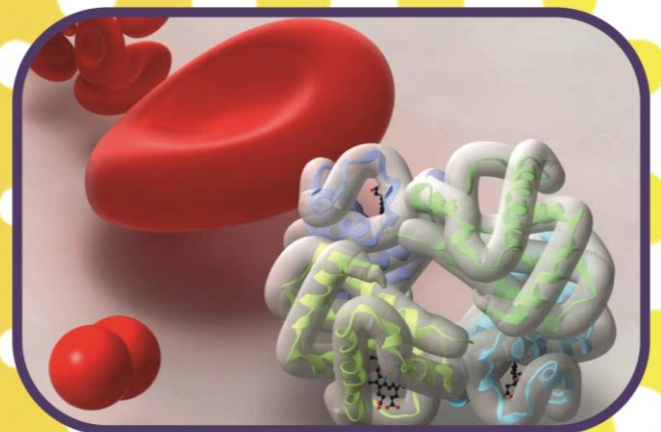
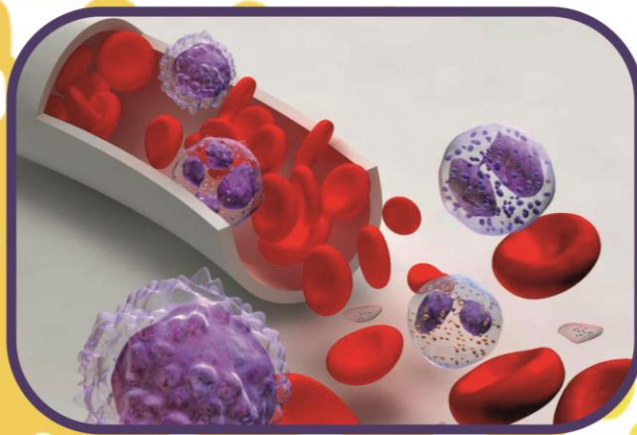
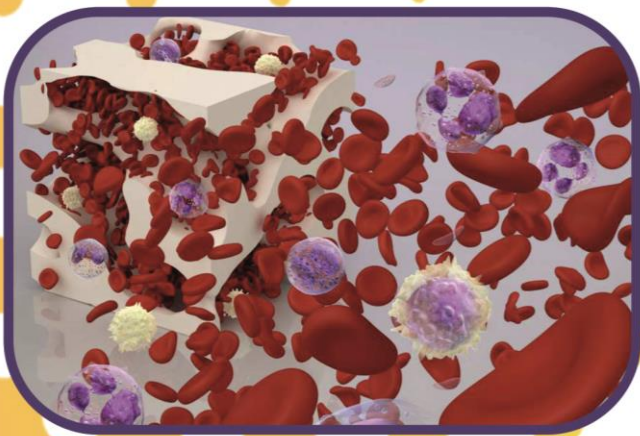


Бесчасний С.П.
Гасюк О.М.

ІМУНОЛОГІЯ



Навчальний посібник

Бесчасний С.П., Гасюк О.М.

ІМУНОЛОГІЯ

Херсон 2019

УДК 612.017(075.8)

Б 53

Рекомендовано науково-методичною радою Херсонського державного університету (Протокол №3, від 20 лютого 2019 року)

Рекомендовано вченою радою Херсонського державного університету (Протокол №7, від 21 лютого 2019 року)

Бесчасний, С.П.

Б 53 Імунологія : навч. посіб. / С. П. Бесчасний, О. М. Гасюк – Херсон : ФОП Вишемирський В. С., 2019. – 196 с.

ISBN 978-617-7573-82-0

У посібнику в стислій формі викладено основні відомості стосовно будови та функціонування імунної системи. Значна увага приділяється механізмам реалізації імунної відповіді, захисту від паразитів, бактеріальних та вірусних інфекцій, розглядаються зміни цих процесів під час патологічних процесів.

Розглянуто патологічні механізми виникнення аутоімунних захворювань, участь імунної системи у боротьбі або поширенні злоякісно трансформованих клітин, її роль у відторгненні трансплантата, гіперчутливості.

Рекомендовано для студентів спеціальностей 091 Біологія, 014 Середня освіта (Біологія) та 014 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини) закладів вищої освіти. Може бути корисним тим, хто бажає отримати базові знання з імунології.

