами гестації (табл. 9.1). У цей період деякі з цих клітин здатні розрізняти чужорідний матеріал або клітинний детрит і активно фагоцитувати тверді частинки за відсутності імуноглобулінів, опсонінів і комплементу.

Таблиця 9.1. Гемопоетична активність в лімфоїдних органах плодів ягнят та козенят

Орган	Початок гемопоетичної активності, доба	Коментар
Жовтковий мішок	16–17	Жовтковий і ембріональний кровообіг зливаються на 17–18 добу гестаційного періоду. Жовтковий мішок зникає приблизно на 27 добу
Печінка	17–27	Місце генерації ранніх лімфоїдних попередників. Мієлоїдні та еритроїдні клітини виробляються протягом всього внутрішньоутробного періоду розвитку ягнят
Тимус	27–30	Протягом перших кількох діб після заселення в тимусі з'являються мієлоїдні та лімфоїдні клітини. Лімфоцити стають домінуючим клітинним типом
Селезінка	48–50	Підтримує продукцію всіх ліній лейкоцитів. Є важливим місцем раннього виробництва В-лімфоцитів. Чітке відділення червоної і білої м'якоті помітне на 80–85 доби гестації
Ліфмовузли	55–60	Лімфатичні вузли в передній частині тіла розвиваються першими, особливо паратимічні і передлопаткові
Кістковий мозок	70	Містить переважно мієлоїдні клітини. Протягом внутрішньоутробного періоду розвитку ягнят менше 5 % клітин кісткового мозку мають лімфоїдний фенотип
Пейєрові плямки: • ***порожня кишка*** • ***клубова кишка***	 80–85 105–110	Фолікули, заселені В-лімфоцитами, які швидко проліферують. Еміграція В-лімфоцитів на периферію може бути обмежена протягом гестаційного періоду

Рання фетальна печінка ягнят і козенят містить лімфоїдні клітини-попередниці, проте клітини, що експресують маркери зрілих Т-лімфоцитів, відсутні. Перші молекули CD8 на Т-клітинах з'являються в тимусі приблизно на 35 добу гестації, а маркер CD4 – через кілька діб. Зрілі CD8+ і CD4+Т-лімфоцити вперше з'являються поза тимусом через 1 тиждень після його заселення лімфоїдними прекурсорами, приблизно на 40 добу гестаційного періоду.

Селезінка ідентифікується приблизно на 40 добу гестації. Зрілі В-лімфоцити вперше з'являються в селезінці плодів ягнят та козенят на 48 добу внутрішньоутробного розвитку.

Для внутрішньоутробних ягнят та козенят характерна властивість реагувати на антигенний стимул з застосуванням адаптивних імунних механізмів. Разом з тим, на збудники інфекцій ягнята здатні розвивати гуморальну імунну відповідь лише після народження (табл. 9.2).

Таблиця 9.2. Розвиток імунної реактивності плоду ягнят

Тип відповіді	Гестаційний період, доба	Коментар
Толерантність до алогенних трансплантатів	50–60	Приживається шкіра дорослих тварин, але не плодів. Фетальна шкіра може не мати дендритних клітин, здатних індукувати толерантність
Відторгнення алотрансплантатів	75	Алотрансплантати шкіри плодів та дорослих тварин відторгаються при пересадці
Гуморальна відповідь на первинну імунізацію:		
• **бактеріофагом φX174**	40	Синтезуються переважно імуноглобуліни класу IgM
• **гемоціаніном**	75	Вторинна імунізація не викликає перемикання класу імуноглобулінів до 80–90 доби гестації
• **збудниками сальмонельозу, дифтерії, БЦЖ**	Перші 1–2 міс постнатального періоду життя	Ягнята впродовж фетального періоду свого розвитку не виробляють антитіл при імунізації цими антигени. Здатність до гуморальної реакції розвивається після народження
Перемикання синтезу імуноглобулінів з ізотипу М до G	80–90	Здатність виробляти IgG після вторинної імунізації вперше з'являється в цей період

При народженні новонароджені ягнята демонструють високорозвинену імунну систему, яка налічує понад 100 млрд рециркулюючих лімфоцитів, які виникли в рамках нормального росту та розвитку плоду. Фетальні рециркулюючі лімфоцити – це довгоживучі клітини, які продовжують рециркулювати в плоді з

моменту, коли вони вперше потрапляють у лімфу. Разом з цим, під час народження ягняти запускається процес, у результаті якого протягом наступних 10 діб 90 % фетальних лімфоцитів замінюється новими лімфоцитами, які утворилися вже після народження тварини.

Онтогенез імунної системи собак. Собака – багатоплідна тварина з гестаційним періодом 60–63 доби. Тимус та селезінка – перші лімфоїдні органи, які ідентифікуються у плоду, починаючи з 25–27 доби гестації. Згодом формуються лімфатичні вузли. Лімфоцитарна інфільтрація селезінки відбувається після 52 доби гестації. Таким чином, до цього періоду селезінка, як і лімфатичні вузли, позбавлені лімфопоезу. Зародкові центри та плазматичні клітини виявляються в селезінці лише після народження цуценят. Матрикс кісткового мозку стає багатоклітинним і містить велику кількість гемопоетичних стовбурових клітин з 45 доби гестації. В цей же період в тимусі з'являються тільця Гассалла.

Поряд з внутрішньоутробним розвитком органів імуногенезу відбувається і функціональне становлення імунної системи собак (табл. 9.3). Новонароджені цуценята після контакту з антигенами розвивають первинну та вторинну відповідь у вигляді продукції специфічних антитіл, що свідчить про те, що вони мають функціональні В- та Т-клітинну системи вже при народженні. Концентрації IgM у сироватці крові цуценят досягають рівнів для дорослих собак до 4–8 тижнів життя. Ендогенні IgG імунна система цуценят починає виробляти після зниження сироваткових рівнів материнських IgG. Їх дорослий рівень досягається у 16-тижневому віці тварини. Як і в інших видів ссавців, синтез сироваткових IgA відстає від інших ізотипів імуноглобулінів і не досягає рівня дорослих тварин до 1 року.

Таблиця 9.3. Функціональний розвиток імунної системи собак у внутрішньоутробний період

Доба гестації	Імунна функція
38	Поява колонієутворюючих одиниць (гранулоцити/макрофаги) в печінці
40	Відповідь на первинну імунізацію бактеріофагом φX174
43	100 %-ова сприйнятливість до лейкемічної алотрансплантації
45	Лімфоцити селезінки та лімфатичних вузлів реагують на мітоген фітогемаглютинін
48	Синтез антитіл у відповідь на імунізацію еритроцитами овець
50	50 %-ова сприйнятливість до лейкемічної алотрансплантації. Фетальні тимоцити стають чутливими до фітогемаглютиніну. Реакція на імунізацію живими бактеріями Brucella canis

Фенотиповий профіль лімфоцитів крові у новонароджених собак значно відрізняється від дорослих собак та набуває зрілих рис у 16-тижневому віці тварин (табл. 9.4).

Таблиця 9.4. Фенотиповий профіль лімфоцитів крові собак

Вік у тижнях	Фенотип, %			
	В-лімфоцити	Т-лімфоцити	Т-лімфоцити-хелпери	Т-лімфоцити-кілери
1	33	45	38	7
2	14	59	51	8
4	18	59	50	9
8	13	66	55	11
16	6	91	78	13
24	5	89	72	17

Онтогенез імунної системи кішок. Гестаційний період у кішок триває 63–65 діб. Тимус вперше з'являється на 5 тиждень гестації. Лімфоцити з кісткового мозку заселяють тимус плодів кошенят до 40 дня вагітності кішки, після чого Т-лімфоцити з тимуса та В-лімфоцити з кісткового мозку мігрують у вторинні лімфоїдні органи. У котів заселення лімфоцитами вторинної лімфоїдної тканини повністю завершується після народження.

Лімфоцити вперше з'являються в кровообігу плода приблизно на 25 день гестації. Пре-В-клітини спочатку виявляються в печінці плода, а пізніше – в кістковому мозку, селезінці та інших вторинних органах імуногенезу. Більшість В-лімфоцитів селезінки та кісткового мозку експресують поверхневі IgM, менша кількість – IgG. Після народження кошенят кількість плазматичних клітин, які експресують на своїй поверхні IgG, зростає, що відображає зміну їхнього ізотипу та клональну проліферацію у відповідь на вплив на організм антигенів навколишнього середовища. Разом з тим, вже на 50 день гестаційного періоду у сироватці крові плодів котів є значні рівні імуноглобулінів, які можна порівняти з рівнями, які виявляють у новонароджених тварин до споживання молозива. З огляду на це, їх синтез плазматичними клітинами відбувається задовго до цього періоду. Вміст IgG у сироватці крові новонароджених кошенят знижується протягом першого місяця життя, ймовірно, відображаючи період напіврозпаду пасивно отриманих імуноглобулінів від матері. Згодом рівень IgG зростає, але дорослі рівні досягаються лише у віці більше 1 року.

Після народження абсолютна кількість В-лімфоцитів в крові кошенят також збільшується, досягаючи рівня дорослих котів у віці 13–15 тижнів. Разом з тим, критична зміна кількості В-клітин відбувається саме протягом перших 4 тижнів після народження. В цей час також відбувається зростання абсолютної кількості в крові і Т-лімфоцитів. Лімфоцити у новонароджених кошенят продовжують дозрівати як фенотипово, так і функціонально ще певний час після народження.

Загальноприйнято вважати, що більшість ссавців здатні формувати імунну відповідь відразу після народження, але її напруженість у новонароджених тварин набагато менша, ніж у дорослих особин. На підтвердження цього, продукція Т-лімфоцитами-хелперати IL-2 у відповідь на стимуляцію мітогеном

Con A значно нижча у кошенят віком до 10 тижнів порівняно з дорослими кішками. Це свідчить про те, що, незважаючи на те, що новонароджені кошенята мають велику кількість клітин CD4+, ці клітини не здатні функціонувати на повну потужність.

Онтогенез імунної системи кролів. Гестація у кролів триває бизько 30 діб. Становлення їх імунної системи відбувається у тій же послідовності та за тими ж самими принципами, як і у інших видів ссавців. Разом з тим, розвиток їхніх В-лімфоцитів характеризується певними особливостями: у процес реаранжування імуноглобулінових генів залучається обмежена кількість генів VH, причому ген VH1 використовується 80–95 %-ми В-лімфоцитів з продуктивними перебудовами. Таке обмежене використання генів у процесі їх реаранжування обмежує різноманітність репертуару антитіл при необмеженій кількості антигенів, присутніх у навколишньому середовищі. Щоб вирішити цю проблему, у кролів розвинулася система, подібна до тієї, що існує при розвитку В-лімфоцитів у курей, в яких є лише один функціональний ген VH та VL. При цьому при реаранжуванні імуноглобулінових генів з метою диверсифікування варіабельних ділянок антитіл у якості донорів ДНК використовуються псевдогени VH та VL. Це відбувається на ранньому етапі життя курей в лімфоїдній тканині, асоційованій з кишечником, яка зустрічається лише у птахів – клоакальній сумці. У кролів подібний процес розпочинається на 6-му тижні після народження і також відбувається в лімфоїдній тканині, асоційованій з кишечником – апендиксі. Апендикс молодих кролів має вражаючу подібність як у загальному морфологічному, так і в лімфоїдному клітинному відношенні до клоакальної сумки курей, і водночас мало спільних рис, пов’язаних із більш традиційною лімфоїдною тканиною, асоційованою з кишечником, такою як плямки Пейєра. Перебудовані VH-гени В-лімфоцитів кролів проходять процес соматичної диверсифікації, який включає як механізми конверсії генів, так і механізми соматичної гіпермутації. У курей диверсифікація генів імуноглобулінів у клоакальній сумці є короткочасною подією, яка завершується протягом 12–15 тижнів після вилуплення, у цей час бурса починає інволювати і більше не виглядає як організована лімфоїдна тканина. На відміну від клоакальної сумки курей, апендикс кишечника кролів не інволює, а натомість проходить морфологічні та клітинні зміни, що призводять до утворення асоційованої з кишечником лімфоїдної тканини, яка морфологічно і функціонально більше схожа на плямку Пейєра. Інша лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником кролів, sacculus rotundus, має ті ж функції, що й апендикс.

Онтогенез імунної системи курей. Тривалість інкубації курячих яєць становить 21 добу. Раннє кровотворення у курей починається в жовтковому мішку на 1–2 доби інкубації. Внутрішньоембріональне кровотворення починається вже на 4 добу інкубації. Гемопоетичні стовбурові клітини раннього ембріона локалізуються спочатку в кластерах внутрішньоаортальних клітин, а на пізнішій стадії – в парааортальній мезенхімі вентрально від аорти. В цей період гемопоетичні стовбурові клітини можна ідентифікувати лише функціонально.

Під час свого розвитку вони заселяють первинні лімфоїдні органи ембріона і таким чином генерують різні популяції лімфоцитів.

У курей всі Т-клітини, включаючи інтраепітеліальні Т-лімфоцити кишечника, походять із тимусу, звідки вони емігрують у вторинні органи імуногенезу, утворюючи пул периферичних клітин. Тимус заселяється лімфоїдними клітинами-попередницями, починаючи з 6 доби інкубації.

Бурса Фабриціуса розвивається як виріст клоакального епітелію і заселяється гемопоетичними стовбуровими клітинами, що походять з парааортальної області, між 8 і 14 добами інкубації, які формують в ній лімфоїдні фолікули. Ці клітини також можна знайти в ембріональній селезінці та кістковому мозку, звідки вони також мігрують до бурси. Перебудова генів імуноглобулінів у В-лімфоцитах відбувається у жовтковому мішку, селезінці та кістковому мозку ще перед надходженням у клоакальну сумку. Реаранжування генів імуноглобулінів у курей не викликає появи значної їх різноманітності, оскільки кури мають лише по одному функціональному сегменту гена V і J як у локусі важкого, так і легкого ланцюга, кожен з попередників В-лімфоцитів експресує практично ідентичні імуноглобуліни. Як і у ссавців, первинні лімфоїдні органи курей є місцем великої загибелі клітин. У клоакальній сумці лише 5 % від загальної кількості клітин формують зрілу популяцію В-лімфоцитів, інші 95 % клітин гине.

Кістковий мозок курей заселяється стовбуровими клітинами в той же період, що й клоакальна сумка, і після вилуплення стає основним місцем кровотворення. Проте його роль у лімфопоезі у курей менш зрозуміла, ніж у ссавців, особливо в ембріональний період.

Селезінка, залоза Гардера та інші вторинні органи імуногенезу у курей починають активно функціонувати вже з 8 доби інкубації.

Основними фагоцитуючими клітинами курей є моноцити/макрофаги та, за аналогією з нейтрофілами ссавців, гетерофіли. Ці клітини походять із кісткового мозку. Такі макрофагоподібні клітини, як клітини Купфера печінки та остеокласти, хоча й походять із кісткового мозку, також можуть ділитися локально.

Особливості трансплацентарного імунітету у тварин. *Трансплацентарний імунітет* – природний, пасивно набутий від матері імунітет новонароджених тварин, який набувається твариною під час внутрішньоутробного розвитку через плаценту. Трансплацентарна передача факторів імунного захисту матері для плоду залежить насамперед від типу плаценти. За характером зв'язку материнської та фетальної частин плаценти розрізняють *гемохоріальний, ендотеліохоріальний, епітеліохоріальний* та *десмохоріальний* типи плаценти (рис. 9.1). У плаценті ссавців розрізняють дві частини: материнську (ендометрій) і фетальну (ворсинки хоріона плоду).

Для *гемохоріального* типу плаценти, яка властива приматам та гризунам, зокрема, кролям, характерно те, що ворсинки хоріона проростають у епітелій ендометрію, сполучну тканину та стінку кровоносних судин матки, внаслідок чого трофобласт омивається кров'ю матері. Оскільки при цьому типі плаценти

поверхня трофобласта фетальної частини плаценти безпосередньо контактує з кров'ю матері, це сприяє безперешкодному потраплянню материнських антитіл у кров плоду та формуванню у новонародженої тварини трансплацентарного імунітету. У філогенетичному відношенні виникнення гемохоріального типу плаценти є вищою стадією еволюції взаємин функціональних систем матері та плоду.

Будова *ендотеліохоріального* типу плаценти собак та кішок характеризується тим, що ворсинки хоріона зародка, занурюючись у стінку матки, руйнують епітелій ендометрію, сполучну тканину, але не проникають в материнські капіляри ендометрію. При цьому, лише тонкий шар сполучної тканини та ендотелій відділяють ворсинки трофобласта від потоку крові судин матки. Оскільки у цьому випадку ворсинки трофобласту контактують з ендотелієм судин матки, це сприяє лише частковому переходу материнських антитіл у кров плоду. Таким чином, за ендотеліохоріального типу плаценти внутрішньоутробно плід отримує 5–10 % материнських антитіл.

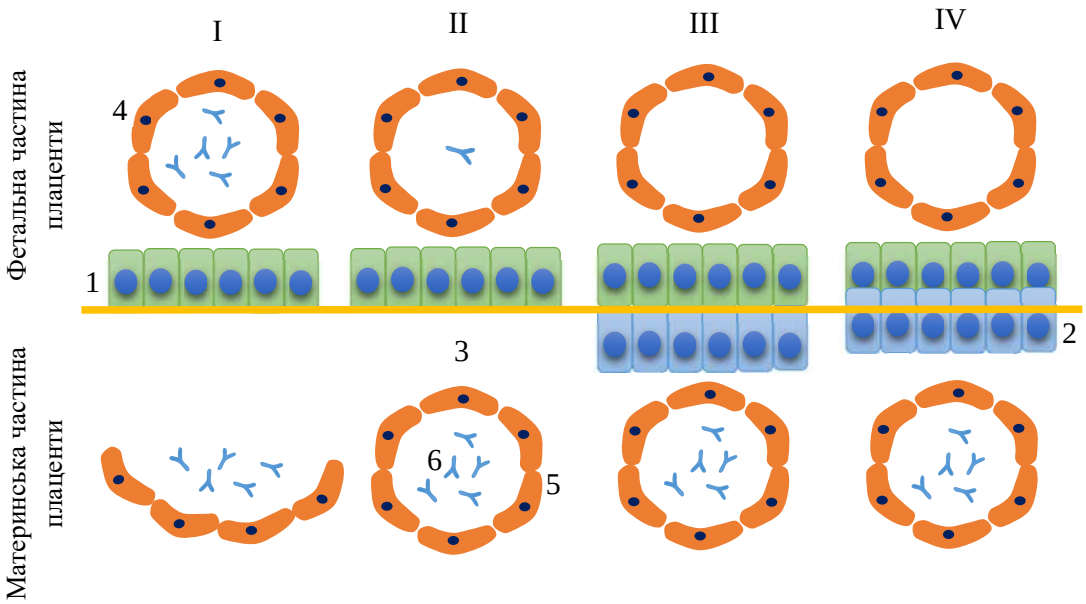


Рис. 9.1. Типи плацент: *I – гемохоріальний; II – ендотеліохоріальний; III – епітеліохоріальний; IV – десмохоріальний:* 1 – трофобласт; 2 – матковий епітелій; 3 – сполучна тканина матки; 4 – кровоносна судина хоріону; 5 – кровоносна судина матки; 6 – материнські імуноглобуліни

Епітеліохоріальний тип плаценти властивий для коней та свиней. У них ворсинки хоріона занурюються у трубчасті залози слизової оболонки матки, не руйнуючи материнських тканин. Таким чином, при цьому типі плаценти відсутня ерозія епітелію матки. При цьому хоріон плоду контактує з епітеліальним вистиланням маткових залоз, які виробляють багатий поживними речовинами секрет – ембріотроф або «маткове молоко», необхідний для нормального розвитку зародка. Ембріотроф шляхом дифузії через структури

ворсинок хоріона надходить в організм плода. Така будова плаценти практично унеможливлює передачу материнських гуморальних антитіл для плоду та реалізацію трансплацентарного імунітету. Як наслідок, лошата і поросята народжуються із явищами *агаммаглобулінемії* і отримують імуноглобуліни пасивно лише у разі споживання ними материнського молозива.

Десмохоріальний тип плаценти, у якому клітини трофобласта фетальної частини плаценти зливаються з епітеліальними клітинами ендометрію матки, утворюючи синцитій, характерний для жуйних тварин. У цьому типі плаценти трофобласт хоріону місцями руйнує епітеліальний покрив ендометрію, внаслідок чого ворсинки хоріону контактують зі сполучнотканинними структурами власної пластинки останнього. Зважаючи на будову такого типу плаценти, у великої та дрібної рогатої худоби, як і у коней та свиней, трансплацентарна передача імуноглобулінів від матері до плоду неможлива, тому у новонароджених тварин спостерігається агаммаглобулінемія.

Особливості колострального імунітету у тварин. *Колостральний імунітет*, як і трансплацентарний, є різновидом природного, пасивно набутого від матері імунітету новонароджених тварин. Він набувається твариною після народження під час споживання молозива. *Молозиво* являє собою секрет молочної залози самок ссавців, який містить високий рівень гуморальних та клітинних факторів імунного захисту та виробляється молочною залозою породілі протягом останніх діб вагітності та перших кількох діб після родів. Імуноглобуліни в молозиві є переважаючими імунними ефекторами, які передаються новонародженим тваринам і є критично важливими для їх імунологічного захисту (табл. 9.5). Разом з тим, імунні клітини (гранулоцити, макрофаги, натуральні кілери, лімфоцити) та інші розчинні фактори молозива також відіграють важливу роль з точки зору пасивного захисту новонароджених тварин.

Колостральний імунітет у коней та свиней. Оскільки у коней та свиней трансплацентарна передача імуноглобулінів від матері до плоду відсутня, передача пасивного імунітету новонародженим лошатам та поросятам з молозивом має критичне значення.

Молозиво кобили містить високі рівні імуноглобулінів класів G, A і M, які перевищують їх концентрації у сироватці крові. Новонароджені лошата здатні самостійно синтезувати імуноглобуліни, проте необхідний рівень ендогенно синтезованих імуноглобулінів досягається у них не раніше, як через 2 місяці після народження. За незадовільних умов утримання організм лошат залишається незахищеним від можливого контакту із збудниками інфекційних хвороб. Разом з тим, хоча лошата здатні реагувати на чужорідні антигени від моменту народження, фактором, який істотно впливає на імунну відповідь de novo, є супресивна дія пасивно переданих колостральних антитіл. Швидкість катаболізму цих антитіл різна як для окремих лошат, так і для різних інфекційних агентів. Для багатьох важливих патогенів концентрація материнських антитіл у крові лошат падає до незахисного рівня на 2–3 місяць їхнього життя. Однак антитіла, що залишилися, протягом тижнів або навіть місяців все ще можуть

призвести до того, що лоша не повною мірою може відреагувати на вакцинний антиген. У разі зараження вірусом грипу коней материнські антитіла можуть зберігатися у крові лошати впродовж 6 місяців після народження та запобігати імунній відповіді у тварин, вакцинованих до досягнення цього віку.

Таблиця 9.5. Концентрація імуноглобулінів у молозиві та молоці домашніх тварин

Імуноглобуліни, мг/дл						
Вид тварини	**IgG**		**IgM**		**IgA**	
	Молозиво	**Молоко**	**Молозиво**	**Молоко**	**Молозиво**	**Молоко**
Кінь	1500–5000	20–50	100–350	5–10	500–1500	50–100
ВРХ	2400–8000	50–750	300–1300	10–20	100–700	10–50
Вівця	4000–6000	60–100	400–1200	10	100–700	5–10
Свиня	3000–7000	140	250–320	90	950–1050	300
Собака	500–2200	10–30	70–370	10–54	150–340	110–620
Кіт	3570	190	30–300	20	250	10–20

У молозиві свині, як і у переважної більшості видів тварин, IgG є основним ізотипом імуноглобулінів. Значно менша кількість імуноглобулінів припадає на імуноглобуліни класів А і М. Значна частина всіх трьох ізотипів є похідними від сироватки, але концентрація їх у молозиві перевищує рівень у сироватці крові.

У поросят абсорбція імуноглобулінів у шлунково-кишковому тракті супроводжується утворенням характерних вакуолей у ворсинках епітеліальних клітин. Ентероцити тонкої кишки новонароджених поросят мають характерну верхівкову трубчасто-везикулярну мембранну систему, яка відіграє важливу роль у поглинанні IgG та перенесенні його в кровоносне русло кишечника. Існує принаймні чотири етапи цього процесу: проходження імуноглобуліну між мікроворсинками; зв'язування з апікальними ділянками плазматичної мембрани ентероцитів; накопичення в інвагінаціях плазматичної мембрани; зберігання в гранулах в апікальній цитоплазмі. Існують також субнуклеарні гранули, які містять концентрації IgG щонайменше вдвічі вищі, ніж у апікальних везикулах.

Протягом перших декількох годин життя здатність лошат та поросят до поглинання імуноглобулінів, як і у інших видів тварин, швидко знижується і, як правило, припиняється через 24–48 годин після народження. Разом з тим, шлунок новонароджених поросят протягом перших 3 тижнів після народження не містить в активній формі соляну кислоту та пепсин. Інгібітор трипсину, присутній у молозиві свині, частково блокує в цей період деградацію імуноглобулінів у верхній частині кишечника. Хоча здатність засвоювати кишечником імуноглобуліни критично знижується в перші години годування, проте навіть у цьому випадку за рахунок імуноглобулінів молозиво захищає новонароджених тварин від патогенних мікроорганізмів, які проникнули в організм оральним шляхом.

Таким чином, у коней та свиней природно набутий пасивний імунітет реалізується винятково за допомогою імуноглобулінів молозива.

Колостральний імунітет у великої та дрібної рогатої худоби. У великої та дрібної рогатої худоби передача пасивного імунітету з молозивом також має критичне значення. Для прикладу, якщо новонароджені ягнята не отримують материнські антитіла з молозивом в перші 36 годин життя, 45 % гинуть у віці до 3 тижнів, тоді як для ягнят, які вчасно отримали пасивний імунітет, аналогічна смертність становить 5 %.

Кишківник новонароджених жуйних також досить адаптований для абсорбції імуноглобулінів у системний кровообіг. Процес абсорбції відбувається за допомогою специфічних Fc-рецепторів до імуноглобулінів, які містяться на епітеліоцитах шлунково-кишкового тракту новонароджених, що характерно і для інших видів тварин (рис. 9.2). Існує і пасивний транспорт імуноглобулінів крізь стінку (ентероцити) кишківника. Всі ізотипи імуноглобулінів молозива поглинаються з однаковою ефективністю, але, як і у інших видів тварин, триває короткий проміжок часу – лише 24–48 годин після народження. Після цього великі вакуолізовані клітини кишкового епітелію новонароджених жуйних заміщуються на клітини, характерні для кишківника дорослих тварин, і всмоктування імуноглобулінів припиняється.

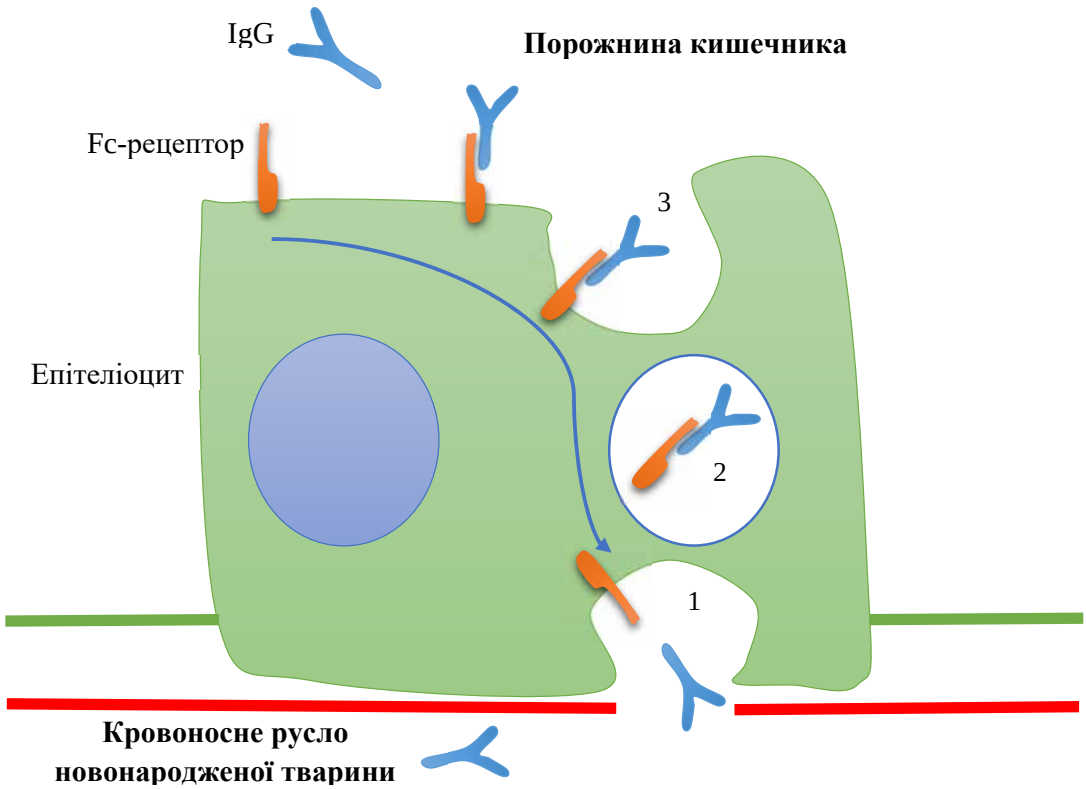


Рис. 9.2. Механізм транспортування імуноглобулінів з кишечника новонароджених тварин у кровоносне русло

Молозиво жуйних тварин містить у високих концентраціях IgG та відносно низький рівень IgM і IgA. Материнські сироваткові IgG транспортуються в молочну залозу безпосередньо перед родами. Їх транспорт в молозиво відбувається через ацинарний епітелій молочної залози за допомогою механізму селективного транспорту, опосередкованого відповідними Fc-рецепторами, експресованими на ацинарних епітеліальних клітинах. При цьому з'єднання молекули імуноглобуліну з її мембранним лігандом призводить до вип'ячування мембрани епітеліальної клітини, захоплення антитіла та його поглинання шляхом піноцитозу, внаслідок чого IgG потрапляє у цитоплазму епітеліальної клітини та перебуває в ній у «транспортній везикулі». Везикула з імуноглобуліном перетинає цитоплазму епітеліальної клітини і викидає свій вміст шляхом зворотного піноцитозу в просвіт секреторної альвеоли. Фактично механізм такого селективного транспорту IgG з крові в молочну залозу породілі подібний до такого, який відбувається у новонароджених тварин при абсорбції імуноглобулінів з кишечника у системний кровообіг.

Незважаючи на те, що всі ізотипи імуноглобулінів молозива всмоктуються через кишечник новонароджених жуйних з однаковою ефективністю, переважання абсорбції IgG призводить до того, що профіль імуноглобулінів їх сироватки крові після ссання подібний до профілю спожитого материнського молозива. Поглинуті новонародженими телятами молозивні IgA секретуються на поверхні слизових оболонок, віддалених від кишечника, забезпечуючи їхній імунний захист.

Важливе біологічне значення для новонароджених жуйних має поглинання з молозивом розчинних субстанцій неімуноглобулінового походження, імуномодулюючих білків та пептидів, які беруть участь у стимуляції росту клітин та/або імуномодуляції. До цих розчинних субстанцій належать фактори росту, інтерферон, лізоцим, лактоферин, С3 і С4 компоненти системи комплементу, молочна кислота тощо. Так, молозиво корови є багатим джерелом інсуліноподібних факторів росту, а молозиво овець містить імунологічно активні нанопептиди, які при абсорбції в кровообіг новонароджених ягнят, відіграють значну роль у розвитку активних імунних відповідей.

Тривалість колострального імунітету у телят, як і інших ссавців, що забезпечується пасивно отриманими материнськими антитілами, залежить від кількості специфічних антитіл у молозиві, об'єму спожитого молозива, а також тривалості біологічного періоду напіврозпаду колостральних антитіл, який становить 16–32 доби для IgG, 4 доби – для IgM і 3 доби – для IgA. Коротший період напіврозпаду IgA та IgM зумовлений їх селективним видаленням із кровообігу за допомогою полімерних імуноглобулінових рецепторів, що уможливлює їх секрецію на поверхні слизових оболонок.

Тривалість біологічного періоду напіврозпаду колостральних антитіл в кровообігу ягняти для IgG становить 7–25 діб, IgM – 6 діб, IgA – 2 доби. При цьому пасивний імунітет у ягнят до шлунково-кишкових нематодних паразитів знижується до незначних рівнів у віці приблизно 10 тижнів, до вірусних,

бактеріальних і неідентифікованих мікробних інфекцій – у віці від 6 тижнів і до 6 місяців.

Колостральні і молочні антитіла у просвіті кишечника новонароджених жуйних, як і інших ссавців, після прийому всередину виконують локальну захисну роль, обмежуючи кишкову колонізацію патогенними мікроорганізмами, зокрема E. coli.

Колостральний імунітет у цуценят та кошенят. Для імунного захисту новонароджених цуценят та кошенят антитіла, отримані ними через спожите молозиво, відіграють не таке вирішальне значення, як для лошат, поросят, телят, ягнят та козенят, оскільки вони отримують 5–10 % материнських антитіл трансплацентарно. Концентрації імуноглобулінів класів A, G, та M, які містяться у молозиві, значно перевищують концентрації їх у молоці. Вони всмоктуються через стінку клубової кишки у кров шляхом піноцитозу та викликають пасивну імунізацію новонародженої тварини. Протягом періоду споживання материнського молозива рівні сироваткових імуноглобулінів у новонароджених цуценят та кошенят наближаються до рівнів їх у дорослих тварин.

Після всмоктування материнських імуноглобулінів у системне кровоносне русло невелика їх частина через ентероцити виділяється на поверхню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, тим самим забезпечуючи місцевий імунітет. Основна маса резорбованих материнських імуноглобулінів залишається в кровоносному руслі і тим самим забезпечує відповідний рівень (напругу) системного імунітету. Титр материнських антитіл у сироватці новонароджених цуценят і кошенят залежить не лише від кількості антитіл, отриманих ними внутрішньоутробно (трансплацентарно) та після споживання молозива, а також від титру антитіл в крові матері на період щеніння чи окоту. Наприклад, у крові цуценят, які через певні причини не споживали молозива, кількість материнських антитіл, отриманих через плаценту, в середньому становить 3–5,5% від титру антитіл в крові матері. І навпаки, кількість материнських антитіл у крові цуценят, які споживали молозиво, становить приблизно 70–90 % від титру антитіл матері. Враховуючи, що період напіврозпаду материнських антитіл у організмі цуценят становить близько 8 діб, середня тривалість пасивно набутого імунітету у них становить 8–16 тижнів.

Період напіврозпаду пасивно отриманих від кішки антитіл у організмі новонароджених кошенят залежить від класу імуноглобуліну та становить для IgG – 4 доби, для IgM і IgA – 2 доби. Материнські антитіла майже повністю катаболізуються у організмі кошенят у віці 4–5 тижнів, що призводить до періоду підвищеної сприйнятливості тварин до патогенів перед тим, як синтез ендогенних антитіл досягне рівня дорослих тварин приблизно у віці 12 тижнів.

Новонароджені цуценята і кошенята, як і новонароджені тварини інших видів, отримують інтактні імуноглобуліни з шлунково-кишкового тракту обмежений період, який у середньому становить 12–36 годин. Є відомості, що у собак даний період може тривати до 10 діб. По завершенню цього часу надходження материнських антитіл із шлунково-кишкового тракту у кров припиняється. Існує кілька фізіологічних факторів, які сприяють транзиторній

проникності кишечника новонароджених для імуноглобулінів. Зокрема, нейтральний pH шлунково-кишкового тракту протягом перших кількох днів життя новонароджених цуценят і кошенят запобігає протеолітичному перетравленню спожитих білків, оскільки протеолітичні ферменти шлункового соку активуються при кислому pH. Крім того, в молозиві сук і кішок присутні інгібітори трипсину. Ще одним чинником, який сприяє переходу імуноглобулінів з кишечника в кровоносне русло новонароджених цуценят і кошенят, є швидкий обмін незрілих епітеліальних клітин, що вистилають їх кишковий тракт та поглинають імуноглобуліни, які згодом заміщуються більш зрілими епітеліальними клітинами.

Недостатнє споживання цуценятами і кошенятами молозива в перші години-доби після народження не є загальною клінічною проблемою у тварин з ендотеліохоріальним типом плаценти, на відміну від коней, свиней та жуйних. Хоча цуценята та кошенята, які не отримали в достатній мірі молозива, протягом перших тижнів життя мають низькі рівні сироваткових імуноглобулінів, гіпогаммаглобулінемія спостерігається доти, доки їх власна імунна система не отримає можливість створити первинну та вторинну гуморальну імунну відповідь на антигени навколишнього середовища. Є кілька причин, чому новонароджені тварини можуть не спожити достатньої кількості молозива. До них відносяться великі виводки у багатоплідних видів тварин, в яких новонароджені змагаються за обмежену кількість доступного молозива; незадовільний материнський інстинкт у породілі, особливо у молодих матерів; наявність запальних явищ у молочній залозі матері, що позначається на якості молозива; порушення гормональної регуляції молокоутворення та молоковіддачі (гіпогалактія, агалактія).

Колостральний імунітет у кроленят. Формування колострального імунітету у *кролів*, як і у інших видів тварин, відбувається при споживанні молозива завдяки переходу імуноглобулінів класу G через стінку тонкого кишківника у кров. Всмоктування імуноглобулінів у кров можливе лише протягом перших 24–36 годин життя тварини. Оскільки у кроленят за гемохоріального типу плаценти відбувається вільна трансплацентарна передача материнських антитіл для плоду, колостральний імунітет у них відіграє другорядну, але також важливу роль. Кроленята, що народилися від матерів-реконвалесцентів, за рахунок пасивно отриманих трансплацентарних та колостральних антитіл є стійкими до видових інфекцій до 4-тижневого віку.

У кролів передача пасивного імунітету може також відбуватися і з допомогою жовткового мішка. Жовтковий мішок у цього виду тварин займає більше половини поверхні зародка і зберігається протягом усього періоду гестації. Його стінки досить васкуляризовані, а сам жовтковий мішок з'єднаний з плодом за допомогою ніжки, у якій проходять артерії і вени. Ентодерма зовнішньої сторони жовткового мішка вільно видається у маткову порожнину. Не виключено, що передача пасивного імунітету у цих тварин може відбуватися шляхом секреції материнських циркулюючих антитіл у маткову порожнину та поглинання їх звідти ентодермальними клітинами жовткового мішка, які

передають їх у системну циркуляцію через відповідні кровоносні судини. Такий спосіб передачі пасивного імунітету у кролів морфологічно подібний до такого у птахів. Для того, щоб імуноглобуліни з порожнини матки кролиці потрапили у кровоносне русло плода, вони мають абсорбуватися крізь епітеліальний шар клітин жовткового мішка.

Пасивний імунний захист пташенят. Забезпечення імунного захисту *пташенят*, як і ссавців, ґрунтується на передачі пасивного імунітету від матері. У всіх птахів материнські антитіла зосереджено у складі яєчного жовтка (імуноглобуліни класу Y) та білка (імуноглобуліни класів A і M).

IgY птахів є функціональним еквівалентом IgG ссавців і становить близько 75 % від загальної кількості усіх антитіл. В сироватці крові курей IgY присутні в концентрації 5–10 мг/мл, тоді як IgA та IgM – в концентрації 1–2 мг/мл та близько 1 мг/мл (табл. 9.6). Збагачення жовтка та білка яйця імуноглобулінами відбувається у процесі овогенезу.

Таблиця 9.6. Властивості імуноглобулінів курей

Ізотип	Загальна гомологія з Ig ссавців	Концентрація в сироватці крові	Джерело
IgM	30 % (80 % – для трансмембранної та цитоплазматичної форм)	1–2 мг/мл	Сироватка крові Яєчний білок Мембрана клітин
IgY	30 – 35 %	5–10 мг/мл	Сироватка крові Яєчний жовток
IgA	30 – 40 %	1–2 мг/мл	Сироватка крові Яєчний білок Жовч Слизові секрети

Під час формування яйця сироваткові IgY вибірково переносяться до жовтка через рецептори на поверхні жовткової мембрани, специфічні для транслокації IgY (рис. 9.3). Яєчний жовток може містити від 5 до 25 мг/мл IgY, тоді як IgA та IgM містяться в яєчному білку в концентраціях приблизно від 0,15 до 0,7 мг/мл.

Секретовані IgY зберігаються у жовтку протягом усього інкубаційного періоду, поступово поглинаються і передаються зародку протягом останніх декількох днів до вилуплення і в перші кілька днів після вилуплення. Під час ембріонального розвитку навколо жовтка розвивається жовтковий мішок, який у подальшому морфологічно стає розширенням середньої кишки з дуже васкуляризованою стінкою, вистеленою ентодермальним епітелієм. Жовтковий мішок з'єднаний з кишківником за допомогою ніжки, у якій проходять артерії і вени жовткового мішка, але через які жовток не може пройти. Незадовго до вилуплення пташеняти жовтковий мішок із залишком жовтка втягується у тіло зародка через пупок. Ентодермальний епітеліальний шар клітин жовткового мішка поглинає антитіла з жовтка і передає їх у системну циркуляцію як до, так

і після вилуплення до того часу, поки жовтковий мішок повністю не редукується (4–5 діб після вилуплення). Таким чином, передача пасивного імунітету у птиці у пре- та постнатальному періодах онтогенезу здійснюється *трансоваріально* та відбувається за типом пасивного природно набутого колострального імунітету у ссавців, де жовток відіграє роль, подібно молозиву. Водночас у разі формування амніотичної порожнини та накопичення амніотичної рідини в неї потрапляють імуноглобуліни класу М і А, які також заковтує ембріон аналогічно прийому молозива у ссавців.

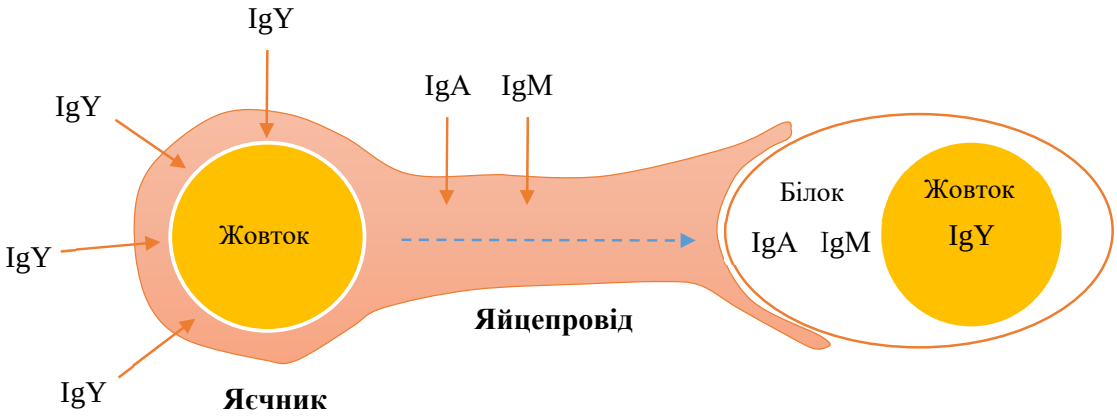


Рис. 9.3. Розподіл імуноглобулінів у яйці птахів під час овогенезу

Порушення абсорбції імуноглобулінів ембріоном може вплинути на передачу материнського імунітету та призвести до ослабленого імунітету курчати. Щоб компенсувати час, необхідний для повного засвоєння жовтка, період напіврозпаду IgY в організмі курчат приблизно вдвічі перевищує період напіврозпаду IgY у дорослої птиці. У сироватці крові курчат IgA можливо ідентифікувати приблизно у віці 10 діб, а IgM – у віці 4 діб. Кількість антитіл, що передаються від курки до курчати, може змінюватися залежно від віку курки та часу яйцекладки, а також від рівня титру антитіл в сироватці крові курки.

Питання для самоконтролю

1. В яких органах плоду тварин вперше виявляють ознаки мієлопоезу?
2. Який лімфоїдний орган розвивається у плоду ссавців першим?
3. Охарактеризуйте особливості онтогенезу імунної системи у різних видів тварин.
4. Дайте визначення трансплацентарному імунітету.
5. Які типи плаценти розрізняють за характером зв'язку материнської та фетальної частин плаценти? В чому їх особливості?
6. Для яких тварин характерний епітеліохоріальний та десмохоріальний типи плаценти?

7. Яку кількість материнських антитіл отримує внутрішньоутробно плід у тварин з ендотеліохоріальним типом плаценти?

8. За якого типу плаценти материнські антитіла безперешкодно потрапляють у кровоносну систему плоду?

9. Який ти плаценти у філогенетичному відношенні є вищою стадією еволюції взаємин функціональних систем матері та плоду?

10. Дайте визначення колостральному імунітету.

11. Що собою являє молозиво?

12. Яким чином імуноглобуліни з крові самки потрапляють у молочну залозу?

13. Порівняйте концентрацію різних класів імуноглобулінів у молозиві та молоці самок різних видів тварин.

14. Протягом якого періоду можлива абсорбція імуноглобулінів з шлунково-кишкового тракту тварин в кровоносне русло? Який механізм абсорбції?

15. Назвіть фактори, які сприяють абсорбції імуноглобулінів.

16. Охарактеризуйте механізм транспортування імуноглобулінів з кишечника у кровоносне русло новонароджених.

17. Яка тривалість колострального імунітету у новонароджених тварин та чим вона зумовлена?

18. Що може бути причиною недоотримання новонародженими тваринами молозива?

19. Як здійснюється передача пасивного імунітету з допомогою жовткового мішка у кролів?

20. Охарактеризуйте особливості колострального імунітету у різних видів тварин.

21. Яким чином здійснюється передача пасивного імунітету у птиці у пре- та постнатальному періодах онтогенезу?

22. Які класи імуноглобулінів зосереджені у складі жовтка та білка яйця?

23. Які класи імуноглобулінів у разі формування амніотичної порожнини потрапляють у амніотичну рідину та заковтуються ембріоном птиці?

РОЗДІЛ 10
ПРОТИВІРУСНИЙ, ПРОТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ, ПРОТИГРИБКОВИЙ ТА ПРОТИПАРАЗИТАРНИЙ ІМУНІТЕТ

Фактори протиінфекційної імунної відповіді, 259
Періоди протиінфекційної імунної відповіді, 260
Противірусний імунний захист, 262
Протибактеріальний імунний захист, 265
Протигрибковий імунний захист, 268
Протипаразитарний імунний захист, 270
Протигельмінтозний імунний захист, 270
Протипротозойний імунний захист, 275

Питання для самоконтролю, 279

Вчення про імунітет історично виникло під час вивчення механізмів захисту тварин та людей від інфекційних захворювань і пов'язане з відкриттям вакцин проти віспи й сказу, а також запровадженням пасивної імунізації проти дифтерії.

Фактори протиінфекційної імунної відповіді. Запобігання проникненню і розмноженню патогенів різної природи є однією з основних функцій імунної системи тварин. При проникненні в організм віруси, бактерії, гриби, напростіші, гельмінти здатні викликати розвиток патологічних процесів. Патогенні мікроорганізми мають неоднакові розміри, антигенну структуру, здатність продукувати фактори патогенності, місця існування. Вони проникають в організм переважно через травми різного походження або шляхом прикріплення до епітеліальних клітин шкіри, слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, дихальної, сечовидільної й статевої систем. При цьому патогени закріплюються на клітинах лише за умови наявності на них рецепторів до певних лігандів, які можуть маскуватися відповідними факторами – муциновими сполуками, неспецифічними і специфічними імуноглобулінами, різноманітними білками. З огляду на це, сприйнятливість тварин до збудників інфекційних, грибкових та паразитарних захворювань неоднакова та залежить як від шляху проникнення в макроорганізм, самого збудника (інфікуюча доза, вірулентність), так і від сприйнятливої тварини (стан її зовнішнього покриву та слизових оболонок, як воріт інфекції, стан імунного статусу, злагодженість у роботі вродженої та адаптивної ланок імунітету тощо).

Багато патогенів здатні виділяти токсини, які руйнують шар епітелію і таким чином створюють умови для проникнення у внутрішнє середовище макроорганізму. Переважно патогени з міжклітинної рідини потрапляють у лімфу і затримуються в лімфатичних вузлах, де індукують специфічну (адаптивну) відповідь. У разі ушкодження кровоносних капілярів або порушення цілісності бар'єрних структур лімфатичних вузлів патогени здатні проникати у

кров і розноситися по всьому організму, що призводить до утворення вторинних місць їх існування і розмноження та залучення в імунну відповідь й інших органів. Крім того, деяким патогенам властивий тканинний тропізм. У захисті від проникнення, розмноження та існування в організмі патогенів на ранньому етапі беруть участь переважно неімунні механізми (механічні, фізичні, хімічні, біологічні) і фактори природного імунітету, а на пізньому – специфічні імунні фактори.

Сукупність бар'єрних факторів та факторів природної резистентності здебільшого знешкоджують патогени. У разі значної вірулентності патогенів або великої їх кількості, недостатньої активності факторів природної резистентності індукується запальний процес, мета якого полягає в ізоляції і знешкодженні патогену. Ранні захисні реакції факторів природної резистентності здійснюються впродовж 3–4 діб і здебільшого знешкоджують патогени, що проникли, однак за певних дефіцитів системи природної резистентності або значної патогенності збудників вони не знешкоджуються, що зумовлює подальший розвиток та ускладнення запального процесу і формування специфічної імунної відповіді.

Важливим фактором, що регулює індукування специфічної імунної відповіді, є локалізація патогенів. Так, при інфекціях, збудники яких розмножуються на поверхні епітеліального покриву, активуються Т-лімфоцити-хелпери II типу і формується переважно місцевий імунітет за участю секреторних IgA і IgE, макрофагів, мастоцитів та еозинофілів. За міжклітинної локалізації патогенів роль антигенпрезентуючих клітин в основному відіграють макрофаги; при цьому активуються Т-лімфоцити-хелпери II типу і запускається гуморальна імунна відповідь із синтезом IgM та IgG. За внутрішньоклітинної локалізації патогенів основними факторами їх знешкодження є цитотоксичні Т-лімфоцити; при цьому основними антигенпрезентуючими клітинами є дендритні клітини, що зумовлює диференціювання наївних Т-лімфоцитів-хелперів у Т-хелпери I типу із синтезом IL-2, IL -12, γ-ІФН, що викликає активацію цитотоксичних CD8+лімфоцитів, НК та макрофагів. Внутрішньоклітинні патогени знешкоджуються або внаслідок активації бактерицидних систем інфікованих макрофагів цитокінами, або руйнуванням клітин разом з патогеном цитотоксичними лімфоцитами.

Розвиток специфічних гуморальних і клітинних імунних реакцій проти різних збудників вірусної, бактеріальної, грибкової та паразитарної етіології мають свої особливості.

Періоди протиінфекційної імунної відповіді. У динаміці розвитку будь-якої протиінфекційної імунної відповіді на дію антигенів виділяють три періоди: *латентний* або *індуктивний*, *продуктивний* та *період затухання імунної відповіді з формуванням імунної пам'яті.* До цього слід зауважити, що за Т-незалежних антигенів остання не розвивається.

Початкова антигенспецифічна відповідь, яка спостерігається в латентний період та займає проміжне положення між природним захистом і адаптивним імунітетом, переважно формується у перші 3–4 доби на місці прикріплення або проникнення патогену. Вона зумовлюється трьома факторами: наявністю Tγδ-

лімфоцитів, CD5B1-лімфоцитів і синтезом антитіл В1-лімфоцитами в процесі тимуснезалежної імунної відповіді. Тγδ-лімфоцити містяться переважно в слизових оболонках і першими розпізнають специфічний антиген подібно до В1-лімфоцитів прямим його зв'язуванням без участі антигенпрезентуючих клітин. В1-клітини продукують низькоафінні поліреактівні IgM, відомі як «природні, або нормальні» антитіла. Вони здатні зв'язувати невелику кількість антигенів і лізувати їх. CD5B1-лімфоцити можуть розпізнавати обмежену кількість антигенних структур без участі Т-лімфоцитів поза зародковими центрами. Вони синтезують IgM, які здатні нейтралізувати патогени і здійснювати комплементозалежний цитоліз.

Продуктивний період адаптивної імунної відповіді починає функціонувати через 4–5 діб після проникнення патогену. Такий великий інтервал зумовлюється складним шляхом імунної відповіді, що має початок ще в латентному періоді: поглинання антигену антигенпрезентуючою клітиною, перетравлювання, процесинг антигену і представлення його пептидів на поверхню АПК разом з антигенами ГКГ II класу, міґрація АПК у регіонарні лімфовузли або лімфатичні утвори. Формування імунної відповіді має переважно локальний характер – вона формується на місці прикріплення і проникнення патогену (слизові оболонки, шкіра). Певні особливості має формування адаптивної імунної відповіді на слизових оболонках. Тут основними АПК є В-лімфоцити і мастоцити та спостерігається локальний синтез IL-4, що зумовлює залежну від Т-лімфоцитів-хелперів II типу гуморальну імунну відповідь, яка супроводжується переважно утворенням IgA. Плазматичні клітини, які систезують IgA, формуються в зародкових центрах регіонарних лімфовузлів та лімфатичних фолікулів. Плазматичні клітини заносяться кров’ю під слизовий шар lamina propria завдяки здатності їх розпізнавати маркери активованого ендотелію, де і синтезують IgA. Останні здатні проникати крізь епітеліальні клітини на поверхню слизових оболонок, де можуть взаємодіяти з патогенами і нейтралізувати їх, сприяючи швидкій елімінації.

Локальний характер інфекції, як правило, триває недовго. Вона або ліквідується захисними силами організму, або поширюється в тканини й органи. При цьому індукується синтез IgM і особливо інтенсивно збільшується продукування IgG, які утворюються в регіонарних лімфовузлах або селезінці.

В період затухання імунної відповіді з формуванням імунної пам’яті у тварини формується протективний імунітет, який захищає її від повторного захворювання впродовж певного часу. Його тривалість значною мірою залежить від збудника. В одних випадках він триває кілька місяців чи років (сказ, ящур), в інших – зберігається впродовж усього життя тварини (чума, віспа).

Носіями імунної пам'яті є окремі субпопуляції В- і Тлімфоцитів, від яких залежить ефективність і напрям вторинної імунної відповіді. Імунна пам'ять зумовлює швидку мобілізацію специфічних гуморальних і клітинних факторів захисту, що сприяє швидкому розпізнаванню патогену і розвитку специфічної імунної відповіді. Формування імунної пам'яті є основою вакцинації - імунітет індукується антигенами збудника для профілактики захворювань. Однак у

деяких випадках імунна пам'ять після інфекцій не формується. Це зумовлюється такими факторами, як індукування інфекційного процесу тимуснезалежними антигенами (інфекції, спричинені пневмококами, патогенними ентеробактеріями та ін.), значна мінливість протективних антигенів, що зумовлює при повторному інфікуванні зустріч організму фактично з новим патогеном (віруси грипу, ящуру), або висока агресивність патогену, який гальмує формування імунної відповіді (вірус чуми).

Противірусний імунний захист. Тривалість і напруженість противірусного імунітету у першу чергу залежать від антигенних і імуногенних властивостей вірусного антигену, а також від стану імунологічної реактивності тварини.

Особливості імунної відповіді за вірусного захворювання пов’язані з властивостями вірусів, серед яких найважливіші наступні:

- віріони простих вірусів мають, як правило, один або кілька антигенів білкової чи змішаної природи, які за своєю специфічністю змінюються, що і визначає існування багатьох серогруп, сероварів та субсероварів у межах одного виду;
- віріони складних вірусів складаються з кількох нуклеокапсидних і поверхневих антигенів. Поверхневі антигени мають вищу протективну активність і варіабельність, ніж нуклеокапсидні. До складу нуклеокапсидів деяких вірусів входять також мембранні білки господаря (явище мімікрії), що знижує або деформує імунну відповідь;
- для антигенів вірусів характерні: часткові зміни антигенної специфічності вірусних білків, спричинені точковими мутаціями (*антигенний дрейф*); зміни у антигенному складі вірусів, спричинені введенням у геном вірусів генетичного матеріалу від спорідненого вірусу (*антигенний зсув*); повна зміна антигенної специфічності вірусних білків, зумовлена мутаціями або утворенням гібридних геномів (*антигенний шифт*);
- віруси є облігатними внутрішньоклітинними патогенами і виявляють свою життєдіяльність лише всередині інфікованих клітин унаслідок «переключення» в клітинах метаболізму, морфофункціональних структур, ферментних систем для забезпечення репродукування нового покоління віріонів з гальмуванням внутрішньоклітинних процесів і можливим руйнуванням інфікованих клітин;
- вірусам характерний переважно короткий інкубаційний період, швидка репродукція вірусного потомства і поширення віріонів кровотоком по всьому організму (рис. 10.1);
- віруси здатні гальмувати активність та руйнувати клітини імунної системи.

З огляду на такі особливості захисні реакції організму тварин проти вірусів мають бути спрямовані на знешкодження як самих віріонів (з метою зупинки та попередження реплікації та поширення вірусу), так і інфікованих ними клітин. Якщо реакції, спрямовані проти віріонів, є переважно гуморальними

(комплемент, антитіла), то реакції проти інфікованих клітин реалізуються за допомогою Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів і фагоцитів.

Як і за більшості антигенів, імунна відповідь на вірусний антиген починається із презентації цього антигену антигенпрезентуючою клітиною для наївних Т-лімфоцитів-хелперів. Особливістю первинної імунної відповіді на вірусний антиген є те, що він водночас має презентуватися і для наївних Т-цитотоксичних лімфоцитів, оскільки останні потребують стимулюючого сигналу у вигляді IL-2 від Т-лімфоцитів-хелперів. В антигенпрезентуючі клітини вірусний антиген потрапляє після фагоцитування клітин, які загинули внаслідок персистенції у них вірусу, або, коли антигенпрезентуюча клітина сама уражена вірусом.

Противірусний захист здійснюється як вродженою, так і адаптивною ланками імунної системи.

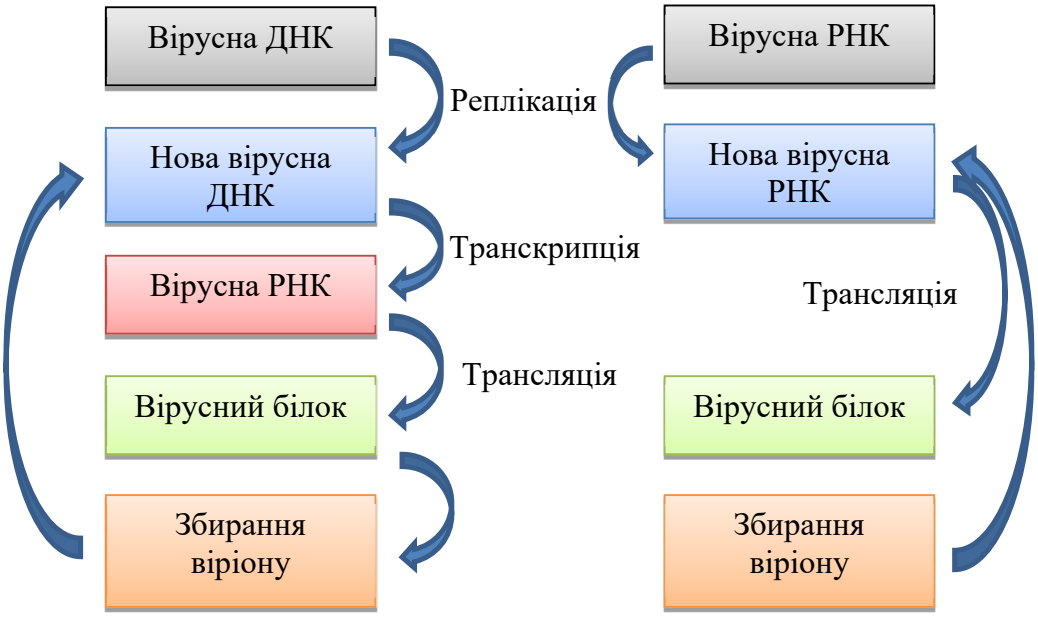


Рис. 10.1. Схематичне зображення механізму реплікації ДНК- і РНК-вмісних вірусів

Основними вродженими противірусними факторами організму тварин, спрямованими проти віріонів, більшою мірою є система комплементу, α- і β-глобуліни, інтерферони.

До вроджених противірусних факторів організму тварин, спрямованих проти інфікованих клітин, належать переважно натуральні кілери та фагоцити, які здійснюють антитіло- та комплементозалежний цитоліз.