Рецензент:

Янчій Р.І. – доктор біологічних наук, професор, Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України

УДК 612.017(075.8)

ISBN 978-617-7573-82-0

© Гасюк О.М., 2019

© ХДУ, 2019

© ФОП Вишемирський В.С., 2019

ЗМІСТ

Передмова	5
Список скорочень	6
Розділ 1. Вступ до фізіології імунної системи	8
1.1. Етапи вивчення імунної системи.....	8
1.2. Основні поняття.....	10
1.2.1. Зовнішня система захисту.....	10
1.2.2. Система внутрішнього захисту.....	13
Розділ 2. Лімфоїдна система	25
2.1. Первинні лімфоїдні органи.....	25
2.2. Вторинні лімфоїдні органи.....	27
2.3. Поверхневі маркери лімфоцитів.....	30
2.4. Етапи В-клітинної диференціації.....	30
2.5. Т-клітинна диференціація.....	36
Розділ 3. Природа антигенів та головний комплекс гістосумісності	47
3.1. Поняття про антиген.....	47
3.2. Властивості імуногенів.....	48
3.3. Епітоп.....	49
3.4. Гаптени.....	50
3.5. Ад'юванти.....	51
3.6. Головний комплекс гістосумісності.....	51
Розділ 4. Антитіла	60
4.1. Поняття про антитіла.....	60
4.2. Структура антитіл.....	61
4.3. Імуноглобулін класу G.....	64
4.4. Імуноглобулін класу M.....	65
4.5. Імуноглобулін класу A.....	67
4.6. Імуноглобулін класу D.....	68
4.7. Імуноглобулін класу E.....	69
4.8. Механізми формування різноманітності антитіл.....	70
4.9. Моноклональні антитіла.....	73
Розділ 5. Цитокіни	77
5.1. Загальні уявлення про цитокіни.....	77
5.2. Роль цитокінів у вродженій імунній відповіді.....	78
5.3. Роль цитокінів у адаптивній імунній відповіді.....	82
5.3.1. Th1-цитокіни.....	83
5.3.2. Th2-цитокіни.....	84
5.4. Пов'язані з Т-регуляторними клітинами цитокіни.....	85
5.5. Еритропоетин і колоніестимулюючі фактори.....	85
5.6. Цитокіни і антицитокінова терапія.....	86
5.7. Значення показників рівня цитокінів у діагностиці.....	87
Розділ 6. Система комплементу	90
6.1. Загальні уявлення про білки системи комплементу.....	90
6.2. Класичний шлях.....	92
6.3. Альтернативний шлях.....	96
6.4. Лектиновий шлях.....	98
6.5. Система управління активацією комплементу.....	98
6.6. Прояви активації комплементу.....	102

6.7. Комплемент і захворювання.....	103
6.8. Дефіцит системи комплементу.....	104
Розділ 7. Розлади імунної системи.....	109
7.1. Гіперчутливість.....	109
7.2. Гіперчутливість I типу.....	109
7.3. Гіперчутливість II типу.....	117
7.4. Реакції гіперчутливості III типу.....	121
7.5. IV Тип гіперчутливості.....	123
7.6. Аутоімунні захворювання.....	125
7.7. Імунопроліферативні синдроми.....	135
7.8. Імунодефіцитні стани.....	141
Розділ 8. Імунологія трансплантації	152
8.1. Загальні уявлення про роль імунної системи при трансплантації.....	152
8.2. Визначення гістосумісності перед трансплантацією.....	156
8.3. Реакції відторгнення.....	156
8.4. Механізм відторгнення.....	157
8.5. Попередження відторгнення.....	158
Розділ 9. Імунологія злоякісного росту.....	162
9.1. Загальні риси злоякісних клітин.....	162
9.2. Пухлинно-асоційовані антигени.....	163
9.3. Імунний нагляд.....	165
9.4. Механізми протипухлинного імунітету.....	165
9.5. Уникнення пухлиною імунного нагляду.....	167
9.6. Онкомаркери.....	167
9.7. Імунотерапія.....	170
Розділ 10. Протиінфекційна резистентність.....	173
10.1. Захист від бактеріальних патогенів.....	173
10.2. Захист від найпростіших, гельмінтів та грибків.....	176
10.3. Механізми уникнення патогенами імунної відповіді.....	177
10.4. Противірусний захист.....	178
Розділ 11. Імунізація	184
11.1. Історія виникнення імунізації.....	184
11.2. Види вакцин, календар щеплень та поствакцинаційні ускладнення.....	185
Рекомендована література.....	192
Предметний покажчик.....	194

ПЕРЕДМОВА

Імунітет – складна та багатогранна система, інтегрована з іншими, особливо кровоносною і нейро-ендокринною. Коли вона нормально працює, ми навіть не здогадуємося про її важливе значення. У випадку дисфункції однієї з ланок, можуть спостерігатися катастрофічні наслідки. Як наслідок – змінюється якість життя, організм може загинути від простої застуди.