Реакції адаптивного характеру, які знешкоджують віріони, реалізуються з допомогою специфічних щодо вірусу антитіл, а які спрямовані проти інфікованих клітин – за допомогою специфічних Т-цитотоксичних лімфоцитів.

Основними механізмами гуморального характеру, які впливають на вірус, є його нейтралізація специфічними антитілами, комплемент-опосередкований віролізис та лізис інфікованої клітини, інгібування білкового синтезу та реплікації вірусної ДНК внаслідок активації інтерферонами у вірусінфікованих клітинах ферментів протеїнкінази і ендорибонуклеази, що призводить до деградації мРНК (рис. 10.2).

Нейтралізація вірусу специфічними антитілами попереджує його прикріплення до клітини-мішені та переважно опосередковується у позаклітинній рідині імуноглобулінами класу G, у крові – імуноглобулінами класу M, на слизових оболонках – імуноглобулінами класу A.

Імунні комплекси специфічних антитіл з вірусами можуть приєднувати комплемент, що призводить до їх безпосереднього віролізису або елімінації макрофагами та іншими фагоцитами, які мають рецептори до антитіл та комплементу.

Клітинні механізми імунних реакцій з допомогою Т-цитотоксичних лімфоцитів і натуральних кілерів виходять на перше місце у випадку інтеграції вірусу у геном клітини.

Кілінг Т-цитотоксичними лімфоцитами інфікованих вірусами клітин може здійснюватися *перфориновим* або *рецепторним* (з допомогою рецептора CD95) шляхами. Обидва шляхи потребують прямого фізичного контакту Т-цитотоксичного лімфоцита з клітиною-мішенню. Лімфоцит розпізнає на клітині-мішені структуру, утворену молекулами головного комплексу гістосумісності I класу і вірусного антигенного пептиду, та запускає каскад реакцій, що викликає її загибель (апоптоз).

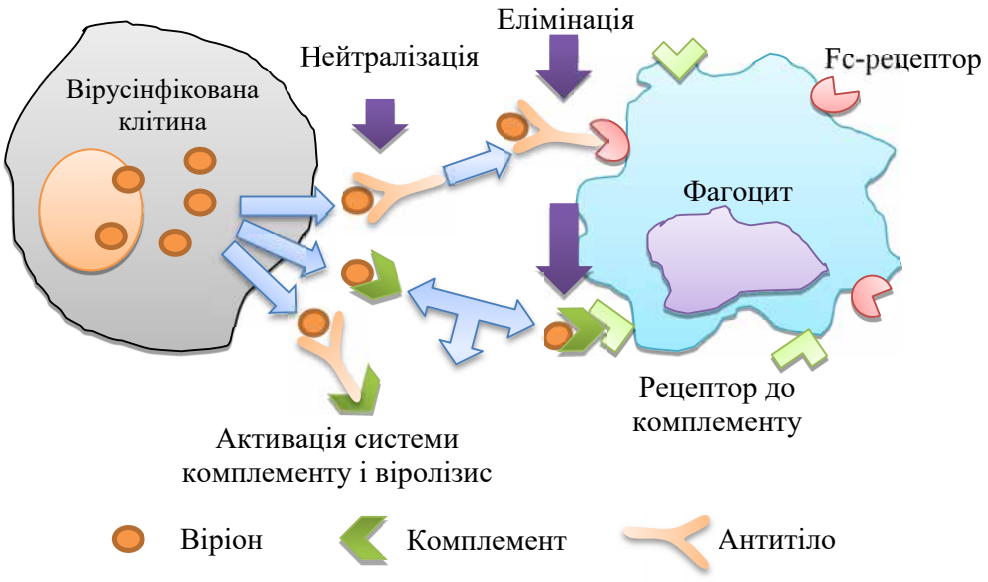


Рис. 10.2. Основні механізми знешкодження віріонів

Після запуску апоптозу в одній клітині-мішені Т-цитотоксичний лімфоцит може лишити цю клітину та прямувати до іншої. Аналогічні механізми знешкодження вірусінфікованих клітин мають і натуральні кілери. На відміну від Т-цитотоксичних лімфоцитів, ці клітини розпізнають антиген без участі молекул головного комплексу гістосумісності.

Разом з тим, у процесі еволюційного розвитку віруси виробили механізми, що захищають їх від дії факторів природної і специфічної резистентності організму. До них належать інтеграція вірусного геному в геном клітини, здатність деяких вірусів переходити з клітини в клітину без видимої вірусемії (параміксовіруси, герпесвіруси), змінювати свій антигенний спектр (раніше утворені антитіла не здатні розпізнавати віріони зі зміненими антигенами (ретровіруси, вірус ящуру, грипу)), інфікування імунокомпетентних клітин.

Протибактеріальний імунний захист. Реалізується, як і вірусний, з допомогою вроджених та адаптивних механізмів.

Характер імунної відповіді за бактеріального захворювання та її ефективність у першу чергу залежать від стану самого організму та особливостей антигенів бактерій, які її індукують. Одні з них є гуморальними продуктами життєдіяльності – токсинами, інші – структурними частинами бактерій: клітинної стінки, капсули, війок, джгутиків.

На відміну від вірусів, які є облігатними внутрішньоклітинними агентами, бактерії у своїй більшості є позаклітинними патогенами, хоча деякі існують і внутрішньоклітинно. З огляду на це, основними чинниками протибактеріального імунного захисту є гуморальні фактори, зокрема, антитіла, специфічні до антигенних детермінант бактерій (рис. 10.3).

Бактерії характеризуються ще однією особливістю – наявністю клітинної стінки. За будовою клітинної стінки їх поділяють на грампозитивні, грамнегативні та мікобактерії.

Грампозитивні бактерії у складі клітинної стінки мають товстий прошарок пептидоглікану, тейхоєві кислоти, вуглеводи та білки. Пептидоглікан захищає бактерії від дії комплементу, тому основними факторами захисту організму проти грампозитивних бактерій є фагоцити.

У грамнегативних бактерій зовнішня мембрана клітинної стінки містить ліпополіцукриди, які проявляють протективну дію, визначають антигенну специфічність і є високотоксичними речовинами для організму. Ліпополіцукриди, як і інші субстанції клітинної стінки грамнегативних бактерій, здатні активувати комплемент класичним шляхом, а ліпід А у складі ліпополіцукриду – також і альтернативним – без участі антитіл. При цьому утворюються опсоніни (C3b, C4b), хемотаксичні фактори (C3a, C5a, C5b) та інші медіатори запального процесу.

Мікобактерії, на відміну від інших бактерій, у клітинній стінці мають значну кількість ліпідів і є кислотостійкими. Компоненти мікобактеріальної стінки індукують сильну клітинну імунну відповідь і набагато слабшу – гуморальну, яка значної захисної ролі не відіграє.



Рис. 10.3. Імунна відповідь залежно від локалізації збудника бактеріальної інфекції

З огляду на деякі особливості бактерій, є п’ять основних механізмів їх елімінації з організму тварин:

- нейтралізація бактеріальних токсинів антитілами;
- комплемент-опосередкований кілінг бактерій (після адсорбції на них специфічних антитіл);
- опсонізація бактерій специфічними антитілами та комплементом з наступним їх фагоцитозом;
- внутрішньоклітинне знищення бактерій активованими макрофагами;
- безпосередній кілінг інфікованих бактеріями клітин Т-цитотоксичними лімфоцитами і натуральними кілерами.

Протективний протибактеріальний імунітет може формуватися як проти самого патогену, так і проти токсину, який він продукує. Останній індукується під час інфекцій, зумовлених бактеріями, основними факторами патогенності яких є токсини (правець – збудник Clostridium tetani), і забезпечується антитілами, що нейтралізують токсини.

При інфекціях, спричинених нетоксигенними, але високоінвазійними бактеріями, що здатні проникати в тканини, а іноді й у клітини та розмножуватися в них, зумовлюючи їх ушкодження, формується антибактеріальний імунітет (переважно клітинний), який не завжди забезпечує повну елімінацію збудника. Класичним прикладом є туберкульозна інфекція.

У разі інфекцій, спричинених бактеріями, які характеризуються локальною інвазійністю та локальною токсигенністю, а також здатністю продукувати ферменти (Staphylococcus aureus), що руйнують міжклітинну речовину сполучної тканини, створюється одночасно і антибактеріальний, і антитоксичний імунітет.

Як і у більшості випадків, адаптивна імунна відповідь на бактеріальний патоген розпочинається із захоплення бактерії антигенпрезентуючою клітиною, презентації антигенних пептидів для Т-лімфоцитів-хелперів, їх диференціація у хелпери I чи II типу, синтез останніми відповідних цитокінів і розвитку гуморальної або/та клітинної імунної відповіді.

Нейтралізація бактеріальних токсинів особливо важлива за інфекцій, які супроводжуються токсичними явищами – клостридіозах, стафілококовій інфекції, сибірці тощо, та посилюється у випадку зосередження бактерій у некротизованих тканинах, куди обмежений доступ фагоцитів. Зв’язуючи токсини, антитіла попереджують їх контакт з рецепторами клітин-мішеней, а отже, і розвиток патологічних процесів у тканинах. Після з’єднання токсину з рецепторами клітин-мішеней ефективність нейтралізації їх антитілами суттєво знижується.

За інфекцій, які асоціюються зі слизовими оболонками, незалежно від того, чи супроводжуються вони колонізацією бактеріями епітелію, чи проникненням і розмноженням у епітелії, чи обмежуються лише їх проникненням крізь епітелій, важливе протективне значення мають секреторні IgA. Вони блокують прикріплення бактерій до епітеліальних клітин. У випадку поширення бактерій за межі епітеліального бар'єра і втягнення в імунну відповідь регіонарних лімфовузлів і селезінки зростає роль антитіл класу G і M.

Імунні комплекси специфічних антитіл з бактеріями також можуть активувати комплемент, що призводить до утворення на ньому мембраноатакуючого комплексу та руйнування бактерії.

Вкриті антитілами або/та комплементом бактерії краще піддаються фагоцитозу та елімінації макрофагами та іншими фагоцитами, які мають рецептори до антитіл та комплементу. Фагоцитоз є основним механізмом антибактеріального захисту, особливо на ранніх етапах імунної відповіді. Більшість поглинених фагоцитами бактерій швидко руйнується бактерицидними факторами.

Деякі внутрішньоклітинні патогени, зокрема, *B. abortus, M. tuberculosis, Campylobacter jejuni, L. monocytogenes, Corynebacterium pseudotuberculosis, Aspergilus flavus, Clamydophyla psittaci* можуть існувати всередині макрофагів, уникаючи їх впливу. При цьому, щоб їх знешкодити, макрофаги мають стати активними, що можливо за впливу гамма-інтерферону і фактору некрозу пухлин,

секретованих Т-лімфоцитами-хелперами, Т-цитотоксичними лімфоцитами і натуральними кілерами. Гамма-інтерферон призводить до підвищеного синтезу макрофагами гранул із лізосомальними ферментами, респіраторними метаболітами, оксидом азоту та наступним злиттям цих гранул з локалізованими всередині клітини патогенами та їх руйнації.

Інфіковані бактеріями клітини також можуть бути знищені специфічними Т-цитотоксичними лімфоцитами і натуральними кілерами, оскільки внутрішньоклітинні бактерії презентуються, як ендогенні антигени.

Разом з тим, деякі бактерії здатні знижувати ефективність імунної відповіді організму тварин або навіть її уникати, чому існує кілька пояснень.

По-перше, наявність капсули у деяких бактерій захищає їх від дії факторів природної резистентності та антитіл, перешкоджаючи опсонізації і фагоцитозу.

По-друге, деякі бактерії володіють протективними антигенами, які характеризуються високою гетерогенністю і поліморфізмом, що ускладнює формування ефективної імунної відповіді на велику кількість антигенів.

По-третє, ліпополіцукриди можуть індукувати поліклональну активацію В-лімфоцитів, що призводить до синтезу великої кількості імуноглобулінів різної специфічності за рахунок специфічних.

По-четверте, внутрішньоклітинні патогени всередині макрофага можуть перешкоджати злиттю фагосоми і лізосоми, а у випадку злиття, завдяки наявності у бактерії стійкої стінки – бути нечутливим до дії ферментів; лишати фагосому та існувати у цитоплазмі клітини.

Персистенція антигенів. За деяких умов той чи інший антиген може досить довго перебувати у внутрішньому середовищі організму, незважаючи на достатній розвиток імунної відповіді проти нього. Таке перебування антигену в організмі називають персистенцією антигену. Вважають, що персистенція антигену має велике значення для підтримування імунної пам'яті на цей антиген та довготривалого існування специфічних до нього клітин пам'яті. Основним місцем, де антиген може достатньо довго зберігатися в організмі, є лімфоїдні фолікули. У них антиген міститься переважно в адсорбованому стані на поверхні фолікулярних дендритних клітин.

Протигрибковий імунний захист. Мікози переважно є опортуністичними захворюваннями, оскільки виникають у тварин з ослабленою імунною системою.

Серед величезної кількості видів грибів лише деякі з них можна вважати по-справжньому патогенними і здатними викликати захворювання у тварин із нормально функціонуючою імунною системою. Багато видів грибів (зокрема, такі сапрофіти, як *Aspergillus*, або коменсали, як *Candida*) є умовно-патогенними грибами. У випадку пошкодження фізичних бар'єрів (шкіра, слизові оболонки) чи зниження імунного статусу тварин вони здатні викликати захворювання.

Основною ланкою захисту макроорганізму від мікозів є природні фактори захисту, зокрема клітинна ланка вродженого імунітету – фагоцити (дендритні клітини, макрофаги і нейтрофіли). У фунгіцидному ефекті фагоцитів суттєву роль відіграє індуцибельна синтетаза iNOS, оксид нітрогену, некисневі фактори цитоцидності: лізоцим, катіонні білки, лактоферин, які пошкоджують стінку

грибів. Утрата таких клітин або дефекти їх протигрибкової ефекторної функції призводить до виникнення мікозів. Хоча вроджена ланка імунітету і має важливе значення, проте повний захист від більшості збудників мікозів також вимагає і залучення факторів адаптивної імунної відповіді, ініціаторами та режисерами якої є, переважно, дендритні клітини.

Значну роль у природному імунному захисті проти грибів також відіграють натуральні кілери та продуковані ними перфорини і гранзими.

Розпізнавання грибів клітинними елементами вродженої імунної системи здійснюється за рахунок складових клітинної стінки. Клітинна стінка грибів складається переважно з вуглеводневих полімерів, які забезпечують не лише жорстку основу мікроорганізму, а й захищають їх від факторів навколишнього середовища.

Клітинна стінка грибів є динамічною структурою та здатна суттєво змінюватися, особливо під час морфологічних перебудов. Так, Cryptococcus albicans може набувати як безміцеліальної, так і нитчастої форм, що сприяє підвищенню вірулентності цього патогена. Склад клітинної стінки може різко варіюватися між різними видами грибів, а також між різними морфологічними формами одного і того ж виду гриба.

Антигенні детермінанти грибів розпізнаються шаблонрозпізнаючими рецепторами системи природного захисту фагоцитів, що дає можливість їх прямого розпізнавання без попередньої опсонізації, а також рецепторами до імуноглобулінів і комплементу – після попередньої опсонізації грибів відповідними опсонінами.

Особливе значення серед гуморальних факторів у природному захисті проти грибів має система комплементу. Компоненти клітинної стінки грибів здатні активувати комплемент як класичним, так і альтернативним шляхами, без участі специфічних антитіл, що має велике значення на перших етапах взаємодії грибів з макроорганізмом.

У випадку неспроможності факторів природного імунного захисту знешкодити мікозний патоген до імунної відповіді залучаються фактори адаптивного імунітету.

У цьому процесі важливу роль відіграють рецептори системи природного захисту фагоцитів, зокрема, антигенпрезентуючих клітин, розпізнавання якими антигенних детермінант патогенів викликає генерацію внутрішньоклітинних сигнальних стимулів, що призводить до синтезу фагоцитами численних цитокінів, хемокінів, ейкозаноїдів та інших розчинних факторів. Вони ініціюють і модулюють запальну реакцію на мікозний патоген, а також розвиток адаптивного імунітету, стимулюючи продукцію гамма-інтерферону Т-лімфоцитами-хелперами.

Розвитку адаптивної імунної відповіді передує фагоцитоз гриба антигенпрезентуючою клітиною та презентація його антигенних пептидів для Т-клітин, оскільки, як і за вродженої імунної відповіді, у боротьбі з мікозами важливе значення має клітинна ланка набутого імунітету, представлена Т-лімфоцитами-хелперами I типу і Т-цитотоксичними лімфоцитами. Це

пояснюється тим, що поверхневі антигенні структури деяких грибів мають низьку імуногенність, внаслідок чого антитіла утворюються в низьких титрах, що зумовлює низьку напруженість гуморальної імунної відповіді. Під час мікозів можуть утворюватися антитіла чотирьох класів – M, G, A, E. Першими з'являються IgM і зростаючі або високі титри IgM свідчать про активний характер інфекції. Після приєднання до клітин грибів вони можуть гальмувати їхню адгезію на клітинах макроорганізму. Антитіла класу G переважно виявляються під час інфекції і мають значення як опсоніни та активатори комплементу класичним шляхом. Антитіла класу А відіграють, важливу роль у перешкоджанні адгезії грибів до епітеліальних клітин слизових оболонок та зв'язують гриби, сприяючи таким чином швидкій їх елімінації.

Відомо, що деякі гриби (певні види Aspergillus) є факультативними внутрішньоклітинними паразитами, внаслідок чого інфіковані клітини презентують їх антигени, як антигени ендогенного походження, які розпізнаються Т-цитотоксичними лімфоцитами, що призводить до розвитку клітинної імунної відповіді. У свою чергу, Т-лімфоцити-хелпери, активовані антигенпрезентуючими клітинами, які фагоцитували уражені грибом клітини, продукують цитокіни, які стимулюють макрофаги та інші фагоцити до здійснення фагоцитозу грибів.

У процесі еволюції у збудників інфекцій, зумовлених грибами, сформувалася система захисту від дії захисних сил макроорганізму. Ця система включає широку мінливість антигенної структури, зміну фаз росту, існування за різних температур і кислотності. Гриби здатні синтезувати ряд протеїназ, які можуть розщеплювати імуноглобуліни, фактори комплементу та інші захисні фактори.

Для уникнення розпізнавання фагоцитами гриби використовують різні стратегії, але їх загальний механізм вмикає «приховування» клітинної стінки патогена. Одним з прикладів є наявність капсули у Cryptococcus neoformans, що тісно пов'язано з його вірулентністю. При цьому капсула запобігає розпізнаванню патогена фагоцитами і його наступний фагоцитоз.

Маскування також може бути пов'язано з морфологічною формою патогена. Зокрема, гіфи Cryptococcus albicans, на відміну від дріжджів, не експресують β-глюкан, який є важливим у процесі розпізнавання фагоцитами. Такі гриби, як Aspergillus і Candida, також можуть запобігати опсонізації шляхом залучення на свою поверхню регуляторних білків господаря (фактор Н і С4-зв'язуючий білок), а також виділяючи фактори, які інгібують активацію комплементу. Cryptococcus albicans та Aspergillus fumigatus після їх фагоцитозу можуть створювати гіфи і виходити із фагосоми, що призводить до її руйнування, а насамкінець – і до руйнування фагоцита. Крім того, Cryptococcus albicans може уникати знищення фагоцитом шляхом активації у ньому апоптозу.

Протипаразитарний імунний захист. ***Протигельмінтозний імунний захист.*** Організм тварини населяє величезна кількість паразитів, які досить адаптовані до існування в тканинах тих чи інших органів і систем. Вони здатні уникати розпізнавання та елімінації імунною системою макроорганізму та

використовувати його ресурси для власних потреб на правах організму-симбіонта, не завдаючи при цьому значної шкоди. До таких паразитів належать представники типу *Helminth*. У багатьох випадках їх присутність в організмі тварин стає помітною лише у разі високої інтенсивності інвазії.

Способи проникнення, міграція та місця існування гельмінтів в організмі неоднакові. Значна їх частина проникає в організм аліментарним шляхом (збудники аскаридозу, трихуріозу тощо), після укусів комах (збудники філяріатозів, онхоцеркозу тощо), крізь шкіру (збудники анкілостомозу, церкарії шистосом тощо).

Загальною особливістю гельмінтів (трематод, цестод, нематод) є те, що вони наділені значною супресуючою дією на вроджену і адаптивну ланки імунітету, що дозволяє їм безперешкодно розмножуватися всередині макроорганізму та персистувати протягом тривалого періоду.

Імунна відповідь за гельмінтозів, як і за бактеріальних і вірусних інфекцій, являє собою послідовні процеси розпізнавання антигенів, які виділяє паразит, та диференціювання імунокомпетентних клітин організму господаря у ефекторні форми, що як результат призводить до розвитку як гуморального, так і клітинного імунітету.

Антигенними властивостями володіють тканини тіла гельмінтів і їхні секрети. Гельмінтозні антигени неоднорідні за своєю структурою і складаються з безлічі компонентів. Встановлено, що видоспецифічні властивості має лише незначна частина антигенів гельмінтів. Більша ж частина антигенів ідентична іншим видам гельмінтів, простішим і бактеріям (перехресно реагуючі антигени).

У багатьох гельмінтів виявлені антигени, тотожні антигенам господаря. Ця обставина може підвищувати патогенність паразитів, оскільки господар у цьому випадку не розпізнає їх як «чужі» і не відповідає на них захисними реакціями. Спільні антигени часто є причиною розвитку за певних умов аутоімунних процесів за гельмінтозів.

Імунна відповідь господаря істотно залежить від особливостей морфології та біології гельмінтів. До цих особливостей слід віднести великі розміри гельмінтів; наявність кутикули, яка є непроникною для мембраноатакувального комплексу за активації комплементу чи перфоринів, які виділяються Т-цитотоксичними лімфоцитами; їх міжклітинну, а не внутрішньоклітинну, як у вірусів, локалізацію; надзвичайну складність структури і різноманітність життєвих функцій; виражену циклічність розвитку та зміну середовищ існування; значні відмінності морфологічної структури; характер антигенних та імунних властивостей гельмінтів на різних стадіях розвитку. Внаслідок цього за більшості гельмінтозів імунітет характеризується відносно слабким ступенем напруженості, особливо за одноразового зараження малою кількістю інвазійного матеріалу. Найбільш напружений імунітет виробляється за так званих тканинних гельмінтозів –трихінельозі, філяріатозах, шистосомозі. Досить напружений імунітет розвивається за кишкових мігруючих гельмінтозів – аскаридозі, анкілостомозі, а також у разі інвазій, збудники яких певний період часу

проводять у товщі слизової оболонки кишківника (гіменолепідоз, трихоцефальоз).

З огляду на особливості морфології та біології гельмінтів їм характерна наявність стійкості до природних і специфічних факторів імунного захисту організму господаря.

Стан імунітету за гельмінтозів характеризується нетривалими термінами його збереження, які в більшості випадків обмежені періодом перебування гельмінта в організмі інвазованої тварини. Залежно від стадійності розвитку гельмінтів імунна відповідь господаря також характеризується стадійністю. Напруженість імунітету здебільшого вища у період паразитування личинкової стадії порівняно з кишковою стадією збудника, що зумовлено високою антигенною активністю секретів і екскретів личинок, особливо в період линьки.

Особливістю імунної відповіді за гельмінтозів також є його слабка специфічність, зумовлена гетерогенністю антигенів гельмінтів і наявністю у них поряд з видоспецифічними антигенами, які становлять лише незначну частину антигенної мозаїки, безлічі антигенів, що подібні із антигенами інших видів, які таксономічно не тільки близькі, а й далекі за систематичним їх положенням, а також із антигенами господаря. Це, з одного боку, ускладнює специфічну імунологічну діагностику гельмінтозів, а з іншого – зумовлює можливість неспецифічного захисту, коли присутність в організмі господаря паразитів одного виду обмежує сприйнятливість до іншого виду.

Як зазначалося вище, гельмінти володіють імуносупресивною дією на організм господаря. В основу цього явища покладено здатність гельмінтів пригнічувати захисні реакції господаря до інших інфікуючих його агентів. Одним з механізмів цієї імуносупресії може бути *феномен конкуренції антигенів*, за якого Т-лімфоцити, активовані антигенами гельмінтів, пригнічують здатність В-лімфоцитів активуватися та проліферувати, а плазматичних клітин – виробляти антитіла до антигенів другого інфікуючого агента. Якщо в організмі господаря під впливом антигенів гельмінтів з’являється велика кількість Treg-лімфоцитів (супресорів), що супресують метаболізм інших субпопуляцій Т-лімфоцитів, то внаслідок цього може розвитися *імунна толерантність*, яка є другим механізмом імуносупресії. Важливий механізм імуносупресії – *пригнічення проліферації* Т- і В-лімфоцитів особливими цитотоксичними речовинами, які виробляються гельмінтами.

Отже, імуносупресія за гельмінтозів може бути зумовлена як результатом продукування гельмінтами різних імуносупресивних речовин, так і внаслідок індукування синтезу та виділення клітинами імунної системи факторів, що інгібують певні ланки захисних реакцій. Зокрема, збудник фасціольозу виділяє цинквмісні цистеїнпротеїнази, які блокують антитілозалежне прикріплення еозинофілів до личинок гельмінтів; личинки онхоцерців секретують глутатіон-С-трансферазу, яка здатна гальмувати активацію наївних Т-лімфоцитів-хелперів, що викликає важкий перебіг захворювання; збудники шистосоматозу виробляють низькомолекулярний інгібітор, який гальмує дегрануляцію тканинних базофілів і проліферацію Т-лімфоцитів, а також продукують

протеїнази, які пригнічують активацію макрофагів і знижують комплементозалежну цитотоксичність фагоцитів.

За деяких паразитозів (трихінельоз, шистосоматоз, ехінококоз тощо) виділяються також фактори, які індукують лімфоцитотоксичний ефект. Так, збудники опісторхозу та шистосоматозу пригнічують активність макрофагів; збудники шистосоматозів пригнічують Т-залежну імунну відповідь на усі антигени, зокрема й паразитарні; збудник ехінококозу здатний поліклонально активувати В-лімфоцити. Внаслідок поліклональної активації В-лімфоцити можуть масово продукувати неспецифічні імуноглобуліни, особливо класів Е і G, які зв'язують відповідні рецептори на тканинних базофілах та не дають змоги приєднуватися до них специфічним антитілам, і, таким чином, гальмують специфічні реакції.

Гельмінти здатні індукувати надлишковий синтез такого субкласу IgG (IgG4), який не має своїх рецепторів на еозинофілах, але може приєднуватися до їх Fc-рецепторів і, таким чином, блокувати приєднання специфічного IgE, що утворився у відповідь на антигени гельмінтів, що, у свою чергу, зумовлює гальмування дегрануляції еозинофілів і активації комплементу альтернативним шляхом.

На фоні розвитку інвазії гельмінтів різко підвищуються важкість і летальність багатьох бактеріальних і вірусних інфекцій тварин.

Наслідком гельмінтозних захворювань також є значне зниження ефективності вакцинації, особливо у молодих тварин. З огляду на це, перед вакцинацією є обов’язкова попередня дегельмінтизація тварин, як умова формування адекватної імунної відповіді.

Механізми протективного імунітету за гельмінтозів вивчено ще недостатньо. На підставі наявних нині даних можна окреслити три основних захисних механізми за гельмінтозів: дія антитіл, дія клітин з фагоцитарною або цитотоксичною активністю.

Дія антитіл за гельмінтозів. Спостереження *in vitro* показали, що личинки різних видів нематод, поміщені у відповідну імунну сироватку, гинуть дуже швидко (наприклад, личинки аскарид – через 12–20 годин), тоді як в неімунній сироватці зберігають життєздатність протягом 5–6 діб. Також встановлено, що введення тваринам-реципієнтам великих доз сироватки або виділеного з неї гамма-глобуліну від імунних донорів частково захищає від експериментального зараження личинками нематод.

Однак механізм захисної дії антитіл за гельмінтозів залишається поки-що недостатньо вивченим. Як відомо, антитіла не володіють безпосередньою захисною властивістю. Вони можуть діяти на інфікуючий агент лише опосередковано, активізуючи систему комплементу, опсонізуючи об’єкт фагоцитозу, тим самим його посилюючи, або адсорбуючись на поверхні фагоцитів, підвищуючи їх спорідненість з антигеном тощо.

Специфічні антитіла також здатні нейтралізувати ферменти, продуковані личинковою стадією паразита, блокувати оральні та анальні отвори личинок.

Дія клітин з фагоцитарною та цитотоксичною активністю. Велике значення в захисних механізмах імунітету за гельмінтозів мають клітини з фагоцитарною або цитотоксичною активністю, які викликають загибель паразита-мішені, що має місце у разі низки інвазій тварин, зокрема, шистосомозі, фасціольозі, ехінококозі, гіменолепідозі, аскаридозі, трихінельозі та ін. Механізм цього явища складний і охоплює: наближення клітини до паразита-мішені, здійснюване завдяки хемотаксису, опосередковане антитілами прикріплення клітини до його кутикули і безпосередню взаємодію імунокомпетентної клітини з паразитом. Адгезія до паразита можлива завдяки тому, що молекула антитіла одним своїм кінцем (паратопом) з'єднується з антигенною детермінантою зовнішньої оболонки паразита, а іншим – через Fc-ділянку – з рецепторами для Fc-фрагмента імуноглобулінів на імунокомпетентній клітині (рис. 10.4).

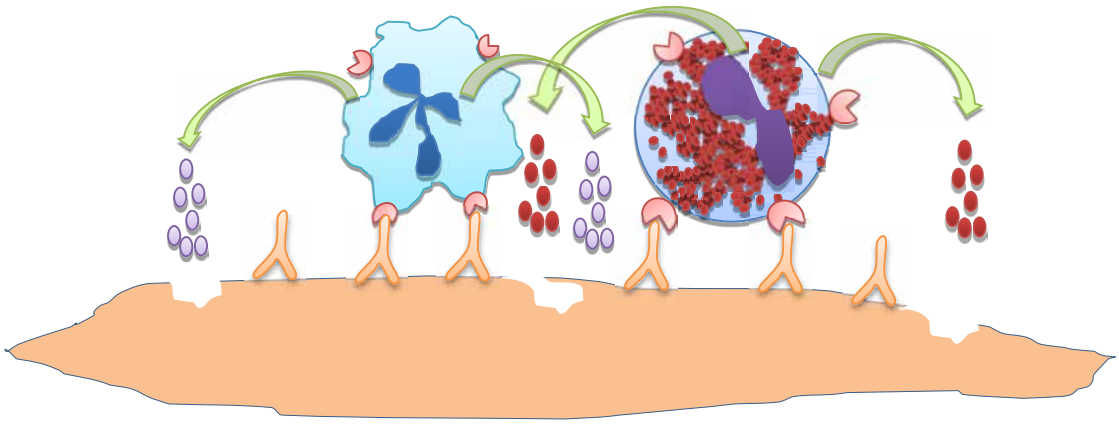


Рис. 10.4. Адгезія нейтрофіла і еозинофіла до гельмінта та їх дегрануляція з пошкодженням кутикули паразита

Такі рецептори виявлено нині на мембранах лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, еозинофілів, нейтрофілів, базофілів, тучних клітин. Через специфічність зазначених рецепторів антитіла того чи іншого класу імуноглобулінів можуть з'єднуватися лише з певним типом клітин. Найбільшою цитофільністю володіють антитіла класу G, оскільки рецептори до них є у всіх типів клітин. У клітинах, активізованих фіксованими на них антитілами, відбуваються складні біохімічні процеси, які призводять до їх дегрануляції з виділенням із гранул низки ферментів та інших біологічно активних речовин, що викликають деструкцію оболонки паразита. Цитотоксичність активованих клітин значно зростає під впливом третього компонента (С3) системи комплементу, активізованого комплексом антиген-антитіло.

Особливо важливу роль за гельмінтозів тварин відіграють імуноглобуліни класу Е та еозинофіли, оскільки саме останні є найбільш чутливими з-поміж інших імунокомпетентних клітин до хемотаксичних факторів, які виділяє паразит (продукти обміну, ферменти), а також до продуктів дегрануляції тучних клітин. Разом з цим, гельмінти проявляють виражену ад'ювантну дію на

продукцію імуноглобулінів класу Е. Останнє пояснюється тим, що імунодомінантним антигеном усіх гельмінтів є ліпідзв'язувальний білок поліпротеїн, який активує Т-лімфоцити-хелпери ІІ типу та запускає специфічну гуморальну імунну відповідь з переважанням синтезу саме імуноглобулінів класу Е. З огляду на це, можна зробити висновок, що гельмінтозні інвазії супроводжуються усіма ознаками, характерними для алергічних реакцій І типу, зокрема, еозинофілією, кропивницею, набряками.

Еозинофіли несуть дві захисні функції, реалізуючи, з одного боку, цитотоксичну дію на оболонку паразита (оксид азоту, пероксидаза, ліпофосфоліпаза, фосфоліпаза-D, нейротоксин), а з іншого – руйнуючи за допомогою спеціальних ферментів (гістаміназа, арильсульфатаза) медіатори, що виділяються тканинними базофілами, активованими антигенами збудника, і, таким чином, зменшуючи прояв шкідливих для організму господаря алергічних реакцій. З іншого боку, в основу алергічних реакцій за гельмінтозів покладено механізм, філогенетично сформований як захисна реакція організму господаря, спрямована на боротьбу з паразитом. Алергічне запалення за паразитозів розвивається класичним шляхом і покликане створити умови, що призводять до загибелі та елімінації паразита.

Протипротозойний імунний захист. До збудників протозойних захворювань тварин належать найдрібніші живі істоти царства еукаріотів, які значно різняться між собою за розмірами, антигенною структурою, способами проникнення в макроорганізм, місцями і формами паразитування.

Найпростіші набагато складніші від бактерій за своєю будовою, оскільки більшість з них має щільну еластичну мембрану, а інколи і мінеральний скелет, та антигенним складом. Значна частина найпростіших в організмі проходить кілька стадій розвитку, які різняться своєю антигенною будовою, можуть розвиватися в організмі у різних місцях – на слизових оболонках і шкірі (амеби, балантидії, лямблії, трихомонади, лейшманії), внутрішньоклітинно (лейшманії, трипаносоми, плазмодії, токсоплазми, кокцидії), в міжклітинному просторі (балантидії, токсоплазми, амеби), у крові (плазмодії, трипаносоми, амеби, бабезії) та в кишках, жовчному міхурі, печінці, спинному і головному мозку, м'язах, міокарді. Для певних збудників характерна постійна мінливість поверхневих антигенів. Крім того, продукти життєдіяльності найпростіших мають імуносупресивні властивості.

Найпростіші проникають в організм найчастіше через укуси комах, клщів та аліментарним шляхом. Для внутрішньоклітинного проникнення вони використовують різноманітні рецептори. Так, лейшманії проникають у макрофаги за допомогою рецептора до С1qкомпонента комплементу, а також за допомогою манозно-фукозного рецептора.

Неспецифічні фактори захисту першими контактують з найпростішими і у більшості випадків знешкоджують патогени. Однак при ослабленні імунітету тварини, значної патогенності збудника або здатності його обминати відповідні ланки захисної системи найпростіші здатні закріплюватися на слизових

оболонках або проникати у внутрішнє середовище організму й колонізувати деякі тканини, органи, клітини.

Механізми вродженого і адаптивного протипротозойного імунного захисту подібні до таких, що мають місце під час захисту від вірусів, бактерій та гельмінтів. Тип Protozoa викликає як антитіло-, так і клітинно-опосередковану адаптивну імунну відповідь. Разом з тим, при багатьох протозойних захворюваннях (лямбліоз, амебіоз, трихомоноз) розвивається низький її рівень, про що свідчить часте виникнення повторних захворювань.

Гуморальна імунна відповідь формується у випадку перебування паразитів у крові (піроплазмоз, трипаносомоз), у міжклітинному просторі певних тканин та органів (лейшманіоз), клітинна – при внутрішньоклітинній форма паразитування найпростіших (токсоплазмоз, лейшманіоз).

При паразитуванні найпростіших на поверхні слизових оболонок (лямбліоз, трихомоноз, амебіоз, балантидіоз) специфічна імунна відповідь формується дуже слабко або й зовсім не виявляється.

Стійкість до деяких збудників протозойних захворювань великою мірою залежить від виду тварин. Зокрема, такі збудники, як Trypanosoma brucei, Trypanosoma congolense, Trypanosoma vivax здатні викликати захворювання у свійських копитних, проте не спричинюють шкоду диким копитним східної частини Африки.

Тип адаптивної імунної відповіді залежить від антигенної будови найпростішого, стадій існування та його місцезнаходження. Так, деякі збудники протозойних хвороб можуть завдавати шкоду, знаходячись у організмі тварин лише у стадії тахізоїта (стадія безстатевого розмноження життєвого циклу). Зокрема, це стосується збудника *токсоплазмозу* – Toxoplasma gondii. Представники сімейства котячих є остаточними господарями токсоплазми. В їхньому організмі (тонкий кишківник) відбувається статевий цикл розвитку збудника, що призводить до утворення ооцист, які виділяються з фекаліями в зовнішнє середовище. Подальший розвиток Toxoplasma gondii відбувається після потрапляння ооцист у організм проміжного господаря, яким може бути велика кількість ссавців, у тому числі і людина. У кишківнику проміжного господаря ооцисти перетворюються в активні спорозоїти, серед яких виділяють дві форми. Перша – тахізоїти – являє собою проліферативну форму збудника, що зустрічається в активний період інфекції та характеризується швидким розмноженням безстатевим шляхом. З током крові вони розносяться по всьому організму, проникають у клітини багатьох органів та діляться в них. Саме на цих стадіях розвитку Toxoplasma gondii може зазнавати впливу факторів імунного захисту макроорганізму (рис. 10.5). Уражені клітини руйнуються, а вивільнені паразити інфікують здорові клітини. З розвитком імунної відповіді з'являються тканинні цисти (друга форма), які найбільш часто утворюються в поперечносмугастих м'язах і головному мозку. Представники сімейства котячих заражаються під час згодовування їм інфікованого сирого м'яса або поїданні останніми заражених гризунів. При цьому стінки тканинних цист, які потрапили в організм кішки, руйнуються під дією протеолітичних ферментів шлунка і

тонкого кишківника з вивільненням брадизоїтів. Останні проникають в епітеліальні клітини тонкої кишки і дають початок утворенню великої кількості чоловічих і жіночих гамет (гаметогонія). Після злиття чоловічої та жіночої клітин утворюється зигота, формуються неспорульовані ооцисти, які виділяються з фекаліями в зовнішнє середовище.

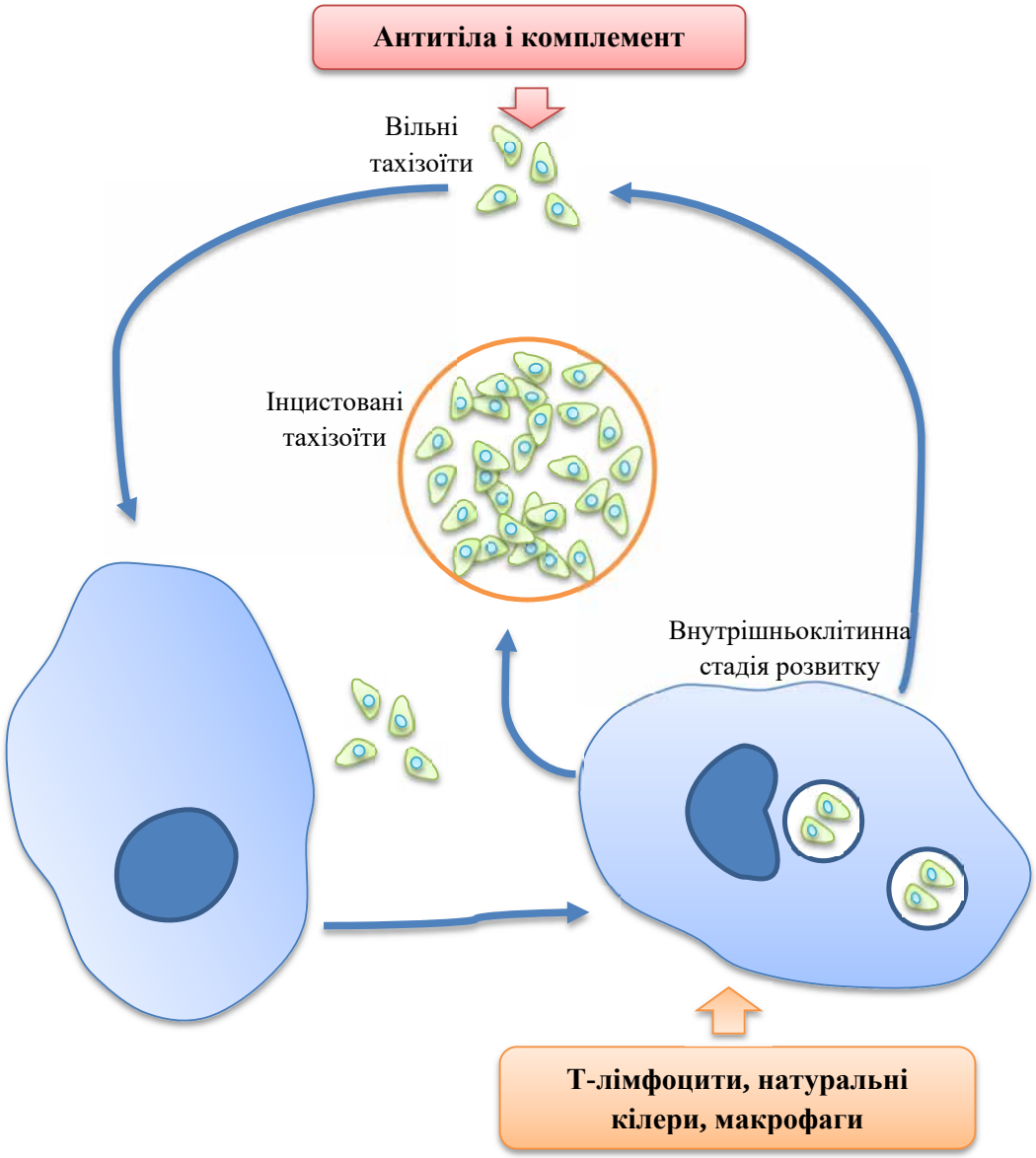


Рис. 10.5. Стадії життєвого циклу Toxoplasma gondii, на яких проти паразита дієва імунна система

Несприйнятливість певних видів тварин або тварин певної селекції у межах одного і того самого виду до тих чи інших збудників протозойних хвороб визначається їх генетичними особливостями, що може бути наслідком природного відбору. Несприйнятливі тварини володіють властивістю швидкого

синтезу великої кількості групи цитокінів, які сприяють фагоцитозу, презентації антигенів, викликають активацію Т-лімфоцитів, що, у свою чергу, проявляється в ефективнішому розпізнанні патогена та швидшому його знешкодженню без можливості розмноження в організмі господаря, порівняно зі сприйнятливими тваринами.

Як і у випадку адаптивної імунної відповіді за вірусних, бактеріальних інфекцій та гельмінтозних інвазій, специфічні антитіла, продуковані плазматичними клітинами проти поверхнево розташованих антигенів збудників протозойних хвороб проявляють опсонізуючу та аглютинуючу дії, активують комплемент, є основою антитілозалежної цитотоксичності.

Роль антитіл за протозойних захворювань можна простежити на прикладі *піроплазмозу*, за якого інвазивна стадія паразита – спорозоїти –проникають у еритроцити, де відбувається процес їх розмноження. Еритроцити володіють здатністю інкорпорувати антигени бабезій у свою мембрану, що дає можливість клітинам вродженої імунної відповіді, зокрема, дендритним клітинам і макрофагам, розпізнавати їх та запускати розвиток адаптивної імунної відповіді. Утворені на антигени бабезій антитіла опсонізують ушкоджені еритроцити, що призводить до ефективнішої їх елімінації з кровоносного русла фагоцитами та знешкодження (позасудинний гемоліз). Інвазовані еритроцити можуть бути також знешкоджені шляхом антитілозалежної цитотоксичності, викликаючи внутрішньосудинний гемоліз.

Разом з тим для більшості протозойних захворювань тварин вирішальну роль у захисних реакціях організму відіграють клітинні фактори імунної відповіді. Специфічна імунна відповідь при протозойних захворюваннях характеризується сенсибілізацією організму, що зумовлює формування алергічних реакцій та появою активованих клітин імунної системи, продукуванням ними БАР. Основними ефекторними клітинами адаптивної імунної відповіді при протозойних захворювання є Т-лімфоцити-хелпери та цитотоксичні Т-лімфоцити та синтезовані ними цитокіни, зокрема ФНП-α і -β, гамма-інтерферон.

В процесі еволюційного розвитку у найпростіших сформувалася система уникнення впливу імунної системи макроорганізму. Так, одним із основних факторів захисту від специфічних антитіл є здатність найпростіших існувати всередині макрофагів завдяки наявності систем захисту від дії цитоцидних систем фагоцитів.

Деякі найпростіші (плазмодії, лейшманії, трипаносоми) вивільнюють у навколишнє середовище антигени, які можуть блокувати специфічні антитіла і не допускати їх до патогенів.

При лейшманіозах спостерігається пригнічення активності Т-лімфоцитів, унаслідок чого вони не здатні під час активації специфічними антигенами продукувати IL-2 та ІФН-γ.

Важливим фактором маскування найпростіших є часта зміна поверхневих антигенних структур, що зумовлюється існуванням різних стадій дозрівання.

Питання для самоконтролю

1. Дайте характеристику механізмам колонізаційної резистентності.
2. Які періоди виділяють у розвитку протиінфекційної імунної відповіді?
3. Які особливості імунної відповіді у разі вірусних захворювань?
4. На що мають бути спрямовані захисні реакції організму тварин у разі вірусної інфекції?
5. Які основні вроджені противірусні фактори організму тварин, спрямовані проти віріонів?
6. Які основні вроджені противірусні фактори організму тварин, спрямовані проти інфікованих клітин?
7. Які основні механізми противірусного гуморального характеру?
8. Які існують механізми кілінгу Т-цитотоксичним лімфоцитом інфікованої вірусом клітини?
9. Яким чином віруси здатні уникати впливу імунної системи макроорганізму?
10. Чим пояснюються особливості імунної відповіді у разі бактеріальних захворювань тварин?
11. Які основні механізми елімінації бактерій з організму тварин?
12. Імуноглобуліни якого класу мають важливе протективне значення при інфекціях, які асоціюються зі слизовими оболонками?
13. Яке значення персистенції антигенів для імунної відповіді?
14. Які є способи уникнення бактеріями впливу імунної системи макроорганізму?
15. Назвіть основні механізми протигрибкового імунного захисту.
16. Яким чином гриби здатні уникати впливу імунної системи макроорганізму?
17. Охарактеризуйте механізми імуносупресивного впливу гельмінтів.
18. Охарактеризуйте особливості морфології та біології гельмінтів, які впливають на характер імунної відповіді.
19. Охарактеризуйте дію антитіл у разі гельмінтозів.
20. З чим пов’язаний посилений синтез плазматичними клітинами імуноглобулінів класу Е у разі гельмінтозів?
21. Охарактеризуйте роль еозинофілів у боротьбі з гельмінтами?
22. Коротко охарактеризуйте механізми вродженого і адаптивного протипротозойного імунного захисту.
23. Які є способи уникнення найпростішими впливу імунної системи макроорганізму?

РОЗДІЛ 11
ПРОТИПУХЛИННИЙ ІМУНІТЕТ

Пухлинні антигени та їх характеристика, 280
Механізми знищення пухлинних клітин, 281
Механізми вродженої протипухлинної імунної відповіді, 282
Механізми адаптивної протипухлинної імунної відповіді, 284
Механізми уникнення пухлинами імунної відповіді, 286

Питання для самоконтролю, 287

Зміни навколишнього середовища, пов'язані з антропогенним впливом на довкілля, поява нових технологій, які передбачають використання речовин з канцерогенною дією, супроводжуються підвищенням рівня онкологічних захворювань серед людей та тварин, оскільки причиною виникнення злоякісних пухлин є соматичні мутації, що виникають під впливом ендо- та екзогенних канцерогенів: фізичних, хімічних, біологічних. Ріст злоякісних новоутворень визначається проліферативною активністю пухлинних клітин, а також їх здатністю проникати в здорові тканини й давати метастази у віддалені органи. Крім того, злоякісні пухлини здатні виходити з-під імунного контролю організму тварини-господаря.

Серед факторів, які сприяють виникненню цих захворювань, в першу чергу зазначають знижений імунітет організму тварин, генетичні передумови, видові, породні та вікові особливості тварин, а також географічне розташування регіону, в якому тварини перебувають.

Імунна відповідь організму тварини при появі злоякісного росту та формування імунітету до пухлин мають певні особливості:

- протипухлинна імунна відповідь здійснюється відносно певних типів антигенів пухлин;
- протипухлинну імунну відповідь здійснюють різні ланки імунітету: природна і набута, клітинна і гуморальна;
- пухлини використовують різноманітні стратегії для уникнення і гальмування активності імунної відповіді організму тварини-господаря, а також використовують певні механізми імунітету для забезпечення власних потреб;
- надмірна активація протипухлинного імунітету за певних обставин може призводити до розвитку аутоімунних реакцій.

Пухлинні антигени та їх характеристика. Чужорідність пухлини для організму визначають пухлинні антигени, які є матеріальним субстратом розвитку імунної відповіді. Субстанцію можна назвати пухлинним антигеном, якщо вона продукується пухлинною клітиною і розпізнається специфічними ефекторними Т-клітинами та/ чи антитілами.

Для ідентифікації антигенів пухлин, які розпізнаються Т-лімфоцитами, використовують два підходи – прямий і непрямий.

Прямий, біохімічний, підхід полягає у виділенні пептидів, зв'язаних з молекулами ГКГ І класу пухлинних клітин, фракціонуванні їх суміші за допомогою високороздільної рідинної хроматографії та наступному тестуванні отриманих пептидних фракцій на здатність сенсибілізувати непухлинні клітини з відповідними молекулами ГКГ І класу до лізису пухлинно-специфічними клонами цитотоксичних лімфоцитів.

Основою непрямого, генетичного підходу ідентифікації пухлинних антигенів, є молекулярне клонування генів, що кодують ці антигени. Він полягає у приготуванні кДНК-бібліотек з клітин пухлин та молекулярних конструктів генів бібліотеки, які сприяють експресії цих генів при внесенні в лінії клітин. Пулами ДНК таких бібліотек трансфекують нормальні клітини, ідентичні з пухлинними за алелями молекулами ГКГ І класу, і тестують трансфековані клітини на чутливість до лізису специфічними клонами цитотоксичних лімфоцитів, як у першому методі.

Антитіла, на відміну від Т-клітин, розпізнають пухлинні антигени в нативній конформації незалежно від молекул МНС, зв'язуючись як з пептидними, так і з непептидними епітопами. Пухлинно-специфічні антитіла виявляються в сироватці крові онкохворих тварин.

Ідентифіковано багато антигенів, що експресуються в пухлинах різних типів і відрізняються за походженням та ступенями специфічності для пухлин. Антигени пухлин поділяють на дві великі категорії: пухлинно-специфічні антигени (ПСА) та пухлинно-асоційовані антигени (ПАА).

Пухлинно-специфічними називають антигени, що експресуються лише на пухлинних, але не на нормальних клітинах. Деякі з цих антигенів унікальні для індивідуальних пухлин. ПСА утворюються в разі випадкових порушень геному. До ПСА належать антигени, утворені внаслідок мутацій в онкогенах чи генах-супресорах пухлин, транслокації ДНК або порушення сплайсингу РНК (химерні білки), а також ідіотипічні антигенні детермінанти.

Пухлинно-асоційованими називають пухлинні антигени, що експресовані також на нормальних клітинах. ПАА в основному представлені надмірно експресованими в пухлинах білками нормальних клітин. До ПАА відносять онкофетальні антигени, тканино-специфічні антигени пухлин, пухлинно-специфічні антигени диференціювання, пухлинні антигени зародкової тканини, нормальні клітинні білки, що аберантно експресуються пухлинними клітинами, глікопротеїдні та гліколіпідні антигени. Окремо виділяють антигени, що походять з онкогенних вірусів.

Механізми знищення пухлинних клітин. Реалізація протипухлинного захисту організму тварин здійснюється через обидві ланки імунної системи: антигеннеспецифічну (вроджену), основою якої є функціонування макрофагів і природних кілерів, та антигенспецифічну (адаптивну), переважно її Т-ланку і меншою мірою – В-ланку.

Фактори природного імунітету можуть реаґувати проти окремих пухлинних клітин незалежно від експресії ними пухлинних антигенів. У боротьбі з пухлинами між цими двома складовими імунної системи встановлюються

двоспрямовані взаємозв'язки, їх дійові фактори вступають у тісну взаємодію, що посилює інтенсивність відповіді організму.

Специфічна реактивність імунної системи залежить від пухлинного антигену і виявляється щодо вже сформованого пухлинного зародка.

Механізми вродженої протипухлинної імунної відповіді. Механізми вродженої резистентності організму до пухлин не мають імунологічної специфічності, не вимагають попередньої імунізації і здійснюються низкою клітин (активовані макрофаги, природні кілери, лімфокін-активовані кілери) та цитокінами, продукованими ними та іншими імунокомпетентними клітинами (фактор некрозу пухлин, гамма-інтерферон та ін.), які проявляють опосередковану або пряму дію на пухлини.

Макрофаги. Макрофаги можуть виявляти сильний неспецифічний цитотоксичний ефект щодо пухлинних клітин, що підтверджено численними дослідженнями *in vitro*. Проте основною умовою прояву цього ефекту є їх попередня активація.

Зокрема, макрофаги після розпізнавання поверхневих антигенів пухлинних клітин та активації гамма-інтерфероном, продукованим Т-лімфоцитами, набувають здатності генерувати з L-аргініну оксид азоту (NO) і за допомогою цієї сполуки знешкоджувати усі пухлинні клітини, розташовані у місці її викиду шляхом пригнічення циклу Кребса у цих клітинах-мішенях. Окрім оксиду азоту захисна функція макрофагів зумовлена синтезом фактору некрозу пухлин, який, з'єднуючись із спеціальними рецепторами на пухлинній клітині, індукує її апоптоз. Окрім цього, макрофаги здатні піддавати пухлинні клітини фагоцитозу та презентувати їх антигени для Т-лімфоцитів, запускаючи таким чином специфічну імунну відповідь.

НК-клітини. Природні кілери володіють прямою цитотоксичною дією не тільки щодо пухлинних клітин, а й щодо клітин тих тканин і органів, які мають інший, ніж у власному організмі, набір антигенів гістосумісності та які здатні уникати опосередкованого лізису цитотоксичними лімфоцитами. Цитотоксичний ефект природних кілерів не обмежується у межах головного комплексу гістосумісності – вони можуть розрізняти чужорідні клітини за антигенами, експресованими на їх поверхні без участі молекул цього комплексу, як це відбувається за розпізнання антигенів Т-лімфоцитами. Після розпізнавання пухлинних антигенів природні кілери ініціюють ланцюжок біохімічних реакцій, аналогічний Т-цитотоксичним лімфоцитам, що призводить до лізису і загибелі клітин-мішеней.

Важливе значення природних кілерів у протипухлинному захисті полягає також і в тому, що вони знешкоджують клітини, з низькою експресією молекул головного комплексу гістосумісності, що характерно саме для пухлинних клітин. При цьому природні кілери виконують функцію імунного нагляду за допомогою рецепторів двох типів – *гальмівного* і *активаційного*.

Гальмівні рецептори розпізнають молекули ГКГ I класу (рис. 11.1). Прикладом гальмівного рецептору є рецептор Ly49 чи KIR-рецептор (killer immunoglobulin (Ig)-like receptor). Якщо клітина-мішень несе достатню кількість

молекул ГКГ I класу, то їх розпізнають гальмівні рецептори і НК-клітини залишаться «байдужими» до неї. Тільки клітини зі зменшеною кількістю молекул ГКГ I класу можуть бути знешкоджені природними кілерами, оскільки за відсутності гальмування НК-клітини активуються. В цьому є великий біологічний сенс, оскільки багато внутрішньоклітинних інфекційних агентів також зменшують експресію на інфікованих клітинах молекул ГКГ I класу, щоб уникнути контролю з боку Т-лімфоцитів-кілерів. Активаційним рецептором є NKG2D-рецептор.

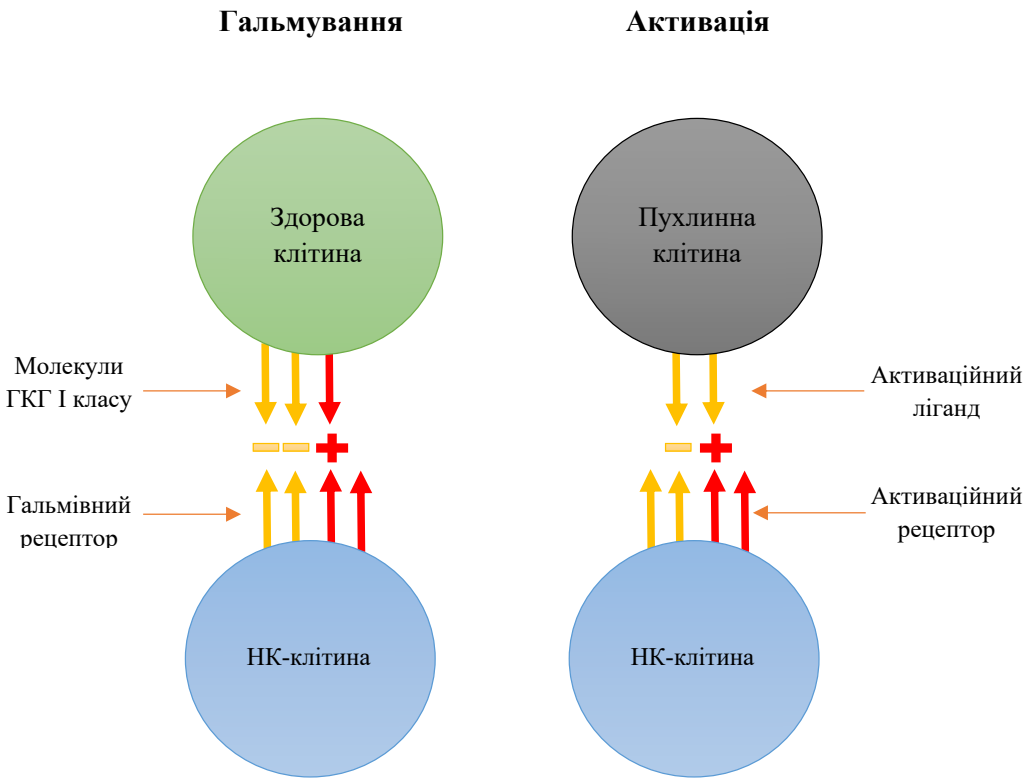


Рис. 11.1. Механізм розпізнавання власних клітин організму НК-клітинами

Захисна функція природних кілерів також зумовлена прямою дією на пухлинні клітини синтезованим ними фактором некрозу пухлин.

Лімфокін-активовані клітини. Це лімфоцити, виявлені в експериментальних умовах *in vitro* після стимуляції мононуклеарних клітин крові людей і тварин великими дозами IL-2, що зумовлює посилену проліферацію і активацію клітин лімфоїдного ряду. Найбільш характерною рисою цих клітин є цитотоксичний ефект щодо свіжоізольованих аутологічних пухлинних клітин. Лімфокін-активовані клітини є гетерогенною популяцією, всередині якої переважають клітини з ознаками активованих природних кілерів. Невелика частина популяції лімфокін-активованих клітин має виразні характеристики Т-лімфоцитів, які репрезентують цитотоксичні Т-лімфоцити, що

не підлягають рестрикції за молекулами головного комплексу гістосумісності. Механізм цитотоксичної дії лімфокін-активованих клітин аналогічний механізму знешкодження клітин-мішеней Т-цитотоксичними лімфоцитами та природними кілерами і залежить від участі перфорину і гранзинів, які містяться в їх гранулах.

Лімфокін-активовані клітини проявляють вибіркову дію відносно трансформованих клітин, викликаючи лізис пухлинних клітин-мішеней, і не впливають на нормальні клітини власного організму.

Цитокіни. Серед цитокінів найважливішим елементом захисту організму є фактор некрозу пухлин, який продукується моноцитами, макрофагами, природними кілерами, Т-лімфоцитами. Фактор некрозу пухлин є єдиним цитокіном, який володіє прямим цитотоксичним ефектом відносно пухлинних клітин. Його цитотоксичний ефект, з одного боку, може реалізуватися мембранним мономером при міжклітинних контактах імунокомпетентної клітини з клітиною-мішенню, а з іншого боку, тримером, який після зв’язування з транспортними молекулами, може транспортуватися з кровотоком до ефекторних клітин-мішеней. Фактор некрозу пухлин після зв'язування з його рецепторами на пухлинних клітинах призводить до їхньої денатурації та апоптозу.

Протипухлинний ефект IL-2 реалізується шляхом індукції проліферації і дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, проліферації та диференціювання В-лімфоцитів, підвищення функціональної активності натуральних кілерів, макрофагів, лімфокін-активованих клітин, стимуляції продукування гамма-інтерферону, фактору некрозу пухлин. При злоякісних новоутвореннях на пізніх стадіях пухлинного процесу значно зменшується продукція IL-2 лімфоцитами периферійної крові, що часто корелює із зниженням продукції кілерних клітин. Зниження продукції цього цитокіну може бути пов'язано з імуносупресивним ефектом продуктів метаболізму пухлинних клітин.

Інтерферони – ще одна група біологічно активних білків (глікопротеїнів), які володіють антипроліферативними властивостями. Крім цього, інтерферонам властива також імуномодулююча дія, що особливо важливо у протипухлинному захисті.

Антипроліферативний або протипухлинний ефект інтерферонів реалізується через активацію цитотоксичних клітин, посилення на пухлинних клітинах експресії пухлинноасоційованих антигенів, молекул головного комплексу гістосумісності I класу, інгібіцію продукції пухлинних ростових факторів, синтезу РНК і пухлинних білків, утворення у пухлині нових судин.

Механізми адаптивної протипухлинної імунної відповіді. Як і за вродженого імунітету, механізми адаптивного протипухлинного імунітету включають як клітинні (пов’язані з функцією специфічних Т-цитотоксичних лімфоцитів), так і гуморальні (пов’язані з утворенням специфічних антитіл) імунні реакції, зумовлені дією специфічних пухлинних антигенів.

Розвитку адаптивної імунної відповіді передує фагоцитоз пухлинних клітин чи їх циркулюючих антигенів (рецепторів) антигенпрезентуючими клітинами (дендритними клітинами, макрофагами, В-лімфоцитами), процесинг пухлинних антигенів, презентація пухлинних пептидів для наївних Т-лімфоцитів-хелперів, їх активація і диференціація у Т-лімфоцити-хелпери І або ІІ типів, які і визначають увесь подальший процес імунної відповіді на пухлину.

Т-цитотоксичні лімфоцити. Головним елементом адаптивного клітинного протипухлинного захисту є CD8+лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити), які після активації антигенпрезентуючими клітинами та Т-лімфоцитами-хелперами І типу набувають здатності розпізнавати пухлинні клітини. Активація CD8+лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами є обов'язковою умовою адаптивного протипухлинного імунного захисту, оскільки більшість пухлинних клітин не експресують костимулюючих молекул, які необхідні для ініціювання первинної Т-клітинної відповіді, або молекул ГКГ ІІ класу, необхідних для активації Т-лімфоцитів-хелперів, що сприяють диференціюванню CD8+клітин. Після фагоцитозу пухлинні антигени процесуються всередині АПК, а отримані з них пептиди представляються в комплексі з молекулами ГКГ І класу для розпізнаваня CD8+лімфоцитами. При цьому АПК експресують костимулюючі молекули, що надають сиґнали, необхідні для диференціювання CD8+лімфоцитів у протипухлинні Т-цитотоксичні лімфоцити. Експресуючи молекули ГКГ ІІ класу, що презентують пептиди поглинутих пухлинних антигенів, АПК активують також CD4Т-клітини (Т-лімфоцити-хелпери). Останні продукують цитокіни, зокрема IL-2, який забезпечує сиґнал, необхідний для проліферації цитотоксичних лімфоцитів.

Розпізнавання Т-цитотоксичними лімфоцитами пухлинних клітин визначається наявністю на мембрані останніх специфічних антигенів, за якими вони відрізняються від здорових клітин. Після генерації ефекторних цитотоксичних лімфоцитів останні здатні розпізнавати і вбивати пухлинні клітини-мішені без костимуляії. Клітина-мішень гине впродовж наступних кількох годин після розпізнавання. При цьому, індукований Т-цитотоксичними лімфоцитами лізис пухлинної клітини здійснюється шляхом перфорин-гранзимового механізму або через взаємодію між білками Fas та FasL відповідно на поверхні пухлинної клітини й Т-лімфоцита з наступною активацією апоптичної програми в клітині-мішені.

Здатність Т-цитотоксичних лімфоцитів реагувати на пухлинні клітини значно залежить від експресії пухлинними клітинами молекул головного комплексу гістосумісності І класу, оскільки розпізнавання антигенів Т-кілерами обмежене за молекулами ГКГ. Зв'язавшись своїм антигенрозпізнавальним рецептором з комплексом «пухлинний пептид + молекули ГКГ І класу» пухлинної клітини, Т-цитотоксичний лімфоцит вступає з нею в щільний контакт і здійснює цитотоксичну дію.

Часто, як результат пухлинної прогресії, накопичуються генетичні відмінності пухлинних клітин, що пов'язано з посиленим мутагенезом неоплазії. Це, у свою чергу, призводить до появи нових поверхневих антигенів, яких не

можуть розпізнати наявні Т-цитотоксичні лімфоцити, оскільки вони з ними ще «незнайомі». Час, що витрачається для імунологічного розпізнавання нових антигенів, проліферації і дозрівання антигенспецифічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, використовується пухлиною для активної проліферації і експресії нових антигенних субстанцій.

Антитіла. За гуморальної імунної відповіді синтезовані активованими В-лімфоцитами пухлиноспецифічні антитіла зв'язуються з антигенами пухлини і візуалізують їх для макрофагів та НК-клітин, що несуть рецептори до Fc-фраґментів антитіл та через механізм антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності здійснюють кілінг клітин-мішеней.

Одночасно на поверхні пухлини формуються численні імунні комплекси, що призводить до активації комплементу за класичним шляхом. При цьому протипухлинний ефект відбувається за рахунок утворення мембраноатакуючих комплексів з наступним осмотичним лізисом клітини. Проте, завдяки продукції протеолітичних ферментів, пухлинні клітини здатні від'єднувати імунні комплекси від своєї поверхні раніше, ніж антитіла вспівають виконати свою біологічну функцію.

Механізми уникнення пухлинами імунної відповіді. Пухлинні клітини використовують кілька захисних пристосувань, які дають їм змогу уникати імунного нагляду і в основі яких лежать різні механізми. Деякі з цих механізмів запобігають розпізнаванню пухлинних клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами або ж значно ускладнюють цей процес. Це може бути пов'язано з втратою пухлиною пухлинних антигенів, маскуванням їх або втратою чи значним зниженням експресії допоміжних молекул, що беруть участь у розпізнаванні. Крім того, пухлинні клітини можуть секретувати такі цитокіни, які гальмують розвиток ефективних протипухлинних клітинних реакцій.

Основними причинами відсутності у тварин повноцінної імунної відповіді на онкопроцес є:

- зниження або зникнення експресії на пухлинних клітинах молекул ГКГ І класу; тоді такі клітини-мішені не розпізнаються Т-цитотоксичними лімфоцитами;
- втрата пухлинними клітинами експресії антигенів, що індукують імунну відповідь; така втрата часто трапляється в пухлинах, що швидко ростуть;
- маскування пухлинних антигенів від імунної системи молекулами глікокаліксу, такими як глікозаміноглікани, що містять сіалові кислоти, або через активацію системи коагуляції, коли на пухлинній клітині утворюється так званий «фібриновий кокон»;
- анергія Т-клітин, що розвивається внаслідок відсутності на пухлинних клітинах костимулюючих молекул;
- індукція специфічної імунної толерантності; толерантність до пухлинних антигенів може встановитися тому, що пухлинні антигени є «власними» антигенами, що контактують з імунною системою в стадії ембріонального чи раннього постнатального

розвитку, або тому, що пухлинні клітини представляють свої антигени в толерогенній формі зрілим лімфоцитам;

- пригнічення протипухлинної імунної відповіді продуктами синтезу пухлинних клітин (наприклад, трансформуючим фактором росту-β або IL-10, що в значній кількості секретуються багатьма пухлинами і гальмують проліферацію та ефекторні функції лімфоцитів і макрофагів);
- експресія пухлинними клітинами FasL, що взаємодіє з Fas-антигеном активованих лімфоцитів, які намагаються знищити пухлинні клітини; зв'язування Fas-антигену призводить до апоптозу лімфоцитів.

Таким чином, пухлинні клітини можуть використовувати різні механізми для виходу з-під імунного нагляду й уникнення ушкодження.

Питання для самоконтролю

1. Що є причиною виникнення злоякісних пухлин у людей та тварин?
2. Які фактори сприяють виникненню онкологічних захворювань у тварин?
3. Назвіть особливості імунної відповіді організму тварин при появі злоякісного росту.
4. Що визначає чужорідність пухлини для організму?
5. Які підходи використовуються для ідентифікації антигенів пухлин, які розпізнаються Т-лімфоцитами? Охарактеризуйте їх.
6. Що собою являють пухлинно-специфічні антигени?
7. Що собою являють пухлинно-асоційовані антигени?
8. Охарактеризуйте механізми вродженої протипухлинної імунної відповіді.
9. Охарактеризуйте механізми адаптивної протипухлинної імунної відповіді.
10. Назвіть основні причини відсутності у тварин повноцінної імунної відповіді на онкопроцес.

РОЗДІЛ 12
АЛЕРГІЯ

Алергічні реакції, їх класифікація і патогенез, 288
Алергічні реакції I типу, 294
Патогенез алергічних реакцій I типу та медіатори алергії, 294
Клінічні прояви алергічних реакцій I типу, 296
Принципи діагностики та лікування алергічних реакцій I типу, 301
Алергічні реакції II типу, 302
Патогенез алергічних реакцій II типу, 302
Клінічні прояви алергічних реакцій II типу, 305
Антигени еритроцитів та групи крові тварин, 306
Алергічні реакції III типу, 314
Патогенез алергічних реакцій III типу, 314
Клінічні прояви алергічних реакцій III типу, 317
Алергічні реакції IV типу, 320
Патогенез алергічних реакцій IV типу, 320
Клінічні прояви алергічних реакцій IV типу, 321

Питання для самоконтролю, 324

Алергічні реакції, їх класифікація і патогенез. Алергія (від грец. «alios» – інший, «ergon» – діяти) – підвищена чутливість організму, зумовлена його сенсибілізацією тим чи іншим алергеном, відносно повторного впливу того самого алергену. Термін «алергія» запропонував у 1906 році австрійський педіатр Клемент Пірке для позначення незвичайної, зміненої реакції деяких дітей на введення їм із лікувальною метою протидифтерійної сироватки.

Термін «алергія» прийнято використовувати як синонім імунологічно опосередкованих реакцій підвищеної чутливості організму людини і тварин до алергенів, опосередкованих імуноглобулінами класів E, G та M, а також специфічними Т-лімфоцитами.

Виділяють дві групи алергенів:

- екзоалергени – алергени зовнішнього походження;
- ендоалергени – алергени, що утворюються у самому організмі.

До екзоалергенів відносять секрети та екскрети кровосисних паразитів і комах, речовини навколишнього середовища (цвіль, пилок, домашній пил), кутикулярні виділення гельмінтів, продукти життєдіяльності інфекційної мікрофлори, лікарські препарати, речовини побутової хімії та косметичних засобів, епідермальні агенти (шерсть, лупа), залозисті секрети (наприклад, секрет перианальних залоз), компоненти корму (м'яса птиці, риби, яєць, молока тощо). В організм тварин екзоалергени проникають переважно через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи, шкіру та зовнішні слизові оболонки.

До ендоалергенів (аутоалергенів) відносять антигени власного організму, видозмінені під впливом фізичних (висока та низька температура, променева

енергія – ультрафіолет, радіація), хімічних (солі важких металів, йод, пірамідон тощо) та біологічних (продукти запалення, комплекс продуктів життєдіяльності мікроорганізмів із біомолекулами організму-господаря тощо) чинників. Крім того, ендоалергенами вважають і нормальні білки тих тканин організму, які в період внутрішньоутробного розвитку відмежовуються гістогематичними бар'єрами від імунної системи, органи якої розвиваються пізніше.

Існує дві основні класифікації алергічних реакцій:

- за швидкістю розвитку, запропонована в 1947 році американським вченим Робертом Куком;
- за патогенезом, запропонована в 1963 році британськими вченими Робіном Кумбсом і Філіпом Джелом (табл. 12.1).

Таблиця 12.1. Класифікація алергічних реакцій за Кумбсом і Джелом

Тип реакції	Механізм розвитку	Клінічні прояви
I тип	Розвиваються як результат зв'язування алергену із специфічними IgE, фіксованими на тучних клітинах, базофілах, що призводить до викиду з клітин медіаторів алергії, які викликають клінічні прояви	Анафілактичний шок, поліноз, атопічний дерматит, кропивниця та ін.
II тип	Виникають внаслідок взаємодії IgG або IgM з антигенами, розташованими на клітинах власних тканин. Відбувається активація комплементу, який викликає цитоліз клітин-мішеней	Гемотрансфузійний шок, гемолітична хвороба новонароджених, аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунна тромбоцитопенія та інші аутоімунні захворювання
III тип	Розвиваються в наслідок надмірного утворення циркулюючих імунних комплексів, які містять IgG або IgM. Імунні комплекси фіксуються до стінки капілярів, активують систему комплементу, що призводить до інфільтрації тканин лейкоцитами, їх активації, продукції цитотоксичних і запальних факторів (гістаміну, гепарину), активації лізосомальних ферментів, які ушкоджують ендотелій судин і тканини	Сироваткова хвороба, алергічний гломерулонефрит, артеріїт, некротичні васкуліти та ін.
IV тип	Виникають внаслідок контакту антигену із сенсибілізованими Т-лімфоцитами, які продукують запальні цитокіни, що призводить до активації макрофагів, моноцитів, лімфоцитів, залучення їх у місце локалізації антигену, і, як наслідок – до пошкодження навколишніх тканин та утворення клітинного інфільтрату	Контактний дерматит, реакції відторгнення трансплантату, реакції на туберкулін, бруцелін, малеїн та ін.

Згідно з класифікацією Кука алергічні реакції поділяють на дві групи: *негайного* і *сповільненого типу*. Реакції першої групи проявляються протягом перших кількох хвилин–годин після повторного контакту тварини з алергеном. Для максимального прояву реакцій другої групи потрібен довший час – дві–три доби.

В основу класифікації алергічних реакцій, запропонованої Кумбсом і Джелом у 1963 році, покладено патогенетичний механізм. За *патогенезом* алергічні реакції ділять на чотири типи: I тип – реакції негайного типу (реагіновий, анафілактичний, атопічний тип), II тип – цитотоксичний, III тип – імунокомплексний (реакції типу феномена Артюса), IV тип – алергічні реакції сповільненого типу (гіперчутливість сповільненого типу).

Відповідно до класифікації Кука, реакції перших трьох типів за Кумбсом і Джелом належать до реакцій негайного типу, реакції четвертого – до сповільненого типу.

У патогенезі алергічних реакцій виділяють три стадії: *імунологічних реакцій, патобіохімічних* та *патофізіологічних змін*.

Стадія імунологічних реакцій розпочинається під час первинного контакту організму з алергеном, за якого в організмі через певний час (близько двох тижнів) розвивається сенсибілізація – імунологічно опосередковане підвищення чутливості організму до алергену, зумовлене виробленням в організмі специфічних антитіл або продукцією специфічних сенсибілізованих Т-лімфоцитів (*активна сенсибілізація*). За активної сенсибілізації до відповіді на алерген залучається власна імунна система організму. У механізмах активної сенсибілізації основним є здатність імунокомпетентної системи розпізнавати антиген, утворювати проти нього гуморальні антитіла і активізувати клітинні реакції Т-лімфоцитів.

Пасивну сенсибілізацію можна викликати шляхом перенесення інтактній тварині готових антитіл або Т-лімфоцитів від сенсибілізованої тварини. За пасивної сенсибілізації здатність відповідати на повторне потрапляння алергену з'являється зазвичай через кілька годин після введення імунної сироватки, оскільки необхідний певний час для розподілу антитіл в організмі і їх фіксації на клітинах-мішенях: базофілах, тучних клітинах тощо.

У зв'язку з цим деякі автори виділяють гуморальний (В-залежний) і клітинний (Т-залежний) типи алергічних реакцій.

Сенсибілізація триває до повторного контакту організму із цим алергеном і завершується утворенням комплексу антиген-антитіло між виробленими за цей час та персистуючими в організмі антитілами та алергеном, на який вони вироблені.

У механізмі розвитку першої стадії алергії важливу роль відіграють поетапні біологічні реакції з моменту первинного контакту організму з алергеном. Так, після захоплення останнього антигенпрезентуючими клітинами він піддається відповідній трансформації. Новостворені антигенні пептиди цього алергену презентуються наївним Т-лімфоцитам-хелперам, які, диференціюючись у Т-лімфоцити-хелпери II типу, стимулюють утворення

специфічних антитіл. Важливу роль у реалізації імунологічної стадії алергічних реакцій (особливо I типу) відіграє IL-4, продукований активованими Т-лімфоцитами-хелперами II типу, який підсилює проліферацію В-лімфоцитів і підвищує експресію рецепторів (FcεR) до Fc-фрагменту IgE на базофілах і тучних клітинах (рис. 12.1).

Вироблені антитіла в цю стадію розподіляються в організмі, проникають у тканини та фіксуються на тих клітинах, які самі антитіл не утворюють, зокрема: на тканинних базофілах, базофільних гранулоцитах, клітинах гладеньких м'язів, епітелію тощо.

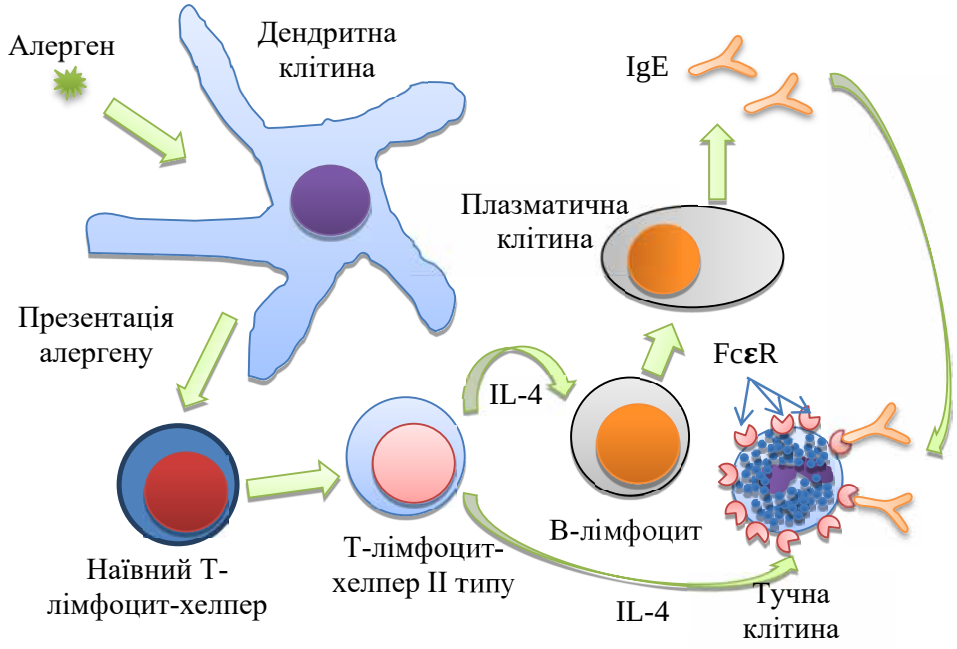


Рис. 12.1. Компоненти та схема розвитку сенсибілізації організму за алергічних реакцій I типу

За повторного потрапляння алерген реагує з антитілами скрізь, де вони знаходяться, зокрема, й на зазначених клітинах. Середній час завершення повної сенсибілізації, коли досягається максимальний титр антитіл в організмі, становить 14 днів з різними коливаннями.

Під час повторного проникнення алергену в організм на клітинах-мішенях, які адсорбували на собі специфічні відносно цього алергену антитіла (переважно імуноглобуліни класу E і G), утворюється комплекс антиген-антитіло. Такий механізм розвитку імунологічної стадії є характерним для алергічних реакцій I, II і III типів.

У патогенезі імунологічної стадії алергічних реакцій IV типу беруть участь не антитіла, а Т-лімфоцити. Під час першого проникнення антигену, його захоплення антигенпрезентуючими клітинами та презентації Т-лімфоцитам-хелперам і Т-цитотоксичним лімфоцитам відбувається сенсибілізація останніх. Під час повторного проникнення антиген з'єднується з

рецепторами сенсибілізованих Т-лімфоцитів, внаслідок чого вони зазнають морфологічної і біохімічної перебудов та набувають здатності продукувати лімфокіни. Останні, в свою чергу, стимулюють активність інших імунокомпетентних клітин до міграції у зону зосередження алергену (патобіохімічна стадія IV типу алергічних реакцій).

Стадія патобіохімічних змін розпочинається з моменту утворення в організмі комплексу антиген-антитіло. Вона характеризується утворенням та вивільненням клітинами-мішенями у навколишнє середовище (кров, тканини) біологічно активних речовин.

Дегрануляція тканинних базофілів, на яких сорбовані імуноглобуліни класу Е, відбувається у разі приєднання до імуноглобулінів антигену. За дегрануляції вивільняються гістамін, серотонін, гепарин, фактор еміграції еозинофільних гранулоцитів і ферменти. Гістамін і серотонін через рецептори, подібно до брадикініну, підвищують проникність судин, викликають скорочення гладеньких м'язів бронхів, кишок, матки, спричинюють виникнення болі, свербіння, печії, шоку і некрозу. Гепарин перешкоджає згортанню крові, гальмує вироблення антитіл, хемотаксис. Дегрануляція може бути викликана також лібераторами гістаміну.

У цю стадію відбувається активація компонентів системи комплементу, який спричинює руйнування мембран клітин тканин, викликаючи при цьому звільнення все нових БАР. Крім того, комплемент має здатність активувати фагоцитоз, протеолітичні ферменти крові, фактор Хагемана, дегрануляцію тканинних базофілів.

Активація фактора Хагемана призводить, в свою чергу, до підвищення активності згортальної системи крові, системи комплементу і протеолітичних ферментів крові.

Підвищення активності протеолітичних ферментів крові, зокрема трипсиногену, профібринолізину, калікреїногену, які каталізують розщеплення білків на поліпептиди, призводить до їх взаємоактивації, що ще більше активізує фактор Хагемана, систему комплементу, тканинні базофіли, які здатні ушкоджувати клітини тканин, руйнувати фібрин в процесі фібринолізину.

Під впливом калікреїну від кініногену відщеплюються кініни – нові поліпептиди. До них відносять брадикінін, а також калідин, який за дії трипсину також перетворюється на брадикінін. Брадикінін, в свою чергу, викликає розширення судин та підвищення їх проникності, спазм гладеньких м’язів деяких органів, біль.

Під дією протеолітичних ферментів крові та тканин утворюються й інші активні поліпептиди, зокрема, поліпептид Р, що збільшує проникність судин.

У тканинах утворюються простагландини – похідні поліненасичених жирних кислот. При цьому простагландин Е викликає зниження тонусу судин, спазм непосмугованої м'язової тканини матки, бронхів, лізис тканинних базофілів тощо. Водночас він сприяє накопиченню цАМФ у клітинах, тим самим, викликаючи розслаблення бронхіальних м'язів, зниження виділення з тканинних базофілів біологічно активних речовин.

Внаслідок інтенсивного руйнування клітин крові і тканин в організмі відбувається накопичення продуктів їх руйнування, зокрема лізосомальних факторів, підвищення активності холінестерази і збільшення вмісту звільненого ацетилхоліну, порушення електролітного складу середовища (підвищення концентрації іонів калію і кальцію) тощо, що врешті-решт призводить до розвитку відповідних реакцій з боку тканин, органів і систем в стадії патофізіологічних змін.

Патобіохімічна стадія алергічних реакцій сповільненого типу здійснюється як результат безпосереднього контакту сенсибілізованих лімфоцитів з антигеном, представленим у імуногенній формі на антигенпрезентуючих клітинах. Якщо антиген є компонентом якоїсь іншої клітини, то прикріплення до цієї клітини Т-кілера призводить до загибелі клітини-мішені.

У разі контакту з антигеном Т-лімфоцити виробляють лімфокіни. За допомогою цих біологічно активних речовин Т-лімфоцити стимулюють міграцію у осередок знаходження антигену інших лейкоцитів.

Стадія патофізіологічних змін або *стадія функціональних і структурних порушень* розвивається як результат безпосередньої дії на тканини та органи біологічно активних речовин, індукованих комплексом антиген-антитіло, прямого пошкодження клітин Т-лімфоцитами-кілерами і гуморальними антитілами, а також опосередковано – як реакція на первинні алергічні зміни в будь-якому іншому органі. Зміни структури і функції, які виникають, як результат ушкоджувальної дії БАР, проявляються як характерні клінічні ознаки того чи іншого алергічного процесу. Вони відрізняються за формою і ступенем тяжкості, залежно від виду тварини, її віку і статі, а також від характеру алергену та реактивності організму.

Патофізіологічні прояви характеризуються порушенням функції окремих органів і систем. З боку *системи кровообігу* під час алергії відбувається зміна роботи серця, зниження артеріального тиску, різке порушення проникності судин. При цьому може спостерігатися раптова асистолія, що в експерименті вдається викликати введенням брадикініну. Зниження артеріального тиску зумовлене переважно дією брадикініну й ацетилхоліну. Біогенні аміни і брадикінін підвищують проникність судин, тому у разі алергії в багатьох випадках швидко розвивається набряк. Поряд з розширенням судин у деяких органах спостерігається їхній спазм.

Зміни в дихальній системі. Кініни, серотонін і гістамін викликають скорочення непосмугованої м'язової тканини бронхів. Спазм бронхів призводить до порушення вентиляції легень, кисневого голодування. Спазм гладеньких м’язів бронхіол часто завершується асфіксією із смертельним наслідком.

Порушення в системі крові під час алергії характеризуються активацією системи згортання крові через активацію фактора Хагемана або протизгортальної – завдяки звільненню гепарину, перетворенню профібринолізину у фібринолізин. Сумарний ефект порушення згортання крові неоднаковий на різних рівнях кровоносного русла. Кров аорти і великих (магістральних)

судин за анафілактичного шоку має знижене згортання, водночас у капілярних судинах спостерігається тромбоз.

Зміни з боку *нервової системи* проявляються у появі ознак підвищення всіх видів чутливості. Біологічно активні аміни та кініни, які за нормальних умов в невеликих (фізіологічних) кількостях необхідні для реалізації чутливості, за алергії, накопичуючись у надмірних концентраціях, викликають сильний біль, печію, свербіння і в дуже малих кількостях можуть впливати й на інші нервові рецептори в кровоносному руслі і тканинах. Потік імпульсів від рецепторів у ЦНС (відчуття болю, печія), рефлекторні впливи, що виникають під час алергічного процесу, водночас з порушенням кровообігу і газообміну в головному мозку можуть призвести до тяжких порушень функції центральної нервової системи, зокрема, розвитку шоку.

У разі алергії може ушкоджуватися будь-який орган, якщо в ньому міститься антиген. Так, за феномена Артюса введення антигену в шкіру викликає її некроз. Якщо ввести антиген у серце чи будь-який інший внутрішній орган, некроз розвинеться в цьому органі.

У разі аутоалергії також може ушкоджуватися будь-який орган, проти компонентів якого утворюються аутоантитіла чи аутореактивні Т-лімфоцити.

Стадія функціональних і структурних порушень під час алергічних реакцій сповільненого типу розвивається найчастіше у вигляді запалення, що супроводжується еміграцією лейкоцитів.

Після завершення реакції організму на повторний контакт із алергеном, коли в реакціях нейтралізації алергену використовуються практично всі антитіла та Т-лімфоцити, в організмі на певний період встановлюється стан *ареактивності* – відсутності імунної реакції на цей алерген.

Алергічні реакції І типу. ***Патогенез алергічних реакцій І типу та медіатори алергії.*** Переважна більшість алергенів екзогенного походження діють ад'ювантно на продукцію імуноглобулінів класу Е, що визначає подальший розвиток алергічних реакцій, оскільки цей клас антитіл проявляє виражену цитофільність відносно базофілів і тучних клітин.

Одними з перших механізм алергічної реакції описали Прауснітц і Кюстнер у 1921 році, коли сироватку крові Кюстнера, який страждав на алергію до риби, ввели підшкірно Прауснітцу. При введенні риб'ячого антигену у ту саму ділянку шкіри у останнього через невеликий проміжок часу з'явилася гіперемія, яка супроводжувалася появою міхурців, заповнених серозним ексудатом. Дослідники припустили, що у сироватці крові осіб, які страждають на алергію, є «атопічний реагін». Лише через понад 40 років було розшифровано та встановлено, що «атопічний реагін» являє собою ніщо інше, як імуноглобулін нового класу – IgE. Вперше було встановлено, що подібні алергічні реакції зумовлені активацією базофілів і тучних клітин, сенсибілізованих IgE, які виробилися на певний алерген. Згодом реакції гіперчутливості, опосередковані цим класом імуноглобулінів, було віднесено до алергічних реакцій І типу (анафілактичних).

Варто зазначити, що до Прауснітца і Кюстнера у 1902 році алергічні реакції спостерігали Портьє і Ріше у дослідах з введенням собакам екстракту зі щупалець актиній. Ще раніше, у 1412 році, «хворобу троянд» у людей описав Баталос.

У сучасній літературі ці реакції визначають, як *анафілаксія* – підвищена і якісно змінена чутливість організму до повторного парентерального введення чужорідного білка. Прояви анафілаксії можуть бути загальними (анафілактичний шок) і місцевими (реакції типу феномена Овері, кропивниця).

Анафілактичні реакції відзначаються тим, що антитіла, які утворилися внаслідок первинного контакту організму з алергеном, фіксуються на базофілах і тучних клітинах. Це можливе завдяки тому, що ці клітини мають на своїй поверхні Fc-рецептори до Fc-фрагменту цього класу імуноглобулінів. Коли корпускулярний алерген надходить в організм повторно, на мембранах цих клітин утворюються комплекси антиген-антитіло. При цьому у тучних клітинах активуються мембранні фосфоліпіди та фосфокіназа з послідуючим фосфорилюванням різноманітних цитоплазматичних білків, змінюється співвідношення між цАМФ і цГМФ, що призводить до підвищення вмісту цитозольних іонів Ca^{+2}. Як результат цих змін гранули тучних клітин і базофілів переміщуються до поверхні клітин, зливаються з їх мембраною, внаслідок чого біологічно активні медіатори гранул виділяються у навколишні тканини і викликають розвиток запального процесу, типового для такого роду реакцій.

З тучних клітин і базофілів виділені чисельні медіатори, які поділяються на *первинні* та *вторинні* (табл. 12.2).

Первинні медіатори (гістамін, серотонін, хемотаксичні чинники еозинофілів і нейтрофілів, гепарин, протеази) продукуються в клітинах і зберігаються до дегрануляції в гранулах. Вторинні медіатори утворюються після антигенної стимуляції клітини (лейкотрієни, тромбоцитактивуючі чинники, простагландини, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6). Як результат дегрануляції базофілів та тучних клітин вони опосередковано залучають еозинофіли, нейтрофіли й інші клітини до участі у розвитку алергічної реакції, де вони також починають виділяти власні медіатори – фосфоліпазу, гістаміназу, лейкотрієни.

Еозинофіли у патогенезі алергічних реакцій посідають особливе місце. Ці клітини під впливом хемоатрактантів, якими є переважно продукти дегрануляції тучних клітин, мігрують у місце їх зосередження та виділяють власні біологічно активні речовини.

Окрім цього механізму залучення еозинофілів у їх мобілізації бере участь ще один механізм, що включає продукцію Т-лімфоцитами-хелперами II типу і тучними клітинами цитокінів, зокрема IL-5 та еотаксину, які стимулюють дозрівання еозинофілів у червоному кістковому мозку та їх вихід у кровоносне русло. Таким чином, Т-лімфоцити-хелпери II типу мобілізують еозинофіли та посилюють експресію FcεR до Fc-фрагменту IgE на базофілах і тучних клітинах, а отже, стимулюють IgE-опосередковану імунну відповідь.

Еозинофіли, як і базофіли, також містять два типи гранул: первинні і вторинні. Малі первинні гранули містять арилсульфатазу, пероксидазу і кислу

фосфатазу, більші за розміром вторинні гранули – катіонні білки, еозинофільний нейротоксин та еозинофільну пероксидазу, які виконують важливу роль у позаклітинному знищенні гельмінтів.

Досягнувши місця дегрануляції тучних клітин, еозинофіли стають додатково активованими, що є можливим завдяки взаємодії їх рецепторів із медіаторами та специфічними антитілами, та набувають здатності не лише здійснювати імунний захист, фагоцитуючи бактерії і пошкоджуючи кутикулу гельмінтів, а й нейтралізовувати шкідливі для організму надлишкові кількості біологічно активних продуктів секреції тучних клітин.

Таблиця 12.2. Медіатори алергічних реакцій та їх ефекти

Первинні медіатори та їх ефекти	
Гістамін	Збільшує проникність судин, викликає скорочення гладеньких м'язів
Серотонін	Збільшує проникність судин, викликає скорочення гладеньких м'язів
Гепарин	Проявляє антитромбінову активність
Фактор хемотаксису еозинофілів	Стимулює хемотаксис еозинофілів
Фактор хемотаксису нейтрофілів	Стимулює хемотаксис нейтрофілів
Протеази	Викликають секрецію слизу в бронхах, деградацію базальної мембрани кровоносних судин
Вторинні медіатори та їх ефекти	
Фактор активації тромбоцитів	Викликає агрегацію і дегрануляцію тромбоцитів, скорочення гладкої мускулатури бронхів
Лейкотрієни (метаболіти арахідонової кислоти)	Підвищують проникність судин, викликають скорочення гладкої мускулатури бронхів
Простагландини (метаболіти арахідонової кислоти)	Викликають скорочення гладеньких м’язів бронхів, агрегацію тромбоцитів, вазодилатацію
Брадикініни	Підвищують проникність судин, викликають скорочення гладеньких м’язів
IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6	Викликають різноманітні ефекти, пов'язані із запаленням і процесами, супутніми йому

Клінічні прояви алергічних реакцій I типу. Клінічні ознаки алергічних реакцій I типу переважно є наслідком надлишкового вивільнення прозапальних медіаторів тучними клітинами, базофілами і еозинофілами. Перебіг і локалізація клінічного прояву цього типу алергічних реакцій, як і інших алергічних реакцій, у першу чергу, залежать від кількості та локалізації цих клітин, що, у свою чергу, залежить від рівня сенсибілізації організму тварини. На рівень сенсибілізації впливає як кількість алергену за повторного потрапляння, так і місце й шлях його проникнення.

Так, у разі потрапляння алергену через респіраторний тракт він здатний провокувати розвиток запальних процесів у верхніх дихальних шляхах, трахеї і

бронхах, призводячи до ексудації у їх просвіт та спазму, і, як наслідок – порушення дихання, розвитку астми. Аерозольний алерген може осідати на кон'юнктиву, викликаючи її запалення, що супроводжується посиленою сльозотечею. Алерген, який потрапляє у організм тварин через шлунково-кишковий тракт, здатний спричинювати коліки і діарею (часто геморагічну), через шкіру – локальний дерматит. Досить часто алергени можуть викликати кропивницю на шкірі тварин.

Анафілаксія. Анафілаксія (анафілактичний шок, від грецьких «ana» – зворотний і «philaxis» – захист) – системна алергічна реакція негайного типу, яка виникає як результат підвищеної і якісно зміненої чутливості організму до повторного парентерального введення алергену (наприклад, лікарських препаратів) та є наслідком швидкого масованого IgE-опосередкованого виділення медіаторів тучними клітинами і базофілами периферійної крові. Анафілаксія є найбільш гострою та небезпечною алергічною реакцією з-поміж алергічних реакцій I типу.

Клінічний прояв анафілаксії у різних видів тварин визначається системою органів, які найбільш чутливі до дії медіаторів (табл. 12.3). Велика кількість клінічних ознак у разі анафілаксії є результатом взаємодії вазоактивних молекул, виділених тучними клітинами і базофілами, з їх рецепторами, які є на судинах, гладеньких м'язах бронхів, шлунково-кишкового тракту, матки, сечового міхура.

У жуйних основні клінічні прояви анафілактичного шоку пов'язані з порушенням функції з боку легень та шлунково-кишкового тракту. Гостра анафілаксія характеризується, з одного боку, глибокою системною гіпотензією (наслідок підвищення проникності судин та виходу рідкої частини крові за межі судин), а з іншого – легеневою гіпертензією, що є результатом констрикції легеневих вен, що у свою чергу призводить до набряку легень та гострого розладу дихання (диспное). Водночас зі змінами з боку легень відбуваються зміни з боку сечового міхура і шлунково-кишкового тракту, які проявляються у вигляді посиленого діурезу, дефекації і здуття кишківника – як наслідок дії медіаторів на гладенькі м'язи.

У коней основними органами, задіяними під час анафілаксії, також є легені і шлунково-кишковий тракт. На відміну від жуйних, у коней анафілаксія супроводжується спазмом бронхів, що призводить до розвитку емфіземи, геморагічного ентероколіту, який спричинює гостру діарею.

У свиней анафілаксія характеризується системною і легеневою гіпотензією, іноді – розладами з боку шлунково-кишкового тракту.

У собак основним органом, який зазнає впливу у разі анафілаксії, є печінка. Завдяки констрикції вен печінки, що призводить до оклюзії судин та набряку її паренхіми, у тварин розвиваються портальна гіпертензія та асцит, які часто супроводжуються вісцеральними геморагіями. Згодом випотівання рідкої частини крові у черевну порожнину призводить до системної гіпотензії.

У *котів* основні зміни у разі анафілаксії спостерігаються у легенях, причиною чого є спазм бронхів, який призводить до емфіземи та порушення дихання.

Таблиця 12.3. Клінічні прояви анафілаксії у різних видів тварин

Вид тварин	Органи-мішені	Клінічні прояви	Патологія
Жуйні	Легені	Кашель Диспное Колапс	Набряк легень Емфізема легень Вихід рідкої частини крові за межі судин
Коні	Легені, шлунково-кишковий тракт	Кашель Диспное Діарея	Емфізема легень Шлунково-кишкові розлади
Свині	Легені	Ціаноз Диспное	Вихід рідкої частини крові за межі судин
Собаки	Печінка	Колапс Блювання	Випотівання рідкої частини крові у черевну порожнину, вісцеральні геморагії
Коти	Легені, шлунково-кишковий тракт	Диспное Діарея	Емфізема легень Шлунково-кишкові розлади

Кров тварин, які перенесли анафілактичний шок, внаслідок посиленого виділення тучними клітинами і базофілами гепарину, часто втрачає здатність до згортання, що потрібно враховувати під час призначення лікування.

Кормова алергія. Зазвичай білок корму, потрапляючи у шлунково-кишковий тракт тварини, під впливом пепсину, трипсину та інших ферментів розщеплюється до пептидів, які не володіють антигенними властивостями. Однак останні можуть зберігатися за умови швидкого всмоктування білка у кров ще до його розщеплення, або у разі всмоктування великих за розміром молекул пептидних фрагментів, що спостерігається за запальних процесів у підшлунковій залозі, гіпотонії шлунково-кишкового тракту тощо. Такі антигенні пептиди розпізнаються як чужорідні та фагоцитуються антигенпрезентуючими клітинами, які запускають опосередковану Т-лімфоцитами-хелперами ІІ типу гуморальну імунну відповідь. Утворені при цьому специфічні антитіла класу Е протягом кількох годин після синтезу потрапляють у шкіру та адсорбуються на локалізованих у ній тучних клітинах, роблячи їх чутливими до повторного контакту з кормовим алергеном. Через це клінічні ознаки кормової алергії можуть бути як з боку шлунково-кишкового тракту, так і з боку шкіри.

Серед свійських та домашніх тварин найчастіше алергічні реакції на корм проявляються у собак, що вочевидь пов’язано з генетичною схильністю окремих їх порід до алергізації. Близько 10 % собак з кормовою алергією мають проблеми зі шлунково-кишковим трактом. Ступінь розладів шлунково-кишкового тракту може мати м’який характер, який іноді характеризується лише зміною консистенції калових мас, або гострий, який може супроводжуватися блюванням, судомами, сильною, часто геморагічною діареєю.

Перебіг кормової алергії у близько половини сенсибілізованих собак додатково проявляється у вигляді дерматиту папулярного або еритематозного

характеру на кінцівках, вухах, черевній стінці чи в перианальній області. В окремих випадках за хронічного перебігу алергії шкіра може гіперпігментуватися, уражуватися грибком чи бактеріями, що нерідко стає причиною розвитку піодермії.

Кормову алергію у собак можуть викликати різноманітні корми, але найчастіше корми з високим вмістом протеїну: молоко і молочні продукти, м'ясо курки, яловичина, риба, яйця, пшеничні продукти тощо.

Кормову алергію у свиней найчастіше викликають рибна мука і люцерна.

У коней і жуйних кормова алергія зустрічається рідко.

У випадку кормової алергії тварин переводять на годівлю гіпоалергенним кормом, компоненти якого зазвичай не здатні викликати алергію. Зокрема, для собак гіпоалергенну дієту становлять м'ясо качки, кроля, баранина, варений рис, картопля.

Інгаляційна алергія. Найчастіше інгаляційні алергени провокують розвиток алергічних реакцій у собак і котів, хоча можуть хворіти і продуктивні тварини.

У котів і собак інгаляційні алергени найчастіше призводять до атопічного дерматиту, який супроводжується інтенсивним свербежем та кропивницею. У них найчастіше спостерігаються свербіж морди, лизання кінцівок, свербіж у ділянці паху, хоча алергічні реакції на шкірі можуть бути на усій її площі. Специфічні ушкодження шкіри є вторинними, виникають внаслідок свербежу і можуть проявлятися у вигляді гострої еритеми та набряку або супроводжуватися ознаками, які супроводжують хронічний перебіг дерматиту: гіперкератозом, гіперпігментацією, ураженням грибком, піодермією. У деяких тварин виявляють отит зовнішнього вуха і кон’юнктивіт.

Інгаляційними алергенами можуть бути пліснява, пилок дерев, квітів, злакових (особливо пилок, який є малого розміру, легкий і такий, який продукується у великих кількостях), хатні пилові кліщі, шерсть тощо. Залежно від природи алергену атопічний дерматит може мати сезонний характер.

Іноді інгаляційні алергени, особливо пилок рослин, провокують розвиток риніту, який характеризується посиленим виділенням серозного ексудату та чханням, зокрема у ВРХ. У випадку досить малих розмірів алергену він здатний проникати у бронхи і бронхіоли та спричинювати бронхоконстрикцію, що призводить до появи кашлю, хрипів та повторюваних астмоподібних приступів, що більш характерно для м’ясоїдних.

Атопічний дерматит. Атопічний дерматит – хронічний, мультифункціональний синдром, який характеризується хронічним запаленням шкіри, появою алопецій, кропивниці та виникає переважно у тварин з генетичною схильністю. Нині термін «атопія» використовують для позначення алергічних хвороб, у розвитку яких значна роль належить спадковій схильності до сенсибілізації тими чи іншими алергенами.

Атопічний дерматит значно поширений серед собак, особливо шарпеїв, бульдогів, ретриверів, боксерів, сетерів, тер’єрів, кокер спаніелів, та рідко буває у котів, коней та кіз.

Найбільш часто атопічний дерматит у собак викликають домашні пилові кліщі, пилок рослин, плісняві гриби, які можуть проникати в організм через дихальні шляхи або безпосередньо контактувати із їх шкірою, а також кормові алергени. У своїй суті атопічний дерматит – поліетіологічне захворювання. Разом з цим, часто причину атопічного дерматиту визначити не вдається.

Атопічний дерматит супроводжується свербежем, дифузною еритемою, гіперпігментацією, алопеціями, ліхенізацією шкіри у ділянці морди, стоп, черевної стінки, вушних раковин. Залежно від джерела алергену атопія може мати сезонний характер або проявлятися протягом усього року.

Внаслідок запального процесу, який супроводжується підвищеною вологістю шкіри, перебіг атопічного дерматиту у собак може ускладнюватися дріжджовою (Malassezia pachydermatis) та/або бактеріальною (Staphylococcus intermedius) інфекціями. У близько половини собак з атопічним дерматитом розвивається запалення зовнішнього вуха.

Від атопічного дерматиту слід відрізняти алергічний дерматит на вкуси бліх (власне, на секрет, який вони при цьому виділяють), який має виражену етіологію.

Алергія до вакцин та лікарських препаратів. Іноді імунна відповідь, опосередкована імуноглобулінами класу Е, може виникати у тварин, яким проводили щеплення проти тієї чи іншої інфекційної хвороби. У такому випадку алергеном можуть бути окремі компоненти вакцин, особливо таких, які містять як ад'ювант солі алюмінію.

Опосередкована імуноглобулінами класу Е імунна відповідь може виникати і після введення лікарських препаратів, зокрема антибіотиків групи пеніциліну та гормонів. Хоча молекули лікарських препаратів занадто малі, щоб самостійно викликати алергію, вони здатні з'єднуватися з білками організму та набувати імуногенних властивостей. Зокрема, що стосується антибіотиків групи пеніциліну, алергічні реакції у сенсибілізованих тварин можуть виникати як за їх парентерального введення, що може призвести до гострої анафілаксії, так і у разі споживання корму, який їх містить (наприклад молока), що може викликати діарею.

Повторне нанесення спиртового розчину йоду на шкіру в одному і тому самому місці може також згодом викликати розвиток алергічного дерматиту з явищами висипання, свербежу тощо. В патогенезі цього дерматиту провідна роль належить комплексу молекул йоду з білками, внаслідок чого змінюється четвертинна структура білків, які сприймаються імунокомпетентними клітинами як чужорідний матеріал.

Алергія на гельмінти та укуси комах. Відомо, що імунодомінантним антигеном гельмінтів є ліпідзв'язуючий білок поліпротеїн, який опосередковано провокує диференціацію наївних Т-лімфоцитів-хелперів у Т-лімфоцити-хелпери ІІ типу та запускає специфічну гуморальну імунну відповідь з переважанням синтезу імуноглобулінів класу Е. Алергенами також можуть бути продукти життєдіяльності як статево зрілих гельмінтів, так і їх личинкових форм.

Зокрема, у тварин, уражених статевозрілими гельмінтами, часто спостерігається кропивниця, а розрив ехінококового міхура під час проведення хірургічного втручання або за іншої причини та потрапляння його вмістимого у тканини, а згодом і у кровоносне русло тварини, може спричинити анафілаксію. У сенсибілізованих собак анафілаксія може виникнути під час переливання крові від тварин, уражених дирофіляріозом.

Досить часто алергія у тварин виникає у відповідь на алергени, які потрапляють у організм під час укусів комах (кліщів, комарів, мошки, бліх, оводів, ос, бджіл) та проявляється переважно у вигляді кропивниці, свербежу та набряку шкіри у місці укусу. У деяких випадках свербіж провокує розвиток вторинних ознак алергічного дерматиту: піодермії та ураження грибком. Разом з тим, укуси комах нерідко призводять і до анафілаксії.

Принципи діагностики та лікування алергічних реакцій I типу. Терміном «гіперчутливість» зазвичай характеризують стан, який супроводжується виникненням запальних реакцій, які виникають у відповідь на у нормі нешкідливий матеріал, який потрапив у організм тварини через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи чи парентерально (корм, пилок, пил, убиті бактерії (вакцини) тощо). Властивість алергенів викликати в організмі тварин розвиток специфічних змін, які супроводжують перебіг алергічних реакцій I типу, узято за основу під час розробки методів їх діагностування.

Так, у нормі здорові тварини не реагують на антигени, введені внутрішньошкірно. Разом з тим, якщо той чи інший антиген (алерген) вводити внутрішньошкірно сенсибілізованій тварині, це спровокує розвиток у шкірі локального запального процесу. Вазоактивні молекули, виділені тучними та іншими клітинами, протягом 10–30 хвилин призводять до появи почервоніння (еритеми) та припухлості внаслідок розширення капілярів та збільшення їх проникності (феномен Овері). З огляду на це, досить часто для діагностування у тварин алергічних реакцій I типу застосовують внутрішньошкірне (інтрадермальне) введення водних розчинів алергенів.

Одним з методів визначення наявності у організмі тварин специфічних відносно того чи іншого алергену IgE є проведення *тесту пасивної шкірної анафілаксії*. Суть цього тесту полягає у тому, що розведену випробувальну сироватку крові ін’єктують у різні місця шкіри здоровій тварині. Через 24–48 годин цій тварині внутрішньовенно вводять розчин відповідного антигену. За позитивної реакції на антиген (алерген) у місці ін’єкції сироватки крові від сенсибілізованої тварини розвивається локальний запальний процес, що можливо завдяки тому, що введена сироватка здатна затримуватися у місці введення протягом тривалого часу (до 8 тижнів). Для кращої візуалізації запальної реакції тварині доцільно внутрішньовенно ввести якийсь органічний барвник, наприклад фарбу Еванса. При цьому барвник з’єднується з альбумінами сироватки крові, та в нормі не виходить за межі судин. У випадку підвищеної проникності капілярів мічений фарбою альбумін виходить із судинного русла у тканини та візуалізує місце запалення.

Принципи боротьби з алергічними хворобами тварин, які за патогенезом належать до алергічних реакцій I типу, полягають, у першу чергу, у недопущенні

контактування тварин з алергеном, чого найлегше досягнути у випадку кормової алергії.

Поряд з превентивними заходами боротьби з алергічними хворобами існує низка лікарських засобів. Одні з них, наприклад кортикостероїди, покликані зменшити синтез лейкоцитами та іншими клітинами у зоні алергічного запалення біологічно активних речовин (простагландинів, лейкорієнів), які стимулюють його розвиток. Інші лікарські засоби за своєю будовою аналогічні алергічним медіаторам, проте не здатні проявляти їх біологічних властивостей та покликані блокувати специфічні рецептори на клітинах-мішенях (наприклад, непосмугованих м'язах бронхів, кишківника, артерій, вен, капілярів), що призводить до того, що екзоцитовані вазоактивні медіатори не знаходять рецепторів, до яких вони можуть приєднатися. До таких засобів належать, зокрема, димедрол, дипразин, супрастин, діазолін.

У багатьох тварин алергічні хвороби можна контролювати шляхом проведення десенсибілізаційної терапії. Десенсибілізація – зменшення або усунення підвищеної чутливості (сенсибілізації) організму до повторного потрапляння у нього чужорідної речовини (алергену). Десенсибілізація являє собою специфічну форму імунотерапії, за якої тварині парентерально вводять поступово наростаючі дози специфічного алергену. Це призводить не лише до зниження тяжкості перебігу гіперчутливості, але і до її повної ліквідації. Суть методу полягає в стимуляції секреції IgG, які зв'язують алерген, що потрапив у організм ще до того, як він прореагує з IgE, запобігаючи таким чином розвитку алергічної реакції.

Алергічні реакції II типу. В основі II типу алергічних реакцій (цитотоксичного або цитолітичного) лежить взаємодія між антигенами власних клітин, зміненими під впливом лікарських чи інших хімічних речовин, ферментів бактерій або вірусів, та утвореними проти них комплементфіксуючими антитілами – IgG або IgM. У цьому випадку алергенами стають власні клітини організму, мембрана яких придбала антигенні властивості.

Патогенез алергічних реакцій II типу. У ветеринарній медицині найбільше клінічне значення мають дві групи антигенів: антигени клітин крові (еритроцитів, тромбоцитів) та антигени клітин власних тканин (після демаскування бар'єрів).

Усі цитотоксичні реакції переважно реалізуються за допомогою трьох основних механізмів: а) цитолізу, опосередкованого активацією комплементу; б) антитіло- і комплементозалежного фагоцитозу; в) антитілозалежної клітинної цитотоксичності (рис. 12.2).

Цитоліз, опосередкований активацією комплементу. Як відомо, реакція між антигеном та антитілом може перебігати незалежно від присутності комплементу. Як правило, якщо це не пов'язано з нейтралізацією токсинів, сама по собі особливих наслідків вона не викликає. Проте і за відсутності комплементу на поверхні клітини-мішені відбуваються певні структурні зміни, які супроводжуються порушенням фізіологічних функцій клітини. У циркулюючих клітин такі зміни можуть призвести до їх прискореної елімінації.

Разом з цим, за досить високого титру сироваткових антитіл може спостерігатися процес аглютинації. Якщо цей процес відувається у кровоносному руслі, то його наслідками можуть бути закупорка капілярів і як результат – порушення місцевої гемодинаміки.

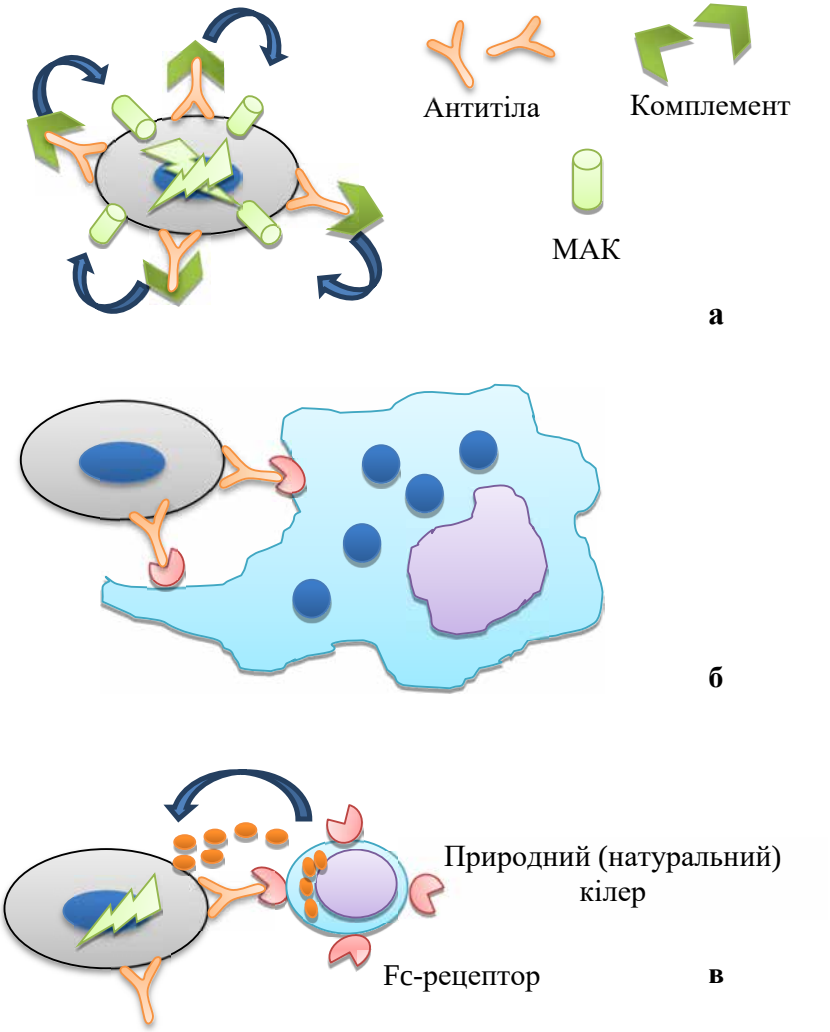


Рис. 12.2. Механізми формування алергічних реакцій II типу: а – цитоліз, опосередкований активацією комплементу; б – антитілозалежний фагоцитоз; в – антитілозалежна клітинна цитотоксичність

Проте всі ці зміни незначні порівняно з масивними реакціями, які відбуваються в присутності комплементу. Активація комплементу призводить до утворення на клітині-мішені мембраноатакуючого комплексу (МАК) та прояву дефектів клітинної мембрани, що призводить до виходу з клітини іонів калію, рибонуклеїнових кислот, амінокислот, білків. Навпаки, у зворотному напрямку у клітину надходять іони натрію і вода, що є причиною її набрякання.

Через порушення енергетичного обміну в клітині, а також в результаті потрапляння в клітину активованих компонентів комплементу відбувається пошкодження мембран клітинних органел з внутрішньоклітинною інактивацією ферментів. Цитоплазма необоротно переходить з гелю в золь. Ядро стає пікнотичним. У кінцевому рахунку внаслідок лізису клітина гине. Цитоліз, викликаний осмотичними змінами в клітині, не є досить специфічним для активації комплементу. Більшою мірою він виявляється за клітинної цитотоксичності, а також за впливу на клітину різних речовин, які руйнують її клітинну мембрану. На відміну від еритроцитів і бактерій, еукаріотичні клітини менш чутливі до комплементозалежного лізису, ніж до антитілозалежної цитотоксичності.

Разом з цим, дія цитотоксичних антитіл не завжди призводить до руйнування клітини та її загибелі. Антитіла у невеликих концентраціях або за зниження вмісту факторів комплементу можуть проявляти на клітини і стимулюючу дію.

Антитіло- і комплементозалежний фагоцитоз. Ефективність фагоцитозу у великій мірі залежить від присутності на антигені адсорбованих специфічних антитіл і компонентів комплементу. Завдяки наявним на фагоцитах рецепторам до Fc-фрагменту імуноглобулінів і комплементу процес фагоцитозу може мати місце і за II типу алергічних реакцій. Як відомо, внутрішньоклітинний цитоліз (фагоцитоз) має велике значення за інфекційного імунітету, елімінації пошкоджених клітин, а також аутоімунних процесів. Внутрішньоклітинний цитоліз зумовлений, насамперед, співвідношенням розмірів між фагоцитом і клітиною-мішенню. Якщо несучі антиген власні клітини занадто великі для фагоцитозу, відбувається індукція позаклітинних цитотоксичних субстанцій.

Антитілозалежна клітинна цитотоксичність (АЗКЦ). Перші дані про наявність такого механізму було отримано у клітинних культурах, коли сенсибілізовані антитілами клітини руйнувалися лімфоцитами. Передумовою цього служили імуноглобуліни класу G, наявність комплементу було необов'язковим. Безумовно, такі ефекти могли б викликатися макрофагами, які через свої FcR фіксуються на поверхні клітини. Проте було показано, що і деякі лімфоцити, зокрема натуральні кілери, які несуть FcR, здатні проявляти подібну дію. Механізм антитілозалежної клітинної цитотоксичності аналогічний механізму знешкодження клітин-мішеней специфічними Т-цитотоксичними лімфоцитами, оскільки для нього необхідний безпосередній контакт кілерних клітин з клітинами-мішенями.

Крім другого типу алергічних реакцій АЗКЦ відіграє важливу роль у протипухлинному імунітеті, у разі захворювань, що їх викликають мікроорганізми і віруси, а також у разі відторгнення трансплантата. Очевидно, вона служить доповненням фагоцитозу і відіграє значну роль за зниженої продукції антитіл або в тих випадках, коли локалізація антигенних детермінант ускладнює активацію комплементу або фагоцитоз. АЗКЦ також має значення під час захисту від організмів, занадто великих для фагоцитозу (екстрацелюлярна цитотоксичність).

Клінічні прояви алергічних реакцій II типу. Класичним прикладом алергічних реакцій II типу у тварин є реакція під час переливання несумісної крові, гемолітична хвороба новонароджених, аутоімунна гемолітична анемія та аутоімунна тромбоцитемія, які розвиваються внаслідок зміни антигенних детермінант еритроцитів і тромбоцитів під впливом антибіотиків, сульфаніламідів, продуктів життєдіяльності мікроорганізмів.

Гемотрансфузійний шок та гемолітична хвороба новонароджених. Гемотрансфузійний шок спричинюється наявністю у крові тварини-реципієнта природних антитіл (гемаглютинінів) до антигенів (аглютиногенів) еритроцитів крові тварини-донора, утворенням у крові комплексу антиген-антитіло, активізацією системи комплементу та руйнуванням (гемолізом) еритроцитів тварини-донора, як результат у крові тварини-реципієнта з'являється вільний гемоглобін, біогенні аміни, тромбопластин та інші біологічно активні речовини (БАР), які спричинюють зміни фізико-хімічних, зокрема онкотичних властивостей крові, розвиток патологічних процесів у багатьох органах та системах організму. Вихід у кровоносне русло БАР є пусковим механізмом розвитку фазних змін діяльності ЦНС як результат стимуляції широкого рецепторного поля судинного русла.