Кожне нове видання посібника з імунології містить все більше й більше даних стосовно функціонування імунної системи та її патології. Майже кожного дня проводять дослідження та отримують нові знання в різних напрямках: імунології злоякісного росту, алергології, трансплантології, вакцинології, епідеміології і т.д. Щоб орієнтуватися у цьому масиві знань, необхідна якісна підготовка студента в галузі молекулярної біології та генетики, цитології, мікробіології, анатомії та гістології, фізіології, біохімії. Предметом досліджень імунології, в переважній більшості, є морфологія імунної системи, закономірності перебігу імунних реакцій та їхній контроль, дисфункція, імунологія репродукції та трансплантації.

Для того, щоб розібратися в динамічній системі імунологічних знань, спочатку необхідно опанувати основи імунологічних знань, основні відомості з будови та функціонування імунної системи, формування резистентності проти патогенів та знищення злоякісно трансформованих клітин.

Даний посібник призначений для студентів-біологів та розглядає етапи вивчення імунної системи, основні питання стосовно клітин та органів імунної системи, рецептори та їхні комплекси, процес запалення, гуморальні фактори імунітету і їхні розлади, трансплантаційний імунітет, протиінфекційну стійкість, процес отримання штучного імунітету.

Мета цього посібника полягає в знайомстві читача з основними принципами морфології та фізіології імунної системи, ознаками її дисфункції. Наприкінці кожного розділу наведено контрольні питання, відповівши на які можна перевірити засвоєння нового матеріалу. Разом з тим, для більш детального вивчення імунології наведено перелік рекомендованої літератури. Посібник може стати у нагоді тим, хто вивчає імунологію, мікробіологію з основами імунології, вакцинологію, фізіологію крові.

Автори

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ADCC	антитіло-залежна цитотоксичність
CALLA	загального гострого лімфобластного лейкозу антиген
CD	кластер диференціювання лейкоцитів
CDR	комплементарно-детермінуюча область
CLIP	інваріантний ланцюг пептиду класу II
CLP	попередник лімфоїдного ряду
CSF(КСФ)	колонієстимулюючі фактори
Cn	константна ділянка молекули імуноглобуліну
D	диверсифікаційні гени
DAF	розпад-прискорюючий фактор
DN	дубль-негативні тимоцити
EBF	ранній В-клітинний фактор
ECF-A	еозинофільний хемотаксичний фактор анафілаксії
Fab	антиген-зв'язуючий фрагмент молекули імуноглобуліну
Fc	константний фрагмент антитіла
Fc	кристалізований фрагмент молекули імуноглобуліну
GM-CSF	макрофаг колонієстимулюючий фактор
H	важкий ланцюг імуноглобуліну
HGPRT	гіпоксантин-гуанінфосфорібозилтрансферази
HIV	вірус імунодефіциту людини
HLA	людський лейкоцитарний антиген
Ig	імуноглобулін
Ii	інваріантний ланцюг
IL	інтерлейкін
J	приєднуючий ланцюг
KIRs	імуноглобулін-подібний рецептор натурального кілера
L	легкий ланцюг імуноглобуліну
LT	лейкотрієн
MALT	лімфоїдна тканина слизових
Map	асоційована з МЗБ протеаза
MASP	асоційована з МЗБ серинова протеаза
MCP	мембранний кофакторний білок
mHAs	мінорні антигени гістосумісності
MIRL	мембранний інгібітор реактивного лізису
NK	натуральні кілери
PAF	фактор активації тромбоцитів
PALS	періартеріальна лімфоїдна оболонка
Pax5	парний домен білка 5
PG	простагландин
RAG	рекомбінантно-активуючий ген
Rh	резус-фактор
SC	секреторний компонент
SLE(СЧВ)	системний червоний вовчак
SRS-A	повільнореактивна речовина анафілаксії
TAP	АТФ-зв'язувальні касетні транспортери
TCR	T-клітинний рецептор