Прояви гемотрансфузійного шоку з'являються досить швидко та проходять у дві стадії: еректильну та торпідну. Еректильна стадія гемотрансфузійного шоку зазвичай нетривала. Вона характеризується підвищенням артеріального тиску і тахікардією. У разі переходу гемотрансфузійного шоку у торпідну стадію відбувається депонування і зменшення об'єму циркулюючої крові, що призводить до зниження її венозного повернення до серця. У хворих тварин часто розвивається гемолітична жовтяниця.

Внаслідок активації протеолізу і фібринолітичної системи досить часто знижується згортання крові і виникають генералізовані крововиливи – ДВЗ-синдром.

Особливо важливе значення в патогенезі гемотрансфузійного шоку відіграє порушення мікроциркуляції. Утворення еритроцитарних агрегатів і гемоглобінемія змінюють реологічні властивості крові. Активація протеолізу і вивільнення біологічно активних речовин (гістамін, серотонін, кініни) призводять до підвищення проникності мембран мікросудин і виходу в позасудинний простір плазми крові. Характерним фактором, який часто визначає тяжкість перебігу гемотрансфузійного шоку, є порушення функції нирок. Розвиток гострої недостатності нирок у тварин пов'язаний з надходженням в їх канальці гемоглобіну (гемоглобінурійний нефроз) і порушенням ниркового кровообігу.

Самки тварин, крім сенсибілізації безпосередньо чужорідними еритроцитами під час переливання крові чи еритроцитарної маси від іншої особини, або у разі застосування біопрепаратів (вакцин) з вмістом еритроцитарних антигенів, можуть бути сенсибілізовані еритроцитами власного плода (плодів) у разі порушення цілісності плаценти. У сенсибілізованих таким чином самок антитіла, утворені на антигени еритроцитів власного плода, згодом

потрапляють у молозиво. Під час ссання або випоювання такого молозива новонародженим антиеритроцитарні антитіла матері здатні потрапляти у їх кровоносне русло та спричинюють імунний гемоліз еритроцитів, внаслідок чого виникає гемолітична хвороба (інша назва – неонатальний ізоеритроліз). Таким чином, гемолітична хвороба новонароджених тварин – патологічне явище, в основі якого лежить гемоліз еритроцитів плода або новонародженої тварини, пов'язаний з несумісністю крові матері і плода за еритроцитарними антигенами.

Для розвитку гемолітичної хвороби необхідно, щоб новонароджена тварина успадкувала антигени еритроцитів, не представлені на еритроцитах матері; мати має бути сенсибілізована еритроцитами плода; новонароджена тварина протягом перших 36 годин (період, протягом якого імуноглобуліни зі шлунково-кишкового тракту потрапляють у кров) має спожити молозиво з високим вмістом антиеритроцитарних антитіл.

У звичайних умовах наявність антиеритроцитарних антитіл у молозиві можна визначити шляхом змішування розведеного фізіологічним розчином молозива і крові новонародженої тварини з антикоагулянтами. У випадку наявності антитіл у молозиві утворяться згустки (аглютинат), які складаються із склеєних антитілами еритроцитів.

Клінічні прояви гемолітичної хвороби проявляються через 12 годин – 5 діб після народження тварини та залежать у першу чергу від кількості спожитого молозива та концентрації у ньому антиеритроцитарних антитіл.

Найбільш сприятливі до гемолітичної хвороби новонароджених собаки та кішки, що пов’язано з будовою плаценти. Менш сприятливі велика та дрібна рогата худоба, коні та свині.

Попередити розвиток гемолітичної хвороби новонароджених тварин можна шляхом випоювання їм молозива від інших самок.

Антигени еритроцитів та групи крові тварин. У випадку, якщо імунна система тварини виявляє антиген, який відсутній на власних клітинах організму, вона починає реагувати проти цього антигену. Навпаки, антигени, які містяться на власних клітинах організму, за нормальних умов не зазнають ніякого впливу.

Еритроцити тварин, як і ядровмісні клітини, містять на своїй мембрані велику кількість антигенів, які є спільними для цього типу клітин та диференціюють їх від інших типів. Мільйони таких антигенів під час трансфузії еритроцитарної маси від тварини-донора ігноруються імунною системою тварини-реципієнта. Водночас еритроцити тварин в межах виду можуть містити і антигени, які здатні викликати активізацію імунної системи. Такі антигени здатні також реагувати з природними антиеритроцитарними антитілами та визначають групи крові тварин, тому є важливими при здійсненні алогенної гемотрансфузії. Під час трансфузії тварині-реципієнту донорських еритроцитів, які містять антигени, що відрізняються від власних еритроцитарних антигенів, проти перших розвивається імунна відповідь.

Переважна більшість еритроцитарних антигенів тварин належить до глікопротеїнів чи гліколіпідів, є інтегральними компонентами клітинної мембрани та визначають групу крові кожної тварини.

Кожну систему груп крові характеризує лише кілька антигенних факторів. Експериментально підтверджено наявність у кролів і коней 7 систем груп крові, котів – 1 системи із 3 групами крові, собак – 8, свиней – 16, у овець – 6, ВРХ – 11 систем груп крові, відповідність до яких визначається наявністю на еритроцитах більше 85 різними антигенами.

Функції багатьох антигенів груп крові невідомі. За відсутності на мембрані еритроцитів крові окремих тварин тих антигенів, які присутні на еритроцитах крові інших тварин, це не викликає негативних наслідків. Це свідчить про те, що антигени еритроцитів крові можуть відігравати певну роль в їхній резистентності до певних біологічних факторів.

Експресія антигенів на еритроцитах крові контролюється генами та успадковується від обох батьків. Тому кожна система груп крові має різну кількість алелей.

Тварини можуть мати попередньо існуючі антитіла проти антигенів групи крові, які їм не властиві, навіть у випадку, коли їхня імунна система ніколи не мала контакту з цими антигенами (не була сенсибілізована). Такі природні антитіла утворюються під впливом подібних або ідентичних епітопів, які широко розповсюджені у природі. Зокрема, велика кількість подібних епітопів є складовими компонентами багатьох мікроорганізмів, рослин, паразитів.

У випадку необхідності переливання крові або еритроцитарної маси від однієї тварини іншій слід обов'язково виявити імунну сумісність еритроцитів тварини-донора з сироваткою тварини-реципієнта. В іншому разі переливання несумісної крові може призвести до гемотрансфузійного шоку – однієї з найбільш небезпечних форм порушення життєдіяльності організму, що виникає під час переливання крові. У звичайних умовах перевірити імунну сумісність еритроцитів тварини-донора з сироваткою тварини-реципієнта можна шляхом їх змішування на предметному скельці. У випадку несумісності на скельці утворяться згустки (аглютинат), які складаються із склеєних антитілами еритроцитів.

Таким чином, системи груп (або групи) крові визначаються наявністю специфічних антигенів на поверхні еритроцитів. У людей існує система груп крові АВО, тоді як у тварин існує безліч різних систем груп крові. Знання груп крові у різних видів тварин важливе, оскільки переливання несумісної крові (тварина-донор має іншу групу крові, ніж тварина-реципієнт) може призвести до важких гемолітичних реакцій, а в деяких випадках навіть до смерті.

Існує два види антитіл до антигенів еритроцитів: природні антитіла та антитіла, які утворюються після контакту імунної системи тварини-реципієнта з еритроцитарними антигенами. Природні антитіла зустрічаються у більшості видів тварин і відрізняються за своїм патологічним значенням, оскільки деякі не викликають гемолітичні реакції при гемотрансфузії. Набуті антитіла утворюються після потрапляння еритроцитів несумісної групи крові в кровоносну систему тварини-донора. Найпоширенішим шляхом утворення таких антитіл є попередні переливання крові, однак є і менш очевидні джерела їх появи, наприклад, застосування вакцин, які містять чужорідні антигени еритроцитів.

Утворені на чужорідні еритроцитарні антигени антитіла можуть викликати у кровоносному руслі тварини-реципієнта аглютинацію та/або гемоліз еритроцитів.

Кров тварини, яка регулярно використовується в якості донора крові, повинна бути досліджена на найпоширеніші антигени, які викликають гемолітичну реакцію, і (в ідеалі) має бути негативною на ці антигени. Сумісність (або несумісність) групи крові визначається в лабораторії за допомогою техніки перехресного аналізу. Оскільки переливання типованої негативної крові не завжди запобігає розвитку гемолітичних реакцій на менш охарактеризовані антигени еритроцитів, завжди слід проводити перехресну пробу в тварин-реципієнтів, які раніше контактували з антигенами групи крові.

Системи груп крові у кролів. Було встановлено, що на еритроцитах кроля експресуються наступні антигени: A, B, C, D, E, F і H, що і визначає наявність в цього виду тварин відповідної кількості груп крові. Синтез цих антигенів контролюється п'ятьма локусами. З-поміж усіх систем груп крові кролів достатньо вивчена лише остання – H, в якій розрізняють 7 груп крові: Hg, Hb, Hc, He, Hh, Hq, Hu (табл. 12.4).

Група крові Hg має сильні біохімічні та генетичні подібності до резус-фактору людини, тому її всебічне дослідження має важливе значення і для гуманної медицини. Локус Hg має три алелі – Hg^A, Hg^D, Hg^F, кожен з яких дає початок відповідному антигену. Таким чином, усі кролі з кров'ю даної групи повинні мати антиген A, D або F або комбінацію будь-яких двох із цих антигенів.

Таблиця 12.4. Група крові Hg кролів

Локус	Алелі	Кількість фенотипів
Hg	Hg^A, Hg^D, Hg^F	6
Hb	Hb^B, Hb^M	3
Hc	Hc^C, Hc^L	3
He	He, he	2
Hh	Hh, hh	2
Hq	Hq^Q, Hq^{QS}, Hq^S	3
Hu	Hu^U, Hu^y	3

Групи крові кроликів служать найкращою та найзручнішою моделлю для дослідження груп крові людини, особливо для людей з Rh+ групою крові, з якою Hg група крові кроля виявляється філогенетично аналогічною.

Кров кролів не містить природних антитіл до еритроцитарних антигенів, тому їм можна безпечно переливати кров від інших тварин свого виду. Перед другою і наступними гемотрансфузіями рекомендовано проводити перехресну пробу на сумісність крові реципієнта і донора.

Системи груп крові у котів. Лише одна система груп крові, система АВ, була ідентифікована у котів. У цій системі існує 3 групи крові; А, В і АВ (табл. 12.5). Як і у людини, антигени групи крові визначаються специфічними вуглеводами на мембранах еритроцитів. N-гліколіл-нейрамінова кислота визначає антиген А, а N-ацетил-нейрамінова кислота визначає антиген В, причому однакові кількості обох кислот виявляються на АВ-еритроцитах. У котів з групою крові В відсутній фермент гідроксилаза, який перетворює N-ацетил-нейрамінову кислоту в N-гліколіл-нейрамінову кислоту. Антигени групи крові успадковуються як проста аутосомна ознака, де А домінує над В. Успадкування алеля АВ поки що невідоме (воно не пов'язане з кодомінуванням А та В). Відсоток котів, які мають антиген А або В, залежить від породи. Загальна частота поширеності А-позитивних тварин серед короткошерстних та довгошерстних порід котів різна в різних країнах: США – 94–99 %, Великобританія – 87 %, Австралія – 73 %. Коти з АВ-антигенами зустрічаються досить рідко: США – <1 %, Великобританія – 5 %, Австралія – <1 %.

Коти мають природні антитіла, які відповідають за потенційно небезпечні для життя реакції на переливання крові. У котів з групою крові В анти-А антитіла є сильними аглютинінами та гемолізинами, особливо класу IgM. Навпаки, анти-В антитіла у котів з групою крові А є слабкими аглютинінами та гемолізинами (належать до класу IgG та IgM). Коти типу АВ не мають природних антитіл і можуть безпечно отримувати кров від кішок типу А або В (універсальні реципієнти).

Період напіврозпаду перелитих еритроцитів під час переливання котам сумісної крові (тобто крові типу А коту типу А або крові типу В коту типу В) становить від 29 до 39 днів. Переливання крові А коту В призводить до швидкого руйнування донорської крові типу А (середній період напіврозпаду 1,5 годин) з важкими клінічними ознаками (гіпотонія, дефекація, блювота, гемоглобінемія, неврологічна депресія) і навіть смерть. Навпаки, переливання крові типу В котам А викликає більш легкі клінічні ознаки, а перелиті еритроцити мають середній період напіврозпаду близько 2 діб. Через наявність природних антитіл перед першим переливанням котам-реципієнтам необхідно провести перехресну пробу на сумісність крові реципієнта і донора (особливо у порід із високою частотою поширеності крові групи В або АВ). Крім того, у кошенят, які успадкували антиген групи крові А або АВ від спарювання кішок групою крові В з котами з групою крові А або АВ, може виникнути неонатальний ізоеритроліз або гемолітична хвороба новонароджених.

У 2007 році у котів був виявлений новий антиген Мік, названий на честь кота, у якого він був вперше виявлений. До цього антигену в крові котів існують природні антитіла, що можуть спричинити позитивну перехресну пробу у тварин, яким ніколи не переливали кров. Гемотрансфузія викликає реакцію антитіл, що може спричинити гострий внутрішньосудинний гемоліз. З цього часу були відкриті і інші антигени, не пов'язані із системою АВ. Ці котячі еритроцитарні антигени або FEA (Feline Erythrocyte Antigen) відповідають за позитивні перехресні реакції у котів, яким ніколи не виконували гемотрансфузію,

і можуть викликати уповільнені гемолітичні реакції у тварин, яким кров раніше переливали. Таким чином, всі коти мають бути перехресно досліджені, навіть якщо вони є позитивними на А-антиген.

Таблиця 12.5. Поширеність груп крові серед котів та наслідки гемотрансфузії

A	Більшість довго- та короткошерстних порід котів (98%); усі сіамські коти належать до типу А	Теоретично, не потрібно проводити перехресну пробу крові котів типу А (або порід, які мають високу ймовірність бути котами типу А), якщо переливати кров від іншого кота типу А
B	Екзотичні породи, такі як гімалайська, абіссінська, сомалійська, бірманська, британська короткошерста, девон-рекс і перська	Аглютинуючими антитілами є переважно IgM. Кров слід перевірити перед першим переливанням, тому що тварина може загинути, якщо перелити кров групи А
AB	Шотландська висловуха, британська короткошерста і інші короткошерстні породи котів	Кошенята з групою крові АВ, народжені від кішки з групою крові В, знаходяться під загрозою неонатального ізоеритролізу, тоді як кошенята з групою крові А або В перебувають в безпеці
Mik	Був виявлений після реакції на переливання сумісної крові групи А	Природні антитіла існують і не будуть виявлені за допомогою типування крові (можна виявити за допомогою перехресної проби на сумісність, якщо достатній титр антитіл)

Системи груп крові у собак. Існує 8 основних груп крові собак, позначених як DEA (антиген собачих еритроцитів) від 1 до 8. Основними антигенами є DEA 1.1 і DEA 1.2 (табл. 12.6). Собаки можуть бути позитивними на обидва DEA 1.1 або 1.2, або негативними щодо них обох. Природні антитіла зустрічаються у 20 % DEA 3-негативних, 10% DEA 5-негативних і 20–50% DEA 7-негативних собак.

Гострі гемолітичні реакції після трансфузії крові виникають лише у собак з негативним показником DEA 1.1, 1.2, 1.3.

Разом з тим, оскільки такі собаки не мають природних антитіл, реакція буде спостерігатися лише після їх сенсибілізації еритроцитами крові з DEA 1.1, 1.2 або 1.3 (вироблення антитіл триває 7–10 діб після контакту). Нормальна тривалість життя сумісних перелитих еритроцитів у собак становить близько 21 доби. При гострій гемолітичній трансфузійній реакції тривалість життя несумісних перелитих еритроцитів коливається від хвилин до 12 годин. Хоча DEA 3-, 5- і 7-негативні собаки мають природні антитіла до DEA 3-, 5- і 7-позитивних еритроцитів, ці групи крові не викликають важких гемолітичних реакцій. Переливання собакам-реципієнтам несумісної за DEA 3-, 5- і 7-

антигенами крові призводить до її гемолізу впродовж 4–5 діб, що дещо швидше, ніж відбувається гемоліз сумісної крові.

Таблиця 12.6. Групи крові собак

Групи крові за DEA	Поширеність*	Природні антитіла	Значення трансфузії
1.1	40–60 %	–	Гостра гемолітична реакція
1.2	10–20 %	–	Гостра гемолітична реакція
3	5–20 %	+	Уповільнена гемолітична реакція
4	85–100 %	–	Гостра гемолітична реакція
5	10–25 %	+	Уповільнена гемолітична реакція
6	98–99 %	–	Невідомо
7	10–45 %	+	Уповільнена гемолітична реакція
8	40 %	–	Невідомо
Dal	100 %	–	Гостра гемолітична реакція
Kai-1	94 %	Поки не виявлені	Невідомо
Kai-2	1 %	Поки не виявлені	Невідомо

*Поширеність груп крові залежить від породи. Наприклад, більшість грейхаундів негативні щодо DEA 1.1 (що пояснює їх вибір як донорів крові), але позитивні щодо DEA 3, тоді як велика кількість лабрадорів та ретриверів позитивні на DEA 1.1.

Таким чином, під час першої гемотрансфузії перехресну пробу на сумісність крові у собак робити не потрібно. Іноді можливий неонатальний ізоеритроліз у DEA 1-негативних самок собак (раніше сенсибілізованих DEA 1-позитивними еритроцитами), злучених із DEA 1.1-позитивними собаками.

Системи груп крові у свиней. Визначення еритроцитраних антигенів та груп крові свиней, як і кролів, насамперед важливі для гуманної медицини, оскільки свині виступають в якості біологічної моделі при проведенні трансплантації органів та тканин у людини та можуть потребувати гемотрансфузії для відновлення та підтримки циркулюючого об’єму крові.

Як відомо, ортологи гена АВО-гістогрупи крові людини були виявлені у різних ссавців, включаючи собак, котів, кроликів, свиней. Антигени групи крові АВО людини – це олігосахариди, утворені глікозилтрансферазами на поверхні клітин, у тому числі еритроцитів, які розпізнаються специфічними алоантитілами до еритроцитарного антигену А (Erythrocyte antigen A, EAA) і мають вирішальне значення для гістосумісності в трансфузіології та трансплантології. Імунодомінантні структури антигенів А і В групи крові АВО у людини синтезуються А і В-трансферазами, які кодуються різними алельними формами гена групи крові АВО, тоді як трансфераза, кодована алелем О, не функціонує.

Еритроцитарний антиген А (EAA) – ортолог, знайдений у свиней; продукти цього гена відрізняються відсутністю (тип О) або наявністю (тип А) перехресної реактивності з антитілами групи крові А людини залежно від наявності або відсутності антигенної детермінанти. Як правило, у свиней немає групи крові В.

Хоча у свиней існує 16 систем груп крові (від EAA до EAP), найважливіша система, яка має значення при гемотрансфузії – це система групи крові, заснована саме на наявності або відсутності на еритроцитах антигену А (EAA). EAA-система контролює експресію двох карбогідратних антигенів А і О. Їх синтез регулюється геном, який має назву S (secretor) з двома алелями S і s. В гомозиготному рецесивному стані (ss) цей ген перешкоджає виробленню субстанцій А і О. В результаті кількість цих антигенів, зв'язаних з еритроцитами, знижується до рівня, який неможливо визначити. О і А субстанції – несправжні еритроцитарні антигени, а являють собою розчинні карбогідрати, які пасивно адсорбуються на поверхні еритроцитів після утворення.

У крові А-негативних свиней можуть бути присутні природні антитіла до А-антигену, тому трансфузія таким свиням А-позитивної крові може викликати гемоглобінурію.

У свиней експресія групи крові EAA регулюється двома генними локусами. Один локус, локус А, містить два алелі, А і О, з яких А є домінантним. Інший, S-локус, також містить два алелі, S та його рецесивний алель s. S-локус контролює експресію системи А, тому групи крові А або О можуть бути експресовані, лише якщо тварина несе принаймні один ген S. Тому можливими генотипами є AA, AO та OO, а також SS, Ss та ss.

Вони можуть бути об'єднані таким чином:

- тварини з генотипом AASS, AASs, AOSS або AOSs матимуть еритроцити А, а, отже, групу крові А;
- тварини з генотипом OOSS або OOSs матимуть еритроцити О, а, отже, групу крові О;
- тварини з генотипом AAss, Aoss або Ooss не експресують ні А-, ні О-антиген, тому матимуть «нульові» еритроцити.

Системи груп крові у коней. У коней існує понад 30 груп крові, з яких лише 8 є основними системами. Із них 7 є міжнародно визнаними (A, C, D, K, P, Q і U), тоді як система Т представляє насамперед науковий інтерес. Разом з тим, кожна з 7 груп крові може мати кілька білків клітинної мембрани, які називаються

факторами a, b, c, d, e, f або g. Група крові стосується як самої групи крові, так і фактора, тому теоретично у коней можливо 400000 комбінацій груп крові. З них Aa і Qa є найбільш важливими для гемолітичних реакцій, зокрема неонатального ізоеритролізу. Інші групи крові лише іноді можуть давати реакції неонатального ізоеритролізу, включаючи Qb, Qc, Db, Ua, Ab і Pa.

У всіх коней відсутній унікальний антиген еритроцитів, характерний для ослів, тому вони вироблятимуть антитіла при контакті з ослячою кров'ю (наприклад, під час вагітності мула). Існують природні антитіла, зокрема до антигенів Ca, які можуть викликати сильну аглютинацію та гемолітичні реакції перехресної проби, однак антитіла до Ca не викликають значної гемолітичної реакції *in vivo*. Поширеність груп крові Aa і Qa залежить від породи (табл. 12.7).

Еритроцити при трансфузії свіжої аутологічної крові циркулюють в кровоносному руслі близько 3 місяців, тоді як при трансфузії консервованої цільної аутологічної крові тривалість їх життя зменшується при збільшенні термінів зберігання крові. Набагато менша середня тривалість життя еритроцитів (39 діб) спостерігається при переливанні свіжої алогенної крові, сумісної за групою крові. На відміну від цього, переливання несумісної алогенної крові дорослим коням призводить до значно меншої тривалості життя еритроцитів, залежно від показника аглютинації в перехресних пробах при мікроскопічній оцінці: ≥ 2+ (наявність дрібних та великих згустків) – 5 діб; ≥1+ (3–5 згустків) – 11 діб. Період напіврозпаду після переливання коням крові з анти-Aa або анти-Qa антитілами невідомий.

Таблиця 12.7. Поширеність окремих груп крові серед коней

Породи коней	Групи крові			
	Aa-	**Q(a-c)-**	**Ca-**	**Ua-**
Чистокровна верхова	15 %	36 %	41 %	91 %
Арабська	19 %	64 %	17 %	78 %
Американська стандартбредна	43 %	99 %	93 %	66 %
Американский квортерхорс	51 %	68 %	52 %	75 %
Морган	43 %	99 %	66 %	73 %
Напівкровні			42 %	
Першерон	39 %	68 % (100 % Qa)	49 %	51 %

Алергічні реакції III типу. ***Патогенез алергічних реакцій III типу.*** Третій тип алергічних реакцій – *імунокомплексний*, за якого тканини організму пошкоджуються циркулюючими імунними комплексами, які через надмірне утворення не встигають вчасно елімінуватися макрофагальною системою організму (рис. 12.3). До новоутворених комплексів приєднується С1-компонент і запускається класичний шлях активації комплементу з утворенням повного пулу активованих компонентів.

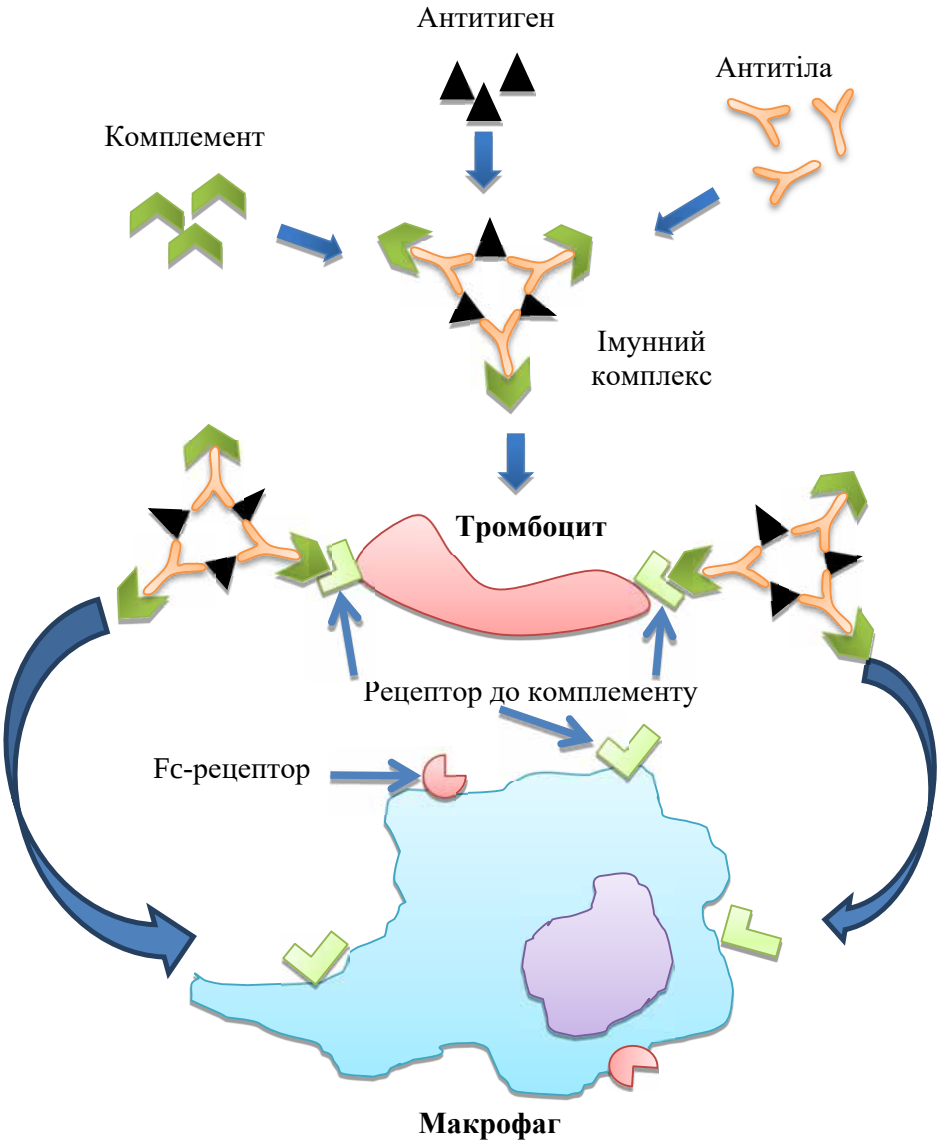


Рис. 12.3. Механізм елімінації імунних комплексів

Таким чином, за алергічних реакцій III типу, так само, як і в реакціях II типу, реакції відбуваються за участі імуноглобулінів класів G і M, але, на відміну від реакцій II типу, антитіла взаємодіють з розчинними антигенами, а не з

антигенами, розташованими на поверхні клітин. Утворені у надмірній кількості імунні комплекси циркулюють в організмі протягом тривалого періоду і фіксуються в стінці капілярів різних тканин, де активують систему комплементу, викликаючи приплив лейкоцитів, вивільнення гістаміну, серотоніну, лізосомальних ферментів, які ушкоджують ендотелій судин і тканини, які містять ці імунні комплекси (рис. 12.4).

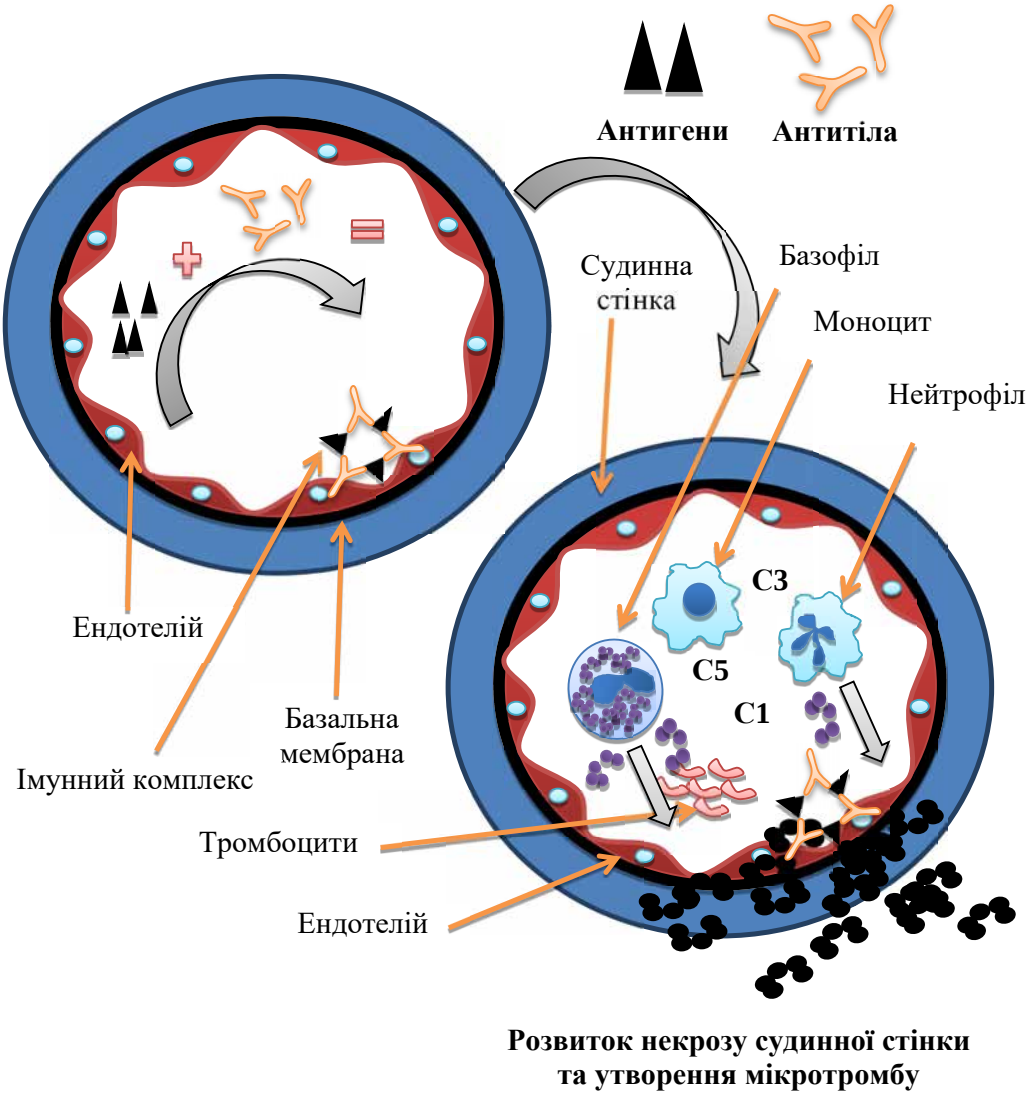


Рис. 12.4. Механізм розвитку алергічних реакцій імунокомплексного типу

Клінічні ознаки за третього типу алергічних реакцій, у першу чергу, залежать від кількості та місця депонування утворених імунних комплексів. З огляду на це, розрізняють місцеві алергічні реакції III типу, які виникають під час утворення та депонування імунних комплексів у тканинах органів (реакції типу феномена Артюса), та загальні, які виникають за надмірного утворення

імунних комплексів та їх зосередження у судинному руслі (наприклад, за внутрішньовенного введення антигену). В останньому випадку циркулюючі імунні комплекси депонуються у стінці судин багатьох органів і тканин, викликаючи васкуліти, що у свою чергу призводить до розвитку тих чи інших патологічних процесів.

Варто зазначити, що утворення імунних комплексів в організмі тварин відбувається постійно та є ознакою нормального функціонування імунної системи, зокрема її гуморальної ланки. У нормі ці імунні комплекси елімінуються із судинного русла макрофагами печінки, селезінки, легенів.

Самі ж імунні комплекси доставляються у печінку та селезінку еритроцитами та тромбоцитами, що є можливим завдяки наявності у них рецепторів до комплементу (CD35). Приєднання циркулюючих імунних комплексів до еритроцитів і тромбоцитів одночасно попереджає їх депонування у тканинах.

Причиною появи, тривалого циркулювання та відкладання імунних комплексів можуть бути: персистентні (хронічні) інфекції, за яких відбувається перманентне виділення в кров бактеріальних або вірусних антигенів, і формування слабкої гуморальної відповіді, що зумовлює постійне утворення імунних комплексів; аутоімунні захворювання, за яких постійно відбувається утворення антитіл до аутоантигенів; захворювання, зумовлені ушкодженням легень, за яких порушується їх бар'єрна функція.

Розвитку алергічних реакцій імунокомплексного типу також сприяють й інші чинники. Зокрема, у випадку низького вмісту комплементу, надлишку антигену, анемій, тромбоцитопеній, дефектів макрофагальної системи, пошкодження судинної стінки, зниження функціональної активності селезінки, утворення імунних комплексів імуноглобулінів, які не можуть взаємодіяти з Fc-рецепторами макрофагів (IgA), елімінація імунних комплексів сповільнюється, що у свою чергу супроводжується їх відкладанням у тканинах. Утворені внаслідок активації хемотаксичні компоненти С3 і С5 та комплекс антиген-антитіло залучають у місця фіксації імунних комплексів нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли, базофіли, мастоцити, тромбоцити, які активуються та виділяють широкий набір цитокінів та інших регуляторних і цитотоксичних речовин, які сприяють розвитку запального процес.

Імунні комплекси та продукти активації комплементу індукують агрегацію тромбоцитів, які фіксуються на оголеній базальній мембрані ендотелію і формують мікротромби. Оскільки фагоцити не здатні поглинути фіксовані на судинній стінці імунні комплекси, вони лише виділяють у навколишнє середовище біологічно активні речовини, зокрема й цитотоксичні фактори, що сприяє ще більшому ушкодженню прилеглих клітин.

Цей тип реакцій є основним за сироваткової хвороби та лікарської алергії.

Профілактика появи імунокомплексних захворювань спрямована на зниження рівня надходження антигену та створення умов, які б гальмували утворення розчинних комплексів і відкладання їх у тканинах.

Клінічні прояви алергічних реакцій III типу. *Феномен Артюса (Артюса–Сахарова).* Феномен Артюса є класичною локальною реакцією організму на підшкірне введення сенсибілізованій тварині розчинного антигену (алергену). Через кілька годин після введення антигену у місці його ін'єкування розвивається запальна реакція, яка є результатом активації комплементу внаслідок утворення на інтимі судин та поза судинами у тканинах комплексів антиген-антитіло (імунних комплексів). Продукти активації комплементу є хемотаксичними факторами для нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів. Окрім активації комплементу утворені імунні комплекси здатні адсорбуватися на базофілах та тучних клітинах, які містять Fc-рецептори до Fc-фрагменту імуноглобулінів. З'єднання імунних комплексів з цими клітинами провокує останніх до дегрануляції, внаслідок чого у тканини виділяється значна кількість вазоактивних молекул та хемотаксичних факторів, які додатково залучають у зону зосередження антигену ще більшу кількість лейкоцитів, зокрема нейтрофілів. Мігрувавши з кровоносного русла, нейтрофіли активно елімінують імунні комплекси, виділяючи при цьому протеази та киснеактивні сполуки, які проявляють пошкоджуючий вплив на оточуючі тканини, зокрема, судинної стінки).

Розвиток феномену Артюса призводить до появи характерних клінічних ознак: почервоніння, набряку та крововиливів. Разом з тим, феномен Артюса може спостерігатися не лише у шкірі, а і в інших органах, де відбувається депонування імунних комплексів.

Сироваткова хвороба. Гостра сироваткова хвороба являє собою генералізовану форму імунокомплексної алергії, яку вперше виявили у клінічній практиці під час лікування та пасивної профілактики різних інфекційних захворювань людини (ботулізму, дифтерії тощо) за допомогою гетерологічних імунних сироваток, отриманих від тварин, переважно коней. Було відзначено, що навіть за першого їх введення у хворих може розвинутися чіткий симптомокомплекс реакцій, дуже подібний з таким за анафілактичних реакцій, хоча і розтягнутий у часі. Вони полягали у такому. Через 7–11 діб після введення великих об'ємів чужорідної сироватки у хворого у місці ін'єкції (якщо її проводили підшкірно або внутрішньом'язово) з'являлися почервоніння шкіри, набряклість, кропивниця, відчувався свербіж шкіри. За внутрішньовенних вливань сироватки через деякий період після ін'єкції виникала загальна реакція: підвищення температури тіла, генералізована кропивниця, артрити, гломерулонефрит з протеїнурією та гематурією. З огляду на те, що превалюючим симптомом, супроводжуючим введення сироватки, була кропивниця, цей феномен спочатку отримав назву «сироваткової висипки», але наявність окрім висипу і низки інших симптомів дала повну підставу Пірке і Шику у 1905 році назвати це захворювання «сироватковою хворобою».

Специфічні моно- та полівалентні імунні сироватки, одержані від гіперімунізованих різними бактеріальними антигенами тварин, також використовують з профілактичною та лікувальною метою і у ветеринарній медицині.

Пасивну імунізацію з метою профілактики застосовують лише у тих випадках, коли ветеринарний лікар не має змоги провести активну імунізацію або коли є побоювання, що тварина заразиться. Введена з профілактичною метою імунна сироватка викликає розвиток пасивного імунітету, який настає через кілька годин після її введення та триває близько 10–14 днів, оскільки саме за цей період переважна більшість антитіл елімінується імунною системою реципієнта. Лікувальний ефект досягається здебільшого за введення специфічних антимікробних і антитоксичних сироваток на початкових періодах захворювань, водночас за їх введення на пізніших стадіях ефект послаблюється.

Продуцентами імунних сироваток можуть бути коні, велика рогата худоба, свині та вівці. У ветеринарній практиці з профілактичною та лікувальною метою імунні сироватки використовують у разі сибірської виразки великої рогатої худоби, бешихи свиней, паратифу телят і поросят, геморагічної септицемії овець і великої рогатої худоби, чуми великої рогатої худоби, чуми, парвовірусного ентериту, аденовірусних інфекцій собак, панлейкопенії, інфекційного ритнотрахеїту, каліцивірозу, хламідіозу котів, правця і ботулізму багатьох видів тварин тощо.

Патогенез сироваткової хвороби можна умовно розділити на три фази:

- I фаза – утворення та поява у крові тварин-реципієнтів специфічних антитіл та імунних комплексів (комплексів антиген-антитіло);
- II фаза – відкладання імунних комплексів у ендотелії судин різних тканин та органів (найчастіше – у ниркових судинних клубочках і суглобах);
- III фаза – розвиток запалення у місці зосередження імунних комплексів.

Перша фаза спричинюється появою у крові тварини-реципієнта сироваткових антигенів тварини-продуцента імунної сироватки – альбуміну та інших білків, що ініціює розвиток імунної відповіді. Приблизно через 5–7 днів після ін'єкції сироватки у крові починають з'являтися специфічні відносно введених з сироваткою антигенів антитіла. Ці антитіла реагують з антигенами з утворенням у крові комплексів антиген-антитіло.

У другій фазі утворені у крові комплекси антиген-антитіло осідають у ендотелії судин різних тканин та органів. Преципітація імунних комплексів у тканинах і подальший розвиток ушкоджень залежить переважно від двох важливих факторів: розміру імунних комплексів та функціонального стану системи мононуклеарних фагоцитів (макрофагальної системи). Великі комплекси, що утворюються за значного надлишку антигену, швидко видаляються з крові клітинами системи мононуклеарних фагоцитів, а отже, не становлять великої небезпеки. Комплекси малого та середнього розмірів, що утворюються за незначної кількості антигену, довше циркулюють у крові і менш активно піддаються фагоцитозу. Перевантаження, а також дисфункція самої системи мононуклеарних фагоцитів збільшують «термін життя» імунних комплексів у крові та ймовірність їх осадження у тканинах. Крім того, такі фактори, як валентність антигену і його спорідненість до антитіл, спорідненість

антигену до різних компонентів тканин, а також стан гемодинаміки також можуть впливати на осадження комплексів у тій чи іншій тканині (у клубочках нирок, суглобах, шкірі тощо).

З моменту осадження імунних комплексів у судинній стінці починається третя фаза патогенезу сироваткової хвороби. Вона є наслідком активації системи комплементу, що призводить до залучення у місце локалізації імунних комплексів великої кількості лейкоцитів та розвитку місцевого запального процесу з ушкодженням структур тканин та органів.

Найчастіше сироваткова хвороба призводить до виникнення артеріїту, васкуліту, гломерулонефриту, артриту та розвитку тромбоемболії (рис. 12.5).

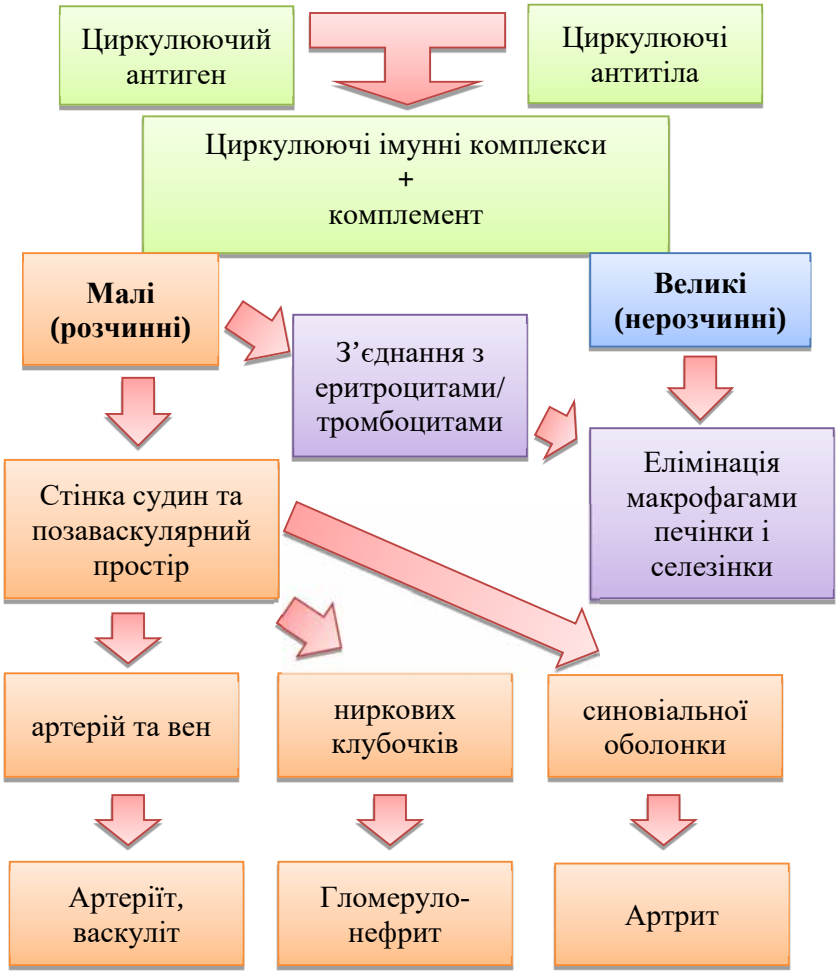


Рис. 12.5. Патогенез сироваткової хвороби та її наслідки для організму

Причиною розвитку артеріїту та васкуліту є відкладання на стінці артерій та вен імунних комплексів, що призводить до активації комплементу та залучення у місце відкладення імунних комплексів різних субпопуляцій лейкоцитів, які чинять безпосередній пошкоджуючий вплив на стінку судин.

У разі відкладання імунних комплексів у судинних клубочках нирок, це спричинює пошкодження базальної мембрани та підвищення її проникності для

білків, зокрема, альбуміну, що призводить до розвитку протеїнурії, гіпопротеїнемії та набряків. Пошкодження базальної мембрани згодом призводить до її потовщення, що у свою чергу знижує фільтраційну функцію нирок. Водночас це провокує резидентні епітеліальні, ендотеліальні та мезангіальні клітини до проліферації і, як наслідок, – виникнення проліферативного гломеруонефриту з характерними клінічними ознаками.

Одним із наслідків сироваткової хвороби у тварин є артрити, які розвиваються у випадку відкладання розчинних імунних комплексів у суглобовій порожнині. Вони можуть бути класифіковані на дві групи:

- артрити, які є результатом відкладання імунних комплексів у суглобовій порожнині та виникли за відсутності попередньої травми суглоба (первинні);
- артрити, які спровоковані травмою суглоба, а відкладання імунних комплексів є вторинним відносно неї. В обох випадках поява у суглобовій порожнині надмірної кількості імунних комплексів призводить до активації комплементу та залучення до місця його активації лейкоцитів, що у свою чергу викликає розвиток деструктивних змін тканин.

Тромбоемболії можуть виникати як у артеріальному, так і у венозному кровоносному руслі, залежно від того, у стінці яких судин відкладаються імунні комплекси. Пошкодження судин призводить до активації згортальної системи крові та утворення тромбів. У випадку залучення у місце відкладання імунних комплексів значної кількості лейкоцитів та виділення останніми ферментів тромби можуть відриватися від стінки судини та спричинювати тромбоемболію тих чи інших судин з розвитком характерних клінічних ознак.

Алергічні реакції IV типу. ***Патогенез алергічних реакцій IV типу.*** Четвертий тип алергічних реакцій має назву «гіперчутливість сповільненого типу» (ГСТ) або «клітинно-опосередкована гіперчутливість». Реакції сповільненого типу розвиваються у сенсибілізованому організмі через 24–48 годин після контакту з алергеном. При цьому роль антитіл, як це відбувається у алергічних реакціях попередніх типів, відіграють сенсибілізовані Т-лімфоцити-хелпери та цитотоксичні Т-лімфоцити, які, контактуючи за допомогою специфічних антигенрозпізнавальних рецепторів з антигеном, представленим на антигенпрезентуючих клітинах, активуються та набувають здатності до проліферації, що у свою чергу призводить до збільшення кількості цих популяцій лімфоцитів та виділення медіаторів клітинного імунітету – запальних цитокінів.

Синтезовані цитокіни викликають скупчення у місці локалізації антигену макрофагів та інших лімфоцитів, як результат виникає запалення та елімінація антигену. Клінічно це проявляється розвитком гіперергічного запалення: утворюється клітинний інфільтрат, клітинну основу якого становлять мононуклеари – лімфоцити і моноцити. З огляду на це, реакції сповільненого типу є специфічною формою запалення, спрямованого проти мікроорганізмів,

які стійкі до елімінації за «класичного» запального процесу із переважним залученням нейтрофілів.

Нечутливим тваринам пасивну сенсибілізацію за четвертого типу алергічних реакцій можна викликати шляхом передачі специфічних Т-лімфоцитів, отриманих із сироватки крові сенсибілізованої тварини.

Клітинний тип реакції лежить в основі розвитку численних інфекційних захворювань, протипухлинного імунітету і реакції відторгнення трансплантату. Класичними індукторами ГСТ є різні віруси, бактерії, гриби, гельмінти, найпростіші, особливо внутрішньоклітинні, а також сторонні часточки, які потрапляють у внутрішнє середовище організму. Разом з цим, численні хімічні речовини, лікарські препарати та речовини рослинного походження з властивостями гаптенів у разі контакту зі шкірою тварин здатні викликати реакції, подібні до реакцій ГСТ, до яких, зокрема, належить контактний дерматит.

Живі патогенні організми індукують ГСТ ефективніше порівняно з мертвими та непатогенними.

Клінічні прояви алергічних реакцій IV типу. Патологічні процеси за гіперчутливості сповільненого типу можуть виникати у будь-якому органі або тканині, що насамперед зумовлено локалізацією антигену або місцем його утворення. Однією з умов виникнення реакцій гіперчутливості сповільненого типу є неспроможність антигенпрезентуючих клітин швидко руйнувати антиген.

Залежно від характеру проявів реакції ГСТ у сенсибілізованих тварин за повторного нашкірного або внутрішньошкірного введення/потрапляння антигену виділяють три типи реакцій гіперчутливості сповільненого типу – *туберкуліновий*, *гранулематозний* та *контактний*. Усі ці реакції можуть індукуватися одним і тим самим антигеном та виявлятися за певних умов одночасно, перекриваючи одна одну.

Туберкуліновий тип реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Туберкуліновий тип реакцій гіперчутливості сповільненого типу має місце за інфекційних захворювань, основу імунного захисту яких становлять клітинно-опосередковані реакції. Він супроводжує перебіг туберкульозу, бруцельозу, сапу та інших інфекційних хвороб тварин.

Уперше реакцію гіперчутливості сповільненого типу виявив Р. Кох за підшкірного введення інфікованим туберкульозними бактеріями людям бульйонної культури туберкульозної палички, що спричинило появу через 24–48 годин на місці введення антигену почервоніння, ущільнення шкіри, інфільтрату та підвищення температури тіла. Причиною виникнення такої реакції Р. Кох вважав токсичну дію введеної культури бактерій. Пізніше було встановлено, що ця реакція є результатом прояву реакції гіперчутливості сповільненого типу. Це відкриття почали широко використовувати для діагностики туберкульозу людини і тварин, а також інших захворювань, що супроводжуються формуванням таких реакцій.

Туберкулінова реакція – шкірна алергічна проба, покликана діагностувати хворих на туберкульоз тварин, у яких хвороба перебуває у латентному періоді.

Як діагностикум використовують *туберкулін* – екстракт з Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis та Mycobacterium avium.

У разі потрапляння у шкіру антигени, які містяться у туберкуліні, захоплюються антигенпрезентуючими клітинами – клітинами Лангерганса (рис. 12.6.). У випадку потрапляння антигену в інші тканини і органи він захоплюється іншими АПК – макрофагами, які мають відповідні специфічні назви: у лімфовузлах – інтердигідальні клітини, у печінці – клітини Купфера, у селезінці – зірчасті клітини, у легенях – альвеолярні макрофаги, у плевральній і перитонеальній порожнині – відповідно плевральні і перитонеальні макрофаги, у нирках – мезангіальні клітини, у сім'яниках – клітини Сертолі.

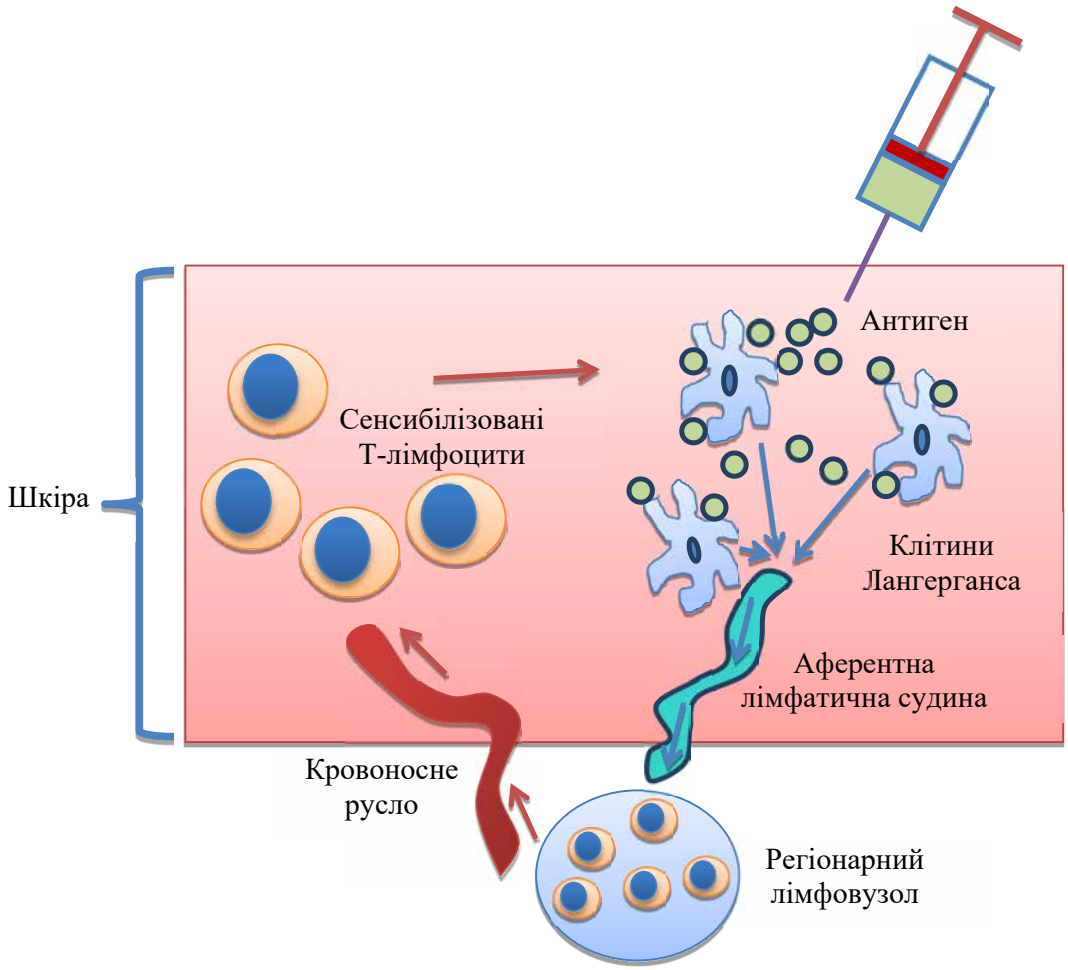


Рис. 12.6. Механізм розвитку реакції гіперчутливості сповільненого типу у шкірі

Захоплені клітинами Лангерганса антигени процесуються, і їх пептидні фрагменти презентуються на поверхні АПК разом із молекулами ГКГ II класу для розпізнавання наївним Т-лімфоцитам-хелперам. Процес розпізнавання може відбуватися як у місці проникнення антигену та його захоплення АПК, так і у регіонарних лімфатичних вузлах, куди АПК мігрують аферентними лімфатичними судинами.

У процесі поглинання, перетравлення і презентації антигенних пептидів АПК активуються і виділяють низку медіаторів (фактор некрозу пухлин-альфа, гамма-інтерферон, IL-12 та ін.), які у разі контакту з наївними Т-лімфоцитами-хелперами сприяють їх диференціюванню у специфічні відносно антигену Т-лімфоцити-хелпери І класу. Останні проліферують з одночасним формуванням популяції довгоіснуючих клітин імунної пам'яті та мігрують у напрямку зосередження антигену – дерму, де також виділяють низку цитокінів (фактор некрозу пухлин-альфа, гамма-інтерферон, IL-1, IL-3 та ін.), які сприяють міграції у місце локалізації антигену макрофагів, інших лімфоцитів та базофілів, та розвитку локального запального процесу. Синтезують цитокіни і резидентні макрофаги.

Міграція лімфоцитів та інших субпопуляцій лейкоцитів у позасудинний простір, де зосереджується антиген, можлива завдяки індукуванню цитокінами активованих клітин експресії на ендотелії судин шкіри адгезивних молекул, зокрема Е-селектину, ICAM-1 та VCAM-1.

Е-селектин сприяє міграції у зону зосередження антигену нейтрофілів. Згодом на ендотелії судин індукується експресія таких адгезивних молекул, як ICAM-1 та VCAM-1, які здатні зв'язуватися з інтегринами LFA-1 та VLA-4 на моноцитах і лімфоцитах, сприяючи їх міграції у дерму та формуванню запального інфільтрату.

Перші ознаки реакції на антигени, які містяться у туберкуліні, – почервоніння та ущільнення шкіри, інфільтрація лейкоцитами – з'являються через 6–12 годин після введення туберкуліну і посилюються впродовж 24–48 годин. Інфільтрати досягають максимального розміру через 72 години і складаються переважно з макрофагів (80–90 %) та Т-лімфоцитів.

Реакція згасає через 5–7 діб. Під час реакцій туберкулінового типу нерідко мають місце васкулярно-некротичні ураження, зумовлені ушкодженням стінок судин, що спричинено контактом сенсибілізованих Т-лімфоцитів із специфічним антигеном у просвіті судин.

Знання механізму розвитку реакцій гіперчутливості сповільненого типу дозволило науковцям та промисловості на основі антигенів збудників відповідних хвороб розробити та запровадити у виробництво окрім туберкуліну для діагностики у тварин туберкульозу також й інших діагностичних препаратів: бруцеліну – для діагностики бруцельозу, малеїну – для діагностики сапу, кокцидіоїдину – для діагностики кокцидіозу, токсоплазміну – для діагностики токсоплазмозу.

Гранулематозний тип реакцій гіперчутливості сповільненого типу. У випадку неспроможності захисних сил організму знешкодити інфекційні патогени, локалізовані внутрішньоклітинно (переважно макрофагально), виникає персистенція того чи іншого збудника у певних тканинах. При цьому відбувається постійне виділення імунокомпетентними клітинами різних медіаторів. Одні з них сприяють міграції в зону зосередження антигену лейкоцитів (переважно макрофагів і лімфоцитів) та їх активації, інші – агрегації макрофагів та попередження їх міграції із зони запалення у тканини, що

призводить до появи навколо запального процесу своєрідної ізоляційні зони та формуванню гранулематозних утворень. З огляду на це, гранулеми складаються з макрофагів, які часто зливаються, формуючи гігантські багатоядерні клітини, лімфоцитів, клітинного дебрису та мікроорганізмів.

Активовані лімфоцити, макрофаги та інші клітини також виділяють ростові фактори, що сприяють проліферації навколо гранулем фібробластів та синтезу ними колагену, який відкладається на їх поверхні.

Гранулематозний тип реакцій гіперчутливості сповільненого типу характерний для персистуючих хронічних інфекцій, зокрема, туберкульозу, бруцельозу, шистосоматозу.

Контактний тип реакцій гіперчутливості сповільненого типу. У випадку появи на шкірі еритематозної реакції у місці взаємодії з нею тих чи інших речовин, є ймовірність того, що у тварини має місце алергічний контактний дерматит, який належить до контактного типу реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

Як антигени, що призводять до виникнення алергічного контактного дерматиту, найчастіше виступають хімічні речовини, які досить легко вступають у взаємодію з дермальними протеїнами. Зокрема, до таких хімічних речовин належать формальдегід, пікринова кислота, анілінові барвники, рослинні олії та смоли, органічні фосфати (містяться у шампунях, дезодоруючих засобах), солі деяких металів (наприклад, нікелю), антибіотики (наприклад, неоміцин) та багато інших. Зазвичай алергени, здатні викликати у тварин алергічний контактний дерматит, перебувають у розчиненому стані.

Період, протягом якого тварина набуває чутливості до повторного потрапляння алергену, коливається від 6 місяців до кількох років.

Патогенез алергічного контактного дерматиту аналогічний такому за шкірної туберкулінової реакції. Відмінність полягає лише у кількості місць контактування алергену (а точніше – гаптену) зі шкірою.

Клінічні ознаки алергічного контактного дерматиту варіюють від незначного почервоніння до появи на шкірі переважно у ділянці кінцівок та вентральної черевної стінки везикул, які супроводжуються свербежем, і, як наслідок – самотравматизацією шкіри, вторинною стафілококовою піодермією, які часто маскують справжню природу ушкоджень.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення алергії.
2. Що таке алергени? Які групи алергенів ви знаєте?
3. Які снують класифікації алергічних реакцій?
4. Як швидко розвиваються алергічні реакції негайного типу?
5. Як швидко розвиваються алергічні реакції сповільненого типу?
6. Які типи алергічних реакцій за Кумбсом і Джелом належать до реакцій негайного типу?
7. Який тип алергічних реакцій за Кумбсом і Джелом належать до реакцій сповільненого типу?

8. Дайте визначення сенсибілізації. Які типи сенсибілізації ви знаєте?
9. Скільки є стадій патогенезу алергічних реакцій? Дайте стислу характеристику кожної стадії.
10. Стисло охарактеризуйте патогенез алергічних реакцій I типу.
11. Назвіть основні медіатори алергічних реакцій I типу та їх ефекти.
12. Наведіть приклади алергічних реакцій I типу та стисло їх охарактеризуйте.
13. Які є методи діагностики алергічних реакцій I типу?
14. Стисло охарактеризуйте патогенез алергічних реакцій II типу.
15. Опишіть основні механізми, за допомогою яких реалізуються цитотоксичні алергічні реакції.
16. Наведіть приклади алергічних реакцій II типу та коротко їх охарактеризуйте.
17. Скільки існує систем груп крові у різних видів тварин?
18. Охарактеризуйте механізми гемотрансфузійного шоку та гемолітичної хвороби новонароджених.
19. Дайте стислу характеристику патогенезу алергічних реакцій III типу.
20. Що впливає на прояв клінічних ознак за III типу алергічних реакцій?
21. Назвіть причини тривалого циркулювання та відкладання імунних комплексів?
22. Наведіть приклади алергічних реакцій III типу та стисло їх охарактеризуйте.
23. Дайте стислу характеристику патогенезу алергічних реакцій IV типу.
24. Яким чином за IV типу алергічних реакцій у нечутливих тварин можна викликати пасивну сенсибілізацію?
25. Які типи реакцій гіперчутливості сповільненого типу виділяють за повторного нашкірного або внутрішньошкірного введення/потрапляння антигену?

РОЗДІЛ 13
АУТОІМУННІ ХВОРОБИ

Визначення аутоімунного захворювання, 326
Аутоантигени та аутоантитіла, 327
Стадії аутоімунного захворювання та фактори, які сприяють його розвитку, 329
Класифікація аутоімунних хвороб, 330
Хвороби тварин аутоімунного походження, які перебігають за типом алергічних реакцій I типу, 332
Захворювання тварин аутоімунного походження, які перебігають за типом алергічних реакцій II типу, 332
Захворювання тварин аутоімунного характеру, які перебігають за типом алергічних реакцій III типу, 336
Захворювання тварин аутоімунного характеру, які перебігають за типом алергічних реакцій IV типу, 337

Питання для самоконтролю, 337

Визначення аутоімунного захворювання. Автоімунне захворювання – це хвороба, яка характеризується розвитком стійкої гуморальної і/або клітинної імунної відповіді, спрямованої проти власних антигенів, яка призводить до ураження органів і тканин. Індукція імунної відповіді проти власних антигенів є центральною ознакою аутоімунних захворювань. Як відомо, здатність організму протистояти розвитку аутоагресивних імунних реакцій формується ще у процесі онтогенезу. За фізіологічних умов вирішальну роль при цьому відіграє тимус, у якому відбуваються процеси диференціювання і негативної селекції аутореактивних Т-лімфоцитів, здатних розпізнавати аутологічні пептиди в складі молекул головного комплексу гістосумісності. Разом з тим серед Т-лімфоцитів, які надходять з тимуса на периферію, трапляються й *аутореактивні клітини*. Стримування реактивності таких клітин у периферійних органах імуногенезу реалізується за допомогою різних механізмів, одним із яких є індукування анергії, що здійснюється за участю цитокінів, медіаторів, клітин-супресорів, гормонів тощо. Аналогічної негативної селекції в процесі дозрівання зазнають також В-лімфоцити.

Наявність в організмі антигенів власного організму, які з різних причин змінили свої фізико-хімічні властивості, а також аутореактивних лімфоцитів призводить до розвитку аутоімунних процесів – однієї із форм прояву імунологічної реактивності організму, яка супроводжується продукуванням специфічних антитіл або сенсибілізованих лімфоцитів до нормальних або змінених антигенів власного організму. Антитіла (переважно імуноглобуліни класів М і G) та реактивні лімфоцити, що утворюються у відповідь на такі антигени, носять назву «*аутоантитіл»* та *«аутореактивних лімфоцитів»*. При цьому аутоантитіла фіксуються на клітинах, що містять той чи інший антиген, й спричинюють їх подальше ушкодження, запускаючи процес активації

комплементу чи антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Через певний проміжок часу аутоімунний процес призводить до розвитку у тварини того чи іншого аутоімунного захворювання – хвороби, при якій імунна система атакує власні тканини та органи організму, викликаючи їх хронічне запалення та ушкодження, що проявляється відповідними клінічними ознаками. Разом з тим, велика кількість аутоімунних процесів відображає нормальну імунну відповідь організму на антиген, який раніше був прихований від імунної системи або є результатом перехресної реакції між збудником інфекції та нормальними компоненттами організму.

Аутоантигени та аутоантитіла. Розрізняють аутоантигени первинні (нормальні, успадковані) і вторинні (набуті). Первинні аутоантигени – нормальні (незмінені) антигени «забар'єрних» тканин (головного мозку, кришталика, яєчок, щитоподібної залози, сперми тощо), які не контактували з імунною системою організму, оскільки в ембріональному періоді ще до закладки органів імунної системи відділяються від них гістогематичними бар’єрами. До таких аутоантигенів імунної толерантності немає, оскільки лімфоцити не здатні проникати через ці бар’єри, а тому є з ними «незнайомими». До первинних аутоантигенів можна віднести також синтезований молочною залозою самок тварин білок альфа-казеїн, який у разі потрапляння у кровоносне русло здатний набувати антигенних властивостей.

Вторинні аутоантигени виникають внаслідок зміни фізико-хімічних властивостей нормальних антигенів під дією лікарських речовин, токсинів і ферментів бактерій, антигенів вірусів, внаслідок денатурації власних білків організму під дією фізичних чинників, таких як низькі й високі температури, опромінення тощо.

Разом з тим, антигени, з якими здатні реагувати антитіла, можуть бути присутні в усіх типах клітин і не бути захищеними спеціалізованими гістогематичними бар’єрами (наприклад, хроматин, центромери) або бути високоспецифічними для певного типу клітин в одному органі тіла (наприклад, тиреоглобулін у клітинах щитовидної залози). Вони можуть включати білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи, ліпіди або різні їх комбінації. Наприклад, при системному вовчаку та пов’язаних із ним системних аутоімунних розладах домінуючими антигенами є рибонуклеопротеїни або дезоксирибонуклеопротеїни.

В якості аутонтигенів можуть служити клітини, що відмирають, і залишки клітин. Апоптоз призводить до контрольованої активації множинних внутрішньоклітинних нуклеаз і протеаз, що, у свою чергу, призводить до розщеплення численних клітинних молекул. Одним із наслідків цього самоперетравлення є генерація «неоепітопів». Деякі з цих антигенів зазнають модифікації, включаючи розщеплення, фосфорилювання та окислення. За нормальних умов ці неоепітопи також утворюються в тимусі та кістковому мозку та приймають участь у розвитку центральної імунної толерантності. З іншого боку, запальні зміни в периферійній імунній системі, які можуть виникнути після впливу ультрафіолетового світла, окислення тощо, можуть якісно змінити власні

антигени, що вивільняються клітинами, що вмирають, і викликати розвиток аутоімунних реакцій. Аутоантитіла до циклічних цитрулінованих пептидів при ревматоїдному артриті є прикладом антитіл, викликаних неоепітопом, отриманим внаслідок запалення. Цитрулін утворюється шляхом дезамінування амінокислоти аргініну під час запалення/оксидативного стресу або апоптозу. Крім того, уповільнене очищення відмираючих клітин призводить до постапоптозного некрозу та вивільнення кількох ад'ювантів, які сприяють запаленню. Специфічні нуклеопротеїнові антигени можуть стати домінуючими в різних системних аутоімунних розладах завдяки їх великій кількості, стабільності, резистентності до деградуючих ферментів і здатності стимулювати Toll-подібні рецептори.

Незважаючи на фізіологічну елімінацію (негативну селекцію) та функціональну інактивацію (анергію) високоафінних аутореактивних Т- і В-лімфоцитів у тимусі та кістковому мозку, низькоафінні потенційно аутореактивні клітини можуть уникати цих процесів, що є причиною того, що навіть у крові здорових тварин аутоантитіла можуть становити значну частку імуноглобулінів.

Найчастіше аутоантитіла утворюються до набутих аутоантигенів, а їх наявність виявляють у сироватці крові і в тканинах за всіх аутоімунних захворювань тварин.

Більшість природних аутоантитіл є полірeактивними і належать до імуноглобулінів класу М. Вони зв'язуються з декількома неспорідненими антигенами, як правило, з помірною афінністю, хоча також існують монореактивні аутоантитіла. Незважаючи на низьку або помірну афінність, ці природні аутоантитіла завдяки своїй декавалентності мають високу загальну авідність зв'язування, що робить їх особливо ефективними у зв'язуванні антигенів із повторюваною структурою на поверхні клітин, тканин, бактерій і вірусів.

Селекція немутованих шаблонів природних аутоантитіл через соматичну гіпермутацію та перемикання класів може призвести до появи патогенних аутоантитіл. Соматична гіпермутація вносить переважно точкові мутації в гени варіабельних областей антитіла, забезпечуючи тим самим структурний субстрат для селекції за допомогою антигену мутантів з вищою афінністю. Перемикання класу замінює константну область імуноглобуліну шляхом рекомбінації ДНК, тим самим наділяючи антитіло новими та різноманітними біологічними ефекторними функціями. Полірeактивні та монореактивні аутоантитіла кодуються головним чином немутованими або мінімально мутованими рекомбінованими послідовностями гена V(D)J. Завдяки своїй здатності зв'язуватися з аутоантигенами, немутовані природні аутоантитіла класу М можуть опосередковувати вроджені аутоімунні відповіді та забезпечувати «шаблони» для появи високоафінних, соматично мутованих і класово-переключених аутоантитіл класів G та/або IA, характерних для аутоімунних захворювань. Незважаючи на те, що природні аутоантитіла можуть за відповідних умов забезпечувати шаблони для появи високоафінних патогенних

аутоантитіл з перемиканням класів, їх точну фізіологічну та патогенну роль ще належить визначити.

Продукція патогенних аутоантитіл передбачає суттєве порушення толерантності до аутоантигенів. Повномасштабне клінічне аутоімунне захворювання є результатом численних генетичних змін в організмі, на які впливають фактори навколишнього середовища.

Стадії аутоімунного захворювання та фактори, які сприяють його розвитку. Будь-яке аутоімунне захворювання характеризується стадійністю свого розвитку (рис. 13.1). Воно розвивається з часом і на його перебіг можуть вплинути генетичні, епігенетичні фактори і фактори навколишнього середовища. Наявність певних генетичних факторів ризику може, наприклад, викликати порушення в передачі сигналів В- та Т-лімфоцитами. Через деякий час вплив цих порушень стає явним, потенційно як наслідок впливу навколишнього середовища (наприклад, інфекції); у самок статеві гормони можуть посилити ці порушення. З часом ознаки аутоімунітету (наприклад, підвищені рівні аутоантитіл або певних цитокінів) збільшуються, і тварини, у яких в організмі вже розвивається аутоімунний процес, переходять у стадію, яку можна назвати безсимптомним аутоімунітетом. Подальше накопичення інших причинних факторів викликає перехід до стадії доклінічного аутоімунітету, на якій функціональні зміни (наприклад, дисглікемія) або симптоми (наприклад, артралгія) виникають, але залишаються нижче порогу, який змусить власника тварини звернути на них увагу та звернутися до ветеринарного лікаря. Після досягнення такого порогу та появи явних клінічних ознак настає стадія клінічного аутоімунного захворювання, яке може бути діагностовано та піддане лікуванню.

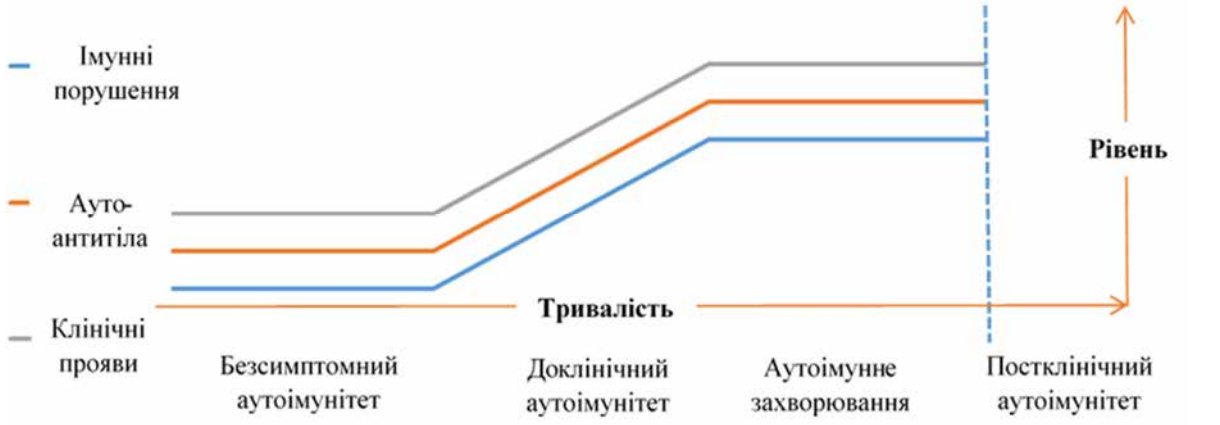


Рис. 13.1. Стадії аутоімунного захворювання

Постклінічний аутоімунітет стосується змін, які можуть виникнути після клінічного розпізнавання та початку терапії. Для таких захворювань, як імунозалежний цукровий діабет тварин, терапія може бути зосереджена на таких агентах, як інсулін, який спрямований на корекцію функціональних порушень

без моніторингу аутоімунітету, або імуносупресивні засоби. Для інших захворювань, наприклад, таких як васкуліт, асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA), і системний червоний вовчак, лікування може включати імуносупресивну терапію різної інтенсивності, у деяких випадках під контролем біомаркерів, таких як анти-ДНК, ANCA або комплемент.

Певну роль у розвитку аутоімунних процесів може відігравати мікрохимеризм, особливо у тварин, для яких характерний ендотеліо- та гемохоріальний тип плаценти (собаки, кішки, гризуни). Під час вагітності через такого типу плаценти відбувається обмін клітинами крові між матір'ю та плодом. Деякі з цих клітин плоду можуть зберігатися в організмі матері протягом багатьох років після вагітності. І навпаки, клітини матері можуть виживати багато років у її нащадків. Ці клітини сприймаються імунною системою толерантно. Однак за певних умов у самок з аутоімунними захворюваннями в крові можна виявити фетальні Т-, В-лімфоцити та природні кілери, а також фетальні моноцити, що свідчить про те, що ці клітини приймають безпосередню участь у розвитку в них аутоімунних процесів за типом реакції «трансплантат проти господаря». Передача клітин від матері до її плоду також може викликати аутоімунітет після народження останнього.

Загальновизнано, що кишкова мікробіота сприяє як місцевому захисту господаря, так і модулює системну імунну відповідь. Поживні речовини та мікробні компоненти постійно надходять у внутрішнє середовище організму, де впливають на роботу імунних клітин. У важкохворих тварин руйнування кишкового епітелію та слизових бар'єрів може сприяти надмірному потраплянню бактеріальних компонентів з просвіту кишечника у внутрішнє середовище. І навпаки, виснаження мікробіома кишківника, особливо в результаті лікування антибіотиками, може зробити захист слизової оболонки вразливим і зменшити індукцію системної імунної відповіді. Оскільки кишкова мікробіота впливає на розвиток імунологічної толерантності, дисбактеріоз також може впливати на розвиток і аутоімунних захворювань.

Класифікація аутоімунних хвороб. Існує кілька класифікацій аутоімунних хвороб:

- за локалізацією патологічного процесу;
- за механізмом їх розвитку.

Залежно від того, чи вражають аутоантитіла та/або аутореактивні лімфоцити певну тканину чи кілька тканин, аутоімунні захворювання поділяють на *органоспецифічні* та *органонеспецифічні (системні)*.

За органоспецифічних захворювань тварин аутоантитіла та/або аутореактивні лімфоцити індукуються проти одного компоненту чи групи компонентів певного органа (типу клітин) організму тварини (табл. 13.1). Наявність високоспецифічних аутоантитіл до органів-мішеней при органоспецифічних аутоімунних захворюваннях, таких як тиреоїдит, орхіт, переконливо свідчить про те, що аутоантитіла стимулюються запаленням в

органі-мішені, хоча не можна виключити і перехресну реактивність з мікробними антигенами (молекулярна мімікрія).

Таблиця 13.1. Основні органоспецифічні аутоімунні захворювання тварин

Органоспецифічні аутоімунні захворювання тварин	Тварини, в яких захворювання виявляється
Аутоімунний лімфоцитарний тиреоїдит	собаки
Аутоімунний лімфоцитарний паратиреоїдит	собаки, коти
Аутоімунний інсулінзалежний діабет	собаки, рогата худоба
Аутоімунний атрофічний лімфоцитарний панкреатит	собаки
Аутоімунний адреналіт	собаки
Аутоімунний поліневрит	коні, собаки
Аутоімунний некротизуючий менінгоенцефаліт	собаки
Аутоімунна дегенеративна мієлопатія	собаки
Аутоімунний рецидивуючий увеїт	коні
Аутоімунний кератокон'юктивіт	коні
Аутоімунний орхіт	собаки, коні, рогата худоба
Аутоімунна осередкова алопеція	собаки, коти, коні, рогата худоба
Аутоімунні пухирчасті захворювання шкіри (листоподібний і вульгарний пемфігуси)	собаки, коти, коні
Аутоімунні захворювання базальної мембрани шкіри (бульозний пемфігоїд, бульозний епідермоліз)	собаки, коти, коні, свині
Аутоімунний нефрит	собаки, коні
Аутоімунна гемолітична анемія	собаки, коти, коні, свині, рогата худоба, птиця
Аутоімунна тромбоцитемія	собаки, коти, коні
Міастенія гравіс	собаки, коти, тхори
Аутоімунний поліміозит	собаки, коні
Аутоімунна кардіоміопатія	собаки
Аутоімунний дерматоміозит	собаки
Аутоімунний гепатит	собаки

За органонеспецифічних хвороб аутоантитіла та/або аутореактивні лімфоцити продукуються до антигенів різних тканин організму (табл. 13.2). При системних аутоімунних захворюваннях, походження аутоантитіл є менш зрозумілим, оскільки антитіла не є специфічними для клітинного типу та вражають кілька органів-мішеней. Аутоантитіла до внутрішньоклітинних антигенів можуть стимулюватися надмірним антигенним стимулом антигенами,

що вивільняються з клітин, що вмирають, а також посиленням імунної відповіді, пов'язаної із внутрішніми аномаліями В- та/або Т-лімфоцитів.

Таблиця 13.2. Основні органонеспецифічні аутоімунні захворювання тварин

Органонеспецифічні аутоімунні захворювання тварин	Тварини, в яких захворювання виявляється
Системний червоний вовчак	собаки, коти, коні
Дискоїдний червоний вовчак	собаки, коти, коні
Синдром (хвороба) Шегрена	собаки
Аутоімунний ерозивний поліартрит	собаки
Аутоімунний неерозивний поліартрит	собаки, коти, коні
Аутоімунний васкуліт	собаки, коти, свині

За механізмом розвитку аутоімунних хвороб, оскільки патогенез їх виникнення тотожний з таким при алергічних реакціях, аутоімунні хвороби класифікують згідно певного типу алергічних реакцій.

Хвороби тварин аутоімунного походження, які перебігають за типом алергічних реакцій I типу. У тварин до аутоімунних захворювань, які перебігають за типом алергічних реакцій I типу, належать зміни, які можуть виникати в організмі лактуючих самок (зокрема, корів і кобил) за потрапляння в їхнє кровоносне русло білка альфа-казеїну, який синтезується молочною залозою та в нормі ніколи не надходить у загальний кровообіг. Причиною потрапляння альфа-казеїну в кровоносне русло є підвищення тиску у молочній залозі лактуючих самок, що відбувається за збільшення періодів між ссанням новонародженими чи доїнням.

Потрапляння у кровоносне русло альфа-казеїну провокує виникнення гуморальної імунної відповіді, що призводить до утворення специфічних до цього білка імуноглобулінів класу Е, і як наслідок – до можливого розвитку анафілаксії.

Захворювання тварин аутоімунного походження, які перебігають за типом алергічних реакцій II типу. Серед тварин аутоімунні захворювання, які протікають за типом алергічних реакцій II типу, спостерігаються здебільшого у собак і котів, рідше – в інших видів тварин. Зокрема, у собак найчастіше реєструють виникнення таких аутоімунних захворювань: аутоімунного тиреоїдиту, аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунної тромбоцитопенії, аутоімунного інсулінзалежного діабету, аутоімунної міастенії, аутоімунного поліміозиту; у котів – аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунної тромбоцитопенії, аутоімунної міастенії.

Аутоімунний тиреоїдит. Це захворювання реєструють у собак, зокрема, у доберманів, борзих, золотистих ретриверів, біглів, кокер спанієлів, шнауцерів, ірландських сетерів, воно характеризується функціональною неповноцінністю щитоподібної залози. Ця патологія розвивається за демаскування захисних

бар'єрів щитоподібної залози та утворення специфічних відносно тиреоглобуліну, а отже, трийодтироніну і тироксину, антитіл.

Залоза інфільтрується макрофагами, Т-лімфоцитами, плазматичними клітинами, які викликають переважно антитілозалежну клітинну цитотоксичність по відношенню до епітеліальних клітин органу.

Клінічні ознаки у собак розвиваються після ушкодження більшої частини щитоподібної залози та проявляються ознаками, які супроводжують гіпотиреоїдизм: ожирінням, втратою активності, гіпотермією, сухістю шкіри, алопеціями, гіпотрихозом, мікседемою, піодермією тощо.

Аутоімунна гемолітична анемія. У випадку наявності в організмі тварин специфічних антитіл відносно антигенних детермінант еритроцитів, вони здатні утворювати з ними комплекси антиген-антитіло, що за наявності комплементу призводить до безпосереднього лізису цих комплексів у судинному руслі (внутрішньосудинний гемоліз) або їх захоплення фагоцитами печінки та селезінки завдяки наявності у них Fc-рецепторів та наступного фагоцитозу (позасудинний гемоліз), чи запущення механізму антитілозалежного клітинного цитолізу.

Причиною появи специфічних антитіл до антигенних детермінант еритроцитів є пошкодження або модифікація їх мембрани під впливом лікарських речовин, патогенних мікроорганізмів, фізичних чинників.

Аутоімунну гемолітичну анемію частіше реєструють у собак, рідше – у великої рогатої худоби, коней і котів, вона проявляється всіма ознаками, характерними для гемолітичної анемії: іктеричністю, лихоманкою, гепатоспленомегалією, такікардією, тахіпное тощо.

У собак аутоімунну гемолітичну анемію класифікують згідно з класом імуноглобулінів, які залучені в аутоімунні процеси, природи самих гемолітичних процесів та температури, за якої реагують антитіла, оскільки антиеритроцитарні аутоантитіла належать до двох груп: активних за температури тіла тварини та за низьких температур (4–10 ^{0}C) (табл. 13.3).

І клас. Ця форма аутоімунної гемолітичної анемії спричинюється аутоантитілами (IgG та IgM), які аглютинують еритроцити за температури тіла собак. При цьому, еритроцити елімінуються з кровоносного русла переважно макрофагами селезінки ще до початку активації комплементу.

ІІ клас. У розвитку аутоімунної гемолітичної анемії беруть участь переважно IgM, які призводять до внутрішньосудинного гемолізу, що спричиняє гемоглобулінемію та гемоглобінурію. Опсонізовані комплементом еритроцити елімінуються з кровоносного русла переважно макрофагами печінки.

ІІІ клас. Дана форма аутоімунної гемолітичної анемії опосередковується IgG1 і IgG4, ступінь зв'язку яких з еритроцитами не дає можливості активувати комплемент та викликати аглютинацію. Опсонізовані аутоантитілами еритроцити елімінуються з кровоносного русла переважно макрофагами селезінки.

IV клас. Деякі імуноглобуліни класу М не здатні аглютинувати еритроцити за температури тіла собаки, проте зворотно набувають її за умови, якщо кров

охолоне до температури 4–10 ^{0}C, що може спостерігатись у судинах хвоста, вух, пальців та інших периферійно розташованих органах за низької температури навколишнього середовища. Такі аутоантитіла називають «холодовими аглютинінами». Аглютинація еритроцитів у капілярах органів, які не здатні повністю компенсувати вплив низьких температур, може призвести до стазу, ішемії та, як наслідок – некрозу.

Таблиця 13.3. Класифікація аутоімунних гемолітичних анемій

Клас	Переважно реагуючий клас імуноглобулінів	Патофізіологічний ефект	Оптимальна температура, ^{0}C	Орган, в якому відбувається переважна елімінація еритроцитів
I	IgG, IgM	Аглютинація	37	Селезінка
II	IgM	Гемоліз	37	Печінка
III	IgG	Опсонізація	37	Селезінка
IV	IgM	Аглютинація	4–10	Печінка
V	IgM	Опсонізація	4	Печінка

V клас. Ця форма аутоімунної гемолітичної анемії опосередкована імуноглобулінами класу М, які здатні реагувати з еритроцитами за температури крові 4 ^{0}C, проте не здатні їх аглютинувати. IgM активують комплемент, призводячи до внутрішньосудинного гемолізу та елімінації еритроцитів макрофагами печінки.

Аутоімунна тромбоцитопенія. Аутоімунна тромбоцитопенія, опосередкована продукуванням аутоантитіл проти антигенів тромбоцитів, спостерігається у собак, коней, рідко – у котів. Лабораторно проявляється у вигляді тромбоцитопенії, яка зумовлена позасудинним руйнуванням опсонізованих аутоантитілами тромбоцитів макрофагами селезінки, клінічно – крововиливами у шкіру, ясна, кон'юктиву тощо та кровотечами з природніх отворів, що спричинено зниженим умістом у крові тварин факторів згортання. У випадку смерті тварини її причиною найчастіше є шлунково-кишкові геморагії.

Причиною розвитку аутоімунної тромбоцитопенії є зміна антигенних детермінант тромбоцитів під впливом збудника ерліхіозу (паразитує всередині тромбоцитів), вірусних захворювань тварин (вірус лейкозу кішок), лікарських речовин, мієломи тощо.

Аутоімунний інсулінзалежний діабет. Аутоімунний інсулінзалежний діабет частіше реєструють у собак, рідше – у великої рогатої хвороби. Він характеризується пошкодженням і втратою бета-острівців підшлункової залози, які продукують інсулін, та їх інфільтрацією моноцитами і Т-лімфоцитами. Поряд з Т-лімфоцитами у пошкодженні бета-острівців беруть участь специфічні антитіла, спрямовані проти внутрішньоклітинної декарбоксилази глутамінової кислоти. Причиною розвитку аутоімунного інсулінзалежного діабету у тварин може бути зміна фізико-хімічних

властивостей антигенних детермінант бета-острівців підшлункової залози під впливом запального процесу інфекційного чи неінфекційного ґенезу.

Аутоімунна міастенія (міастенія гравіс). Аутоімунна міастенія – спадкове захворювання собак і котів, яке проявляється загальною м'язовою слабкістю та швидким втомлюванням тварин за відносно незначних фізичних навантажень, що є результатом блокування частини нейром'язових ацетилхолінових рецепторів продукованими до них аутоантитілами та/або комплемент-опосередкованого їх руйнування, внаслідок чого порушується передача нервового імпульсу з нервового волокна на м'яз (рис. 13.2). Додатковими симптомами можуть бути порушення акту ковтання, регургітації, затруднене дихання, параліч лицьових м'язів, параплегія.

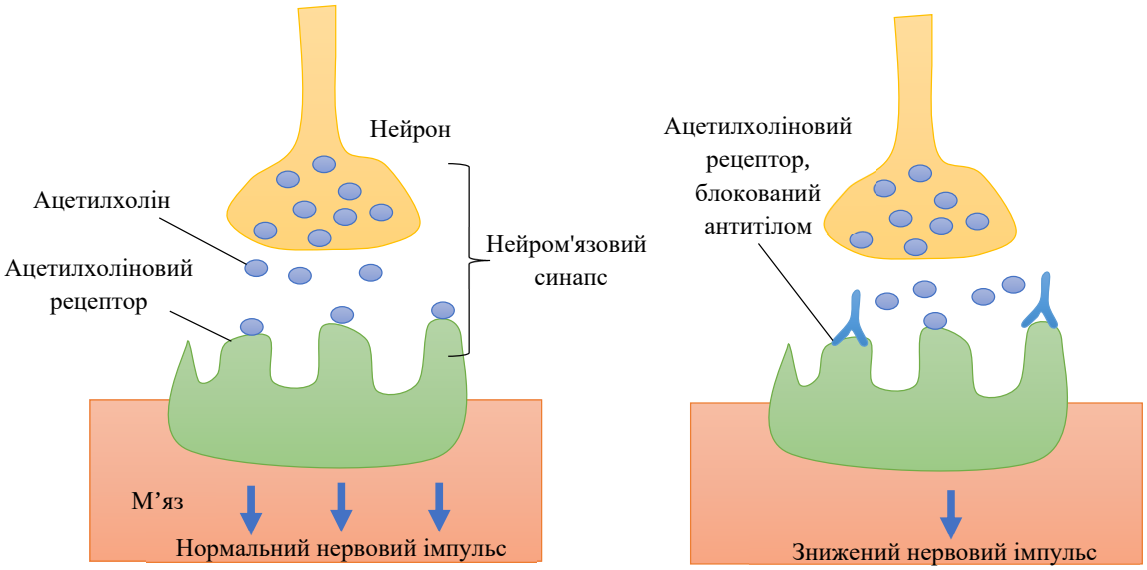


Рис. 13.2. Патогенез аутоімунної міастенії

Причиною вродженої міастенії у тварин є мутації в генах різних білків, які відповідають за будову і роботу нервово-м'язових синапсів.

Лікування аутоімунної міастенії полягає у застосуванні антихолінестеразних засобів, що призводить до накопичення у синаптичних щілинах великої кількості ацетилхоліну та більш ефективного стимулювання ацетилхолінових рецепторів, що проявляється у відновленні функціонального стану м'язів.

Аутоімунний поліміозит. Аутоімунний поліміозит – захворювання аутоімунної природи, яке проявляється ушкодженням багатьох м'язів. Зустрічається переважно у великих порід собак та проявляється загальною м'язовою слабкістю, не пов'язаною з фізичними навантаженнями. При цьому захворюванні виявляються аутоантитіла до сарколеми м'язових волокон.

Захворювання тварин аутоімунного характеру, які перебігають за типом алергічних реакцій III типу. Аутоімунні захворювання тварин, які перебігають за типом алергічних реакцій III типу, найчастіше спостерігають у собак, рідше – у коней і котів. Яскравим прикладом таких захворювань є системний та дискоїдний червоний вовчак.

Системний червоний вовчак. Системний червоний вовчак є комплексним захворюванням мультифакторної природи, яке зустрічається у людей, коней, собак і котів та характеризується широким спектром симптомів та різноманітністю перебігів. Причини розвитку системного червоного вовчака з'ясовані неповно. Його розвиток провокують інфекційні агенти, лікарські препарати, корми, які змінюють антигенні детермінанти власних клітин організму, внаслідок чого імунна система тварини починає продукувати аутоантитіла. Ключовим моментом патогенезу цього захворювання є порушення функції макрофагів, які стають нездатними фагоцитувати апоптичні клітини, що призводить до їх акумуляції у тканинах та пасивного потрапляння у периферійні органи імуногенезу. Порушення процесу фагоцитозу макрофагами також може викликати низький уміст комплементу та його дефекти.

У собак спостерігається генетична схильність до цього захворювання, пов'язана з вродженою недостатністю компонентів системи комплементу та Fc-рецептрів на макрофагах. У деяких тварин певну роль у розвитку системного червоного вовчака може мати вроджена недостантість рецепторів до комплементу (CD35) на тромбоцитах і еритроцитах, що призводить до тривалого циркулювання та накопичення імунних комплексів у судинному руслі та їх наступного депонування у тканинах. Фрагменти ядер апоптичних клітин захоплюються і процесуються дендритними клітинами, які запускають аутоімунну гуморальну відповідь (продукування антинуклеарних аутоантитіл). У такому випадку аутоантигенами є нуклеїнові кислоти. Утворення аутоантитіл за наявності надмірної кількості аутоантигенів призводить до появи великої кількості імунних комплексів, які, аналогічно сироватковій хворобі, відкладаються переважно у інтимі судин, судинних клубочках нирок, синовіальній порожнині, спричинюючи відповідні у них зміни.

Часто ознакою системного червоного вовчака є ураження шкіри. У шкірі тварин прояв системного червоного вовчака можна спостерігати найбільш виражено, оскільки під впливом сонячних ультрафіолетових променів акумуляція апоптичних клітин у дермі відбувається значно швидше, ніж у інших органах. Клінічно системний червоний вовчак проявляється утворенням на шкірі папул, алопецій, кератинізованих ділянок. Біопсія папул шкіри виявляє інфільтрацію переважно мононуклеарними клітинами, плазматичними клітинами та іншими субпопуляціями лейкоцитів.

Досить часто розвиток системного червоного вовчака супроводжується утворенням аутоантитіл проти аутоантигенів еритроцитів, тромбоцитів та різних субпопуляцій лейкоцитів.

Для собак найбільш характерними ознаками системного червоного вовчака є артрити. Рідше спостерігаються ниркова недостатність та ураження

шкіри (переважно у ділянках, які піддаються впливу сонячного випромінювання). З клініко-лабораторних показників часто реєструють лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію.

У коней перебіг системного червоного вовчака характеризується переважно генералізованим ураженням шкіри (наявність алопецій, виразок, кірок), яке супроводжується аутоімунною гемолітичною анемію. Рідше зустрічаються гломерулонефрит та синовіїт.

Для котів найбільш характерною ознакою системного червоного вовчака є аутоімунна гемолітична анемія. Також спостерігаються ураження шкіри, гломерулонефрит і артрити.

Діагноз на системний червоний вовчак ставлять комплексно, враховуючи характерний симптомокомплекс з обов'язковим підтвердженням наявності антинуклеарних аутоантитіл.

Дискоїдний червоний вовчак – варіант системного червоного вовчака, який характеризується ураженням поверхневих шарів шкіри без ураження інших органів і систем. Характерними ознаками цього захворювання є ерозивний дерматит спинки носа, який супроводжується алопецією, депігментацією шкіри, еритемою, утворенням кірок. Іноді уражується шкіра кінцівок.

Захворювання тварин аутоімунного характеру, які перебігають за типом алергічних реакцій IV типу. Інфільтрація тих чи інших тканин макрофагами та Т-лімфоцитами супроводжує велику кількість патологічних явищ, зокрема і таких, в основі патогенезу яких лежать аутоімунні процеси. Серед аутоімунних захворювань тварин, які тією чи іншою мірою перебігають за типом алергічних реакцій IV типу, варто виділити аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний інсулінзалежний діабет собак і кішок, аутоімунний адреналіт собак, аутоімунний поліневрит коней і собак, аутоімунний орхіт тощо.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення аутоімунним процесам та аутоімунним хворобам.
2. Назвіть та опишіть стадії аутоімунного захворювання. Які фактори впливають на розвиток аутоімунних хвороб?
3. Яку роль у розвитку аутоімунних процесів відіграє мікрохимеризм?
4. Як кишкова мікробіота впливає на розвиток аутоімунного захворювання?
5. Що таке аутоантигени та аутоантитіла? Як їх класифікують?
6. За якими принципами класифікують аутоімунні хвороби?
7. Дайте визначення органоспецифічним та органонеспецифічним аутоімунним захворюванням, наведіть приклади.
8. Наведіть приклади аутоімунних захворювань тварин, які перебігають за типом алергічних реакцій I типу.
9. Наведіть приклади аутоімунних захворювань тварин, які перебігають за типом алергічних реакцій II типу.
10. Наведіть приклади аутоімунних захворювань тварин, які перебігають за типом алергічних реакцій III типу.
11. Наведіть приклади аутоімунних захворювань тварин, які перебігають за типом алергічних реакцій IV типу.

РОЗДІЛ 14
ІМУНОДЕФІЦИТИ ТВАРИН

Класифікація імунодефіцитів тварин, 338
Первинні імунодефіцити, 339
Первинні імунодефіцити тварин, пов'язані з вродженим імунітетом, 339
Первинні імунодефіцити тварин, пов'язані з адаптивним імунітетом, 341
Вторинні імунодефіцити, 343
Інфекційні хвороби та характер імунітету, 344
Травма і хірургічне втручання, як індуктори імунодефіцитного стану, 344
Інтоксикації та їх роль у розвитку імунодефіцитних станів, 348
Механізм розвитку імунодефіциту у разі стресу, 349
Іонізуюча радіація, як індуктор вторинних імунодефіцитів, 355
Імунодефіцити, як наслідок порушення годівлі і обміну речовин, 355
Хвороби шлунково-кишкового тракту і системи дихання тварин та їх вплив на імунітет, 359
Фізіологічні імунодефіцити, 360

Питання для самоконтролю, 362

Класифікація імунодефіцитів тварин. Як відомо, наслідком порушень функції імунної системи є її нездатність виконувати властиві їй в нормі захисні функції. Як і будь-яка система організму, імунна система, зокрема її органи, схильні до виникнення та розвитку в них різноманітних патологічних процесів.

Оскільки основною умовою індукції імунної відповіді проти антигену є розпізнавання молекули цього антигену імунокомпетентними клітинами як чужорідної, то порушення, що впливають на захисні властивості імунної системи, можуть стосуватися, зокрема, і зміни толерантності до антигенів – набуття стану *патологічної толерантності*. Остання полягає в «терпимості» системи імунобіологічного нагляду до чужорідних антигенів, що може проявлятися відносно антигенів бактерій, вірусів, клітин злоякісних пухлин. Таке порушення може виникати внаслідок розвитку імунодефіцитів, підвищення активності Treg-лімфоцитів, антигенного перевантаження імунної системи (*імунний параліч Фелтона)*.

Імунодефіцит – порушення у функціонуванні імунної системи, зумовлене дефектом одного або декількох механізмів імунної відповіді. При цьому відбувається зниження функціональної активності основних компонентів імунної системи, що призводить до порушення захисту організму від зовнішніх факторів навколишнього середовища (вірусів, бактерій, грибів і ін.) та власних змінених клітин.

Розрізняють *первинні* (спадкові) та *вторинні* (набуті) імунодефіцити. Існує окремий вид імунодефіцитів – *фізіологічні імунодефіцити*, які спостерігають у новонароджених, вагітних та старих тварин.

Первинні імунодефіцити. Первинні імунодефіцити пов'язані з генетичними дефектами в розвитку імунної системи, які рано чи пізно призводять до виникнення проявів імунологічної недостатності.

Залежно від локалізації дефекту в тій чи іншій ланці системи імунітету виділяють первинні імунодефіцити, пов'язані з вродженим (дефіцит молекул адгезій фагоцитів, порушення мікробоцидної активності фагоцитів, дефіцит системи комплементу) та адаптивним (дефіцит гуморальної або клітинної ланок імунітету) імунним захистом. Первині імунодефіцити успадковують переважно за аутосомно-рецесивним типом (обоє з батьків є носіями дефектного гена).

Первинні імунодефіцити тварин, пов'язані з вродженим імунітетом. *Недостатність молекул адгезії.* Як відомо, тривалість перебування гранулоцитів, зокрема нейтрофілів, у кровоносному руслі тварин становить кілька годин, після чого вони мігрують у тканини для виконання своїх функцій.

Міграція нейтрофілів крізь ендотелій можлива завдяки наявності на їх поверхні спеціальних адгезивних молекул, за допомогою яких вони адгезують до ендотеліальних клітин.

У випадку відсутності цих спеціальних адгезивних молекул (CD11b/CD18) на мембранах нейтрофілів, останні нездатні сприймати хемотаксичні сигнали, що надходять у кров з місця локалізації патогена, та мігрувати у тканини. Таке явище робить нейтрофіли нездатними покидати судинне русло, а отже, нездатними фагоцитувати екстравазально локалізовані бактерії, що у свою чергу може призвести до генералізації інфекції (рис. 14.1).

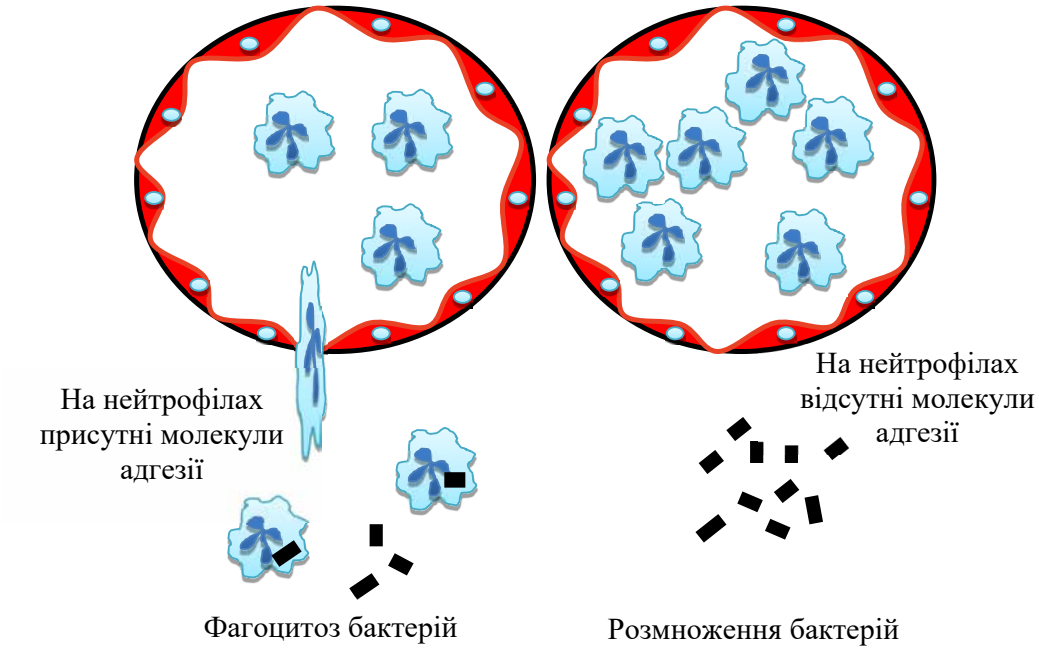


Рис. 14.1. Роль адгезивних молекул у міграції нейтрофілів крізь ендотелій судин

Цей дефект є наслідком мутації генів, які відповідають за синтез молекул адгезії. Він спостерігається у собак, зокрема ірландських сетерів. Клініко-лабораторною ознакою недостатності молекул адгезії є виражена нейтрофілія.

Порушення мікробоцидної активності фагоцитів. Ця патологія призводить до розвитку хронічної гранулематозної хвороби, за якої зниження мікробоцидної активності фагоцитів опосередковане мутаціями в генах, які регулюють функціональну активність системи НАДФ-оксидази. В результаті дисфункції системи НАДФ-оксидази порушуються процеси синтезу кисневих радикалів у нейтрофілах та внутрішньоклітинний кілінг. Цей вид патології реєструють у собак.

Синдром Чедіака-Хідаші. До первинних імунодефіцитів тварин, пов'язаних з функціонуванням фагоцитів, також належить *синдром Чедіака-Хідаші*. Цей синдром характеризується накопиченням у цитоплазмі фагоцитів (нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів) надмірно великих гранул з мікробоцидним вмістимим. Причиною цієї патології є мутація гена, який кодує молекули, залучені у злиття лізосомальних мембран. Як результат, відбувається злиття первинних гранул фагоцитів з вторинними та утворення великих аномальних лізосом. При цьому мембрана таких лізосом є нестійкою, що часто призводить до раптового порушення її цілісності, виходу вмістимого у навколишні тканини та їх пошкодження (наприклад, спонтанна поява катаракти в оці). Порівняно зі здоровими тваринами у тварин із синдромом Чедіака-Хідаші фагоцити мають низьку функціональну активність, що робить їх більш чутливими до впливу патогенних мікроорганізмів.

Крім фагоцитів, змін можуть зазнавати й інші клітини, зокрема меланоцити, у яких зливаються гранули з меланіном, що проявляється у появі гіпер- та гіпопігментованих (псевдоальбінізм) ділянок шкіри, та тромбоцити, що характеризується тривалими кровотечами після оперативних втручань та появою гематом у місцях ін’єкцій.

Цей вид патології реєструють у великої рогатої худоби (герефорди), блакитних персидських котів, алеутських норок, людини.

Циклічна нейтропенія (синдром сірого коллі) та *мієлокатексис* (синдром арештованих нейтрофілів (trapped neutrophil syndrome (TNS)). Обидві патології успадковуються за аутосомно-рецесивним типом.

При *циклічній нейтропенії* спостерігається періодичне (кожних 11–12 діб) зниження абсолютної кількості нейтрофілів у крові тварин, яке триває протягом близько 3 діб. Згодом рівень нейтрофілів повертається до норми чи навіть виявляється нейтрофілія, після чого новий цикл нейтропенії повторюється. Особливістю клінічного прояву цієї патології у тварин є порушення пігментації шкіри: шкіра та шерстяний покрив набувають сірого відтінку. Гостра нейтропенія у поєднанні зі зниженою мієлопероксидазною активністю призводить до підвищення чутливості тварин до дії патогенних мікроорганізмів, що проявляється гострими респіраторними, кишковими інфекціями, лімфаденітами, гінгівітами тощо. Природу цієї патології до кінця не з’ясовано, проте вона може бути наслідком коливання вмісту у червоному кістковому мозку

тварин мієлоїдних стовбурових клітин, які дають початок гранулоцитам. Як результат – аномальна продукція ними ростових факторів, необхідних для проліферації лейкоцитів.

Поряд з коливанням кількості нейтрофілів, змін зазнають і тромбоцити, що проявляється періодичними зовнішніми (ясна) та внутрішніми (шлунково-кишковий тракт) кровотечами.

Мієлокатексис проявляється тривалою нейтропенією через неможливість виходу нейтрофілів з кісткового мозку у кровоносне русло. Можлива причина – дефект адгезивних молекул чи кістковомозковий апоптоз нейтрофілів. Клінічно цей синдром у тварин проявляється відсутністю апетиту, летаргічним станом, приступами блювання, болями у суглобах, кон'юктивітом тощо.

Ці патології зустрічаються у собак породи коллі та бордер-коллі.

Аномалія Пельгера-Хьюета. Патологія характеризується втратою здатності ядра гранулоцитів сегментуватися на частки. Як результат, їхні ядра залишаються округлими, що створює хибне враження про незрілість нейтрофілів. Разом з тим, хроматин у ядрах таких нейтрофілів конденсований, що свідчить про зрілість цих клітин. Причина цієї патології – мутація гена, який кодує ядерний мембранний рецептор, що взаємодіє з хроматином та визначає форму ядра. Наявність аномалії Пельгера-Хьюета знижує здатність нейтрофілів мігрувати з кровоносного русла у тканини завдяки меншій гнучкості ядра, що впливає на реалізацію ними своїх функцій.

Цю патологію реєструють у короткошерстних порід котів, різних порід собак, людини.

Недостатність С3-компонента системи комплементу. Як відомо, функціонування нейтрофілів та макрофагів засноване на явищі фагоцитозу, який відбувається у декілька стадій: опсонізації, хемотаксису, адгезії, захоплення об'єкта фагоцитозу, кілінгу і екзоцитозу перетравлених решток. При цьому в основі опсонізації лежить наявність у бактерій та фагоцитів рецепторів до опсонінів, якими з-поміж багатьох речовин є компоненти системи комплементу, зокрема С3-компонент. С3-компонент комплементу адсорбується на патогенах, що великою мірою підвищує ефективність їх поглинання фагоцитами. Проте внаслідок мутації генів організм тварин синтезує *дефектний протеїн* С3-компонента, який нездатний зв'язуватися з патогенами, внаслідок чого активність фагоцитозу різко знижується. Дану патологію реєструють у собак.

Первинні імунодефіцити тварин, пов'язані з адаптивним імунітетом. *Недостатність імуноглобулінів*. Гуморальний специфічний імунітет реалізується завдяки гуморальним антитілам (імуноглобулінам), продукованими ефекторними клітинами В-лімфоцитів – плазмоцитами. Імуноглобуліни відіграють роль ефекторних молекул гуморального імунітету. Синтез імуноглобулінів запускають антигени, які надходять в організм ззовні (за інфекцій, вакцинації, дії ксенобіотиків) або утворюються ендогенно. Недостатність імуноглобулінів, насамперед класів M, G і A (селективна IgM, IgG і IgA недостатність), призводить до зниження стійкості тварин до збудників інфекційних захворювань та виникнення інфекцій дихальних шляхів і шлунково-

кишкового тракту, які викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами, найпростішими, грибами, що мають тенденцію до генералізації та септицемії.

Причиною недостатності імуноглобулінів може бути мутація генів В-лімфоцитів, які кодують синтез ланцюгів імуноглобулінів певного класу. Ця патологія зустрічається у коней, ВРХ, собак.

В-клітинна недостатність. Ця патологія має рецесивний тип успадкування. Вона характеризується нездатністю В-лімфоцитів продукувати імуноглобуліни. У тварин розвивається агаммаглобулінемія (хвороба Брутона), внаслідок чого вони стають схильними до бактеріальних інфекцій, викликаних пневмо-, стафіло-, а також стрептококами. При цьому тварини зазвичай стійкі до вірусних, грибкових та протозойних інфекцій.

В-клітинна недостатність є результатом дефекту гена, який кодує В-клітинну протеїнкіназу (B-cell tyrosine kinase). Остання необхідна для передавання сигналів від пре-В-клітинного рецептора до ядра, які стимулюють ріст і диференціювання пре-В-лімфоцитів у зрілі В-лімфоцити. За дефекту В-клітинної протеїнкінази пре-В-лімфоцити не здатні диференціюватися у зрілі В-лімфоцити. Ця патологія зустрічається у котів.

Т-клітинна недостатність. Оскільки Т-лімфоцити відповідають за клітинні реакції імунітету, за їх недостатності розвиваються рецидивуючі вірусні, деякі бактеріальні інфекції та мікози, які призводять до смерті тварини. При цьому спостерігаються лімфоцитопенія, зниження кількості та функціональної активності Т-лімфоцитів. Рівень сироваткових імуноглобулінів зазвичай знаходиться у межах норми. Причиною Т-клітинної недостатності вважають недостатність ростових гормонів, продукованих у тимусі, необхідних для росту Т-лімфоцитів, внаслідок дисембріогенезу, що проявляється гіпо- та аплазією тимуса. Цю патологію реєструють у собак.

Гостра комбінована імунна недостатність. Повноцінне функціонування імунної системи можливе лише за умови узгодженої взаємодії усіх її ланок. Одночасна недостатність клітинних і гуморальних факторів адаптивного імунітету призводить до розвитку *синдрому гострої комбінованої імунної недостатності*, поява якого у новонароджених тварин є результатом успадкування дефектних генів від обох батьків, що призводить до порушення у них процесів рекомбінації генів V(D)J В- і Т-лімфоцитів. При цьому уражені тварини не здатні продукувати Т- і В-лімфоцити, а також синтезувати імуноглобуліни, внаслідок чого розвивається агаммаглобулінемія (рис. 14.2).

В- і Т-лімфоцити піддаються V(D)J-рекомбінації з метою створення різноманітних репертуарів В- і Т- клітинних рецепторів, здатних розпізнавати широкий спектр патогенів. Це досягається тим, що ці рецептори є високоспецифічними для малих білкових фрагментів (епітопів), отриманих від збудника. Оскільки потенційно існує нескінченна кількість епітопів, В- і Т-клітинні рецептори повинні бути адаптованими та змінними, щоб створити достатню різноманітність для взаємодії з кожним окремим епітопом, проте при гострій комбінованій імунній недостатності процес рекомбінації генів V(D)J В- і Т-лімфоцитів у кістковому мозку і тимусі порушується.

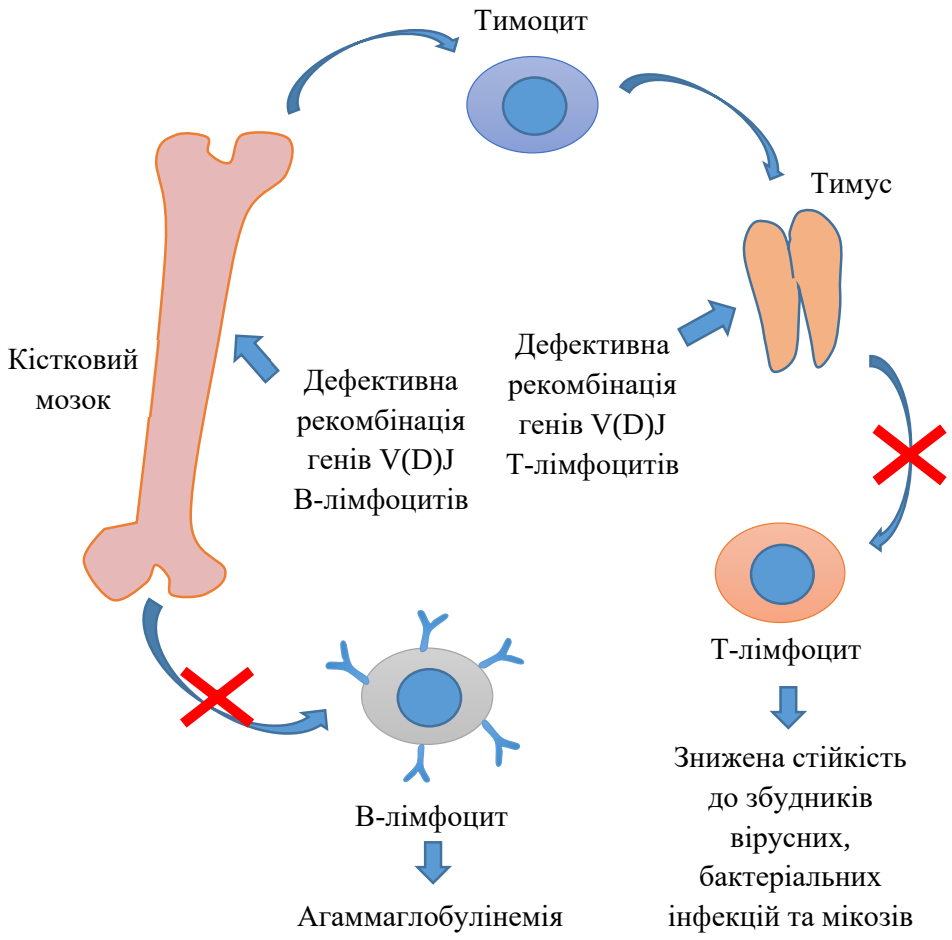


Рис. 14.2. Патогенез гострої комбінованої імунної недостатності

Тварини з таким видом патології гинуть згодом від інфекційних хвороб після катаболізму материнських антитіл, які вони отримали трансплацентарно та/чи з молозивом. Центральні і периферійні органи імуногенезу таких тварин атрофовані, позбавлені лімфоїдних фолікулів і гермінативних центрів. Гематологічні дослідження виявляють лімфоцитопенію. Такий вид патології реєструють у собак, коней та ВРХ.

Хоча випадки первинних імунодефіцитів описані лише у окремих видів тварин, не виключена можливість їх виникнення і у інших видів.

Вторинні імунодефіцити. Вторинними імунодефіцитами називають порушення у функціонуванні імунної системи, які не є наслідком генетичних дефектів, а розвиваються як результат екзо- чи ендогенного впливу патологічних чинників на нормально функціонуючу імунну систему. Вторинний або набутий імунодефіцит – порушення імунної системи, яке розвивається в постнатальному періоді життя тварини і виникає як результат впливу на організм певного фактора, який діє ушкоджуюче на імунітет.

За швидкістю розвитку вторинні імунодефіцити поділяють на *гострі*, зумовлені гострим інфекційним захворюванням, травмою, хірургічним втручанням, інтоксикацією тощо, і *хронічні*, що розвиваються на тлі стресу, іонізуючої радіації, порушення годівлі та обміну речовин, хвороб шлунково-кишкового тракту, дихальної системи тощо. Як і за первинних імунодефіцитів, вторинні імунодефіцити стосуються як вродженої, так і адаптивної ланок імунної системи.

Інфекційні хвороби та характер імунітету. Найбільш активний вплив на імунну систему чинять вірусні інфекції, понад 90 % яких супроводжуються транзиторною (перехідною) імунодепресією. Первинні інфекції кровотворної та лімфатичної систем, які перебувають у найтіснішому взаємозв'язку з імунною системою, досить поширені серед тварин. Крім того, багато інших – вторинних відносно імунної системи інфекцій – також характеризуються змінами в цих системах, які часто призводять до смертельного результату. Багато збудників інфекцій вражають кістковий мозок і можуть призводити до розвитку новоутворень, лімфаденопатії, що негативно впливає на імунну систему тварини загалом і ефективність імунних реакцій зокрема.

Серед первинних інфекцій тварин, що вражають імунну систему, викликаючи вторинні імунодефіцити, у першу чергу слід виділити лейкоз кішок та великої рогатої худоби, імунодефіцит кішок. За цих інфекцій збудник (вірус) інфекції реплікується у клітинах лімфоїдної тканини, пригнічуючи адаптивну ланку імунітету.

Причиною вторинних імунодефіцитів також є парвовірусна інфекція тварин і чума, за яких збудник реплікується у клітинах з високим рівнем мітозу, до яких належать бластні форми імунокомпетентних клітин первинних і вторинних органів імуногенезу.

За коронавірусної інфекції, лейшманіозу та ерліхіозу насамперед клітинами-мішенями є моноцити і макрофаги.

Впливають на імунітет також стафілококова та стрептококова інфекції, колібактеріоз, сальмонельоз та інші інфекції, що супроводжуються токсемією. За цих інфекцій екзо- і ендотоксини мікроорганізмів здатні пригнічувати фагоцитоз, впливати на внутрішньоклітинні біохімічні процеси.

Травма і хірургічне втручання, як індуктори імунодефіцитного стану. Класичними прикладами факторів, які викликають вторинні імунодефіцити, є іонізуюча радіація, цитостатичні агенти, погана годівля тварини, стрес тощо. Поряд з перерахованими факторами причиною виникнення імунодефіцитного стану тією чи іншою мірою може стати практично будь-яка травма і хірургічна операція.

За механічної травми ступінь пригнічення захисних сил організму загалом пропорційний обсягу пошкодження тканин. Продукти, що їх виділяють некротизовані клітини, викликають активацію моноцитів і макрофагів. Як результат зазначені клітини секретують надлишок прозапальних цитокінів (IL-1, фактор некрозу пухлин тощо), які надходять у системний кровообіг і викликають транзиторний стан «імунного паралічу», який характеризується апоптозом

клітин-мішеней, які експресують рецептори до фактора некрозу пухлин, зниженням експресії антигенпрезентуючих молекул головного комплексу гістосумісності II класу на моноцитах і макрофагах. Пов'язані з травмою імунні дефекти можуть проявлятися лімфопенією, зниженням вироблення цитокінів та активності натуральних кілерів, пригніченням активності хемотаксису і фагоцитозу.

Незалежно від вихідного загального стану тварини та рівня її імунологічної реактивності хірургічна операція сама по собі також несприятливо впливає на імунну систему тварини і викликає розвиток імунодефіциту, головним проявом якого є інфекційні післяопераційні ускладнення. Практично всі хірургічні операції завдають негативного впливу на основні компоненти імунної системи: фагоцитоз, гуморальний імунітет, клітинний імунітет.

Під впливом оперативного втручання у фагоцитарній системі імунітету спостерігаються як кількісні, так і якісні зміни. Кількісні зміни стосуються зниження кількості основних фагоцитуючих клітин: нейтрофілів і моноцитів/макрофагів. Якісні зміни стосуються зниження здатності фагоцитів захоплювати і перетравлювати мікроорганізми. Зниження перерахованих функціональних властивостей фагоцитів частково пов'язано з пригніченням у них здатності утворювати активні форми кисню: супероксидного аніону, гідроксильного радикалу та синглетного кисню, які відіграють винятково важливу роль у киснезалежних механізмах кілінгу мікроорганізмів. Важливо зазначити, що під час проведення операції здебільшого страждає популяція фагоцитарних клітин, найближче розташована до місця оперативного втручання.

Клітинам моноцитарно-макрофагальної системи відведено найважливішу роль в індукції як клітинної, так і гуморальної адаптивної імунної відповіді. У перші дні після оперативного втручання настає істотне зменшення експресії на моноцитах/макрофагах молекул головного комплексу гістосумісності, внаслідок чого знижується здатність організму ефективно розвивати специфічну імунну відповідь.

Зміни гуморального імунітету полягають у зниженні рівня всіх класів імуноглобулінів, особливо імуноглобуліну класу G – найважливішого компонента гуморального імунітету у боротьбі з інфекційними агентами.

У клітинному адаптивному імунітеті під впливом оперативного втручання також спостерігаються кількісні та якісні зміни. Насамперед, під впливом хірургічного втручання у крові тварин знижується загальна кількість лімфоцитів, зокрема, зменшується рівень Т-лімфоцитів із збереженням співвідношення між двома основними субпопуляціями: Т-хелперами і Treg-лімфоцитами. Разом з цим, Т-лімфоцити втрачають свою функціональну активність, яка після операції проявляється в зниженій здатності цих клітин давати проліферативну відповідь на Т-клітинні мітогени і синтезувати деякі цитокіни, зокрема, одного з центральних цитокінів імунної системи – IL-2. Однією з причин цього зниження є поява в сироватці крові розчинного рецептора для IL-2, який є одним з самих потужних інгібіторів його синтезу.