TdT	термінальна дезоксинуклеотидилтрансфераза
TGF	трансформуючі ростові фактори
Th	T-хелпер
TLR	Toll-подібні рецептори
TNF (ФНП)	фактор некрозу пухлини
V _h	важкий ланцюг молекули імуноглобуліну
ААТ	Альфа-1-антитрипсин
АПК	антиген-презентуючі клітини
ВЕБ	вірус Епштейна-Барр
Г-КСФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ГЛЛ (ALL)	гостра лімфобластна лейкемія
ГМ-КСФ	гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
ГХН	гемолітична хвороба новонароджених
ДВС-синдром	дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові
ДРП	дефективний рибосомальний продукт
ЕР	ендоплазматичний ретикулум
ЕРО (ЕПО)	еритропоетин
ІФН (ІFN)	інтерферон
ЛХ	лімфома Ходжкіна
МАС	мембранний атакуючий комплекс
МВ	макроглобулінемія Вальденстрема
МГ	міастенія Гравіс
МЗБ (MBL)	маноза-зв'язуючий білок
М-КСФ	макрофагальний колонієстимулюючий фактор
МНС (ГКГС)	головний комплекс гістосумісності
НАДФ	нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НАТ	селективне середовище із гіпоксантином, аміноптерином і тимідином
НХЛ	неходжкінська лімфома
ПЕГ	поліетиленгліколь
ПКД	плазматичноклітинна дискразія
ПЛР (PCR)	полімеразно-ланцюгова реакція
ПЯЛ	поліморфно-ядерні лейкоцити
pFc	додатковий кристалізований фрагмент імуноглобуліну
РА	ревматоїдний артрит
РС	розсіяний склероз
РТПГ	реакція "трансплантант проти господаря"
СОД	супероксиддисмутаза
СРБ	C-реактивний білок
T-reg	T-регуляторні клітини
ТРФ	тиреотропін-релізінг фактор
ТТГ	тиреотропний гормон
ХЛЛ(SLL)	хронічна лімфоцитарна лейкемія

Розділ 1

ВСТУП ДО ФІЗІОЛОГІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ**1.1. Етапи вивчення імунної системи**

Людство з давніх часів цікавилось механізмами захисту від інфекцій. Спочатку помітили, що людина, яка перехворіла на віспу, повторно не хворіє. Пізніше почали проводити варіоляцію (з лат *variola* – віспа), яка полягала у нанесенні на слизову оболонку носової порожнини вмісту пустул осіб, які одужували від цієї хвороби. За часів Просвітництва, варіоляція стала модною, особливо серед європейської знаті. Проте траплялися випадки летального завершення варіоляції, що надалі призвело до заборони цієї процедури.

У XVIII ст. англійський лікар Е. Дженер помітив, що жінки, які працювали із великою рогатою худобою, легко одужували від віспи. Виявилося, що до цього вони хворіли коров'ячою віспою і це проявлялося лише незначним запаленням шкіри на руках. Дженер ризикнув і зробив щеплення пустули з коров'ячою віспою хлопчику Джеймсу Фіпсу.



Едвард Дженер
(1749-1823)

Через деякий час він заразив хлопчика людською віспою і, на диво, хвороба не розвинулася. У 1796 році Дженер оприлюднив свій експеримент, який назвали вакцинацією (з лат “*vassa*”).

Наступною ключовою фігурою став хімік Луї Пастер, який створив вакцини проти курячої холери, сказу, увів термін “імунітет” (раніше його застосовували у юриспруденції). Під імунітетом Пастер розумів зниження імовірності розвитку захворювання після повторного зараження.

Пізніше, І. Мечников відкрив явище фагоцитозу, за що разом із П.Ерліхом у 1908 році отримав Нобелівську премію з фізіології і медицини. Е. Берінг разом із С. Кітазато довели можливість переносу імунітету із сироваткою крові, що підтвердило існування антитіл – гуморальних факторів, які забезпечують специфічний імунітет. Поняття “антитіло” було введено П.Ерліхом у 1891 році. У 1903 році Л. Дейтч увів термін



Луї Пастер
(1822-1895)

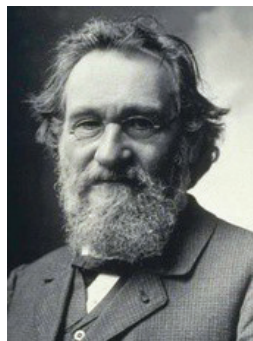
“антиген” для позначення речовин на які реагує імунна система і спричиняє його елімінацію (вилучення). П.Ерліх описав різні види лейкоцитів, зокрема мастоцити (*mast cells*), які являють собою головні ефектори алергічних реакцій негайного типу. Явище алергії було відкрито 1902 року Ш. Ріше та П. Порт'є, які описали явище анафілаксії. Ж. Борде належить заслуга у відкритті системи комплементу. К. Ландштейнер довів існування генетично детермінованого поліморфізму, відкривши групи крові системи АВО. На початку XX ст. П. Ерліх та Ю. Моргенрот обґрунтували механізми

залучення імунної системи до ушкоджень тканин власного організму.