Однією з причин розвитку імунодефіцитного стану після оперативного втручання є порушення в організмі під впливом операції імунорегуляторних процесів, здійснюваних за допомогою Т-лімфоцитів-хелперів I і II типів. Як відомо, перші синтезують цитокіни, які стимулюють клітинний імунітет (гамма-інтерферон, фактор некрозу пухлин, IL-1 тощо), інші синтезують цитокіни, що стимулюють гуморальний імунітет (IL-4, IL-10 тощо). Цитокіни, синтезовані Т-лімфоцитами-хелперами I типу, інгібують функцію Т-лімфоцитів-хелперів II типу, і навпаки. З іншого боку гамма-інтерферон, фактор некрозу пухлин, IL-1, а також IL-12, що продукуються макрофагами, є потужними активаторами Т-лімфоцитів і клітин фагоцитарної системи (як нейтрофілів, так і моноцитів/макрофагів). Їх антагоністами є IL-4, IL-10: ці цитокіни інгібують клітинний імунітет, а отже, функціональну активність фагоцитарних клітин. Зокрема IL-10 є потужним інгібітором синтезу макрофагами прозапальних цитокінів – IL-1 і фактору некрозу пухлин.

У нормально функціонуючому організмі є певний баланс взаємодії між Т-лімфоцитами-хелперами обох типів. Але зміна їх активності під впливом будь-якого фактора, зокрема хірургічної операції, може призвести до серйозних несприятливих наслідків у функціонуванні імунної системи загалом.

На ранніх етапах післяопераційного періоду спостерігається збільшення кількості Т-лімфоцитів-хелперів II типу і синтез цитокінів, що проявляють супресивний ефект на клітинний імунітет. Звідси стає очевидним, що підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів-хелперів II типу призводить до зниження функціональної активності Т-лімфоцитів-хелперів I типу і, отже, до зниження функціональної активності фагоцитарних клітин, що є головною причиною післяопераційних гнійно-септичних ускладнень, оскільки останні відіграють провідну роль у елімінації умовно-патогенних позаклітинних бактерій.

Крім цитокінів в інгібіції Т-лімфоцитів-хелперів I типу, а отже, клітинної імунної відповіді відіграє певну роль і простагландин Е2. Під впливом хірургічного втручання відбувається активація моноцитів/макрофагів, що проявляється у посиленні синтезу ними простагландину Е2. Останній є потужним імуносупресивним агентом: він пригнічує проліферативну здатність Т-лімфоцитів та синтез ними IL-2. Він також пригнічує і функціональну активність В-лімфоцитів. Крім того, простагландин Е2 інгібує функцію Т-лімфоцитів-хелперів I типу і активує функціональну активність Т-лімфоцитів-хелперів II типу та синтез ними імуносупресивних цитокінів.

Синтезовані Т-лімфоцитами-хелперами I типу прозапальні цитокіни IL-1 і фактор некрозу пухлин є головними факторами у розвитку септичного шоку.

Разом з тим, будь-яка хірургічна операція є складним і багатокомпонентним впливом на організм тварини, тому за операційного втручання виділяють кілька компонентів, які впливають на імунореактивність: перед- та післяопераційний стрес, анестезія, особливості самого хірургічного

втручання, втрата крові, характер післяопераційного утримання та годівлі тварини тощо.

Стрес. Є загальновизнаним, що стрес являє собою неспецифічну стандартну адаптаційну реакцію на незвичайні ситуації та фактори (стресори), які містять загрозу для тварини. За дії стресорів відбувається посилене вироблення адренокортикотропного гормону та індукований ним синтез стероїдних гормонів і катехоламінів надниркoвими залозами. До їх основних мішеней належать лімфоцити, характер «поведінки» яких залежить від концентрації цих гормонів.

Стресор помірної сили призводить до перерозподілу тільки лімфоцитів. Незрілі кортикальні тимоцити мігрують з тимуса і надходять переважно у кістковий мозок. Сюди ж мігрує і частина зрілих Т-клітин. За слабкого стресу не спостерігається масової загибелі лімфоцитів, проте дещо ослаблюється їх функціональна активність. Це саме стосується і макрофагів, що проявляється у зниженні як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету.

Інша ситуація виникає за сильних стресорних впливів, коли концентрація кортикостероїдів перевищує ту межу, вище якої вони викликають загибель лімфоцитів через посилення апоптозу. Подібний характер загибелі лімфоцитів спостерігається за дії іонізуючої радіації і деяких цитостатиків. Найбільшою мірою до дії глюкокортикоїдів, як і іонізуючої радіації, чутливі клітини центрального органа імуногенезу – тимуса: у ньому відбувається масова загибель кортикальних незрілих тимоцитів.

За стресу відбуваються не тільки кількісні, а й якісні зміни клітин імунної системи, до того ж як лімфоцитів, так і моноцитів/макрофагів: пригнічується фагоцитарна активність клітин, здатність синтезувати цитокіни і антитіла.

Як правило, наслідки стресу для імунних процесів швидко ліквідуються у зв'язку із збереженням клітин-попередниць лейкоцитів і факторів мікрооточення органів лімфопоезу. Однак у разі хірургічної операції одночасно нашаровуються й інші компоненти цього втручання, які дають сумацію ефекту і викликають подальші зміни імунологічної реактивності.

Анестезія. Загальний наркоз істотно знижує рівень у крові такого важливого фактора природного імунітету, як С3-компонента комплементу. Слід підкреслити, що цей компонент комплементу відіграє провідну роль на перших етапах (годинах) захисту організму від інфекції. Наркоз чинить негативний вплив на кількісні та функціональні показники системи комплементу, імуноглобулінів, натуральних кілерів. Разом з цим, за загального наркозу підвищується синтез відповідними клітинами альфа- і гамма-інтерферону, фактора некрозу клітин, що за певних обставин може сприяти розвитку патологічних симптомів, які спостерігаються у разі сепсису і септичного шоку.

Особливості хірургічного втручання. В особливостях хірургічного втручання можна виділити принаймні три компоненти, що чинять вплив на імунітет: розмір операційної рани, тривалість операції і характер самого оперативного втручання. Аналіз літературних даних однозначно свідчить, що

менша довжина розрізу під час оперативного втручання, то менше змін спостерігається з боку імунітету. Те саме стосується і тривалості оперативного втручання: що воно коротше, то менше на нього реагує імунна система. Щодо характеру оперативного втручання, то варто відмітити, що менше тканин організму було піддано різним маніпуляціям з боку хірурга, то менше змін спостерігається з боку імунної системи (наприклад, лапароскопія чинить менший вплив на імунітет, порівняно з лапаротомією).

Втрата крові. В експериментах досліджено, що крововтрата викликає множинні і різноспрямовані зміни імунної системи у піддослідних тварин, до того ж, змінам піддаються практично всі ланки імунітету.

За крововтрати різко знижується фагоцитарна активність фагоцитуючих клітин, на мембрані перитонеальних і селезінкових макрофагів різко знижується експресія молекул головного комплексу гістосумісності, що відповідають за презентацію антигенних детермінант імунокомпетентним лімфоцитам, і, відповідно, у цих клітин істотно знижується здатність здійснювати процеси презентації. За крововтрати, у разі якої у крові знижується вміст іонів кальцію, функціональна недостатність макрофагів пов'язана з їх нездатністю акумулювати іони кальцію з внутрішньоклітинних запасів. Як відомо, іони кальцію відіграють ключову роль в активації клітин. Наслідком цього дефекту у функціонуванні макрофагів під впливом крововтрати є також втрата ними здатності до продукції адекватної кількості цитокінів.

Крововтрата у експериментальних тварин індукує синтез моноцитами/макрофагами простагландину Е2, який є потужним імуносупресивним агентом.

Вплив характеру годівлі тварини у післяопераційний період. Характер годівлі чинить виражений вплив на імунну реактивність, особливо під час операцій на шлунково-кишковому тракті тварини, коли застосовується парентеральне харчування. Негативний ефект парентерального харчування на імунітет у оперованих тварин підтверджено в експерименті. Він пов'язаний з підвищеною продукцією макрофагами під впливом цього харчування простагландину Е.

Інтоксикації та їх роль у розвитку імунодефіцитних станів. *Ендогенні інтоксикації.* Циркулюючі токсичні речовини викликають порушення імунної відповіді, впливаючи переважно на кістковий мозок, пригнічуючи мітотичну активність стовбурових клітин, з яких утворюються всі клітини крові, зокрема лейкоцити.

Ендогенні інтоксикації можуть виникати у тварин із недостатністю видільної функції нирок (ретенційна аутоінтоксикація). При цьому в організмі порушується процес виведення не тільки продуктів обміну, але і метаболітів різних речовин, які надійшли ззовні, наприклад, мікробоцидних агентів.

Підвищення рівня в крові тварин токсичних метаболітів (наприклад, хіміопрепаратів) відбувається і за печінково-клітинної недостатності, що є наслідком порушення метаболічних процесів у гепатоцитах (дезінтоксикаційної функції печінки). Недостатність печінки призводить також до підвищення в

крові рівня ендогенних глюкокортикоїдів, оскільки вони повністю метаболізуються в цьому органі. Як відомо, глюкокортикоїди чинять супресивний вплив на імунітет.

Шунтування крові в обхід портальної системи зменшує фагоцитарні можливості клітин Купфера.

Інтоксикації внаслідок всмоктування продуктів гідролізу тканин після опіків і продуктів гниття вмісту шлунково-кишкового тракту (резорбційна аутоінтоксикація) також вносять свою лепту в розвиток вторинного імунодефіциту.

Екзогенні інтоксикації. Екзогенним інтоксикантом може бути будь-яка речовина (ксенобіотик), що завдає шкоди здоров'ю тварини, і яка в організм надійшла ззовні.

Деякі ксенобіотики з доведеною або ймовірною імунотоксичною дією на тварини перераховані нижче:

- поліциклічні ароматичні вуглеводні: бензпірени – гальмують процес утворення антитіл; бензантрацени – знижують активність цитотоксичних Т-лімфоцитів; бензол – викликає лімфопенію;
- полігалогеновані ароматичні вуглеводні: поліхлоровані біфеніли – зменшують активність Т-лімфоцитів; поліхлоровані дібензофурани і поліхлоровані бензодіоксини – пригнічують клітинний імунітет;
- ароматичні аміни: бензидин – пригнічує клітинний імунітет;
- ксенобіотики з ефектами естрогенів – пригнічують активність натуральних кілерів і утворення антитіл;
- пестициди: хлорорганічні сполуки (у т.ч. дихлордифенілтрихлоретан (ДДТ)) – викликають лімфопенію; фосфорорганічні сполуки – викликають атрофію тимуса, зменшують активність Т-лімфоцитів, пригнічують утворення антитіл;
- важкі метали: миш'як, кадмій, мідь, золото, залізо, свинець, цинк – пригнічують кровотворення у кістковому мозку, викликають лімфопенію;
- токсини грибів: охратоксин (продукується грибами Aspergillus ochraceus і Penicillium viridicatum) – пригнічує утворення антитіл; трихотецени (продукуються грибами Fusarium sporotrichiella) – пригнічують клітинний і гуморальний імунітет, викликають агранулоцитоз.

Посилюють перебіг імунодефіцитів і гельмінтозні інвазії, оскільки гельмінти синтезують імуносупресивні речовини, які пригнічують силу імунної відповіді.

Механізм розвитку імунодефіциту у разі стресу. Незалежно від причини, яка викликає стрес, в основі стрес-реакції лежить підвищене вироблення адренокортикотропного гормону (АКТГ) та індукована ним гіперпродукція глюкокортикостероїдів (ГКС) надниркoвими залозами.

Механізми стимуляції синтезу АКТГ можуть змінюватися залежно від причини, що викликала стрес. У разі травми та інфекційного процесу істотний

внесок у розвиток стресу може внести синтезований макрофагами у вогнищі запалення IL-1, в основі чого лежить його пряма дія на гіпофіз або опосередкований вплив на синтез гіпоталамусом кортикотропін-рилізинг фактора (КРФ), який індукує секрецію АКТГ. В обох випадках це призводить до посиленої секреції наднирниками ГКС, які пригнічують циркуляцію лейкоцитів, порушують активацію макрофагів і Т-лімфоцитів-хелперів I типу, продукцію ними IL-1 і IL-2.

Потужними стимуляторами продукції ГКС є синтезовані Т-лімфоцитами IL-6, а також макрофагальний фактор некрозу пухлин, дія яких опосередковується через активацію вироблення КРФ.

Крім АКТГ, істотну роль у підвищенні продукції ГКС відіграє фактор пригнічення міграції макрофагів – MIF (MIF – абревіатура від англ. «macrophage migration inhibitory factor»). MIF експресується переважно моноцитами, макрофагами і ліфоцитами, а також синтезується клітинами гіпофіза у відповідь на стрес, дію ліпополіцукридів бактерій та сприяє розвитку запального процесу. Пригнічення активності MIF супроводжується помітним зниженням продукції цитокінів та захисту тварин від летального бактеріального сепсису і токсичного шоку, індукованого ендотоксинами грамнегативних або екзотоксинами грампозитивних бактерій, що дозволяє віднести MIF до найважливіших регуляторів вродженого імунітету.

АКТГ синтезується і лімфоцитами, особливо під дією вірусної інфекції. Синтезований лімфоцитами АКТГ характеризується біоактивністю, молекулярною масою і антигенними властивостями, подібними з такими АКТГ, секретованого гіпофізарними клітинами. Виявлена секреція лімфоцитами АКТГ-подібних пептидів може свідчити про те, що певні стимули (наприклад, віруси), які активують синтез лімфоцитами інтерферону і АКТГ, здатні викликати залежне від АКТГ підвищення рівня ГКС без участі аденогіпофіза.

Стрес супроводжується збільшенням маси надниркових залоз (переважно кіркового шару) та їх секреторної активності, атрофією лімфоїдної тканини, що супроводжується явищами лімфоцито- і еозинопенії.

У патогенезі стресу розрізняють *реакцію тривоги*, *стадію резистентності* та *стадію виснаження*.

Реакція тривоги складається з двох фаз − *шоку і протишоку*. Якщо у фазу шоку відбувається порушення низки функцій, то посилення гормональної активності системи гіпофіз-кора надниркових залоз у фазу протишоку допомагає організму подолати ці порушення і нормалізувати порушену рівновагу, після чого розвивається наступна стадія − *стадія резистентності*. У цю стадію організм стає більш стійким не тільки відносно фактора, який викликав стрес, але і відносно до низки інших патогенних факторів. За тривалої дії патогенного чинника стадія резистентності переходить у *стадію виснаження*. Можна припустити, що стрес-реакція є одним з механізмів аварійного регулювання. Аварійне регулювання − регуляція функцій, що характеризується ушкодженням одних зв'язків і включенням нових, аварійних. За аварійного регулювання

організм жертвує частиною клітин або функцій заради збереження життя або цілісності усієї системи.

Таким чином, підвищене вироблення АКТГ і індукована ним гіперпродукція ГКС є основою стрес-реакції. До основних мішеней цих гормонів належать лімфоцити, що і визначає реакцію імунної системи на їх дію і зміну стійкості організму до інфекції у разі її розвитку. Слід відзначити також значну роль цитокінів, активація продукції яких за стрес-реакції не тільки призводить до підвищеної секреції ГКС, а й пригнічення функцій клітин системи імунітету через модуляцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, індуковане взаємодією ліганд-рецептор.

Дія гормонів стресу (ГКС і АКТГ) на стійкість до інфекцій. Під впливом стресу у тварин підвищується чутливість до вірусів простого герпесу, поліомієліту, везикулярного стоматиту тощо, знижується рівень первинної і вторинної імунної відповіді на бактеріальні антигени. У тварин, які були піддані важкому психоемоційному стресу, підвищується сприйнятливість до стафілококу і сальмонели. У стані хронічного стресу тварини стають сприйнятливими до апатогенних штамів туберкульозу. У разі зараження авірулентними туберкульозними мікобактеріями виникає генералізована інфекція з важкими ураженнями легенів, серця, нирок.

Встановлено такі закономірності дії ГКС і АКТГ:

- ГКС та АКТГ знижують стійкість тварин до більшості інфекційних агентів;
- зниження резистентності реєструється як у природно резистентних тварин (наприклад, у деяких порід кроликів, стійких до туберкульозу), так і у активно і пасивно імунізованих тварин;
- обидва гормони активують латентні інфекції і зумовлюють загибель тварин від зазвичай непатогенної для них флори слизових оболонок респіраторного тракту і кишківника;
- перебіг інфекцій у тварин, які отримували ці гормони, характеризується більшою дисемінацією мікробів організмом, посиленим їх розмноженням і послабленням запального процесу.

Стрес помірної інтенсивності викликає переважно перерозподіл лімфоцитів. Зменшується маса тимуса, селезінки і лімфатичних вузлів. Кількість клітин у селезінці та тимусі зменшується безпосередньо після початку впливу стресового чинника. За морфологічного дослідження селезінки спостерігають клітинне спустошення інтерфолікулярного простору (тимуснезалежних зон). Незрілі кортикальні тимоцити мігрують з тимуса і надходять переважно в кістковий мозок. У період мобілізації клітин лімфоїдних тканин популяція лімфоцитів кісткового мозку збільшується на 40–60%. Збільшення кількості лімфоцитів у кістковому мозку збігається за часом з мобілізацією гранулоцитарного резерву та різким збільшенням кількості нейтрофілів в крові (рис. 14.3). У крові спостерігається постійна лімфопенія.

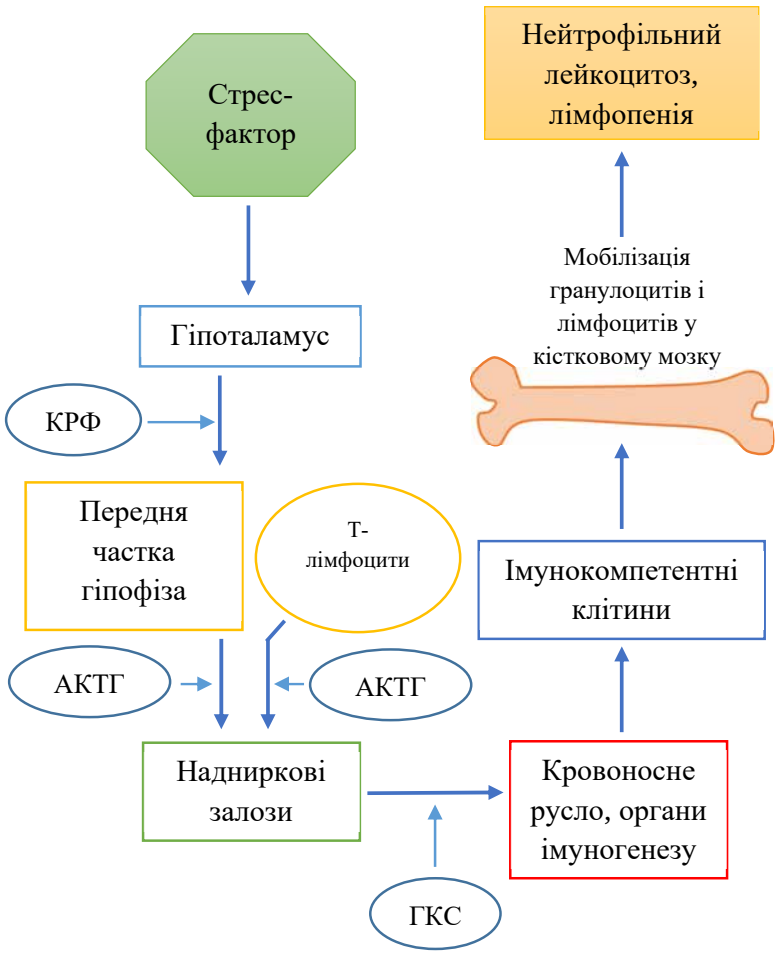


Рис. 14.3. Патогенез нейтрофільного лейкоцитозу та лімфопенії при стресі

Як відомо, на частку мієлоїдних елементів у кістковому мозку доводиться близько 60–65 % клітин, тоді як на частку лімфоїдних − 10−15 %. Приблизно 60 % лімфоїдних клітин перебувають в процесі дозрівання, решта − зрілі клітини, готові до еміграції з кісткового мозку або навпаки, що мігрували в кістковий мозок з крові. Вміст у кістковому мозку В-лімфоцитів у рази вищий, ніж Т-лімфоцитів. Лише близько 4 % клітин кісткового мозку (20−30 % від кількості лімфоїдних клітин) несуть на собі маркери зрілих Т-клітин, зокрема CD3. Частина їх − клітини, що мігрували з крові, представники рециркулюючого пулу Т-лімфоцитів. Для цих клітин характерне переважання елементів фенотипу CD8 (Т-лімфоцити-кілери/супресори) над CD4 (Т-лімфоцити-хелпери). Під впливом гормонів кори надниркових залоз посилюється міграція в кістковий мозок зрілих Т-лімфоцитів і частини тимоцитів, що пройшли селекцію на здатність розпізнавати чужорідні для цього конкретного організму антигени. Збільшується частка лімфоцитів з фенотипом CD4. Мігрувавши у кістковий мозок при стресі, лімфоцити володіють високою здатністю до імунної відповіді

Таким чином реалізується біологічний сенс перерозподілу лімфоїдних клітин за стресу який полягає у тому, що організм жертвує частиною функцій, зокрема, які вимагають великих енергетичних витрат, можливістю розвитку інтенсивного імунної відповіді, для того, щоб використовувати заощаджені ресурси заради збереження життя або цілісності усієї системи.

Водночас посилюється діяльність антигеннеспецифічної складової імунного захисту з метою недопущення проникнення патогенних мікроорганізмів. Відображенням цього процесу служить мобілізація гранулоцитарного резерву, різке збільшення кількості нейтрофілів у крові, що призводить до вираженого лейкоцитозу. У кістковому мозку створюється резерв зрілих імунокомпетентних клітин, як на випадок прориву в організм патогенів, так і для швидкого відновлення імунокомпетентності після припинення впливу стресу. Припинення стресового впливу і зниження рівня ГКС у крові супроводжується посиленою міграцією клітин з кісткового мозку в кровотік.

У тварин, які перебувають в умовах стресу малої інтенсивності та тривалості, активуються механізми неспецифічного захисту. Підвищується чисельність поліморфоядерних лейкоцитів, посилюється їх фагоцитарна активність, підвищується синтез імунокомпетентними клітинами інтерферону. Проте зі збільшенням інтенсивності впливу стресового фактору на тварину та тривалості стресу відбувається пригнічення функцій імунної системи.

Механізми пригнічення активності імунокомпетентних клітин при інтенсивній стрес-реакції. За тривалих та інтенсивних стресорних впливів знижується кількість Т-лімфоцитів-хелперів і зростає кількість Treg-лімфоцитів (супресорів), знижується кількість натуральних кілерів, кількість клітин з рецепторами для IL-2 і цитотоксичних Т-лімфоцитів, спостерігається гіперсекреція ГКС (кортизолу).

Підвищення концентрації ГКС дозволяє їм проникати за рахунок пасивної дифузії у імунокомпетентні клітини і зв'язуватися з рецепторами для ГКС, які знаходяться в цитоплазмі. Завдяки приєднанню кортикостероїду, активований комплекс гормон-рецептор проникає в ядро, зв'язується з певними ділянками ДНК і регулює транскрипцію генів. В результаті цього гальмується синтез IL-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -11, -12, -13, гамма-інтерферону, фактора некрозу пухлин. Знижується експресія важливих для міжклітинної взаємодії молекул адгезії. Активується синтез ліпокортинів, які гальмують активність фосфоліпази А2. Глюкокортикоїди також гальмують або знижують продукцію таких медіаторів запалення, як простагландини, лейкотрієни, брадикінін, гістамін тощо, що призводить до пригнічення імунних функцій (рис. 14.4).

Ще більш драматичні події розвиваються за підвищення концентрації кортикостероїдів до тієї межі, яка викликає апоптоз імунокомпетентних клітин. В умовах інтенсивного стресу апоптоз, що розвивається в межах 10−12 годин після дії індукційних факторів, служить важливою причиною зниження функціональної активності клітин імунної системи.

До дії глюкокортикоїдів найбільш чутливі кортикальні тимоцити фенотипу CD4+CD8+, що не експресують протоонкоген BC1-2 − продукт гена, що блокує

розвиток апоптозу. Загибель клітин при цьому пов'язана з фрагментацією ядерної ДНК, що є результатом дії ендонуклеази, яка вибірково руйнує ДНК у зонах між нуклеосомами. Ендонуклеаза постійно міститься в ядрах тимоцитів, для її активації необхідні іони Ca і Mg.

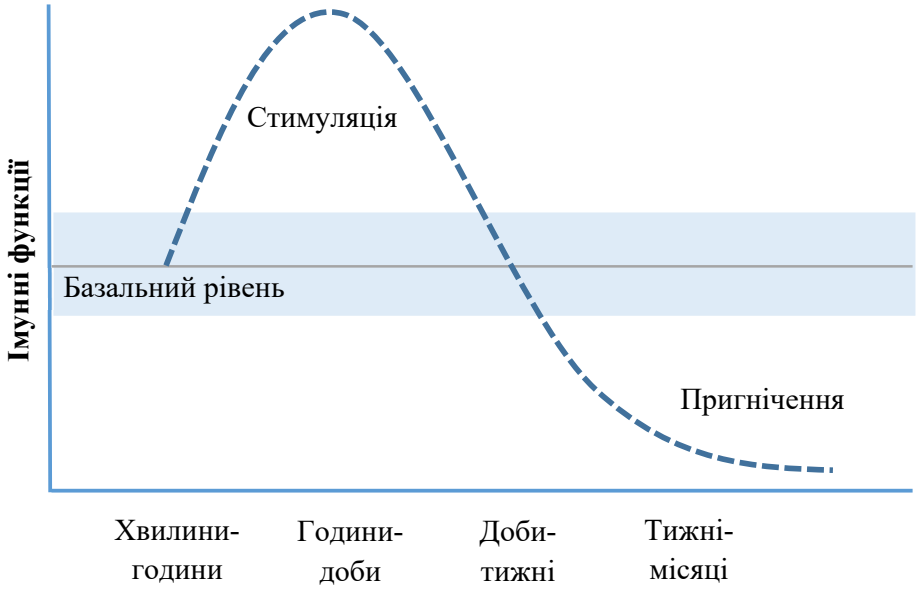


Рис. 14.4. Вплив тривалості стресу на імунні функції

Підвищення рівня кортикостероїдів до концентрацій, які викликають значне зниження синтезу медіаторів міжклітинної взаємодії і апоптоз, призводить до драматичних змін в імунній системі. Одним з ранніх показників цих порушень є зменшення вмісту імуноглобулінів і рівня нормальних антитіл.

Загалом, зниження імунокомпетентності за стресу зумовлено такими основними механізмами:

- перерозподілом імунокомпетентних клітин із спустошенням зон, що забезпечують найбільш сприятливі умови для розвитку оптимальної імунної відповіді;
- активацією різних систем організму (генів, рецепторного апарату клітин, сигнальних шляхів), що супроводжується зміною функціональної активності імунокомпетентних клітин;
- посиленням запрограмованої загибелі клітин (апоптоз) під дією ГКС.

Біологічно доцільною є і кінцева стадія стресу − стадія виснаження.

Як зазначалося вище, в основі стрес-реакції лежить гіперпродукція ГКС. Що триваліший стрес і вищий рівень гормонів, то більш виражене не тільки пригнічення функцій лімфоцитів, але і пошкодження інших тканин. Підвищений вміст у крові ГКС супроводжується пригніченням запальної реакції, затримкою загоєння ран, розвитком некрозу. Викликане ГКС підвищене виділення з сечею азотовмісних сполук свідчить про розпад тканинних білків, що може призвести

до атрофії скелетних м'язів, витончення епідермісу, розпаду епітеліальних клітин сполучної тканини тощо.

Разом з цим, у стадії виснаження зменшуються у розмірах наднирники, значно знижується вміст у крові ГКС, що є необхідною умовою для відновлення пошкоджень, отриманих організмом як результат дії чинників, що викликали стрес, і самого стресу.

Зниження рівня ГКС у стадії виснаження супроводжується нормалізацією синтезу білків, відновленням бар'єрної функції, зменшенням рівня апоптичної загибелі клітин. Посилюється міграція стовбурових клітин з кісткового мозку у пошкоджені тканини, що сприяє їх відновленню.

Таким чином, за інтенсивної стрес-реакції організм всі зусилля спрямовує на подолання небезпеки, яка загрожує життю у конкретний момент, для чого призупиняє енергозатратну дію клітин-ефекторів (імунокомпетентних клітин), що проявляється у зниженні стійкості тварин до інфекційних агентів.

Водночас у стадії виснаження виникають умови для нормалізації порушених функцій.

Іонізуюча радіація, як індуктор вторинних імунодефіцитів. Іонізуюча радіація викликає порушення клітинного поділу, мутації і активацію апоптозу в клітинах імунної системи, внаслідок чого розвивається підвищена сприйнятливість тварин до інфекцій. Залежне від дози зниження кількості циркулюючих у крові імунокомпетентних клітин спостерігається уже в першу добу після опромінення.

Крім іонізуючого випромінювання деякий вплив на імунну систему проявляє і ультрафіолетове випромінювання. Лабораторні тварини після ультрафіолетового опромінення характеризуються підвищеною чутливістю до інфекцій, що пояснюється порушенням імунних функцій шкіри, зокрема пригніченням функції дендритних клітин (клітин Лангерганса).

Імунодефіцити, як наслідок порушення годівлі і обміну речовин. Як відомо, для утворення будь-якої клітини тваринного організму необхідний пластичний матеріал, яким в першу чергу є білок. За недостатнього надходження з кормом білків можуть спостерігатися зниження кількості лімфоцитів і рівня імуноглобулінів, порушення функції Т-лімфоцитів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів. Імунна функція нормалізується за відновлення харчового балансу.

У ефективному функціонуванні імунної системи провідна роль також належить макро- та мікроелементам, які є коферментами багатьох ферментів, необхідних для здійснення функцій імунокомпетентних клітин. Наприклад, дефіцит заліза призводить до порушення вироблення Т-лімфоцитами лімфокінів, пригнічення активності нейтрофільної мієлопероксидази, зниження продукції гідроксильних радикалів і появи схильності до рецидивуючих інфекцій. За недостатнього надходження в організм цинку знижується проліферативна активність лімфоцитів. Крім того, цей мікроелемент необхідний для нормального функціонування гранулоцитів і натуральних кілерів. За нестачі міді можуть спостерігатися зниження

функціональної активності фагоцитів, нейтропенія. Дефіцит селену і магнію може стати причиною зниження рівня імуноглобулінів.

Ключову роль у формуванні вродженої та набутої імунної відповіді відіграють і вітаміни, зокрема жиророзчинні. Недостатність і дефіцит вітамінів A, E, D веде до порушення адекватної відповіді імунної системи на інвазію того чи іншого інфекційного збудника, а також до розладів функціонування імунної системи.

Вітамін А, який називають антиінфекційним вітаміном, має важливе значення у підтримці імунної системи. Він являє собою ретинол, його ефіри, а також кілька каротиноїдів – попередників вітаміну А, найбільш важливим з яких є β-каротин. Ретиноїди об'єднують групу речовин, близьких за хімічною будовою та біологічною активністю: дегідроретинол, ретиналь та ретиноєву кислоту – активні метаболіти вітаміну А, ефіри цих речовин та їх просторові ізомери. За рахунок подвійних зв'язків активні метаболіти вітаміну А регулюють окисно-відновлювальні процеси, легко окислюючись у складі мембран, змінюють їх проникність і біосинтез компонентів мембран, оберігаючи клітини, зокрема лімфоцити, від киснезалежних типів апоптозу.

Каротиноїдам в організмі тварин відведена роль антиоксидантів, оскільки вони здатні перехоплювати синглетний кисень та інші його активні форми (O_2, OH, H_2O_2), що попереджає пошкодження мембран імунокомпетентних клітин при запальних процесах.

Внаслідок дефіциту вітаміну А порушується реакція глікозилювання, зокрема приєднання вуглеводневого компонента до білка. Кінцеві продукти глікозилювання (КПГ) потрібні для активації транскрипційного фактора NF-κB – одного з найбільш універсальних клітинних регуляторів, які відіграють важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, запаленні, адже він регулює експресію генів, залучених до цих процесів. Свою функцію КПГ виявляють при зв'язуванні зі специфічними КПГ-рецепторами, розташованими на моноцитах, макрофагах та інших імунних клітинах.

Метаболіти вітаміну А також можуть впливати на деякі аспекти адаптивної імунної відповіді (рис. 14.5). Вітамін А стимулює реакції клітинного імунітету, зокрема збільшує проліферацію та активність Т-кілерів, фагоцитоз та секрецію імуноглобулінів А, G, інтерферону, стимулює активність комплементу, пропердину. Зокрема, β-каротин здатний стимулювати активність НК-клітин за рахунок зниження вироблення простагландину Е2, який пригнічує активність НК-клітин, тим самим посилюючи противірусну відповідь. Під дією вітаміну А збільшується секреція IL-2, який стимулює клітинний цикл та проліферацію Т-лімфоцитів. Цей ефект реалізується через RAR-рецептори (retinoic acid receptor), специфічні для вітаміну А.

Метаболіти вітаміну А також модулюють специфічні аспекти імунної відповіді, такі як баланс клітин Th1/Th2. Дефіцит вітаміну А корелює зі зменшенням відповідей Th2-клітин, і навпаки, додавання вітаміну А блокує вироблення цитокінів Th1-клітин in vitro та in vivo. Ретиноєва кислота сприяє диференціюванню Th2-клітин, індукуючи експресію гена IL-4.

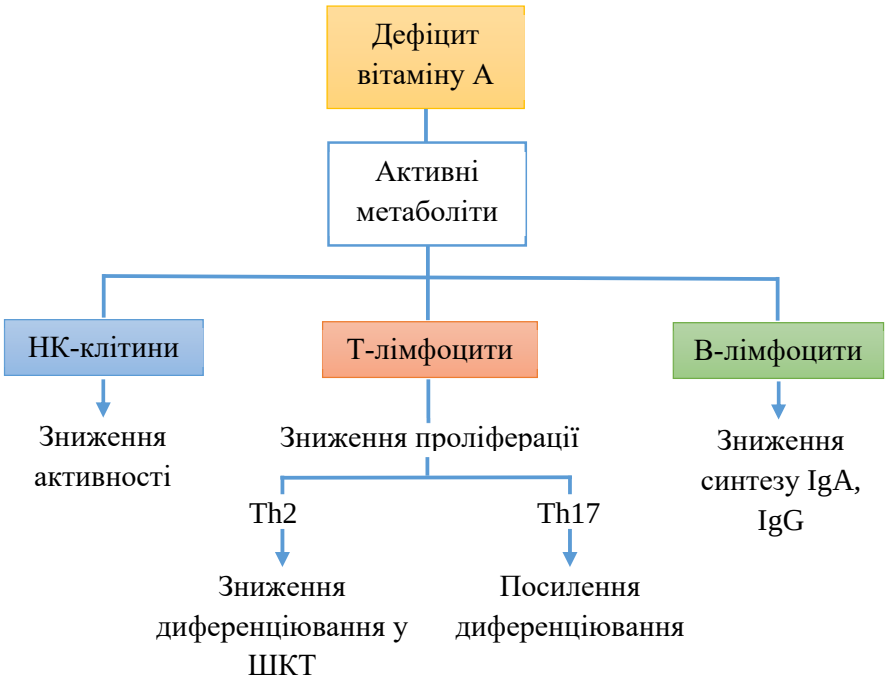


Рис. 14.5. Окремі ефекти недостатності вітаміну А на імунну систему

Дефіцит вітаміну А призводить до зниження імунного захисту слизових оболонок, сприяє збільшенню частоти рецидивів інфекцій дихальних шляхів та порушення формування імунної відповіді у кишечнику.

Вітамін D проявляє стимулюючий вплив на функціонування неспецифічних механізмів захисту та адаптивного ім-мунітету. Він сприяє перетворенню лімфоїдних і мієлоїдних клітин у зрілі нейтрофіли, моноцити та лімфоцити, тим самим покращуючи функціонування системи фагоцитозу та роботу клітинного імунітету. Через стимуляцію синтезу антимікробних пептидів вітамін D може позитивно впливати і на адаптивний імунітет. Антимікробним пептидам дефензинам і кателіцидину властива роль сигнальних молекул, які здатні хемотаксично залучати в осередок ураження моноцити, Т-лімфоцити, дендритні клітини, нейтрофіли і тучні клітини. Вони також здатні стимулювати експресію імунокомпетентними клітинами безлічі цитокінів та хемокінів.

Активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол – неоднозначно впливає на клітини імунної системи. Вітамін D інгібує активацію фагоцитуючих моноцитів і макрофагів, а також диференціацію дендритних клітин, тим самим знижуючи їх фагоцитуючу та антигенпрезентуючу функції. Кальцитріол безпосередньо модулює антигенрозпізнавальні рецептори Т-лімфоцитів, індукуючи експресію фосфоліпази Cγ1, від якої залежить вираженість відповіді Т-клітинного рецептора.

Вітамін D гальмує проліферацію Т-лімфоцитів, пригнічує продукцію Th1-асоційованих цитокінів (прозапальних цитокінів IFNγ, TNFα, IL-1α, IL-2, IL-12 і IL-15) та костимулюючих молекул (CD40, CD80 и CD86), розвиток Th17-клітин,

які відповідальні за синтез IL-17, IL-22 (дані цитокіни сприяють вираженій антимікробній та аутоімунній дії), стимулює продукцію Th2-асоційованих цитокінів (IL-4, IL-10), сприяє розвитку Treg-клітин («професійних» супресорів), попереджаючи розвиток сильної запальної відповіді та аутоімунного процесу. Вплив вітаміну D на В-клітини проявляється в уповільненні їх диференціювання в плазматичні клітини, перешкоджанню поляризації Th0-клітин у Th1- або Th2-клітини, що призводить до опосередкованого зниження синтезу IgG і IgM, утворення В-клітин пам'яті.

Вітамін Е також відіграє важливу роль у роботі імунної системи. Найбільший позитивний ефект проявляється в його вираженій антиоксидантній дії на імунні клітини, що сприяє стабілізації активності імунної системи. Зокрема, будучи універсальним протектором всіх клітинних мембран від деструктивного пошкодження кисневмісними метаболітами завдяки утворенню молекулярних комплексів (вуглеводневий радикал токоферолу з'єднується з ненасиченими вищими жирними кислотами фосфоліпідів), вітамін Е захищає мембрани клітин від окислення, попереджає контакт кисню з ненасиченими ліпідами мембран та утворення гідрофобних комплексів, які індукують апоптоз клітин.

Вітамін Е сприятливо впливає на імунну систему, посилюючи клітинну та гуморальну імунну відповіді, підвищуючи проліферацію лімфоцитів, синтез імуноглобулінів та IL-2, активність НК-клітин. Дефіцит вітаміну Е супроводжується зниженням вмісту в крові імуноглобуліну Е, Т- та В-лімфоцитів, а також зниженням функціональної активності Т-клітин.

Істотний вплив на функціонування імунної системи тварини має і стан вуглеводневого обміну. Зокрема, за цукрового діабету знижуються адгезивні і бактерицидні властивості лейкоцитів, порушується хемотаксис. У тварин з ожирінням спостерігається імунодефіцит, переважно пов'язаний з порушенням функції Т-лімфоцитів і фагоцитозу, тому у таких тварин підвищена частота грибкових і стрептококових шкірних захворювань.

До факторів, що викликають вторинний імунодефіцит, варто віднести і несвоєчасне та/або недостатнє споживання новонародженими тваринами молозива, багатого на імуноглобуліни, які є основою колострального імунітету. Особливо важлива роль колостральних антитіл для тварин з десмохоріальним (велика і дрібна рогата худоба) і епітеліохоріальним (коні і свині) типами плаценти, оскільки у них відсутня трансплацентарна передача антитіл від матері до плода (трансплацентарний імунітет). Як відомо, у новонароджених тварин абсорбція імуноглобулінів з шлунково-кишкового тракту в кров здійснюється тільки в перші 24–48 годин після народження, тому дуже важливо, щоб протягом цього часу здійснилося випоювання достатньої кількості молозива.

Причинами несвоєчасного та/або недостатнього споживання новонародженими тваринами молозива можуть бути погана годівля породіллі, стрес, що нерідко призводить до порушення молоковіддачі – агалактії, хвороби молочної залози (мастити), велика чисельність приплоду тощо.

Хвороби шлунково-кишкового тракту і системи дихання тварин та їх вплив на імунітет. Як відомо, слизові оболонки органів шлунково-кишкового і респіраторного трактів організму тварин виконують бар'єрну функцію всередині тіла. А отже, їх морфо-функціональний стан випливає на імунобіологічну реактивність організму та його здатність адекватно реагувати на антигенний подразник.

Слизова оболонка травного тракту є важливою ланкою захисту організму тварини у разі перорального проникнення чужорідних антигенів, оскільки левова їх частка проникає в організм з кормом і водою під час годівлі. Підтримання шлунково-кишковим трактом антигенного гомеостазу організму реалізується завдяки наявності багатошарового епітелію (ротова порожнина, стравохід, анус), лімфоїдної тканини, асоційованої зі шлунково-кишковим трактом, симбіонтної міклофлори, відповідного pH, ферментів та інших мікробоцидних факторів тощо.

Насамперед, бар'єрна функція шлунково-кишкового тракту порушується за розвитку у системі травлення патологічних процесів, які супроводжуються фізико-хімічними змінами секретів (нейтралізація pH, зниження в'язкості слизу, обволікаючого слизові оболонки).

Система дихання тварин виконує не лише функцію газообміну між кров'ю і повітрям, а також численні інші, так звані, «недихальні» функції, які можуть порушуватися за розвитку різноманітних патологічних процесів, насамперед у бронхах та легенях (запалення, набряк, фіброз, емфізема).

Серед недихальних функцій системи дихання особливе місце посідає захисна функція, у першу чергу, через те, що з-поміж інших структур організму, легені мають найбільшу питому поверхню, яка постійно контактує з агресивним навколишнім середовищем.

Завдяки мукоциліарному транспорту система дихання має здатність затримувати та виводити з організму корпускулярні частинки (зокрема патогенні мікроорганізми), оберігати слизову оболонку від висихання, негативних хімічних впливів, абсорбувати агресивні газоподібні домішки.

Наявність у легенях альвеолярних макрофагів дозволяє елімінувати із кровоносного русла різноманітні домішки, такі як краплі жиру, дрібні тромби, бактерії тощо.

Лімфоїдна тканина респіраторного апарату тварин також асоційована із трахеєю і бронхами. В ній відбувається первинний контакт імунної системи із антигеном з подальшим розвитком адаптивної імунної відповіді.

Захисна функція системи дихання також реалізується за рахунок внутрішньосудинного, інтерстиціального, внутрішньоепітеліального пулів лімфоїдних клітин, наявності вільних фагоцитів просвіту бронхів і альвеол.

У процесі розвитку патологічних процесів у органах системи дихання порушується кооперація місцевих клітинних компонентів, зокрема антигенпрезентуючих клітин та лімфоцитів, які становлять основу як місцевого, так і загального імунного захисту організму, що у свою чергу призводить до зниження їх захисної функції.

Фізіологічні імунодефіцити. Фізіологічні імунодефіцити спостерігають у старих та вагітних тварин, що пов'язано з віковими та фізіологічними особливостями їх організму, а також у новонароджених тварин після катаболізму материнських антитіл (транзиторна гіпогаммаглобулінемія).

Зокрема, у разі *старіння* внаслідок зниження реактивності організму у тварин знижується секреторна активність слизових оболонок, еластичність тканин, спостерігається вегетативна дисфункція, що як результат сприяє збільшенню частоти інфекцій травної, дихальної та сечостатевої систем. У старих тварин менш виражене підвищення вмісту у крові лейкоцитів за інфекцій, зазвичай знижена функціональна активність фагоцитів, що часто призводить до незавершеного фагоцитозу. У них слабка вираженість температурної реакції на антигени, що є результатом зниження вироблення прозапальних цитокінів.

З віком у крові тварин збільшується кількість циркулюючих незрілих Т-лімфоцитів, що насамперед відображає порушення їх тимусзалежного диференціювання внаслідок інволюції тимуса. У старих тварин також знижена Т-клітинна відповідь на мітогени, алоантигени і специфічні антигени, що, очевидно, є результатом недостатньої активності Т-хелперів.

Шкірна реакція гіперчутливості сповільненого типу зазвичай пригнічена або відсутня.

У міру старіння тварин також наростає титр аутоантитіл, знижується титр специфічних антитіл, через що вакцинація старих тварин менш ефективна порівняно з молодими. Збільшення частоти злоякісних новоутворень у разі старіння тварин також пов'язано з порушенням імунного нагляду.

Основою таких змін під час старіння тварин насамперед є зниження в імунокомпетентних клітинах біохімічних процесів.

У *вагітних тварин* фізіологічний імунодефіцит є причиною підвищеної частоти інфекційних захворювань, контрольованих Т-клітинною ланкою імунної системи (наприклад, грибкових інфекцій). Депресія клітинного імунітету, вочевидь, має фізіологічний сенс, оскільки знижує ймовірність відторгнення плода, який експресує батьківські антигени. Одним з факторів імуносупресії може бути прогестерон, який пригнічує проліферацію лімфоцитів *in vitro*. На пізніх термінах вагітності у крові тварин знижується вміст Т-хелперів і натуральних кілерів.

Як відомо, під час ембріонального розвитку існує двоспрямована взаємодія між імунною системою матері і фетоплацентарним блоком. Через відсутність експресії молекул головного комплексу гістосумісності I і II класів на трофобластах, наявності місцевих імуносупресивних чинників гуморального та клітинного характеру, організм матері проявляє толерантність відносно плода, незважаючи на пізнішу появу на трофобластах (у разі імплантації в ендометрій матки) експресії молекул головного комплексу гістосумісності I класу, що робить їх чутливими до впливу Т-цитотоксичних лімфоцитів.

Популяція місцевих (циркулюючих у матці) лімфоцитів характеризується відсутністю на їх поверхні антигенрозпізнавальних рецепторів (молекул CD4 – на Т-лімфоцитах-хелперах, молекул CD8 – на Т-цитотоксичних лімфоцитах).

Більшість лімфоцитів є негативними за експресією CD56, але позитивним за CD16, що характерно, зокрема, для натуральних кілерів. Ці клітини здійснюють опосередковану імунну регуляцію розвитку плода і, схоже, відіграють важливу роль у плацентації. Цитотоксичність таких великих зернистих лімфоцитів (переважно натуральних кілерів) проти плацентарних тканин може також регулюватися їх взаємодією з незвичними для організму мономорфними молекулами головного комплексу гістосумісності I класу, які присутні лише на позаворсинчастому трофобласті. Завдяки цьому механізму великі зернисті лімфоцити розпізнають дитячу плаценту як «свою», не перешкоджаючи «вторгненню» трофобласту у стінку матки.

Про характер імунної взаємодії між материнським організмом та плодом свідчить продукція маткою цитокінів, значна частина яких синтезується Т-лімфоцитами-хелперами I і II типів.

Як правило, цитокіни, в основному IL-2 і гамма-інтерферон, продуковані Т-лімфоцитами-хелперами I типу, шкідливі для підтримки вагітності, оскільки надмірне їх продукування призводить до стимуляції природних кілерів та пов'язаної з цим резорбції плода. З огляду на це, існує припущення, що вагітність провокує організм матері реалізовувати імунну відповідь на антигени переважно шляхом активації Т-лімфоцитів-хелперів II типу, а, отже, продукції антитіл. Крім того, продукований Т-лімфоцитами-хелперами II типу IL-10 пригнічує синтез цитокінів Т-лімфоцитами-хелперами I типу, що проявляється у зниженні антигенпрезентуючої та ефекторної функцій макрофагів, а, отже, і клітинного імунітету загалом. IL-10 також виступає як антагоніст гамма-інтерферону.

Разом із наявністю у організмі матері імуносупресивних механізмів, які запобігають надмірному утворенню специфічних Т-цитотоксичних лімфоцитів і антитіл відносно антигенів плаценти, все ж таки певна їх кількість утворюється. Це у свою чергу може призводити до деструкції ворсинок плаценти, проте на вагітності такі зміни у плаценті не позначаються. Разом з тим, частина продукованих імунною системою матері специфічних антитіл (імуноглобулінів класу G) проти плацентарних антигенів може реагувати з антигенними детермінантами трофобласту та блокувати їх від розпізнавання специфічними Т-лімфоцитами, тобто виконувати функцію блокувальних антитіл. Наявність цього механізму взаємовідносин між матір’ю і плодом являється досить важливим і ґрунтується на відмінностях у антигенах головного комплексу гістосумісності матері та батька. У випадку недостатньої різниці за цими антигенами сенсибілізація самки плодом буде недостатньою, внаслідок чого блокувальний механізм захисту плода буде малоефективним.

Отже, можна виділити кілька основних факторів, які сприяють розвитку у організмі вагітних тварин імуносупресії та частково Т-клітинної недостатності за нормального перебігу вагітності з метою захисту напівалогенного плода від імунної системи матері:

- відсутність на клітинах трофобласту антигенів головного комплексу гістосумісності;

- зсув функціонального балансу Т-лімфоцитів-хелперів у бік клітин II типу;
- імунорегуляторна роль плаценти, яка забезпечує своєрідний фон у організмі вагітної самки.

Незважаючи на різні механізми імуносупресії та імунної недостатності, які характерні для організму самки у період вагітності, є очевидним, що індукторами цих процесів завжди залишається плід та плацента.

Транзиторна гіпогаммаглобулінемія (фізіологічна недостатність антитіл) зустрічається у всіх видів тварин, як наслідок катаболізму материнських антитіл (імуноглобулінів класу G), отриманих трансплацентарно (кролі, собаки, коти) чи з молозивом (коні, свині, ВРХ і ДРХ) протягом перших тижнів/місяців життя, за одночасного «запізнення» синтезу власних імуноглобулінів. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія характеризується тим, що новонароджена здорова тварина без всяких причин починає хворіти рецидивуючими піогенними інфекціями.

Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення імунодефіцитам.
2. Як класифікують імунодефіцити?
3. Охарактеризуйте первинні імунодефіцити тварин, пов'язані з вродженим імунітетом.
4. Охарактеризуйте первинні імунодефіцити тварин, пов'язані з адаптивним імунітетом.
5. Яким чином інфекційні хвороби впливають на стан імунітету тварин?
6. Стисло охарактеризуйте стан імунітету тварин після травми і хірургічного втручання.
7. Як інтоксикації впливають на імунну реактивність?
8. Наведіть приклади екзогенних інтоксикантів.
9. Охарактеризуйте механізм розвитку імунодефіциту при стресі.
10. Як адренокортикотропний гормон і індукована нею гіперпродукція глюкокортикостероїдів впливають на стан імунітету?
11. Як на стан імунітету тварин впливає іонізуюча радіація та чому?
12. Яким чином порушення годівлі і обміну речовин призводять до імунодефіциту?
13. Яка роль вітамінів у належному функцірнуванні імунної системи?
14. Поясніть, чому морфо-функціональний стан органів шлунково-кишкового і респіраторного трактів організму тварин впливають на імунну реактивність.
15. Охарактеризуйте фізіологічні імунодефіцити.

РОЗДІЛ 15
ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ТА ІМУНОТЕРАПІЯ

Способи набуття імунітету, 363
Активна імунізація, 363
Вакцини та їх види, 366
Ад'юванти для індукції імунної відповіді на вакцинний антиген, 371
Фактори, які впливають на ефективність вакцинації, 375
Пасивна імунізація, 379
Імунотерапія, 381

Питання для самоконтролю, 383

Способи набуття імунітету. Під імунітетом розуміють здатність організму розпізнавати появу у ньому чужорідних агентів та ефективно їх видаляти з метою збереження власного антигенного гомеостазу, а отже – життєздатності. Найчастіше у ветеринарній медицині які антигени розглядають збудників інфекційних хвороб тварин, поява яких в організмі викликає розвиток інфекційного процесу. Становлення у тварин імунітету залежить від багатьох факторів – як зовнішніх, так і внутрішніх, проте, у першу чергу – від способу життя тварини, її віку, умов утримання, фізіологічного стану, зокрема системи імунітету. Часто за поєднання певних несприятливих умов у тої чи іншої тварини може виникати ризик виникнення інфекційного захворювання.

Існує два основних способи чи механізми, за допомогою яких тварина може набути імунітет відносно патогенних мікроорганізмів. В основі першого з них лежить вироблення факторів специфічного імунного захисту власним організмом після перенесеного інфекційного захворювання (активно набутий імунітет природного походження (післяінфекційний) чи штучно набутий під впливом введеного антигену (поствакцинальний), другого – надходження до організму синтезованих поза цим організмом специфічних антитіл і Т-цитотоксичних лімфоцитів (пасивний природно (колостральний, трансплацентарний) чи штучно набутий (після введення сироватки крові імунізованої тварини чи очищених імуноглобулінів) імунітет).

Активна імунізація. У основі штучно набутої активної імунізації лежить введення в організм тварини вакцини – імунобіологічного препарату, який містить убитий чи ослаблений збудник того чи іншого інфекційного захворювання, продукти його життєдіяльності чи його синтетичні аналоги (наприклад, штучно створені антигенні детермінанти).

На відміну від пасивної імунізації, при якій в організм тварини вводять вже готові специфічні антитіла та/або лімфоцити, при активній імунізації введення антигену у вигляді ослабленого чи убитого збудника інфекційної хвороби або його антигенних детермінант стимулює імунну систему організму на вироблення власних специфічних імунних факторів адаптивного захисту.

Активна імунізація дає можливість значно продовжити період, протягом якого тварина залишається несприйнятливою до певного збудника/збудників. Він може становити рік і більше, що набагато триваліше порівняно з пасивною імунізацією, яка триває від 1 до 6 тижнів.

Механізм розвитку активного штучного імунітету полягає в наступному. При активній імунізації антиген, який міститься у вакцині, захоплюється антигенпрезентуючими клітинами, транспортується у периферійні органи імуногенезу, які розташовані біля місця введення вакцини (переважно регіонарні лімфатичні вузли), де обробляється (процесується) та презентується для Т-лімфоцитів-хелперів. Останні за участі цитокінів, синтезованих антигенпрезентуючими клітинами (IL-1, -6, -7, -8, -10, -12, -15 та ін.), активуються та починають активно проліферувати, утворюючи клони клітин, специфічних по відношенню до презентованого їм антигену, а точніше його епітопів. Одночасно із Т-лімфоцитами-хелперами та за безпосередньої їх участі активуються та проліферують В-лімфоцити, ефекторні клітини яких синтезують специфічні антитіла, та Т-цитотоксичні лімфоцити, які володіють специфічними до даного антигену антигенрозпізнавальними рецепторами, що позначається на збільшенні абсолютної їх кількості. Обов'язковою умовою активації останніх є попередній контакт з антигеном: для В-лімфоцитів – з нативним антигеном; для Т-цитотоксичних лімфоцитів – з антигеном, презентованим у складі молекул ГКГ І класу на АПК.

У процесі розвитку первинної імунної відповіді на антиген, який міститься у вакцині, частина активованих Т-лімфоцитів-хелперів та стимульованих ними В-лімфоцитів і Т-цитотоксичних-лімфоцитів перетворюється на клітини пам'яті, які сприяють розвитку швидшої імунної відповіді при повторному проникненні антигену порівняно з його першим потраплянням.

Клони новоутворених Т-лімфоцитів (хелперів та цитотоксичних) розселяються практично в усіх периферійних органах імуногенезу та тканинах, що збільшує ймовірність прискореної презентації антигену для таких Т-лімфоцитів безпосередньо у місці його проникнення, що призводить до швидкої елімінації антигену.

Отже, вакцинація є ефективним, безпечним та недорогим методом контролю за поширенням інфекційних хвороб серед тварин. Разом з тим, при деяких хворобах тварин, зокрема африканській чумі свиней, не вдається досягнути бажаного рівня захисту з допомогою вакцинації.

Як відомо, інфекційні агенти можуть проникати в макроорганізм кількома способами: через шкіру, слизові оболонки дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, а також через кров (при укусах комах). Імунітет до будь-якого збудника інфекційного захворювання можна отримати при будь-якому способі вакцинації, тому при виборі способу введення вакцини слід враховувати безпеку, простоту маніпуляцій, а також намагатися уникати травмування тварини.

Вакцини у організм тварин можна вводити парентерально (підшкірно чи внутрішньом'язово) та іншими (непарентеральними) методами: перорально, аерозольно, інтраназально, кон'юктивально.

Більшість вакцин вводиться парентерально. Це переважно вакцини, до складу яких після очищення додають сорбенти-ад'юванти, які підвищують їх імуногенні властивості.

При підшкірній вакцинації вакцину вводять під шкіру у міжлопатковій ділянці або в ділянці зовнішньої поверхні плеча на рівні межі верхньої та середньої його третини. Метод підшкірної вакцинації застосовується переважно для несорбованих вакцин (моновалентна вакцина проти сальмонельозу молодняка тварин, полівалентна вакцина проти чуми, інфекційного гепатиту, парвовірусного ентериту і парагрипу собак, моновалентна вакцина проти хвороби Ауєскі свиней, моновалентна вакцина проти бешихи свиней, полівалентна вакцина проти вірусного ринотрахеїту, каліцивірозу і панлейкопенії кішок тощо), які зберігаються упідшкірній клітковині близько 5 діб. Сорбовані препарати зберігаються у місці введення протягом місяця і довше.

Майже всі сорбовані препарати вводяться внутрішньом'язово у верхній зовнішній квадрат сідничної групи м'язів або у передньо-зовнішню ділянку стегна. Об'єм вакцини, яка вводиться підшкірно, зазвичай менший об'єму вакцини, яка вводиться внутрішньом'язово.

Непарентеральні способи вакцинації ґрунтуються на здатності антигенів проникати через слизові оболонки. На введений таким способом антиген і на процес його надходження у внутрішнє середовище організму, що забезпечує контакт антигену з імунокомпетентними клітинами, розвиток як системного, так і місцевого мукозального імунітету, впливають численні фактори, пов'язані з фізіологічними особливостями тої чи іншої слизової оболонки.

Проте навіть найпростіший, адекватний і психологічно привабливий пероральний спосіб вакцинації не є настільки простим. Проникнення антигену через слизові бар'єри можливе міжклітинним, трансцелюлярним шляхами, через мікродефекти у слизовій оболонці, а також шляхом перенесення фагоцитуючими клітинами. Зокрема, в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту присутні М-клітини епітеліального походження, здатні поглинати та презентувати антигени, зокрема бактерії, для Т-лімфоцитів, розташованим в слизовій оболонці.

Пероральний і аерозольний способи вакцинації за ефективністю не поступаються парентеральним методам. Однак у практиці ці способи використовують переважно для профілактики лише окремих інфекційних хвороб та у певних видів тварин (пероральна вакцинація диких тварин проти сказу; пероральна та аерозольна вакцинація птиці, що пов'язано, у першу чергу, з кількістю поголів'я в умовах птахівничих комплексів).

Оральна вакцинація дорожча, ніж інші способи, оскільки для її проведення необхідні дози вакцини, які перевищують дози вакцини з тим самим збудником за, наприклад, внутрішньом'язового введення. Антиген у багатьох випадках має бути захищений від впливу ферментів шлунково-кишкового тракту, що також збільшує вартість оральної вакцини. Багато вакцин, введених перорально, впливають на хімічний склад і властивості травних соків.

Проте безперечною превагою перорального способу введення антигену є слабка алергенність пероральних вакцин, простота введення, відсутність травматизації тварин та висока напруженість імунітету, оскільки контакт збудника зі слизовими оболонками важливий для початкової стадії розвитку як інфекції, так і процесу штучної імунізації. За пероральної вакцинації, як і за інтраназальної та аерозольної, розвивається як загальний, так і місцевий імунітет.

Аерозольна вакцинація (введення вакцин у дихальні шляхи тварини у вигляді аерозолів) дозволяє досягти підвищеної стійкості через короткий проміжок часу, що дуже цінно в умовах екстреної імунізації, оскільки велика кількість альвеолярних макрофагів, активованих вакцинним антигеном, досить швидко ініціює імунну відповідь. Крім того, напруженість імунітету збільшується за рахунок того, що вакцина, введена у вигляді аерозолю, потрапляє не тільки в легені, а й частково в шлунково-кишковий тракт.

До переваг перорального та аерозольного способів вакцинації, як і інтраназального та кон’юктивального, слід віднести і те, що у разі використання таких вакцин не порушується цілісність шкіри, що попереджує можливу появу абсцесів. Проте аерозольний спосіб вакцинації, незважаючи на свою ефективність, має низку недоліків, пов'язаних з підвищеною реактогенністю, високими вимогами до стандартності аерозолів, складністю в здійсненні вакцинації та необхідністю мати необхідне апаратне оснащення.

Інтраназальні вакцини, які застосовують шляхом нанесення на слизові оболонки порожнини носа, також сприяють розвитку ефективної імунної відповіді. За цього способу вакцинації формується як системний, так і місцевий імунітет шляхом утворення великої кількості секреторних антитіл (імуноглобулінів класів А і Е). Ця якість інтраназальних вакцин використовується для профілактики респіраторних інфекцій тварин та птиці, зокрема інфекційного трахеобронхіту (парагрипу) та бордетельозу собак, каліцивірозу і герпесвірусної інфекції кішок, інфекційного ринотрахеїту і парагрипу-3 ВРХ, хвороби Ньюкасла птиці тощо. Проте цей спосіб вакцинації не досить широко застосовують, оскільки він, як і кон’юктивальний спосіб введення вакцин, характеризується незначною площею рецепторного поля для проникнення антигенів у організм.

За кон’юктивального способу вакцинації вакцину вводять у кон'юнктивальний мішок.

Вакцини та їх види. Інфекційні хвороби залишаються однією з найбільш частих причин високої захворюваності та смертності тварин. Наукові досягнення впродовж трьох останніх сторіч дозволили розробити вакцини проти більшості інфекційних хвороб тварин. Розробка вакцин продовжується, отже, за останні роки їх кількість збільшилася у кілька разів.

Вакцинація була започаткована наприкінці XVIII ст. після того, як Едвард Дженнер встановив, що введення людині невеликої кількості ексудату з пустули корови, хворої коров'ячою віспою, – несмертельним для людини захворюванням, – викликає у цієї людини після того, як вона перехворіла, стійкість (імунітет)

проти людської віспи. Пізніше твердження Дженера стосовно профілактичної властивості вакцин були підтверджені експериментами Луї Пастера, який стояв біля витоків створення вакцин проти сибірської виразки тварин і людей, сказу, холери курей. Саме Луї Пастер ввів у медичну науку термін «вакцина» від французького слова «*vacca*» – корова, в честь Дженнера, який застосував вірус коров'ячої віспи для імунізації людей проти натуральної віспи людини.

Таким чином, під вакцинацією розуміють введення в організм тварини вакцини, яка містить у своєму складі антиген, необхідний для отримання антигеніндукованих антитіл. Серед останніх провідну роль відіграють антитіла класів G і A (секреторні).

Антигенами у вакцинах можуть бути цілісні мікроорганізми (живі або інактивовані), окремі антигени мікроорганізмів, токсини мікроорганізмів або штучно створені антигени мікроорганізмів за допомогою генної інженерії. З метою підвищення *імуногенності* антигени можуть бути агреговані, полімеризовані або кон'юговані з носієм, або адсорбовані на останньому. Крім того, вакцини у своєму складі можуть мати допоміжні речовини (ад'юванти, консерванти, стабілізатори тощо), які вносять для забезпечення кращої імунної відповіді на антиген та продовження терміну придатності самої вакцини.

У зв'язку з цим і деякими іншими критеріями існує кілька класифікацій вакцин:

- за способом отримання антигену та його природою;
- залежно від антигенного складу вакцин;
- згідно з фізичним станом вакцин.

Залежно від способу отримання антигену та його природи розрізняють *покоління* і *класи* вакцин.

Покоління вакцин. Вакцини *першого* покоління отримують із тканин або крові перехворілих людей чи тварин. Вакцини *другого* покоління отримують шляхом культивування мікробів на штучних поживних середовищах. Вакцини *третього* покоління створюють методами генної інженерії шляхом клонування гена, що кодує антиген, у безпечному мікроорганізмі і напрацювання його у великих кількостях у клітинах-продуцентах. Вакцини *четвертого* покоління отримують на спеціальних синтезаторах шляхом органічного синтезу білкового антигену із набору амінокислот.

Класи вакцин. *І клас* – живі ослаблені (атенуйовані) нативні вакцини, які являють собою суспензію мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів), що в процесі виробництва вакцини втратили патогенність, але зберегли імуногенність, тобто здатність індукувати в організмі вакцинованої тварини продукцію антитіл.

Традиційно атенуація бактерій досягається культивуванням збудника «дикого» типу (польового штаму) в умовах, які сприяють втраті ним його адаптаційних властивостей, що сприяють виживанню в організмі господаря. Як результат культивування отримують бактерії-мутанти, які не мають патогенності, але зберігають антигенні властивості польового штаму. Для прикладу, вакцинний штам Mycobacterium bovis був отриманий шляхом культивування мікобактерій

протягом багатьох років у середовищі, насиченому жовчю. Вакцинний штам збудника сибірки отримали шляхом культивування збудника «дикого» типу в умовах атмосфери, збагаченої вуглекислим газом, внаслідок чого останній втрачав здатність формувати капсулу.

Методи атенуації вірусів передбачають їх культивування *in vitro* у клітинах тварин, сприйнятливих до хвороби, проте з тих органів, в яких вірус зазвичай не паразитує, або до яких у нього немає тропізму, або ж *in vivo* у тваринах того виду, які не хворіють на це вірусне захворювання. Наприклад, атенуації вірусу чуми собак, який розмножується переважно у лімфоїдних клітинах, домоглися шляхом його тривалого культивування у культурі клітин нирок собак. Вірус чуми великої рогатої худоби атенуювали шляхом його культивування у організмі кроликів, вірус чуми собак – у організмі тхорів. Також віруси ссавців можливо атенуювати шляхом їх культивування у яйцях птахів, як це було зроблено у разі отримання одного з вакцинних штамів сказу тварин.

За вакцинації живими вакцинами імунна система тварини контактує з усіма антигенами мікроорганізму, оскільки в період росту в організмі господаря живі мікроорганізми синтезують усі свої білки, які служать антигенними детермінантами і викликають імунну відповідь. Разом з цим, після введення живої вакцини організм господаря зустрічається не лише з поверхневими структурними білками збудника, але також з внутрішніми і неструктурними білками. Всі або деякі з цих компонентів також здатні індукувати імунітет.

Для живих вакцин не потрібно таких великих концентрацій збудника, як для інактивованих (табл. 15.1). Завдяки здатності мікроорганізмів живої вакцини розмножуватися в організмі вакцинованої тварини, живі вакцини порівняно з інактивованими вакцинами сприяють формуванню сильного і тривалого імунітету.

До недоліків живих вакцин слід віднести можливість неповної атенуації збудника і, як наслідок, відновлення його вірулентності і небезпеку появи у тварини хвороби, проти якої її вакцинували. Крім того, живі вакцини містять корпускулярні антигени, які містять значну кількість баластних білків, і тому є досить реактогенними.

II клас – інактивовані вакцини. Це імунобіологічні препарати, які містять антигени у вигляді мікроорганізмів, але оброблених таким чином, що вони втрачають здатність до розмноження *in vivo* після введення їх в організм тварини. В процесі інактивації імуногенні властивості збудника зберігаються, хоча більша чи менша частина його імуногенної активності втрачається, що зумовлено денатурацією білка, а отже, пошкодженням антигенних структур. Інактивовані вакцини забезпечують достатньо напружений імунітет зазвичай, як мінімум, після однієї ревакцинації з інтервалом близько 3 тижнів.

В якості інактивуючого агенту найчастіше використовують високу температуру або хімічні речовини, зокрема формалін. Формалін особливо придатний для виробництва вакцин з цілісних культур бактерій, оскільки він одночасно інактивує бактерії і перетворює токсичні продукти їх обміну в анатоксини. У культурі збудника, обробленій формаліном, відносно добре і тривало зберігається його антигенна структура.

Інактивацію вакцин проводять також за допомогою тепла (прогрів), ультразвуку, ультрафіолетового світла та іонізуючого випромінювання, хімічних речовин, зокрема ацетону та спирту, бета-пропіолактону, оксиду етилену тощо.

Таблиця 15.1. Переваги та недоліки живих та інактивованих вакцин

Живі ослаблені (атенуйовані) нативні вакцини		Інактивовані вакцини	
+	–	+	–
висока імуногенність	можливість неповної атенуації збудника і відновлення його вірулентності	виключається ймовірність «прориву вакцини»	слабка імуногенність через денатурацію білка
не потрібно великих концентрацій збудника	містять значну кількість баластних білків	у процесі інактивації знешкоджуються збудники-контамінанти	містять значну кількість баластних білків
формують напружений і тривалий імунітет	не можна застосовувати вагітним тваринам	можна застосовувати вагітним тваринам	для формування напруженого імунітету потрібна ревакцинація

Інактивовані вакцини є більш безпечними порівняно з живими вакцинами, оскільки виключається ймовірність «прориву вакцини», тобто можливість захворіти на фоні зниженої резистентності організму тварини. Крім того, у процесі інактивації знешкоджуються також і можливі збудники-контамінанти. Інактивовані вакцини можливо використовувати для вакцинації вагітних тварин, яким заборонено використання живих вакцин.

До недоліків інактивованих вакцин можна віднести відносно слабку імуногенність. Через це прищеплювальна доза інактивованих вакцин набагато вища, ніж живих. Інактивовані вакцини значно меншою мірою індукують клітинний імунітет. Вони індукують імунітет меншої тривалості і напруженості порівняно з живими, навіть незважаючи на багаторазове введення.

У інактивованих вакцинах, особливо в тканинних, міститься велика кількість баластних білків та інших компонентів, здатних викликати побічні реакції у окремих тварин.

III клас – пептидні і векторні (рекомбінантні) вакцини. Пептидні вакцини містять найбільш імуногенний фрагмент білкового антигену – його епітоп. Для отримання належної імунної відповіді необхідно, щоб синтетичний антиген містив не менш як 8 амінокислотних залишків, хоча в структуру антигенної детермінанти можуть входити і 3–4 амінокислоти. У синтетичних пептидів немає недоліків, характерних для живих вакцин (реверсія патогенних властивостей, залишкова вірулентність, неповна інактивація тощо). Синтетичні вакцини відрізняються високим ступенем стандартності, мають слабку реактогенність, вони безпечні. Завдяки використанню пептидних вакцин можна уникнути розвитку аутоімунних процесів у процесі імунізації, а у разі використання домінантних пептидів можна отримати вакцини проти збудників з високим ступенем мінливості.

Векторні вакцини містять рекомбінантний антиген, отриманий за допомогою генної інженерії. Під час виготовлення таких вакцин ген вірулентного мікроорганізму, відповідальний за синтез протективних антигенів, вбудовують у геном будь-якого нешкідливого мікроорганізму (кишкова паличка, сальмонела, дріжджі, непатогенний вірус – герпесвірус, аденовірус, який за культивування продукує і накопичує відповідний антиген. Наприклад, рекомбінантна вакцина, яка містить ген глікопротеїну G вірусу сказу, який служить первинним антигеном, індукує захисний імунітет проти зараження вірусом сказу. За розмноження живого рекомбінантного вірусу в організмі вакцинованої тварини розпочинається синтез білків, які кодуються генами вектора і чужорідним геном, тим самим імунізуючи тварину проти сказу. Стадія перехворювання повністю виключається.

Залежно від *антигенного складу вакцин*, останні можуть бути *моновалентними* (моноштамними), *полівалентними* (поліштамними) і *асоційованими* (комплексними, комбінованими).

Якщо у вакцині представлені антигени тільки одного збудника (одного штаму, серотипу, біотипу), її називають *моновалентною*: вакцина проти лептоспірозу тварин моновалентна, вакцина проти міксоматозу кролів, проти бешихи свиней тощо.

Полівалентними називають вакцини, в яких містяться антигени кількох серотипів одного збудника: вакцина проти лептоспірозу тварин полівалентна, тривалентна протиящурна формолвакцина тощо.

Асоційованими вакцинами називають вакцини, до складу яких входять антигени збудників різних хвороб: вакцина проти міксоматозу і вірусної геморагічної хвороби кролів; вакцина проти парагрипу-3 та інфекційного ринотрахеїту ВРХ; вакцина проти чуми, інфекційного гепатиту, парвовірозу, парагрипу, лептоспірозу собак; вакцина проти вірусного ринотрахеїту, каліцивірусної інфекції та панлейкопенії кішок тощо.

Найкращим варіантом для вакцинації тварин є використання моновалентних вакцин, оскільки борючись тільки з одним видом збудника, організм тварини набуває більш сильного і стійкого імунітету до відповідної інфекції. З іншого боку, на відміну від застосування полівалентної або

асоційованої вакцини, за вакцинації моновалентними вакцинами тварина частіше піддається стресу. В силу деяких причин іноді буває важко дотриматися необхідних термінів між вакцинаціями проти різних хвороб.

Згідно з фізичним станом вакцини можуть бути рідкими або ліофілізованими. Останні перед використанням необхідно розбавити у доданому розчиннику, що постачається виробником вакцини.

Усі вакцини, незалежно від їх виду, перед введенням тварині необхідно підігріти до кімнатної температури.

Ад'юванти для індукції імунної відповіді на вакцинний антиген. Використання живих атенуйованих вакцин зумовлюється високою ефективністю вакцинації та відносною простотою їх застосування. Втрати антигенного матеріалу, супутні будь-якому способу введення його в організм, швидко компенсуються репродукцією вакцинного штаму в організмі вакцинованої тварини. Здатність живих вакцин ініціювати інфекційний процес в «ослабленому варіанті» забезпечує тривалий і надійний захист цього організму. Разом з тим, розширення торгівельних зв'язків між країнами супроводжується не лише ввезенням нових порід тварин і птиці, різних біопрепаратів і сировини, а й занесенням нових збудників інфекційних хвороб тварин у ту чи іншу країну. Всі ці причини змушують застосовувати більш широкий спектр вакцинних препаратів.

У разі застосування інактивованих вакцин не відбувається компенсації втрати антигену, як це спостерігається у разі застосування вакцин на основі ослаблених штамів. З огляду на це, застосування інактивованих вакцин вимагає одночасного або сумісного введення препаратів, які б стимулювали неспецифічну, а одночасно і специфічну ланки імунної системи організму на введення вакцинного антигену, підсилюючи тим самим імунну відповідь. Такі препарати мають назву «ад'ювантів».

Слово «ад'ювант» походить від латинського дієслова «adjuvare», яке означає «допомагати» або «підсилювати». Механізм стимулюючої дії ад'ювантів на організм остаточно не з'ясований.

Встановлено, що посилення антигенного впливу залежить насамперед від розвитку в організмі запального процесу і стимуляції проліферативної та фагоцитарної активності клітин ретикулоендотеліальної системи. За цих умов відбувається посилення плазмоклітинної реакції, генералізації імунологічного процесу в лімфоїдних органах та загального синтезу білків, наділених імунними функціями (білків системи комплементу, С-реактивного білка, імуноглобулінів тощо).

Підсилення імунної відповіді на антиген за допомогою ад'ювантів зумовлене уповільненням швидкості резорбції антигену з місця його введення та сповільнення інтенсивності процесів його руйнування. Крім того, проявляється імуностимулююча дія ад'ювантів на лімфоїдну тканину, що призводить до підвищення неспецифічної та специфічної реактивності організму.

Думка про можливість посилення специфічних властивостей вакцин шляхом підвищення реактивності організму з'явилася давно. Ще у 1889 році Є.

Роукс і А. Ерсен застосували хлористий кальцій як неспецифічний подразник під час імунізації тварин дифтерійним антигеном і відзначили при цьому помітне стимулювання антитілоутворення порівняно з тваринами, імунізованими без застосування зазначеної речовини. Також Г. Рамон у 1925 році звернув увагу на те, що тварини, які мають абсцеси на місці введення антигену, більш інтенсивно виробляють антитоксин. Ці спостереження навели на думку, що головною причиною посилення антитілоутворення є запальний процес, який виникає у місці ін'єкції антигену. Додавання гною і різних мікроорганізмів, здатних викликати запалення, до анатоксину і введення цієї суміші коням підтвердили це припущення.

Розширюючи свої спостереження, Г. Рамон і його учні дійшли твердого переконання, що до стимуляторів імуногенезу може бути віднесена велика кількість різних за хімічним складом речовин: хлористий кальцій, хлористий магній, тапіока, крохмаль, ланолін, олія тощо. На думку Г. Рамона, антиген, до якого додана якась ад'ювантна речовина, після введення в організм контактує в місці ін'єкції з різними клітинними елементами імунної системи, які під впливом штучно викликаного запалення зосереджуються тут у більшій кількості. При цьому антиген перебуває ніби в «мішку» і його всмоктування різко сповільнюється. Разом з цим, збільшення часу перебування антигену в організмі призводить до подовження періоду інтенсивної продукції антитіл.

З моменту виявлення імуностимулюючого впливу деяких речовин після сумісного їх застосування з антигенами більшість ад'ювантів виявилася переважно депонуючими ад'ювантами (сполуки алюмінію і кальцію, емульговані водно-масляні ад'юванти). Їх дія ґрунтується на ефекті посилення імуногенного стимулу за рахунок уповільнення надходження антигену з місця введення в кров і збільшення періоду контакту антигену з антигенпрезентуючими та іншими чутливими до антигену клітинами (рис. 15.1).

У разі застосування депонуючих ад'ювантів введений антиген тривалий час зберігається у високій концентрації у місці введення, стимулюючи активність антитілоутворюючих клітин (плазмоцитів), що виробляються в дренуючих лімфатичних вузлах у великих кількостях і протягом більш тривалого часу, ніж після введення тієї самої дози антигену без ад'ювантів.

Разом з тим, утворення антитіл проти антигенів, адсорбованих на деяких депонуючих ад'ювантах, є відносно короткочасним. Так, за використання в якості ад'юванту солей алюмінію титри антитіл знижуються вже через 3–4 тижні після введення антигену. Незважаючи на тривале знаходження антигену в місці введення, він швидко перестає діяти як стимулятор механізму утворення антитіл; цим алюмінієві ад'юванти відрізняються від водно-масляних ад'ювантних сумішей, які мають набагато більш тривалу дію. Цей недолік можна подолати частково шляхом повторного вакцинування (ревакцинації) тварин.

Найбільш часто вживаними представниками водно-масляних ад'ювантів, які більшою мірою володіють імуностимулюючою дією, є суміші води з

мінеральним маслом (неповний ад'ювант Фрейнда, який складається з вазелінового масла, ланоліну і емульгатора).

На тлі багатьох позитивних якостей цих ад'ювантів (відносна дешевизна і простота виготовлення, ефективне посилення імуногенного стимулу) відзначаються й їхні негативні, побічні ефекти. Неодноразово була відмічена їх здатність викликати ускладнення аутоімунного характеру, утворення кіст, свищів і абсцесів. Крім того, високомолекулярні і щільні емульсії, обмежуючи вивільнення антигену з місця введення, призводять до переподразнення імунної системи, а надто рідкі – проявляють надто слабку ад'ювантну дію.

Для посилення імуностимулюючого ефекту поширення набуло додавання до мінеральних депонуючих ад'ювантів різних бактерій або їх складових компонентів, токсинів. Наприклад, повний ад'ювант Фрейнда складається з вазелінового масла, ланоліну, емульгатора і бацил Кальметта–Герена (БЦЖ).

Варто зазначити, що іноді імуностимуляція, викликана подібними ад'ювантами, може бути неприпустимо високою і викликати реакції гіперчутливості, спрямовані проти тканин власного організму, з розвитком амілоїдозу, гломерулонефриту та алергічного енцефаломієліту. Подібні ад'юванти, крім усього іншого, викликають активний синтез специфічних до них антитіл.



Рис. 15.1. Вплив ад’ювантів на імунну відповідь організму тварини за їх сумісного застосування у вакцинах

Разом з тим, застосовувані методи парентерального введення вакцин в окремих випадках не задовольняють вимог практичної ветеринарної медицини, особливо на птахівничих підприємствах, що зумовлено низкою недоліків, зокрема високим рівнем травматизму, великою трудомісткістю, а також зниженням продуктивності тварин та птиці, викликане наслідками стресової реакції. У разі застосування парентеральних вакцин існує небезпека поширення різноманітних інфекцій, утворення «холодних» абсцесів і некрозів у місцях введення вакцин, ініціювання аутоімунних процесів тощо.

Зважаючи на високу скупченість у тканинах травного та респіраторного апаратів птиці лімфоїдних утворень, є очевидним привабливість ентеральних та аерозольних методів вакцинації.

Хоча введення вакцин аерозольним методом виявилося високоефективним насамперед через підвищену тропність багатьох інфекційних агентів до респіраторного апарату птиці, проте цей метод введення потребує спеціальних пристроїв: аерозольних генераторів, компресорів тощо та засобів індивідуального захисту робітників, що створює певні труднощі для практики, зокрема у дозуванні вакцинного матеріалу.

З огляду на це, як субстрат, що містить антигенний матеріал, у птахівництві використовують корм та воду. Перші спроби застосування оральних вакцинних препаратів виявилися не досить ефективними. Насамперед, це було зумовлено деструкцією антигенів, викликаною агресивними факторами шлунково-кишкового тракту птиці. Ця обставина змусила дослідників зайнятися пошуком способів захисту антигенного матеріалу, залучаючи накопичений матеріал найрізноманітніших наук.

В результаті цих пошуків дослідники встановили, що в якості носіїв вакцинного антигену та імуномодуляторів здатні виступати ліпосоми. Ліпосоми являють собою синтетичні сферичні утворення, які складаються з бімолекулярного шару ліпідів і утримують антиген як в капсулі, виконуючи подвійну дію.

У випадку, якщо до ліпосоми включають крім антигену, наприклад, вірусного капсиду, ще білки, які сприяють злиттю мембран ліпосом і клітин, то для такого утворення використовують термін «віросоми». Віросома повторює природний шлях вірусної частки, після проникнення якої в клітину на поверхні антигенпрезентуючих клітин презентується фрагмент її антигену в складі молекул головного комплексу гістосумісності II класу, тобто у вигляді, який зазвичай розпізнається Т-лімфоцитами-хелперами.

Оскільки ліпосоми за своєю будовою близькі до цитоплазматичної мембрани клітин, вони здатні захищати антиген не тільки від руйнування в активних середовищах організму, але і від взаємодії з компонентами крові, а також здійснювати спрямований транспорт антигену до клітин ретикулоендотеліальної системи. Відчутний недолік ліпосомних носіїв пов'язаний з обмеженим переліком тих речовин, які можуть бути включені у ліпосоми, лімітований розчинністю цих речовин. Крім того, маючи в основі своєї

структури фосфоліпіди, ліпосоми потребують ефективного захисту від перекисного окислення, без чого неможливе їх тривале зберігання.

Фактори, які впливають на ефективність вакцинації. Активна імунізація тварин вакцинами, в яких в непатогенній формі містяться антигени збудників небезпечних інфекційних захворювань, покликана попередити виникнення в імунізованих тварин цих хвороб та їх поширення. Проте у деяких випадках цього зробити не вдається, оскільки ефективність вакцинації залежить не лише від самої вакцини, а й від організму вакцинованої тварини, стану тварини на момент вакцинації, способу вакцинації, антропогенного чинника та факторів навколишнього середовища. Кожна із наведених причин самостійно або в комплексі може перешкодити виникненню імунітету. При цьому говорять про «прорив» поствакцинального імунітету.

Фактори, зумовлені вакциною. Зазвичай під час створення вакцин перед практичним їх застосуванням проводять всебічне дослідження, щоб гарантувати за правильного їх застосування захист високого відсотка тварин від зараження збудниками тих чи інших захворювань. Однак у разі застосування живих атенуйованих вакцин мікроорганізми «дикого» типу (польові штами), які використовуються для створення вакцин, з часом можуть змінюватися та набувати вірулентності, здатної викликати у тварин відповідне захворювання. Крім того, властивості мікроорганізмів, зокрема склад їх протективних антигенів, що являють собою високоімуногенні термолабільні білки, які у разі проникнення в організм викликають формування імунної відповіді, в різних регіонах навіть у межах однієї країни можуть відрізнятися. Також вакцини можуть втратити свою колишню ефективність як результат антигенного дрейфу – часткової зміни антигенної специфічності вірусних чи бактеріальних білків, спричиненої мутаціями.

Значну роль у ефективності вакцинації також відіграє «чистота» самої вакцини (можлива присутність інших мікроорганізмів), її склад (ад'юванти, консерванти тощо) та доза введеного вакцинного антигену.

Вплив факторів навколишнього середовища і організму. Імунна реактивність організму тварини певною мірою забезпечується взаємовідносинами з факторами навколишнього середовища. Дискомфортне кліматичне середовище формує функціональну напруженість імунної системи тварини, що призводить до зниження її імунологічної реактивності. Практично будь-який, навіть найнезначніший, зовнішній вплив на організм тварини призводить до зміни стану її імунної системи. Різкі перепади температури і тиску, вологості і освітленості, зміна режиму утримання, годівлі і напування, раціону, перегрупування тварин тощо – це стрес-фактори, які негативно впливають на їхній імунний статус.

З огляду на це, у період вакцинації (за 10–14 днів до введення вакцини перший раз і 10–14 днів після проведення останньої ревакцинації) необхідно уникати будь-яких стресових впливів на організм тварин, зокрема проведення оперативних втручань, переїздів, зміни власників і місця проживання, раціону тощо.

За високої концентрації збудника у навколишньому середовищі, що буває у разі утримання вакцинованих тварин з хворими тваринами чи тваринами-носіями збудника того чи іншого інфекційного захворювання, які виділяють його у навколишнє середовище, післявакцинальний захист може виявитися неефективним.

Не у всіх тварини формується відповідь однакової сили на вакцинацію. Деякі з тварин не здатні до адекватної імунної відповіді на введення антигену з різних причин.

По-перше, ефективність вакцинації залежить від віку вакцинованої тварини. У ранньому постнатальному періоді (12–48 годин) новонароджені тварини пасивно отримують від матері антитіла через молозиво (колостральний імунітет). Крім того, у цуценят, кошенят та кроленят існує і трансплацентарний шлях передачі антитіл (трансплацентарний імунітет). Пасивна передача від матері до новонародженої тварини антитіл є досить ефективним способом набуття останніми імунітету до хвороб, проти яких стійка їх матір. У віці декількох днів від народження багато новонароджених мають такий рівень (титр) антитіл у крові, який відповідає материнському. У випадку численного посліду та у разі хвороби породіллі, яка супроводжується зниженням молокоутворення, молоковіддачі чи якості молозива, титри антитіл у новонароджених тварин можуть бути дещо нижчими від матері. Початкові титри антитіл дуже важливі, оскільки ними визначається період, протягом якого новонароджена тварина буде захищена.

Материнські антитіла шляхом нейтралізації вакцинного антигену перешкоджають розвитку активної імунної відповіді організму новонародженої тварини на цей антиген. При цьому, імунна система новонародженої тварини не буде «знайома» з антигеном та не буде здатна адекватно відреагувати на його повторне потрапляння після зникнення материнських антитіл. Особливо це стосується живих вірусних вакцин, які містять відносно невелику кількість інфекційного вірусу і можуть легко нейтралізуватися материнськими антитілами. Наприклад, за традиційного введення вакцини проти парвовірусного ентериту у 9 і 12-тижневому віці багато цуценят залишаються незахищеними, оскільки титр їхніх материнських антитіл такий, що вони нейтралізують введений вакцинний вірус. З огляду на такий стан речей, вакцинацію цуценят проводять переважно у віці старше 12 тижнів, тобто коли у більшості тварин вже не залишається материнських антитіл та зникає вірогідність нейтралізації введеного вакцинного антигену (табл. 15.2).

У деяких випадках, коли існує високий ризик захворювання, вакцинацію цуценят і кошенят проводять, починаючи з 4–6-тижневого віку, з обов’язковим проведенням повторних вакцинацій через кожні 3–4 тижні до досягнення тваринами 12-тижневого віку. Такий підхід аналогічний і для інших видів тварин. Тварин, які не отримували материнського молозива, необхідно вакцинувати раніше.

Таблиця 15.2. Графік вакцинацій цуценят проти основних інфекційних хвороб

Вік цуценяти				
4 тижні	**6 – 8 тижнів**	**10 – 12 тижнів**	**14 – 16 тижнів**	**Щорічно**
Основні вакцини (необхідні для всіх цуценят)				
проти чуми/ парво-вірусу	проти чуми/аденовірусу -2 (гепатиту)/ парвовірусу/ парагрипу	проти чуми/аденовірусу-2 (гепатиту)/ парвовірусу/ парагрипу	проти чуми/аденовірусу-2 (гепатиту)/ парвовірусу/ парагрипу	проти сказу, чуми/аденовірусу-2 (гепатиту)/ парвовірусу/ парагрипу
Додаткові вакцини (використовуються залежно від способу утримання тварини та місця проживання її власника)				
	проти бордетельозу	проти лептоспірозу, хворби Лайма (бореліозу), грипу	проти лептоспірозу, хворби Лайма (бореліозу), грипу	проти бордетельозу, лептоспірозу, хворби Лайма (бореліозу), грипу

По-друге, тварини, що мали до початку вакцинації множинні контакти з зовнішнім середовищем та іншими тваринами, на момент першої або другої вакцинації можуть перебувати в інкубаційному (прихованому) періоді того чи іншого інфекційного захворювання. Вакцинація таких тварин недопустима, оскільки через короткий час після введення вакцини у них можуть проявитися клінічні ознаки відповідного захворювання. Тому таких тварин необхідно вакцинувати після 10–14 днів своєрідного карантину. Це правило стосується і щойно придбаних тварин.

За високої ймовірності інфікування тварин, наприклад, куплених на ринку або під час ензоотії, їм доцільно попередньо ввести специфічну імунну сироватку і лише через 2–3 тижні починати вакцинацію. На період до і протягом усього періоду вакцинації тварина має перебувати в найсуворішому карантині і в максимальній ізоляції від особин свого виду, оскільки імунна система в цей період дуже вразлива для будь-якого інфекційного агента.

По-третє, на формування ефективної імунної відповіді також впливають вік та фізіологічний стан тварин. Старі, молоді, вагітні, хворі тварини та тварини, які проходять терапію, особливо глюкокортикоїдами і цитотоксичними препаратами, які проявляють імуносупресуючу дію, можуть виявитися нездатними належним чином відповісти на вакцинацію. Характер імунної відповіді, сила і тривалість імунітету також значно залежать від типу вищої нервової діяльності тварин. Доведено, що у тварин-сангвініків імунітет виробляється значно ефективніше, ніж у тварин-меланхоліків.

Вплив способів вакцинації. Переважну більшість вакцин вводять у організм тварин шляхом підшкірної чи внутрішньомязової ін’єкції, що дозволяє дозовано їх застосовувати. За використання аерозольного способу вакцинації та у випадках, коли вакцину застосовують разом з кормом чи питною водою,

дозувати вакцину стає набагато складніше. Особливо це стосується вакцинації у птахівництві, де метод введення вакцини з питною водою є загальноприйнятим. У цьому випадку доза вакцинного антигену, який отримує птиця, часто, якщо не завжди, залежить від рівня споживання води кожним окремим взятим птахом. Крім того, існує потенційна вірогідність того, що деякі птахи взагалі не отримають вакцину. При цьому, неповне покриття стада може призвести до розвитку поствакцинальної реакції, яка розвивається внаслідок повторної передачі вакцинного вірусу від вакцинованої птиці до тієї птиці, яка не отримала вакцину, а отже є неімунізованою.

Жива вакцина залишається стабільною, доки знаходиться в ліофілізованій формі і зберігається за температури 4–6 ^{0}C. Після розчинення вакцини у питній воді, віруси чи бактерії можуть інактивуватися різними факторами навколишнього середовища.

Навіть незважаючи на правильне зберігання та приготування розчину вакцини, за наявності несправної чи погано працюючої системи водопостачання ефективність вакцинації може різко знижуватися чи дорівнювати нулю. Наявні у питній воді, лініях напування або фільтрах засоби санітарної обробки (хлор, сполуки аміаку тощо), підкислювачі (лимонна кислота), а також продукти залишкового забруднення (біологічна плівка), здатні інактивувати живі вакцини.

Порушення правил зберігання вакцин також призводить до часткової або повної втрати їх активності та, відповідно, до зниження чи повної відсутності імунітету у поголів'я, вакцинованого такими вакцинами.

Антропогенний чинник. На ефективність вакцинації суттєво впливає і людський фактор, оскільки вакцинація відбувається саме під контролем власника тварини або ветеринарного лікаря. По-перше, вакцини слід зберігати за відповідної температури, зазвичай 4 ^{0}C. Це особливо стосується зберігання живих вакцин, які за більш високих температур можуть інактивуватися. Крім того, для кожної вакцини є термін придатності, протягом якого вакцинація цією вакциною буде ефективною. Вакцини слід розбавляти лише розчинником, з яким їх поставляють, або який рекомендований з цією метою. Вакцини слід використовувати негайно після розчинення або максимум протягом двох годин за умови зберігання їх за температури 4 ^{o}C.

На ефективність вакцинації впливає також дотримання *термінів вакцинації*, рекомендованих виробником вакцини. Занадто тривала або, навпаки, коротка перерва між першою та наступною вакцинаціями зменшує імунну відповідь, а отже, знижує тривалість і напруженість імунітету.

Побічні реакції під час вакцинації. Побічні реакції під час вакцинації у тварин виникають рідко. Разом з тим, можуть спостерігатися поодинокі випадки ускладнень аутоімунного характеру, поява алергічних реакцій, розвиток абсцесів, фібросарком тощо, що може бути пов’язано з порушенням технології виготовлення тої чи іншої вакцини, наявністю у вакцині ад'ювантів, багаторазовими ін'єкціями вакцини у одне і те саме місце, неадекватною реакцією тварини на вакцину (рис. 15.2).

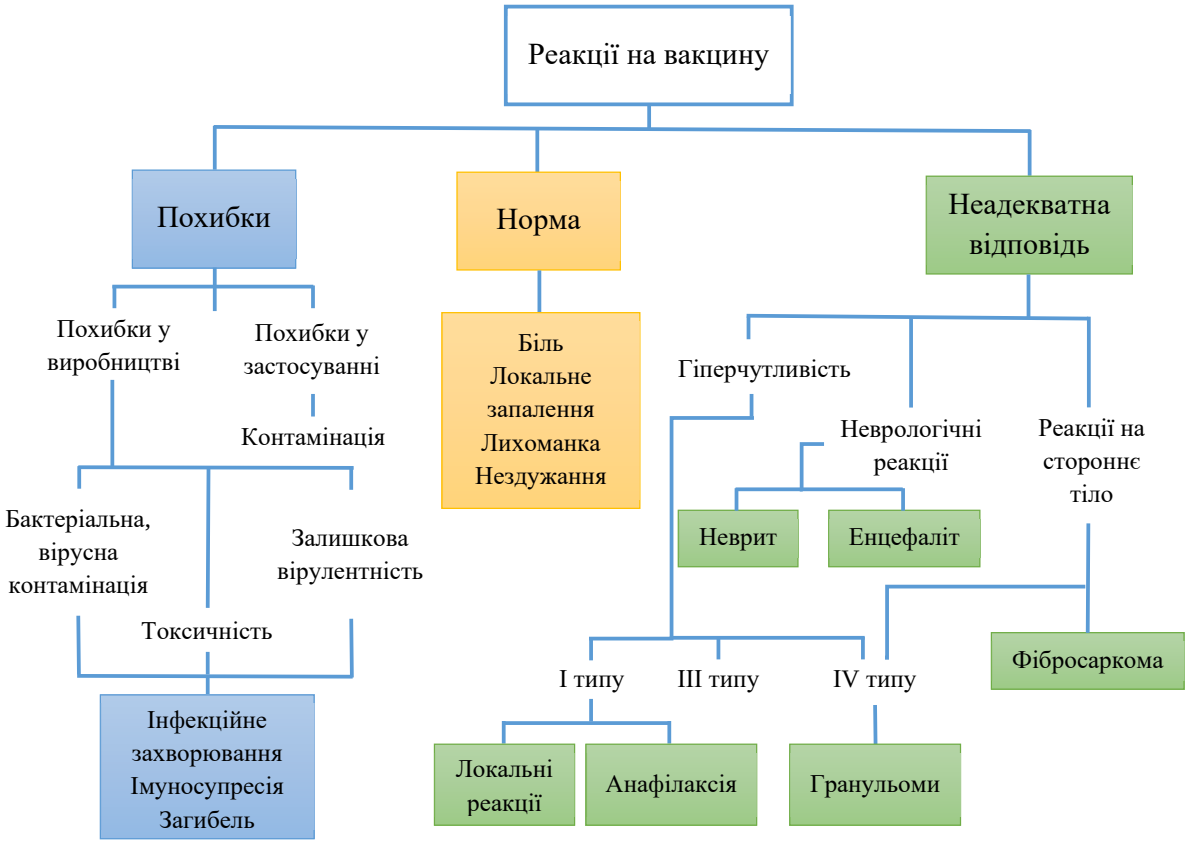


Рис. 15.2. Основні побічні реакції, які виникають під час вакцинації, та їх причини

Пасивна імунізація. В основі штучно набутої пасивної імунізації лежить введення тварині готових специфічних антитіл, отриманих від активно імунізованої (вакцинованої) тварини-донора або тварини, що перенесла інфекційне захворювання, проти якого належить пасивно імунізувати тварину. Отримані специфічні антитіла у складі сироватки імунізованої (чи перехворілої) тварини (імунна сироватка, антисироватка) можна тривалий час зберігати, дотримуючись відповідних вимог, і згодом використати для введення іншій тварині, яка потребує відповідного імунного захисту.

Імунні сироватки проти багатьох патогенів, наприклад, проти сибірки тварин, бешихи свиней, чуми, парвовірусного та коронавірусного ентеритів, аденовірусних інфекцій собак, панлейкопенії, інфекційного ринотрахеїту, каліцивірозу та хламідіозу котів тощо отримують у промислових умовах у вигляді імунобіологічних препаратів. Ефективність імунних сироваток для створення у тварин штучного пасивного імунітету у всіх випадках неоднакова. Найбільш ефективні імунні сироватки за токсикогенних інфекцій тварин, наприклад, викликаних Clostridium tetani (правець), Clostridium botulinum (ботулізм) та Clostridium perfringens (інфекційна ентеротоксемія, анаеробна дизентерія).

Технологія отримання імунних сироваток нескладна, але вимагає від фахівців необхідних знань та компетенції. Частіше за все для отримання імунних сироваток використовують коней. Це дає можливість отримати від однієї тварини достатньо великий об'єм крові і, відповідно, сироватки. Схема отримання полягає в тому, що коней, відібраних як донорів гіперімунної сироватки, імунізують спочатку одноразово токсином відповідного збудника, попередньо денатурованим за допомогою формальдегіду. При цьому він втрачає свою токсичність, але залишається імуногенним. Наступну багаторазову імунізацію проводять вже очищеним токсином.

Через певний період, визначений нормативними документами, у гіперімунізованих коней відбирають кров, з якої отримують сироватку, яку піддають відповідній обробці, розливають у флакони з дотриманням правил асептики та антисептики, герметизують і після перевірки активності (за титром антитіл) та визначення інших показників передають на зберігання та реалізацію з відповідними етикетками та доданою до кожної партії інструкцією щодо подальшого її зберігання та застосування.

Пасивна імунізація надає тимчасовий імунний захист сприйнятливому організму, оскільки антитіла, як і інші білки, піддаються катаболічному розпаду, що згодом призводить до їх повного зникнення. До того ж, оскільки введені антитіла є чужорідними для імунної системи організму тварини-реципієнта, вони метоболізуються з більшою швидкістю.

Швидкість катаболізму антитіл залежить від хімічної будови імуноглобуліну, зокрема – приналежності до певного класу і підкласу. У різних видів тварин швидкість катаболізму неоднакова і знаходиться у зворотній залежності від власної маси особини, а отже, і швидкості обмінних процесів. Так, у мишей період напіврозпаду IgG становить близько 3 діб, у кролика – 7, собак і котів – 9–10 діб, у ВРХ та коней – кілька місяців. На швидкість катаболізму імуноглобулінів впливає також їх концентрація у біологічних рідинах організму.

Характерно, що імунна сироватка, отримана від коней, після введення тваринам цього самого виду створює більш тривалий імунний захист порівняно з введенням тваринам іншого виду. Так, наприклад, у разі введення коням імуноглобуліну проти токсину правця, отриманого з крові коня, він буде персистувати в їх організмі протягом тривалого часу. Проте такий самий імуноглобулін, уведений собаці чи корові, розпізнаватиметься в організмі цих тварин як більш чужорідний і внаслідок розвитку реакції на чужорідний білок набагато швидше піддаватиметься нейтралізації та елімінації. З метою зниження рівня елімінації імуноглобуліни піддають обробці трипсином, під впливом якого на поверхні молекул імуноглобуліну руйнуються Fc-фраґменти, завдяки яким імуноглобуліни захоплюються макрофагами та іншими фагоцитами. Але Fab-фраґменти, які необхідні для нейтралізації токсину, залишаються неушкодженими.

Основну роль в катаболізмі імуноглобулінів, як і інших сироваткових білків, відіграє печінка, зокрема клітини Купфера. У захопленні і нейтралізації введених імуноглобулінів беруть участь макрофаги й іншої органної локалізації.

За рахунок дії тканинних протеїназ розщеплення імуноглобулінів відбувається також у тканинах та особливо – у вогнищі запалення.

Після катаболізму значної кількості введених антитіл тварина знову стає сприйнятливою до патогенного мікроорганізму і, як наслідок, може захворіти. Незважаючи на цей недолік, пасивна імунізація викликає розвиток миттєвого імунітету, що є особливо необхідним у тому випадку, якщо у організмі тварини уже присутній збудник.

Важливо зазначити, що введення великої кількості імунної сироватки призводить до тривалої персистенції імуноглобулінів в організмі тварини-реципієнта, що згодом може викликати розвиток проти них імунної відповіді у вигляді алергічної реакції III типу (сироваткової хвороби), яка супроводжується утворенням імунних комплексів (антиген-антитіло) та відкладанням їх у стінці судин.

Крім того, високий рівень у організмі тварини імуноглобулінів, введених проти певного збудника, перешкоджає активній імунізації цієї тварини відповідним антигеном. Такий феномен можна спостерігати у природних умовах, коли материнські антитіла, отримані новонародженими тваринами трансплацентарно та/чи з молозивом, заважають взаємодії імунної системи з введеними антигенами, що зазвичай враховують під час планування термінів профілактичних щеплень. Важливо також враховувати, що кількаразове введення тварині тієї чи іншої імунної сироватки може індукувати в їх організмі синтез IgE та розвиток анафілаксії.

Імунотерапія. Імунотерапія – розділ практичної імунології, завдання якого полягає у лікуванні людини і тварин імунологічними препаратами, які прицільно впливають на клітини імунної системи або інші клітини-мішені. У якості імунологічних препаратів можуть бути імунні сироватки, препарати імунокомпетентних клітин, моноклональних антитіл, цитокінів тощо. Імунотерапію в якості допоміжного або основного методу лікування застосовують при інфекційних, аутоімунних, імунодефіцитних та, насамперед, онкологічних захворюваннях тварин.

Так, класичними методами лікування при пухлинних захворюваннях вважаються хірургічні втручання, хіміотерапія і променева терапія. Однак протягом останніх десятиліть віддалені результати застосування цих методів в цілому залишаються без значних змін. Сьогодні прогрес в лікуванні людини і тварин з онкологічними захворюваннями пов'язаний з істотним проривом в молекулярній біології, імунології, біотехнології, розумінні причин виникнення пухлинного переродження і закономірностей патогенетичних механізмів пухлинного процесу. В організмі існує цілий ряд механізмів і систем, що дозволяють йому протистояти появі та розвитку пухлини. До них, перш за все, відносять імунну систему, робота якої спрямована на розпізнавання і елімінацію клітин, які мають ознаки антигенної відмінності від нормальних тканин. На основі результатів вивчення основних протипухлинних реакцій, механізмів їх формування та регуляції, можливих причин неефективності імунної відповіді, ідентифікації пухлиноасоційованих антигенів вдалося домогтися певних

позитивних результатів застосування імунотропних препаратів різної природи. Сучасна класифікація методів протипухлинної імунотерапії включає дві категорії впливів: активні, що індукують імунні реакції проти клітин пухлин, і пасивні, при яких переносять в організм імунологічно активні субстанції, що опосередковують протипухлинний ефект (рис. 15.3). Активні і пасивні методи імунотерапії, в свою чергу, поділяють на специфічні і неспецифічні.

Специфічні методи активної імунотерапії засновані на активації власної імунної системи хворої тварини за допомогою пухлиноасоційованих антигенів у складі протипухлинних вакцин. При цьому, в організмі індукується розвиток специфічних, найбільш ефективних протипухлинних імунних реакцій. Додаткове введення в склад вакцин дендритних клітин, навантажених пухлинними антигенами, додатково викликає індукцію специфічних по відношенню до пухлинних антигенів цитотоксичних Т-лімфоцитів. Дендритні клітини в складі протипухлинних вакцин використовують спільно з пухлинними антигенами в якості потужного ендогенного ад'юванта, який викликає індукцію специфічної імунної відповіді.



Рис. 15.3. Класифікація методів протипухлинної імунотерапії

Неспецифічна активна імунотерапія – активація протипухлинних імунних механізмів хворої тварини за допомогою генномодифікованих вакцин, які неспецифічно стимулюють імунну систему, або імуностимулюючих препаратів, які містять цитокіни чи їх комбінації. Зокрема, при проведенні імунотерапії за допомогою цитокінів можливі наступні механізми їх дії:

- прямий цитотоксичний і цитостатичний ефекти на пухлинні клітини;

- порушення живлення і васкуляризації пухлини;
- активація антигенпрезентуючих клітин;
- підвищення імуногенності пухлинних клітин;
- активація Т-цитотоксичних лімфоцитів;
- зниження пухлиноасоційованої супресії за рахунок подолання анергії антигенспецифічних Т-лімфоцитів і зниження ефекту супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів.

Специфічна пасивна імунотерапія базується на введенні хворій тварині специфічних Т-цитотоксичних лімфоцитів та/або моноклональних антитіл, скерованих проти пухлинних антигенів. Здатність Т-цитотоксичних лімфоцитів розпізнавати пухлинні антигени пов'язана з молекулами головного комплексу гістосумісності I класу. Для функціонування Т-цитотоксичних лімфоцитів необхідна асоціативна робота з антигенпрезентуючими клітинами, які презентують їм мікропептиди пухлинних антигенів. При активації Т-цитотоксичні лімфоцити синтезують цитокіни, які посилюють імунну протипухлинну відповідь.

При проведенні імунотерапії за допомогою моноклональних антитіл можливі наступні механізми їх дії:

- комплементозалежна цитотоксичність;
- антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність;
- індукція апоптозу;
- пригнічення сигнальної трансдукції;
- активація фагоцитозу макрофагами;
- блокада рецепторного апарату пухлинних клітин.

Неспецифічна пасивна імунотерапія полягає у парентеральному введенні в організм хворої тварини неспецифічних імунокомпетентних клітин з метою посилення клітинно-опосередкованої цитотоксичності по відношенню до пухлинних клітин та з метою посилення синтезу цитокінів, які здатні знищувати пухлинні клітини. Існує кілька варіантів цієї терапії, які базуються на введенні тваринам TIL-лімфоцитів (лімфоцитів, які здатні інфільтрувати пухлину), ізольованих та культивованих in vitro з додаванням IL-2, ЛАК (лімфокін-активованих кілерів), моноцитів.

Питання для самоконтролю

1. Охарактеризуйте основні способи набуття імунітету.
2. Що лежить в основі активної імунізації тварин?
3. Що собою являє вакцина?
4. Як класифікують вакцини?
5. Які існують шляхи введення вакцин у організм тварин?
6. Охарактеризуйте переваги та недоліки різних шляхів введення вакцин.
7. Яка тривалість несприйнятливості тварини до певного збудника інфекційного захворювання після активної імунізації?
8. Які існують методи атенуації збудників інфекційних хвороб тварин під час виготовлення вакцин?

9. Коротко охарактеризуйте переваги та недоліки живих та інактивованих вакцин.

10. Що собою являють моно-, полівалентні та асоційовані вакцини?

11. Дайте визначення ад'юванту.

12. Як класифікують ад'юванти?

13. Охарактеризуйте механізм стимулюючої дії ад'ювантів на організм тварин при їх вакцинації.

14. Охарактеризуйте фактори, які впливають на ефективність вакцинації.

15. Що лежить в основі пасивної імунізації тварин?

16. Що собою являє імунна сироватка?

17. Яка тривалість несприйнятливості тварини до певного збудника інфекційного захворювання після пасивної імунізації?

18. Які переваги та недоліки пасивної імунізації тварин?

19. Що собою являє імунотерапія?

20. Як класифікують методи протипухлинної імунотерапії? Дайте їх характеристику.

РОЗДІЛ 16
ІМУНОДІАГНОСТИКА

Реакції аглютинації, 386
Реакції преципітації, 387
Реакція зв'язування комплементу, 388
Імунологічні методи з використанням хімічних і фізичних міток, 390
Імунофлуоресцентний аналіз, 390
Імуноферментний аналіз, 391
Радіоімунний метод, 393
Імунохроматографічні діагностичні методи, 393

Питання для самоконтролю, 395

Імунологічні методи досліджень базуються на специфічній взаємодії антигенів і антитіл. У практичній ветеринарній медицині імунологічні методи широко використовують для виявлення збудників інфекційних і паразитарних захворювань, видової приналежності білків, пухлинних антигенів, діагностики аутоімунних хвороб, для визначення груп крові для переливання. Імунологічні дослідження дають можливість не тільки ідентифікувати різні віруси, бактерії чи паразити, але також визначати титри антитіл до них, оцінювати стійкість організму до окремих видів інфекційних патогенів і прогнозувати їх розвиток. За допомогою імунологічних методів також оцінюють ефективність профілактичних щеплень.

В основу цих методів дослідження покладено реакцію «антиген-антитіло» з утворенням імунних комплексів, які можна виявити в сироватці крові чи інших біологічних рідинах організму різними методами. Антигенами можуть бути бактерії, віруси, гриби, паразити, а також будь-які інші речовини із зовнішнього або внутрішнього середовища (пилок рослин, білки трансплантатів тканин і органів, поверхневі білки клітин крові за її переливання та інші сполуки), у деяких випадках – низькомолекулярні речовини типу антибіотиків.

Одним з головних способів захисту організму від появи антигенів є вироблення антитіл. Найбільш важливою властивістю антитіл є їх здатність специфічно (тобто вибірково) зв'язуватися з антигеном. За набутого імунітету антитіла утворюються по відношенню до антигенних детермінант, розташованих на поверхні бактеріальної клітини. До того ж, утворене антитіло зв'язується саме з тим чужорідним антигеном, на детермінанту якого воно синтезоване. Така висока специфічність антитіл щодо антигену являється потужним інструментом для ідентифікації різних генетично чужорідних речовин – макромолекул, клітинних фрагментів або цілих клітин.

На цій унікальній особливості антитіл і засновано всі імунологічні методи аналізу. За допомогою імунологічних досліджень вирішуються наступні завдання:

- Визначення виду антигена. Для цього використовують діагностичні імунні сироватки крові, що містять відповідні антитіла, які утворюють в імунологічній реакції комплекс антиген-антитіло.
- Визначення антитіл. У цьому випадку невідомий склад антитіл у сироватці крові визначають в імунній (серологічній) реакції з відомими антигенами, які містяться в стандартних препаратах – діагностикумах.
- Оцінювання властивостей комплексу «антиген-антитіло» в умовах *in vitro* (в лабораторії) та реакції організму тварини на його утворення *in vivo*.

На принципах отримання комплексу антиген-антитіло побудовано методи імунологічних реакцій: *аглютинації, преципітації; реакції за участю комплементу; реакції нейтралізації; реакції з використанням хімічних і фізичних методів (імунофлюоресцентний та імуноферментний аналізи, радіоімунний метод* та інші).

Реакції аглютинації. У цих реакціях антигенами є *корпускулярні частки* – мікробні клітини, еритроцити, лейкоцити тощо, які склеюються антитілами і випадають в осад у вигляді імунних комплексів у формі пластівців або зерен, видимих неозброєним оком. Це можливо завдяки особливостям будови молекули антитіл, які мають форму літери «Y» з двома ідентичними антиген-зв'язуючими ділянками – по одній на кінці кожної з двох «гілок». Зв'язування антигенних детермінант призводить до втрати певних функцій їх носія, на чому і заснований захисний механізм дії антитіл. Оскільки ділянок дві, вони можуть «зшивати» антигени. Якщо молекула антигену має три або більше антигенних детермінант, антитіла можуть «зшивати» їх в широку мережу (рис. 16.1). Досягнувши певних розмірів, така мережа може випасти з розчину в осад. На цьому засновано визначення груп крові та сумісності крові, що переливається перед гемотрансфузією, коли еритроцити склеюються антитілами тієї чи іншої специфічності.

При діагностиці інфекційних захворювань тварин реакцію аглютинації проводять в двох напрямках:

- визначають вид виділеного від хворої тварини мікроба-збудника за допомогою діагностичної аглютинуючої сироватки, що містить специфічні антитіла;
- виявляють антитіла в сироватці хворої тварини, використовуючи стандартний мікробний діагностикум, що містить антигени.

Також існують модифікації реакції аглютинації. Для виявлення лептоспірозу у тварин використовують реакцію мікроаглютинації, яку проводять у спеціальних планшетах в мікрооб'ємах. При цьому легко спостерігати утворення клітинного осаду на дні лунок. Відрізняючись чутливістю, реакцію аглютинації також використовують для ідентифікації антитіл до розчинних, дрібнодисперсних антигенів. В цьому випадку вона називається «реакція непрямої або пасивної гемаглютинації». Для цього антиген попередньо адсорбують на інертних монодисперсних частинках або клітинах, наприклад на еритроцитах або частинках латексу. Навантажені антигеном еритроцити

склеюються під дією імунної сироватки крові, що містить антитіла до цього антигену.

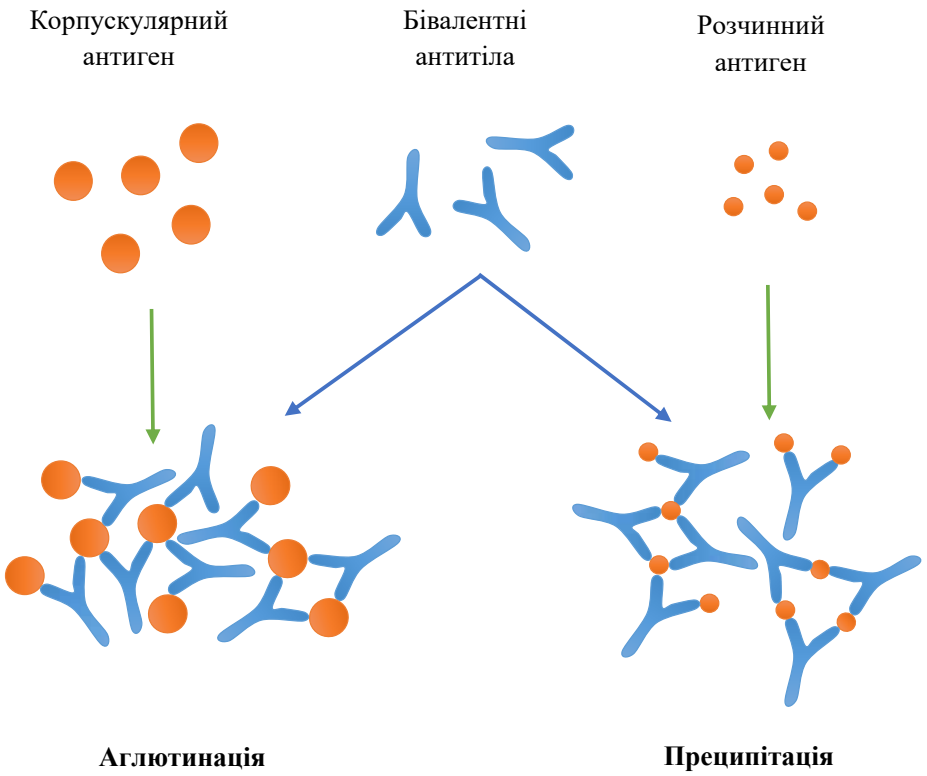


Рис. 16.1. Процес формування імунних комплексів залежно від розміру антигену

Реакції преципітації. Преципітація або осадження імунних комплексів відбувається внаслідок взаємодії антитіл з *розчинними антигенами*, в результаті чого відбувається їх агрегація, що проявляється помутнінням прозорих рідин або випаданням осаду (преципітату). Різні різновиди реакції преципітації проводять або в рідкому середовищі, або найчастіше в твердих гелях агару. Метод, заснований на реакції преципітації, також називається методом імунодифузії. Суть реакції в тому, що антигени і антитіла, поміщені в різні лунки, вирізані в агаровому гелі, дифундують назустріч один одному і при взаємодії утворюють комплекси, які осідають у вигляді ліній преципітації. Даний метод використовується, наприклад, для діагностики інфекційного гепатиту у тварин.

У реакції преципітації, як і в аглютинації, кількість осаду (преципітату), що утворюється, визначається відносними пропорціями реагентів (рис. 16.2). При низьких концентраціях антигену, як і антитіл, явний осад не утворюється. Зі збільшенням кількості антигену утворюється більша кількість осаду, поки його кількість не досягне максимального значення. Однак із додаванням ще більшої кількості антигену кількість осаду поступово зменшується, оскільки співвідношення концентрації антитіл до антигену повинно бути

оптимальним. Ця закономірність є результатом того факту, що антитіла двовалентні і, отже, можуть перехресно зв’язувати лише два епітопи одночасно, але складні антигени, як правило, є полівалентними та мають багато епітопів.

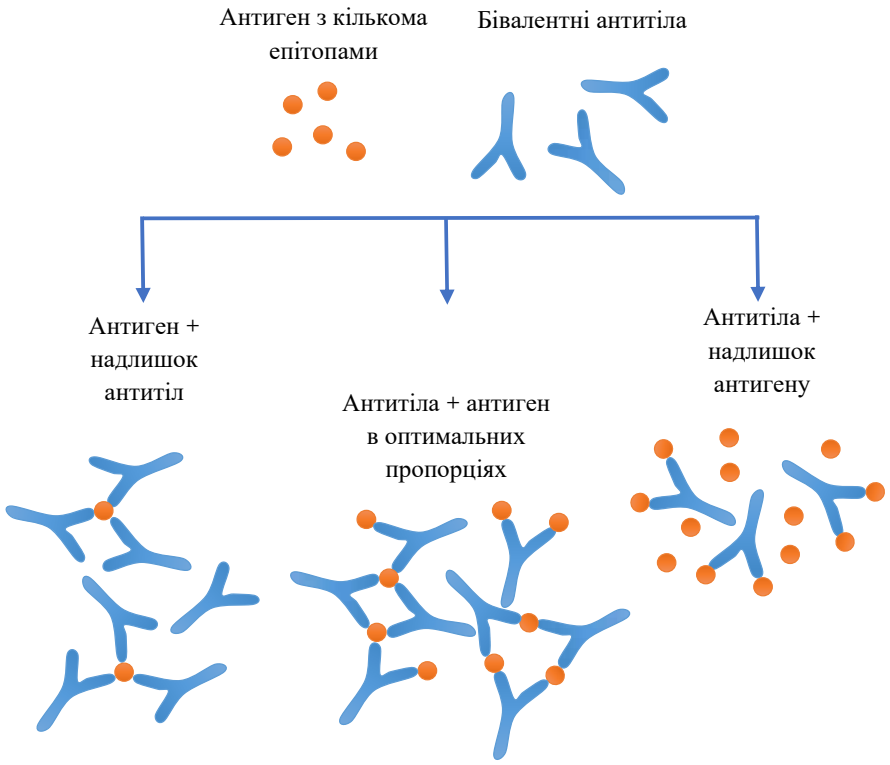


Рис. 16.2. Механізм імунопреципітації

При надлишку антитіл кожна молекула антигену покривається молекулами антитіл, що запобігає перехресному «зшиванню» антигенів і, отже, формуванню решітки імунних комплексів та випаданню її в осад. Коли реагенти знаходяться в оптимальних пропорціях, взаємодія антигену та антитіл призводить до їх перехресного «зшивання» та поступового формування решітки. Коли решітка імунних комплексів росте, вона стає нерозчинною і зрештою випадає в осад. У сумішах, в яких антиген знаходиться в надлишку, кожна молекула антитіла зв'язує дві молекули антигену. Подальше перехресне «зшивання» неможливе, і оскільки ці комплекси малі та розчинні, осадження не відбувається.

Реакція зв'язування комплементу. Зв'язування комплементу є класичним методом демонстрації наявності антитіл у досліджуваній сироватці крові. Реакція зв'язування комплементу складається з двох компонентів. *Перший компонент* – це індикаторна система, яка є комбінацією еритроцитів барана та комплементзв’язуючих антитіл (IgG) – гемолізинів, що виробляються проти еритроцитів барана та зв’язуються на поверхні останніх. При додаванні до індикаторної системи комплементу, як правило, отриманого з сироватки крові мурчака, він в свою чергу зв’язується з утвореними комплексами «антиген-

антитіло», що призводить до лізису еритроцитів та забарвлення середовища, в якому відбувалась реакція, в червоний колір (рис. 16.3).

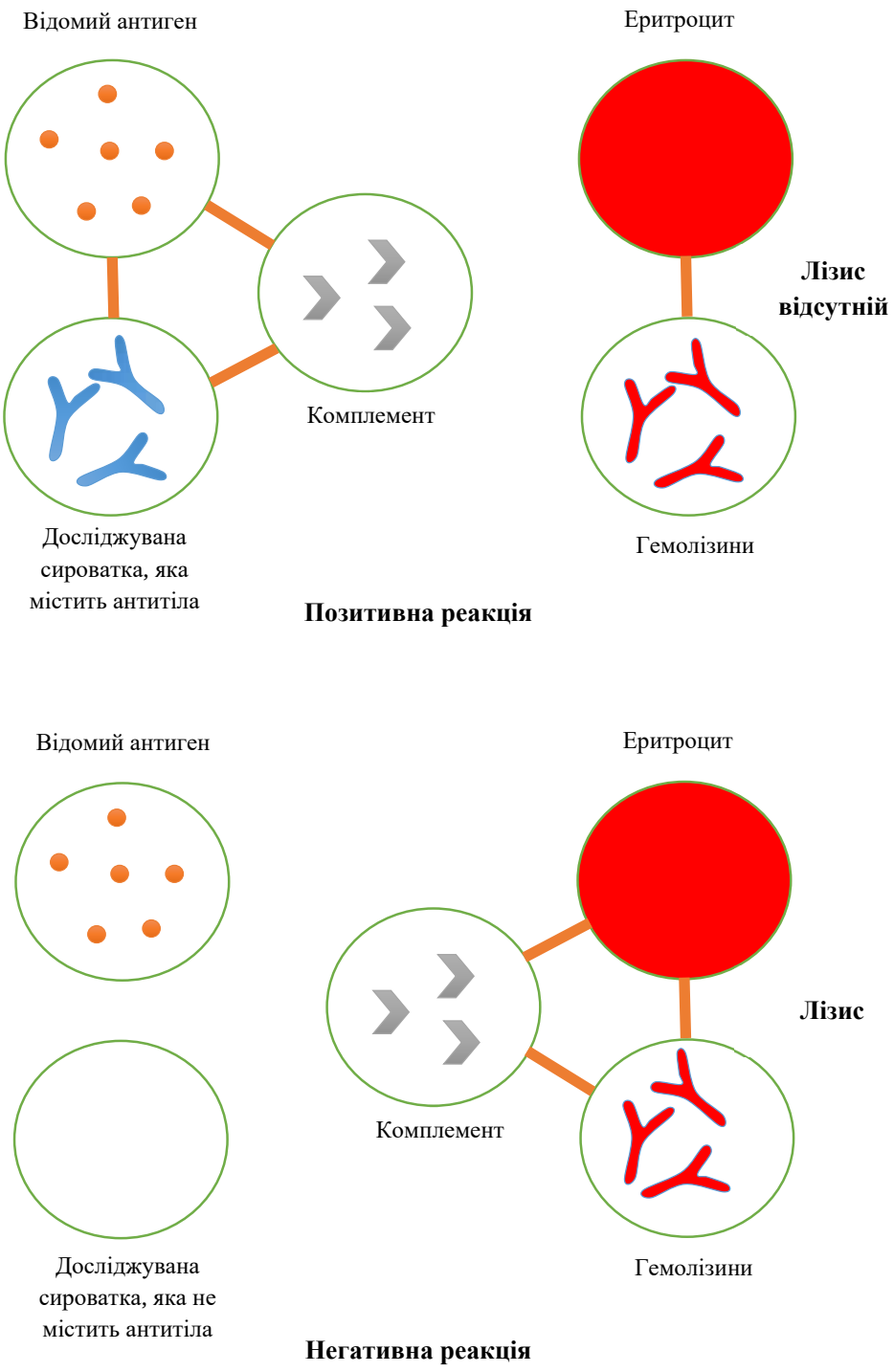


Рис. 16.3. Принцип проведення реакції зв'язування комплементу

Другим компонентом є відомий антиген і досліджувана сироватка крові, додана до суспензії еритроцитів барана на додаток до комплементу. Ці два компоненти реакції зв’язування комплементу тестуються послідовно. Спочатку до відомого антигену додають досліджувану сироватку та комплемент. Якщо досліджувана сироватка крові *містить антитіла* до антигену, утворені комплекси «антиген-антитіло» зв’яжуть весь комплемент. Потім в раекцію додають індикаторну систему (еритроцити барана + гемолізини). Якщо комплемент зв’язаний комплексами «антиген-антитіло», утвореними антитілами досліджуваної сироватки крові та відомим антигеном, він не буде доступним для реакції з індикаторною системою. При цьому лізису еритроцитів барана, як і забарвлення середовища, в якому відбувалась реакція, в червоний колір, не відбудеться, що свідчить про позитивний результат реакції. І навпаки, лізис еритроцитів барана означає *відсутність антитіл* у досліджуваній сироватці крові та свідчить про негативний результат реакції.

У ветеринарній медицині реакцію зв'язування комплементу використовують для діагностики сапу, хламідіозів, бруцельозу, лістеріозу та інших хвороб тварин.

Імунологічні методи з використанням хімічних і фізичних міток. Ці методи мають високу чутливість і специфічність, тому знайшли саме широке застосування в лабораторній діагностиці хвороб тварин.

Імунофлуоресцентний аналіз. Даний метод заснований на використанні антитіл, мічених флуоресціюючими речовинами (флуорохромами). Мічені антитіла зв'язуються з антигеном, утворюючи імунні комплекси, які можна виявити за допомогою флуоресцентної мікроскопії (рис. 16.4). Даний метод часто використовують у імуногістохімії для визначення локалізації антигену в клітинах і тканинах. З іншого боку імунофлуоресценція дозволяє виявити антитіла, спрямовані до відомого антигену даної тканини або клітини.

Існують три модифікації імунофлуоресцентного аналізу: *прямий*, *непрямий* і *конкурентний*. Реакцію *прямої* імунофлуоресценції використовують для виявлення антигенів, наприклад, вірусів у інфікованих клітинах, виявлення бактерій і рикетсій в мазках, а також різних клітинних антигенів. Так, для діагностики сказу відбитки шматочків мозку тварин, підозрюваних на вірусоносійство, обробляють люмінесціюючою антирабічною сироваткою. При позитивному результаті в цитоплазмі нервових клітин виявляються грудочки яскраво-зеленого кольору.

При *непрямій* імунофлуоресценції матеріал, що містить відомий антиген, переносять на предметне скло і інкубують в присутності досліджуваної сироватки крові для утворення імунних комплексів, а потім після відмивання незв'язаних реагентів виявляють ці комплекси міченою люмінесціюючою антисироваткою. Зв'язані із субстратом антитіла виявляють за допомогою флуоресцентного мікроскопа. Метод *конкурентної* імунофлуоресценції заснований на зв'язуванні стандартних мічених і присутніх в досліджуваній пробі немічених антигенів з антитілами, сорбованих на твердій основі. Оскільки мічені і немічені антигени конкурують за зв'язування з антитілами, за кількістю

зв'язаних мічених антигенів можна визначити концентрацію антигену в досліджуваній пробі.

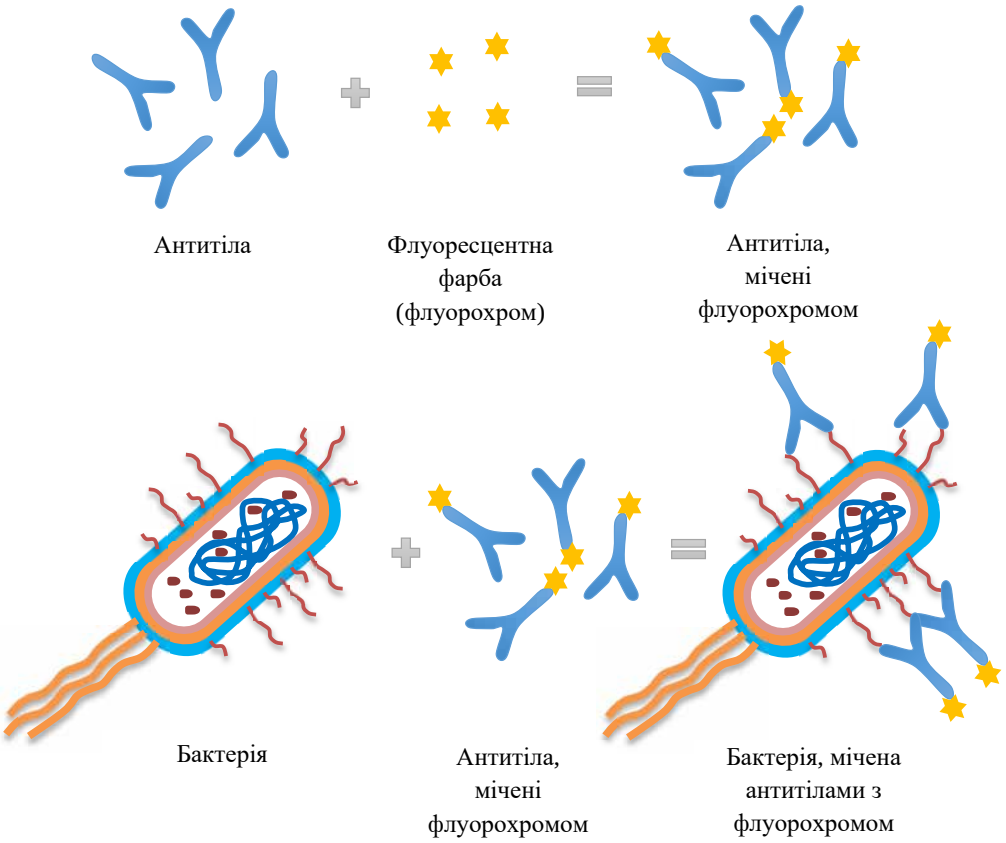


Рис. 16.4. Принцип проведення реакції прямої імунофлуоресценції

Імуноферментний аналіз (ІФА). ІФА – найбільш надійний, економічний і високочутливий метод, який застосовується для кількісної оцінки антитіл і антигенів. Від інших імунологічних методів його відрізняє простота проведення реакції, можливість інструментального обліку та автоматизації всіх її етапів. Впровадження імуноферментного аналізу дозволило значно розширити можливості діагностики інфекційних захворювань, аутоімунних і гормональних порушень у тварин. Через розмаїття об'єктів дослідження – від низькомолекулярних сполук до вірусів і бактерій, і різноманіття умов проведення ІФА існує велика кількість варіантів цього методу.

ІФА заснований на використанні антитіл, кон'югованих або зв'язаних з ферментами, в основному пероксидазою хрону або лужною фосфатазою. Комплекси антитіл з ферментами називаються кон'югатами. Механізм реакції при визначенні антигену полягає в наступному. На твердий носій, яким можуть бути целюлоза, поліакриламід, декстран і різні пластмаси, сорбують антитіла до шуканої речовини або інфекційного агента. Найчастіше носієм служить поверхня лунок мікропанелей. Несорбовані білки відмивають спеціальним розчином і в лунки додають досліджуваний матеріал, наприклад сироватку крові,

у якій знаходяться шукані антигени (віруси або бактерії тощо). Антитіла, закріплені на пластиковій основі, специфічно з'єднуються з антигенами, присутніми в сироватці крові хворої тварини. Потім додають специфічні по відношенню до досліджуваного антигену антитіла, зв'язані з ферментом – кон'югати, які також з'єднуються з антигеном та формують комплекс, що складається з наступних шарів: антитіло, фіксоване на носії – досліджуваний антиген – антитіло, зв'язане з ферментом. Щоб виявити утворені імунні комплекси, тобто з'єднання мічених антитіл з антигенами, додають хромогенний субстрат. Останній розщеплюється ферментом кон'югату, в результаті чого змінюється колір розчину в лунці. Інтенсивність забарвлення проби досліджуваного матеріалу прямо пропорційна вмісту в ній шуканого антигену. Облік інтенсивності реакції дослідних і контрольних проб проводять на підставі вимірювання їх оптичної щільності на спеціальних приладах – спектрофотометрах. Чим вища оптична щільність, тим більша кількість специфічних антитіл міститься в пробі. Описана вище послідовність проведення реакції називається *«сендвіч»-варіантом ІФА»* (рис. 16.5).

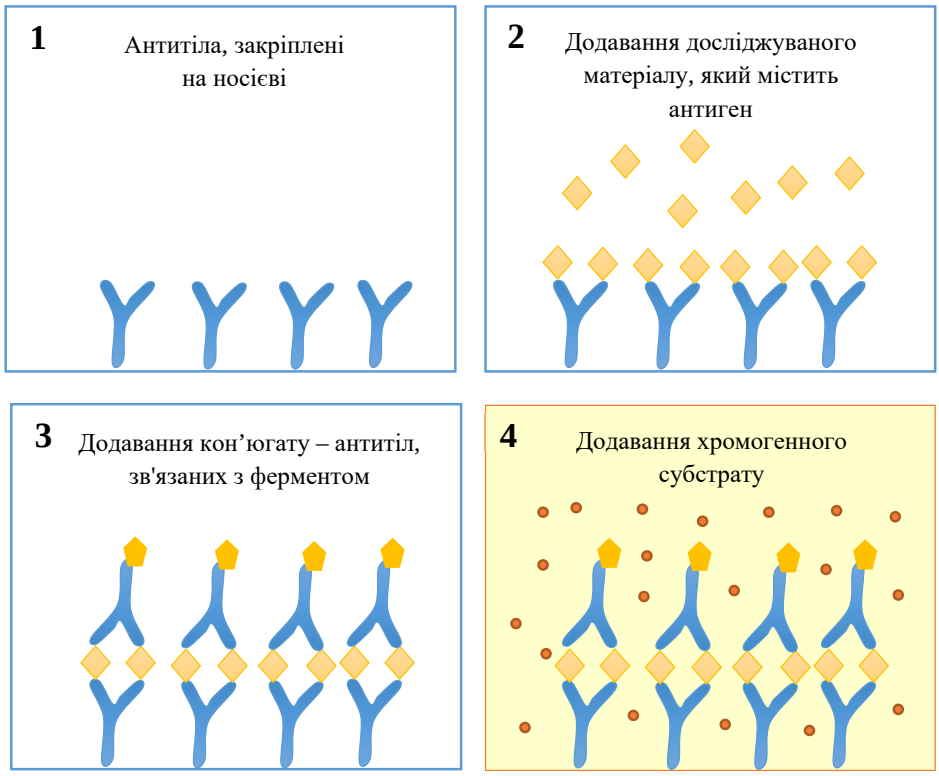


Рис. 16.5. Принцип проведення «сендвіч»-варіанту ІФА

У разі, коли невідомим компонентом є антитіло, перша реакція відбувається між відомим антигеном, фіксованим на поверхні лунок планшета, і шуканим антитілом. Для виявлення утворених імунних комплексів проводять другу реакцію, в якій у якості антигену виступає специфічно зв'язане антитіло, яке міститься у досліджуваному матеріалі, а в якості антитіл до нього – кон'югат.

Це варіант *непрямого імуноферментного аналізу*. За допомогою цього варіанту ІФА визначають антитіла до токсоплазмозу – паразитарного захворювання кішок, собак і людини.

Існують і інші варіанти ІФА: конкурентний ІФА, інгібіторний ІФА, метод імуноферментних плям (ELISPOT) тощо.

Радіоімунний метод. Радіоімунний метод є надзвичайно чутливим методом, який може бути використаний для кількісного визначення будь-якого антигену. Чутливість методу дозволяє виявляти незначні кількості антигену. Для проведення рідинного радіоімунного аналізу очищений відомий антиген мітять радіонуклідами, найчастіше ^{125}I. В цьому випадку використовують конкурентний варіант зв'язування, коли для визначення кількості антигену в досліджуваному зразку оцінюють його здатність конкурувати з міченим референс-антигеном в зв'язуванні зі специфічними антитілами. Утворені комплекси антиген-антитіло виділяють осадженням і визначають їх радіоактивність у зіставленні з радіоактивністю незв'язаного антигену в надосадовій рідині. Використання ряду концентрацій немічених антигенів дозволяє побудувати стандартну калібрувальну криву, за допомогою якої можна визначити концентрацію досліджуваного антигену.

Імунохроматографічні діагностичні методи. Останнім часом все більш широке поширення в ветеринарії отримали експрес-тести діагностики інфекційних та паразитарних захворювань. Експрес-тести прості в застосуванні, не потребують спеціальної тривалої підготовки проб, використання додаткових реагентів і обладнання, оскільки всі імунореагенти знаходяться в складі тест-касети. Час виконання аналізу – не більше 15–25 хвилин. Даний метод досить надійний – достовірність досягає 92–98 %. Принцип роботи експрес-тестів заснований на методі імунохроматографії, сутність якого полягає в наступному: при нанесенні досліджуваного зразка рідини (сироватка крові, змиви зі слизових оболонок) на спеціальну нітроцелюлозну мембрану, на якій закріплені специфічні мічені барвником агенти (антитіла або антигени), розчин з досліджуваним біологічним матеріалом проходить уздовж мембрани за рахунок капілярних сил (рис. 16.6). У разі присутності в досліджуваному матеріалі тестованого антигену або антитіл, відбувається їх зв'язування з агентами на підкладці (мембрані). В результаті цього на мембрані з'являються одна або дві чітко забарвлені смуги, які свідчать про негативний або позитивний результат тесту. В даний час існують експрес-тести для діагностики таких захворювань тварин, як парвовірусний ентерит собак, чума м'ясоїдних, дирофіляріоз, панлейкопенія кішок, вірусний імунодефіцит кішок, вірусна лейкемія кішок, каліцивіроз кішок, дирофіляріоз, анаплазмоз, хвороба Лайма.

Ще одним імунологічним методом з використанням нітроцелюлозної мембрани є *імуноблотинг*. Спочатку складні суміші білків, наприклад, з поверхні вірусної оболонки, розділяють методом електрофорезу в поліакриламідному гелі. Потім розділені білки переносять на нітроцелюлозну мембрану. Надалі неспецифічно зв'язані з мембраною антигени можуть бути ідентифіковані за допомогою мічених антитіл.

Імуноблотинг – якісний метод, який дозволяє з великою вірогідністю визначати наявність антигену або антитіл в будь-якому біологічному середовищі організму. Специфічність і чутливість методу сягає 99–100 %. Імуноблотинг завдяки своїй специфічності належить до референс-тестів (підтверджуючих).

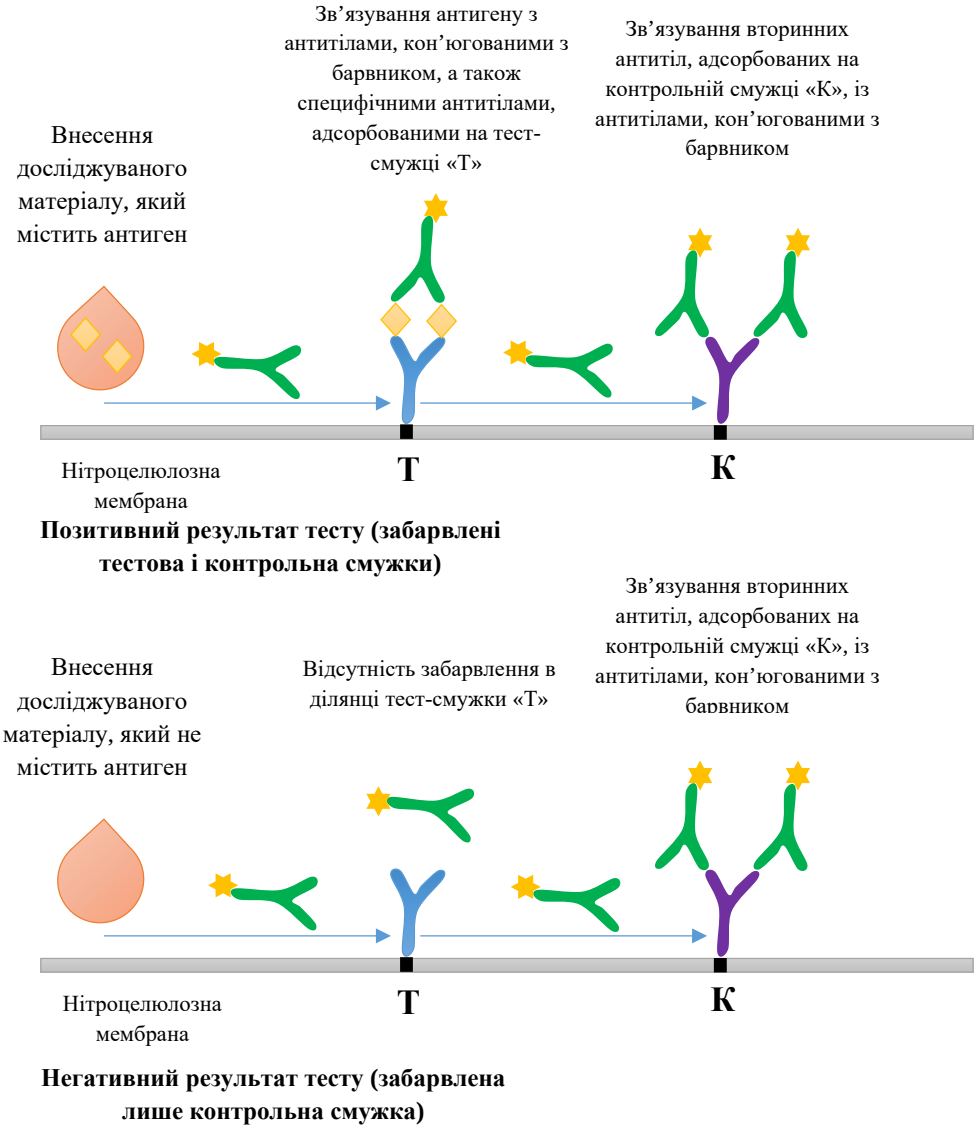


Рис. 16.6. Принцип проведення імунохроматографічного аналізу з використанням експрес-тесту

Таким чином, імунологічні методи, які використовуються в клінічній ветеринарній практиці і експериментальних дослідженнях, дуже різноманітні. Багато з них є методами експрес-діагностки, які дозволяють в найкоротші терміни провести аналіз на інфекційні захворювання або оцінити імунний статус тварини.

Питання для самоконтролю

1. На чому базуються імунологічні методи дослідження? Що покладено в їх основу?
2. Які завдання вирішуються за допомогою імунологічних досліджень?
3. Опишіть принцип проведення реакції аглютинації. Які є її модифікації?
4. Охарактеризуйте механізм імунопреципітації.
5. Чим визначається кількість осаду, що утворюється в реакції преципітації?
6. Яка відмінність між антигенами, які взаємодіють з антитілами у реакціях аглютинації та преципітації?
7. У чому суть реакції зв'язування комплементу?
8. З яких компонентів складається реакція зв'язування комплементу?
9. Що свідчить про позитивний або негативний результат реакції зв'язування комплементу?
10. Які існують імунологічні методи, пов’язані з використанням хімічних і фізичних міток?
11. На чому заснований імунофлуоресцентний аналіз?
12. Які є модифікації імунофлуоресцентного аналізу? В чому їх суть?
13. Охарактеризуйте принцип проведення імуноферментного аналізу. Які є його варіанти?
14. У чому суть радіоімунного методу?
15. На якому принципі засновані імунохроматографічні діагностичні методи?

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ

В-лімфоцити – один із видів лімфоцитів, що здійснюють специфічну гуморальну імунну відповідь.

CD антигени – кластери диференціювання; позначення мембранних молекул лейкоцитів та інших клітин, що характеризують тип клітини та її функціональний стан, а також беруть участь у реалізації міжклітинних контактів і виконують інші різноманітні функції.

CTLA-4 – інгібуючий рецептор, який експресується на регуляторних Т-лімфоцитах.

Fab-фрагмент – ділянка антитіла, яка зв'язується з антигенами.

Fc-рецептор – білок, який міститься на поверхні імунних клітин (антигенпрезентуючих клітин, В-лімфоцитів, природних кілерів, макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів та інших), за допомогою якого відбувається їх зв’язування з Fc-фрагментом антитіла.

Fc-фрагмент – ділянка антитіла, яка взаємодіє з Fc-рецепторами імунних клітин.

In vitro – техніка виконання експерименту чи інших маніпуляцій у пробірці, або, більш загально, у контрольованому середовищі поза живим організмом.

In vivo – вивчення фізіологічних, біохімічних та молекулярних процесів, що відбуваються в організмі за участю всього набору органів та систем.

NOD-подібні рецептори (англ. «nucleotide-binding oligomerization domain receptors») – тип цитоплазматичних клітинних рецепторів, що відносяться до сімейства шаблонрозпізнавальних рецепторів, які разом з Toll-подібними рецепторами відіграють важливу роль у вродженому імунітеті.

RIG-подібні рецептори (англ. «retinoid acid inducible gene receptors», RLR) – тип цитоплазматичних шаблонрозпізнавальних рецепторів, які беруть участь у розпізнаванні вірусів системою вродженого імунітету організму та функціонують як сенсори вірусної реплікації в клітинній цитоплазмі і детектують реплікацію вірусів шляхом прямої взаємодії з молекулами дволанцюгової РНК з геному РНК-вірусів або РНК, що утворюється при реплікації останніх.

Toll-подібні рецептори (англ. «toll-liked receptors», TLR) – це шаблонрозпізнавальні рецептори антигенпрезентуючих клітин, які здатні специфічно взаємодіяти з деякими консервативними молекулами мікроорганізмів і постачати тим самим клітину-носія додатковим, але принципово важливим сигналом до активації і подальшої антигенної презентації.

Т-хелпери – субпопуляція Т-лімфоцитів, що експресують молекули CD4 і антигенрозпізнавальні рецептори, здатні специфічно взаємодіяти з комплексами «молекула гістосумісності II класу – імуногенний пептид» на поверхні антигенпрезентуючих клітин.

Т-хелпери I типу – субпопуляція Т-хелперів, які секретують IL-2,

γ-ІФН, ФНП-α і -β тощо, спрямовуючи тим самим імунну відповідь переважно в клітинне русло з активацією цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Т-хелпери II типу – субпопуляція Т-хелперів, які секретують IL-4, IL-5, IL-6 тощо, спрямовуючи тим самим імунну відповідь переважно в гуморальное русло з продукцією специфічних антитіл.

Т-лімфоцити-хелпери-17 – субпопуляція прозапальних Т-хелперів, які характеризуються виробленням ними інтерлейкіну 17 та відіграють важливу роль у імунному захисті слизових оболонок.

Авідність – характеристика загальної стабільності комплексу антигену і антитіла. Авідність визначається афінністю антитіла до антигену, кількістю антигензв'язуючих центрів у молекулі антитіла та особливостями просторової структури антигену.

Аглютинація – склеювання і випадання в осад під дією специфічних антитіл-аглютинінів корпускулярних антигенних часток – мікроорганізмів, клітин або інших носіїв, навантажених антигенами. Такими носіями можуть бути клітини (наприклад, еритроцити), частки латексу, поліакриламіду, бентоніту тощо.

Аглютиніни – специфічні білки (імуноглобуліни класів G і M) переважно тваринного походження, що володіють властивістю склеювати корпускулярні частки (бактерії, еритроцити тощо) і викликати їх аглютинацію.

Аглютиноген – антиген, який бере участь у реакції аглютинації.

Адаптивний імунітет – імунітет, що розвивається в результаті попереднього контакту імунної системи з антигеном внаслідок перенесеної інфекції або штучної імунізації. Адаптивний імунітет забезпечується переважно В-лімфоцитами, які беруть участь у синтезі антитіл.

Адсорбована вакцина – вакцина, антигени якої сорбовані на речовинах, що підсилюють і пролонгують їх антигенну дію (зазвичай компоненти адсорбції вакцин сорбовані на гідроксиді алюмінію, що використовується як ад'ювант).

Ад'юванти – допоміжні фактори різного походження і різної хімічної природи, які проявляють неспецифічну стимулюючу дію на імунну відповідь за спільного їх застосування зі специфічними антигенами або без антигенів; речовини, що підвищують імунний потенціал вакцин. Як ад'юванти використовують вбиті мікроорганізми (мікобактерії, коринебактерії тощо), органічні речовини (бактеріальні полісахариди і ліпополісахариди, лецитин, холестерин, ланолін, агар, гліцерин, желатин, крохмаль, пектини, протаміни тощо), неорганічні речовини (гідроксид алюмінію, фосфат алюмінію, хлорид кальцію, фосфат кальцію, гідроксид заліза, мінеральні масла тощо), синтетичні речовини (нуклеотиди).

Ад'ювант Фрейнда – один з найбільш поширених ад'ювантів, який містить інактивовані туберкульозні мікобактерії, суспендовані в масляній фазі водної емульсії. Ад'ювант Фрейнда є потужним стимулятором неспецифічних імунних реакцій.

Алергени – речовини антигенної або гаптенної природи, здатні сенсибілізувати організм і викликати алергію.

Алергія – форма імунної відповіді, що виявляється в патологічно підвищеній чутливості організму до зовнішніх впливів деяких чужорідних субстанцій або компонентів власних тканин та виникає за повторного контакту з ними. В результаті взаємодії алергену, що є антигеном, і антитілами або сенсибілізованими лімфоцитами розвивається алергічна реакція, в якій беруть участь імуноглобуліни, лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси, біологічно активні речовини.

Алогенні клітини – клітини, чужорідні для організму реципієнта, які можуть відторгатися організмом після трансплантації, оскільки розпізнаються як «чужі» захисними системами організму.

Анергія – потенційно зворотна, специфічна імунна толерантність, за якої лімфоцити стають функціонально неактивними відносно конкретного антигену.

Антиген – речовина, переважно органічного походження, що має ознаки генетичної чужорідності і у разі введення в організм викликає імунну відповідь.

Антигенна детермінанта (епітоп) – структурна частина антигену, з якою зв'язується антитіло. Антигенна детермінанта складається з декількох амінокислот (зазвичай з 5–6), що утворюють просторову структуру, характерну для цього білка.

Антигенна презентація – механізм передачі інформації про природу антигену від клітин вродженого і адаптивного імунітету, наприклад, макрофагів і В-лімфоцитів, до Т-хелперів. Безпосередньо в процесі антигенної презентації беруть участь антигенрозпізнавальний рецептор з боку Т-лімфоцитів і комплекс «молекула ГКГ II класу – імуногенний пептид» з боку антигенпрезентуючих клітин.

Антигенність – це властивість чужорідних для певного організму речовин вступати в реакцію взаємодії із специфічними до цієї речовини антитілами чи рецепторами лімфоцитів.

Антигенпрезентуючі клітини – клітини, які розпізнають нативний антиген, переробляють його і представляють в такому вигляді, який може бути розпізнаний Т-хелперами.

Антигенрозпізнавальні рецептори – рецептори лімфоцитів, які здатні специфічно взаємодіяти з тим чи іншим антигеном та забезпечують фундаментальну властивість імунної відповіді – специфічність, тобто спрямованість винятково проти конкретного антигену.

Антиідіотипічні антитіла – антитіла, специфічні відносно антигенних детермінант, розташованих на варіабельних ділянках інших антитіл. Антиідіотипічні антитіла комплементарні певній конфігурації пептидного ланцюга в складі іншого антитіла, комплементарного, в свою чергу, конфігурації антигену. Таким чином, антиідіотипічні антитіла хімічно відтворюють потрібну конфігурацію антигену і можуть розглядатися у якості «імітаторів» або аналогів антигену.

Антимікробні пептиди – ендогенні сполуки, які виробляються клітинами імунної системи та проявляють пряму протимікробну дію на бактерії, гриби та віруси; крім антимікробної функції антимікробні пептиди можуть виконувати роль хемоатрактантів для імунокомпетентних клітин.

Антисироватка, імунна сироватка – рідка складова крові (сироватка) імунізованих тварин (зазвичай коня, осла, барана, кози або кролика), що містить антитіла проти чужорідних агентів (здебільшого проти хвороботворного мікроорганізму) і має відносно них специфічну вибіркову дію. Антисироватка, як правило, поліклональна, оскільки містить антитіла, які продукуються різними клонами плазматичних клітин.

Антитіла – глобулярні білки, що належать до класу імуноглобулінів, які продукуються імунною системою тваринного організму у відповідь на появу чужорідних молекул і специфічно з ними взаємодіють.

Апоптоз – специфічна форма загибелі клітини, що є наслідком реалізації генетичної програми самознищення і зумовлена ферментативним розщепленням ДНК.

Атенуйована вакцина – ослаблена вакцина; вакцина, приготовлена з використанням ослаблених тим чи іншим чином вірулентних мікроорганізмів, які зберігають при цьому здатність викликати синтез антитіл проти природної вірулентної форми.

Аутоалерген – алерген, що утворюється в самому організмі.

Аутоантиген – антиген, компонент тканин або клітин організму, який за деяких патологій набуває здатності викликати утворення в організмі комплементарних антитіл.

Аутоантитіло – антитіло, що утворюється в організмі проти його власних клітин під дією аутоантигена.

Аутоімунне захворювання – захворювання, в основі якого лежить реакція продукованих імунною системою аутоантитіл або аутоагресивних клонів кілерних клітин з власними тканинами організму, що призводить до патологічних порушень. Як аутоантигени можуть виступати будь-які тканини, клітини і компоненти плазми крові, зокрема і самі імуноглобуліни.

Аутокринний – термін, який використовують в тих випадках, коли необхідно підкреслити, що речовина, що продукується конкретною клітиною, необхідна для підтримки функцій тієї клітини, яка цю речовину продукувала.

Афінність – міра міцності зв'язування активних зон антитіл з реакційноздатними групами антигену; афінність є головною характеристикою специфічності антитіл і визначає рівень їх авідності.

Бактеріальні антигени – білки або полісахариди, що входять до складу бактеріальної клітини або є продуктами її обміну, які мають властивості антигенів. За розташуванням в бактеріальній клітині розрізняють кілька типів бактеріальних антигенів: капсульні (К-антигени), соматичні (О-антигени), джгутикові (Н-антигени) тощо.

Базофіли або **тучні клітини** – клітини, в цитоплазмі яких містяться зернисті структури, що здатні забарвлюватися основними барвниками.

Базофілія – підвищення абсолютного вмісту базофілів в крові.

Бар'єрна система – анатомо-фізіологічне утворення неспецифічного захисту, яке здійснює захист організму або окремих його частин від патогенних впливів навколишнього середовища і забезпечує збереження гомеостазу.

Вакцина – штучно виготовлений біопрепарат, що містить інактивований або ослаблений збудник того чи іншого інфекційного захворювання та використовується для індукції утворення специфічних антитіл, які забезпечують в організмі активний імунітет.

Вакцинопрофілактика – спосіб боротьби з інфекційним захворюванням, заснований на застосуванні вакцин для захисту сприйнятливих до цієї інфекції тварин.

Варіабельна ділянка – змінювана кінцева ділянка легкого або важкого ланцюга імуноглобуліну, яка визначає специфічний характер його зв'язування з антигеном.

Вторинна імунна відповідь – імунна відповідь, яка розвивається за повторного контакту з антигеном. Антитіла, здебільшого IgG, з'являються швидше і в більш високому титрі, ніж за первинної імунної відповіді.

Гаптени, неповні антигени – низькомолекулярні речовини, які набувають імуногенності у разі зв'язування з високомолекулярними молекулами-носіями. До гаптенів належать лікарські препарати і більшість хімічних речовин, які здатні викликати імунну відповідь після зв'язування з білками організму, наприклад з альбуміном, а також з білками на поверхні клітин (еритроцитів, лейкоцитів).

Гемолізини – антиеритроцитарні антитіла класу G, які здатні викликати гемоліз еритроцитів (процес ушкодження еритроцитів, при якому гемоглобін виходить у навколишнє середовище).

Гіперваріабельні ділянки – ділянки, розташовані в варіабельних ділянках імуноглобулінів, що характеризуються найбільш частою заміною амінокислот.

Гіперімунізація – імунізація тварин великими дозами антигену (одноразово або шляхом повторних введень) з метою отримання специфічних лікувальних або діагностичних сироваток.

Гістамін – вазоактивний амін, який вивільняється з гранул базофілів периферійної крові і тканинних базофілів та бере участь у розвитку алергічних реакцій негайного типу.

Гістогематичний бар'єр – спеціалізована структура, що знаходиться між кров'ю і тканинною рідиною та регулює обмінні процеси між ними, забезпечуючи збереження постійних фізико-хімічних властивостей і складу тканинної рідини, а також затримує проникнення у неї чужорідних шкідливих речовин із крові та попереджає імунну відповідь.

Гістонесумісність, тканинна несумісність – імунна відмінність між клітинами і тканинами донора і реципієнта, що призводить до відторгнення клітин, тканин або органів донора після їх трансплантації реципієнту.

Гістосумісність, тканинна сумісність – імунна схожість тканин донора і реципієнта, завдяки якій після трансплантації клітин, тканин або органів відсутня реакція відторгнення трансплантата. Гістосумісність зумовлена генетично детермінованою адекватністю антигенних властивостей клітин донора і реципієнта.

Головний комплекс гістосумісності, ГКГ – протяжна ділянка геному, в якому зосереджено численні гени, продукти яких виконують функції, пов'язані з імунною відповіддю. ГКГ містить кілька класів генів: I – кодують трансплантаційні антигени; II – кодують білки, локалізовані на поверхні лейкоцитів, зокрема В- і Т-лімфоцитів; III – кодують білки комплементу.

Гранзими – клас серинових протеаз, які містяться в гранулах цитотоксичних Т-лімфоцитів та НК-клітин та при проникненні через трансмембранні канали у клітину-мішень індукують швидку деградацію їхньої ДНК.

Дендритні клітини – один із типів клітин вродженої імунної системи ссавців, названі так через їх «деревоподібну», що має відростки (дендрити), форму, основна функція яких полягає у обробці антигенного матеріалу та презентування його іншим клітинам імунної системи.

Домен – просторово відособлена частина макромолекули білка.

Ейкозаноїди – продукти обміну арахідонової кислоти мембран, зокрема простагландини, лейкотрієни і тромбоксани, наділені імунорегуляторною активністю.

Еозинофіли – клітини, в цитоплазмі яких містяться зернисті структури, що здатні забарвлюватися еозином.

Еозинофілія – підвищення абсолютного вмісту еозинофілів в крові.

Жива вакцина – вакцина, виготовлена з апатогенних збудників, ослаблених (атенуйованих) у штучних або природних умовах, як результат вакцинні штами втрачають свої патогенні властивості і здатність викликати у тварини інфекційне захворювання, але зберігають при цьому здатність розмножуватися в місці введення.

Ідіотип – ділянка антитіла з антигенними властивостями, проти якої можуть синтезуватися інші антитіла (антиідіотипічні антитіла).

Ізотип – ділянка важкого ланцюга константної зони антитіла, за яким визначають приналежність цього антитіла до певного класу.

Імунітет – вроджений або набутий стан несприйнятливості організму до різних інфекційних агентів (вірусів, бактерій, грибів, найпростіших, гельмінтів тощо), продуктів їх життєдіяльності, а також речовин рослинного і тваринного походження, що володіють чужорідними антигенними властивостями, здійснюваний імунною системою.

Імунна відповідь – високоспецифічна форма реагування організму на генетично чужорідні агенти і речовини.

Імунний комплекс – продукт реакції антиген-антитіло, який може містити компоненти системи комплементу.

Імуногенність – здатність антигенів викликати імунну відповідь, опосередковану Т-і В-лімфоцитами.

Імуноглобуліни – глобулярні білки, що володіють активністю антитіл та синтезуються плазматичними клітинами.

Імунодефіцитний стан, імунодефіцит – стан імунної системи, який характеризується недостатністю захисної функції або дефектністю однієї або декількох її ланок. Супроводжується підвищеною сприйнятливістю організму до інфекційних і паразитарних агентів, особливо умовно-патогенних і сапрофітних, а також більш високим ризиком розвитку неопластичних процесів. При цьому можуть бути порушені окремі етапи фагоцитарної реакції, синтез або функції фракцій комплементу, кількісні або якісні зміни з боку популяцій і субпопуляцій Т- або В-лімфоцитів тощо.

Імунокомпетентні клітини, імуноцити – клітини, що входять до складу імунної системи організму і здатні брати участь у формуванні імунної відповіді (взаємодіяли з антигенами).

Імунна пам'ять – здатність імунної системи за повторного контакту з антигеном розпізнавати його і відповідати на нього імунологічною реакцією.

Імунна толерантність – стан імунної системи організму, за якого відсутня імунна відповідь на антиген.

Імунопатологія – патологічні процеси і захворювання, в патогенезі яких беруть участь імунні механізми.

Імуносупресія – генетично детермінована або зумовлена зовнішніми впливами втрата здатності імунної системи організму до імунної відповіді на той чи інший антиген.

Інактивована вакцина – вакцина, отримана шляхом впливу на мікроорганізми хімічними агентами (спирт, формальдегід) або фізичними факторами (температура, радіація, УФ-промені), що призводить до їх повної інактивації.

Інтерлейкіни (англ. «interleukins», ILs) – група цитокінів, синтезованих переважно лейкоцитами, регулюючих взаємодію імунокомпетентних клітин у процесі імунної відповіді.

Інтерферони – група цитокінів, які збільшують резистентність клітин до вірусної інфекції, володіють антипроліферативним ефектом, а також здатні регулювати імунну відповідь.

Клітини Купфера – фагоцитарні клітини, розташовані в синусоїдах печінки.

Клітини Лангерганса – антигенпрезентуючі клітини шкіри, що мігрують в регіонарні лімфовузли під час розпізнавання антигену, де перетворюються в дендритні клітини та ініціюють імунну відповідь.

Клітини Панета – клітини епітелію тонкого кишечника, функціонально схожі з нейтрофілами, які синтезують ферменти, лізоцим та інші антимікробні пептиди, забезпечуючи його антибактеріальний захист.

Клон – група ідентичних клітин, що походять з однієї клітини-попередниці.

Клональна делеція – процес, за якого в результаті контакту аутологічного антигену з лімфоцитом на ранній стадії його дозрівання відбувається руйнування такого лімфоцита шляхом апоптозу. Клональна делеція є одним з механізмів індукції толерантності в організмі.

Клональна селекція – відбір під впливом антигену лімфоцитів, що несуть специфічний рецептор до цього антигену. Після селекції і активації такі лімфоцити проліферують і утворюють клон специфічних клітин.

Колоніїстимулюючі фактори – фактори росту, що забезпечують проліферацію і диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин.

Колостральний імунітет – різновид природного набутого імунітету новонароджених тварин, який реалізується шляхом передачі новонародженій тварині факторів імунного захисту з молозивом матері.

Комплемент – система сироваткових білків, які розпізнають шаблонні молекули мікроорганізмів та антитіл, індукують розвиток запалення, посилюють фагоцитоз і руйнують об'єкти (мікроорганізми і скомпрометовані власні клітини) шляхом осмотичного лізису.

Костимуляційні молекули – група мембранних молекул антигенпрезентуючих клітин, що забезпечують антигенспецифічні Т-лімфоцити другим активаційним сигналом під час антигенної презентації (підтверджують чужорідну природу антигену).

Костимуляція – додаткова стимуляція лімфоїдних клітин у момент розпізнавання антигену. Реалізується за допомогою костимуляційних молекул.

Макрофаги (тканинні макрофаги) – гетерогенна популяція клітин системи вродженого імунітету, які походять від моноцитів після їх виходу з кров'яного русла в тканини та дозрівання.

Мікробіом – це сукупність всіх мікроорганізмів, що існують у певному середовищі (на шкірі, у дихальних шляхах, кишківнику тощо).

Мітоген – субстанція, що викликає неспецифічну проліферацію лімфоцитів (наприклад, фітогемаглютинін, конканавалін А).

Молекули, асоційовані з патогеном (англ. «PAMPs – pathogen-associated molecular patterns») – група молекул патогенів, які розпізнаються клітинами вродженого імунітету та належать до консервативних молекулярних структур патогенів.

Молекули, асоційовані з пошкодженням (англ. «DAMPs – damage-associated molecular patterns») – молекули, які вивільняються з пошкоджених клітин або синтезуються фагоцитами у відповідь на пошкодження тканин та розпізнаються шаблонрозпізнавальними рецепторами клітин вродженого імунного захисту.

Молекулярна мімікрія – структурна подібність між власними та чужорідними, зокрема бактеріальними, антигенами, що може призвести до продукції проти таких антигенів аутоантитіл.

Молозиво – секрет молочної залози ссавців, що виробляється в останні дні вагітності та в перші дні після пологів, що являє собою густу клейку рідину жовтого кольору з високим вмістом білків, представлених переважно сироватковими альбумінами та імуноглобулінами.

Некроптоз – програмована некротична смерть клітин запального характеру, яка супроводжується активацією ферменту протеїнкінази-3, що взаємодіє з «рецепторами смерті» (наприклад, з рецептором фактору некрозу пухлин) та призводить до утворення в клітині некросоми.

Некросома – це комплекс із великою молекулярною масою, у якому кінцевий ефектор некроптичного шляху, білок, схожий на домен кінази змішаної лінії, активується для індукування некроптотичної загибелі клітини.

Онкоген – ген, продукт якого може стимулювати утворення злоякісної пухлини.

Опсонізація – процес взаємодії опсонінів з бактеріями, в ході якого останні стають більш сприйнятливими до дії фагоцитів. Володіючи рецепторами до опсонінів, які прикріпилися до поверхні мішеней (мікробів, імунних комплексів тощо), фагоцитарні клітини адгезують ці мішені і активуються, що призводить до ендоцитозу або фагоцитозу мішеней.

Опсоніни – фактори імунної сироватки крові, які посилюють здатність фагоцитів до фагоцитозу корпускулярних антигенів. Опсоніни прикріплюються до зовнішніх стінок бактерій, змінюючи їх фізичну і хімічну структури. До опсонінів належать нормальні антитіла, компоненти системи комплементу тощо.

Паратоп – активний центр антигензв'язуючих фрагментів імуноглобуліну (антитіла), що забезпечує його специфічну взаємодію з епітопом антигену.

Первинна імунна відповідь – порівняно слабка імунна відповідь, яка розвивається за першого контакту наївних лімфоцитів з конкретним антигеном.

Перехресно реагуюче антитіло – антитіло, що реагує з антигеном, який не стимулював утворення цього антитіла.

Перехресно реагуючий антиген – антиген, який реагує з антитілами, утворення яких індуковано іншим антигеном.

Персистенція антигенів – тривале перебування антигенів у внутрішньому середовищі організму.

Перфорини – цитотоксичні білки, що містяться в гранулах Т-лімфоцитів та НК-лімфоцитів, які при проникненні у мембрану клітини-мішені агрегуються та формують трубчасті структури, які мають назву «мембраноатакуючі комплекси».

Піроптоз – вид програмованої некротичної загибелі клітини, при якому в результаті активації ферменту каспази-1 відбувається порушення цілісності плазматичної мембрани та швидке вивільнення назовні вмісту клітини.

Плазматична клітина – антитілопродукуюча клітина, яка є кінцевою стадією диференціації В-лімфоцита.

Плейотропний ефект – здатність речовини впливати на різні клітини, викликаючи найрізноманітніші ефекти.

Плямки Пейєра – лімфоїдні утворення тонкої кишки, крім дванадцятипалої, в яких проходять антигензалежне диференціювання В-лімфоцити.

Полівалентна вакцина – вакцина, виготовлена на основі декількох серологічних варіантів збудника однієї інфекційної хвороби.

Праймування – стан активації лімфоцита після первинного розпізнавання специфічного антигену.

Преципітація – імунологічна реакція осадження комплексів антиген-антитіло, зумовлена нерозчинністю цих комплексів в ізотонічних розчинах.

Природний імунітет, вроджений імунітет – імунітет до якого-небудь збудника захворювання, який передається у спадок так само, як низка інших генетичних ознак (наприклад, у багатьох тварин є природний імунітет щодо вірусних хвороб людини: кору, інфекційного гепатиту тощо). Існують клітинні і гуморальні фактори природного імунітету. До перших належать тканинні макрофаги, нейтрофіли, природні кілерні клітини; до інших – нормальні антитіла і комплемент.

Природні кілери або **НК-клітини** – великі гранулярні лімфоцити, які є частиною вродженого (неспецифічного) імунітету; на відміну від Т- та В-лімфоцитів, на їхній поверхні відсутні антигенспецифічні рецептори.

Процесинг антигену – механізм розщеплення антигену в фаголізосомах антигенпрезентуючих клітин з наступним виділенням одного або декількох імуногенних пептидів на клітинній мембрані.

Пухлинно-асоційовані антигени – антигени, що експресуються як на пухлинних клітинах, так і в меншій кількості на нормальних клітинах.

Пухлинно-специфічні антигени – антигени, що експресуються лише на пухлинних клітинах.

Реакція аглютинації – спосіб виявлення і кількісного визначення антигенів і антитіл, заснований на їх здатності до утворення видимих неозброєним оком агломерацій. Реакцію аглютинації використовують у діагностиці інфекційних хвороб тварин, для ідентифікації невідомих мікробів і клітин, для визначення наявності і кількості антитіл у сироватці крові та інших рідинах.

Регуляторні Т-лімфоцити (Treg-лімфоцити) – субпопуляція Т-лімфоцитів, яка обмежує інтенсивність імунної реакції на антиген, здійснюючи тим самим профілактику розвитку аутоімунних ушкоджень.

Рекомбінація (реаранжування) генів – перерозподіл генетичного матеріалу (ДНК або РНК) шляхом розриву та з'єднання різних молекул, що призводить до появи нових комбінацій генів або інших нуклеотидних послідовностей.

Респіраторний вибух – посилення метаболізму кисню, яке спостерігається в фагоцитуючих клітинах після їх активації.

Стовбурова гемопоетична клітина – клітина кісткового мозку ссавців, яка є родоначальником всіх клітин крові.

Суперантигени – особлива група антигенів, які в дозах, значно менших, ніж мітогени, викликають поліклональну активацію і проліферацію великої кількості Т-лімфоцитів (понад 20 %, звичайні антигени – 0,01%). До суперантигенів належать бактеріальні ентеротоксини, стафілококові, холерні токсини тощо. Суперантигени безпосередньо зв'язуються з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу.

Толероген – антиген, який при введенні в організм викликає імунну толерантність.

Трансплацентарний імунітет – різновид природного набутого імунітету новонароджених тварин, який реалізується шляхом передачі плоду від материнського організму специфічних факторів імунного захисту через плаценту.

Фагоцитоз – процес розпізнавання, поглинання і руйнування чужорідного корпускулярного матеріалу спеціалізованими клітинами імунної системи – фагоцитами.

Фактор некрозу пухлин – позаклітинний білок, багатофункціональний прозапальний цитокін, що синтезується в основному моноцитами і макрофагами та приймає участь в регулюванні комплексу міжклітинних взаємодій при імунній відповіді.

Хемоатрактанти – широка група різноманітних речовин, що сприяють спрямованому переміщенню лейкоцитів у місце зосередження антигену.

Хемотаксис – феномен спрямованого переміщення лейкоцитів у вогнище запалення під впливом хемоатрактантів (зокрема хемокінів).

Цитокіни – велике сімейство низькомолекулярних розчинних білків, які беруть участь у регуляції активності клітин, задіяних у реалізації імунної відповіді; медіатори імунних реакцій.

Цитотоксичні Т-лімфоцити – Т-лімфоцити, які експресують молекули CD8 і виконують кілерну функцію шляхом знищення клітин-мішеней у разі розпізнавання комплексу «молекула гістосумісності I класу – імуногенний пептид» на їх поверхні.

Шаблонрозпізнавальні рецептори (англ. «pattern-recognition receptors») – сімейство мембранних та цитоплазматичних рецепторів клітин вродженої імунної системи, які здатні розпізнавати стандартні молекулярні структури (патерни), специфічні для великих груп патогенів.

Шарнірна ділянка – ділянка амінокислот важких ланцюгів імуноглобуліну, яка дозволяє молекулі імуноглобуліну бути рухливою у разі її контакту з антигеном, завдяки чому забезпечується міцніше зв'язування імуноглобулінової молекули з антигеном.

ЛІТЕРАТУРА

1. A History of Immunology, 2nd Edition / Arthur Silverstein /The Johns Hopkins University School of Medicine, 2009. – P. 552.
2. Aderem A. Mechanisms of phagocytosis in macrophages/ A. Aderem, D. Underhill// Annu. Rev. Immunol. – 1999. – Vol. 17. – P. 593–623.
3. Anderson D. P. Immunotoxicology in fish / D. P. Anderson, M. G. Zeeman // Fundamentals of aquatictoxicology (2th ed.) / Ed. by Rand G. M., Talor and Fransis. – USA, 1995. – P. 371–405.
4. Avian Immunology / Edited by Fred Davison, Bernd Kaspers, Karel A. Schat. – Elsevier, 2008. – P. 481.
5. Bagriacik E. Umit. The Thyrotropin (Thyroid-Stimulating Hormone) Receptor Is Expressed on Murine Dendritic Cells and on a Subset of CD45RBhigh Lymph Node T Cells: Functional Role for Thyroid-Stimulating Hormone During Immune Activation / E. Umit Bagriacik and John R. Klein // The Journal of Immunology. – 2000. – Vol.164. – P.6158–6165.
6. Berczi I. Vasopressin, oxytocin and immune function / Berczi I. [et al.] // Advances in Neuroimmune Biology. – 2012. – Vol.3. – P.329–343.
7. Bhargava H.N. Opioid peptides, receptors, and immune function / H.N. Bhargava // NIDA Res. Monogr. – 1990. –Vol.96. – P. 220–233.
8. Clinical immunology of the dog and cat. Second Edition / Michael J. Day. – Manson Publishing, 2008. – P. 448.
9. Cooke R.A. The immunology of allergic disease / R.A. Cooke // The American Journal of Medicine. – 1947, Vol.3, №5. – P. 523–534.
10. Coombs P.R. and Gell P.G. Classification of Allergic Reactions Responsible for Clinical Hypersensitivity and Disease. In: Gell R.R., Ed., Clinical Aspects of Immunology. – Oxford University Press, Oxford. – 1968. – P. 575–596.
11. Dalmo R.A. Non-specific defence mechanisms in fish, with particular reference to the reticuloendothelial system (RES) / R. A. Dalmo, K. Ingebrigsten, J. Bogwald // J. Fish Dis. – 1997. – № 20. – P. 241–273.
12. Day's Veterinary Immunology: Principles and Practice. 3rd edition / Brian Catchpole, Harm HogenEsch. – CRC Press, 2023. – P. 432.
13. Elkon K. Nature and functions of autoantibodies / K. Elkon, P. Casali// Nature Clinical Practice Rheumatology. – 2008. – 4(9). – P. 491–498.
14. Evans D. L. Nonspecific cytotoxic cells as effectors of immunity in fish / D. L. Evans, L. Jaso-Friedmann // Annual Review of Fish Diseases. – 1992. – № 2. – P. 109–121.
15. Garcia João Batista Santos. Opioids and the Immune System: Clinical Relevance / João Batista Santos Garcia, Mirlane Guimar?es de Melo Cardoso, Maria Cristina Dos-Santos // Revista Brasileira de Anestesiologia. – 2012. – Vol. 62, №5. – P.709–718.
16. Guermonprez P. Antigen presentation and T-cell stimulation by dendritic cells / P. Guermonprez, J. Valladeau, L. Zitvogel et all.// Annu. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 20. – P. 621–667.
17. Harald von Boehmer. Mechanisms of suppression by suppressor T-cels / Harald von Boehmer // Nature immunology. – 2005. – Vol.4, №4. – P. 338 – 344.

18. Infectious diseases of the dog and cat / edited by Graid E. Green. – 4th ed. – St. Luis.: Elsevier. – 2012. – p. 1354.

19. Janeway C.A. Immunobiology: the immune system in health and disease/ C. Janeway, P. Trovers, M. Walport et al. // Garland Publishing, 2001. – P. 884.

20. Johnson E.W. ACTH enhancement of T-lymphocyte cytotoxic responses / E.W. Johnson, T.K. Hughes Jr., E.M. Smith // Cell Mol Neurobiol. – 2005 – Vol. 25, № 3–4. – P. 743–757.

21. Krantic S. Novel modalities of somatostatin actions / Krantic S. [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2004. – Vol.151. – P. 643–655.

22. Kwak L.W. Modern vaccine adjuvants / L.W. Kwak, D.L. Longo // Cancer Chemotherapy and Biotherapy. – 1996. – P. 749–763.

23. Manual of Canine and Feline Clinical Pathology. Edited by: Elizabeth Villiers and Jelena Ristić. – 3rd ed. – BSAVA. – 2016. – p. 614.

24. McVey S., Shi J. Vaccines in veterinary medicine: a brief review of history and technology. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. – 2010. – 40(3): 381–92.

25. Meazza C. Effect of growth hormone (GH) on the immune system / Meazza C. [et al.] // Pediatr Endocrinol Rev. – 2004. – Vol.3. – P.490–495.

26. Molecular Immunology. How Science Works / Carsten Carlberg, Eunike Velleuer. – Springer, 2022. – P. 219.

27. Pastoret P.P. Handbook of vertebrate immunology; edited by Paul Pierre Pastoret [et al.] – London: Academic Press. – 1998. – P. 674.

28. Pisetsky D.S. Pathogenesis of autoimmune disease / D.S. Pisetsky // Nature Reviews Nephrology. – 2023. – 19. – P. 509–524.

29. Plotnikoff Nicholas P. Methionine Enkephalin: A New Cytokine – Human Studies / Nicholas P. Plotnikoff [et al.] // Clinical immunology and immunopathology. – 1997. – Vol.82, №2. – P. 93–101.

30. Singh M. Recent advances in vaccine adjuvants /M. Singh, D.T. O'Hagan // Pharmaceutical research. – 2002. – Vol. 19. – P. 715–728.

31. Tete Stefano. Impact of substance P on cellular immunity / Stefano Tete, Vincenzo Salini, Pierluigi Antinolfi // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2008. – Vol.22, №2. – P. 93–98.

32. The History of Immunology and Vaccines / Submitted by Abdul Nasser Kaadan, Mohammed Nour Alsayyed Ali. – Aleppo University, 2010. – P.31.

33. Tizard Ian R. Veterinary immunology: 10 edition / Ian R. Tizard. – Elsevier, 2018. – P. 552.

34. Vaccines in Veterinary Medicine / Isabel Myers. – Syrawood Publishing House, 2022. – P. 225.

35. Veterinary Immunology. Principles and Practice. Second Edition / Michael J. Day, Ronald D. Schultz. – Apple Press, 2014. – P. 336.

36. Імунологія: підручник / [Вершигора А.Ю. та ін.]; передм. С. Комісаренка, за заг. ред. Є.У. Пастер. – Київ: Вища шк., 2005. – 599 с.

37. Клінічна імунологія та алергологія: підручник [В.В. Чопяк, А.М. Гаврилюк, С.О. Зубченко та ін.], за ред. Валентини Чопяк, Анни Гаврилюк. – К. : ВСВ «Медицина», 2024. – 508 с.

38. Основи патології за Роббінсом і Кумаром: пер. 11-го англ. вид. / Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер та ін.; наук. ред. пер. проф.: І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. – К. : ВСВ «Медицина», 2024. – VIII, 895 с.

39. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: посібник: пер. 6-го англ. вид. /Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай; наук. ред. пер.: Валентина Чоп'як. – К.: ВСВ «Медицина», 2020. – VIII, 328 с.

40. Хомич В.Т. Лекції з цитології, ембріології та гістології свійських тварин: навч. посіб. / В.Т. Хомич. – Київ : Вид-во ТОВ «Аграр Медіа Груп». – 2012. – С. 296.

41. Яблонський В.А. Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології / [Яблонський В.А. та ін.]; за ред. В.А. Яблонського, С.П. Хомина. – Вінниця: «Нова книга», 2008. – С. 600.

Навчальне видання

Мазуркевич Анатолій Йосипович
Харкевич Юрій Олександрович
Малюк Микола Олексійович
Ковпак Віталій Васильович
Савчук Тарас Любомирович

ВЕТЕРИНАРНА ІМУНОЛОГІЯ

Навчальний підручник

Друге видання

За редакцією доктора ветеринарних наук, професора Мазуркевича А.Й.

Підписано до друку 24.06.24. Формат 60х84\16
Ум. друк. арк. 23,8. Обл.-вид.арк. 22,3
Наклад 100 прим. Зам. № 240391

Віддруковано у Національному університеті біоресурсів
і природокористування України,
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, 03041.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4097 від 17.06.2011