1945 року П. Медавар встановив, що головним фактором у процесах відторгнення є лімфоцити а не антитіла. Через десять років було відкрито головний комплекс гістосумісності (МНС, англ. major histocompatibility complex), який являє собою ділянку, розміщену в 6-й хромосомі та відповідає за генетичний контроль імунної відповіді й підтримання імунного гомеостазу.



Пауль Ерліх
(1854-1915)



Ілля Мечников
(1845-1916)

У 50-х роках ХХ ст. Ф. Бернет та Дж. Леденберг запропонували клонально-селекційну теорію. Її сутність полягає в тому, що в організмі виникають клони лімфоцитів, які мають на своїй поверхні специфічні до всіх можливих антигенів рецептори. Разом з тим, один клон розпізнає один антиген. Крім того, не

достатньо зрілі та ті, що розпізнають власні клітини – гинуть шляхом апоптозу.

1960 року Ф. Бернет та П. Медавар були відзначені Нобелівською премією за відкриття явища імунної толерантності. Вони встановили, що при введенні чужорідної субстанції ще до закінчення формування імунної системи це призводить у подальшому до індиферентності при повторному потраплянні цього антигену до організму.

У 60–70-х роках почали виділяти Т (хелпери, супресори, кілери) та В – лімфоцити. 1975 року Дж. Кохлер разом із К. Мільштейном створили перші моноклональні антитіла, розробивши гібридомну технологію, яка дозволила С. Тогенаві з'ясувати процеси перебудови генів В-лімфоцитів. Дуже важливе відкриття того, що Т-клітини розпізнають антиген лише в комплексі із молекулою МНС, належить Р. Цинкернагелю та П. Догерті. У 80-х роках проведено дослідження гормоноподібних білків та пептидів, які синтезуються клітинами імунної системи, що в подальшому отримали назву “цитокині”.



Келер Жорж
(1946-1995)



Мільштейн Сезар
(1927-2002)

У підручниках прийнято виділяти інфекційну та неінфекційну імунологію. Відповідно, предметом досліджень **інфекційної імунології** є:

- механізми несприйнятливості до інфекційних захворювань;
- роль гуморальних та клітинних факторів у формуванні імунітету;
- механізми синтезу антитіл, формування їх активних центрів;
- механізми специфічного розпізнавання, структура рецепторів лейкоцитів.

До галузей **неінфекційної імунології** відносяться:

- вакцинологія (дослідження формування післявакцинаційного імунітету, нові технології виробництва вакцин);
- імуногенетика (вивчення закономірностей наслідування антигенів гістосумісності, генетичний контроль імунних реакцій);
- імуноморфологія (з'ясування морфологічних аспектів функціонування імунної системи на тканинному та клітинному рівнях);

- імунопатологія (участь імунної системи у розвитку деяких захворювань);
- імуногематологія (вивчення наслідування антигенів клітин крові, порушення гемопоєзу);
- трансплантаційна імунологія (визначення особливостей сумісності донора і реципієнта, механізми відторгнення пересаджених органів, формування імунної толерантності);
- імунологія онтогенезу (дослідження участі імунної системи у індивідуальному розвитку індивіда);
- імунологія пухлинного росту (вивчення відносин пухлина-організм, формування протипухлинної толерантності та імунітету).

1.2. Основні поняття

Перш за все, під поняттям “імунітет” розуміють здатність багатоклітинних організмів підтримувати постійність свого макромолекулярного складу шляхом видалення чужорідних молекул, що забезпечує стійкість до інфекційних агентів та резистентність до розвитку пухлин. Безумовно, чужорідними макромолекулами вважаються продукти генетичної інформації, які відрізняються від продуктів власних генів організму-господаря (Петров Р.В., Ярилін О.О.). За умов патології часто виникають імунні реакції проти власних макромолекул.

Вперше термін “*imunitas*” був застосований лікарем Thucydides із Афін у V ст. до н. е. стосовно людей, які не захворіли під час епідемії бубонної чуми. Можна сказати, що імунітет – система біологічних механізмів самозахисту організму, за допомогою якої відбувається розпізнавання та знищення чужорідної субстанції, якщо вона проникає до організму чи виникає в ньому. За допомогою цього механізму підтримується гомеостаз.

Філогенетично, імунна система є найбільш молодого та найбільш тонко влаштованою системою нашого організму. Основою цієї системи є “нові” диференційовані клітини – лімфоцити. Загальноприйнятим є те, що така високоспеціалізована система присутня у 1.5% багатоклітинних організмів, які дають невелике потомство.

Майже всі дослідження в галузі імунології були проведені на лабораторних мишах. У 1870-х роках Роберт Кох, не маючи коштів для утримання овець, вперше застосував звичайну домашню мишу для вирощування збудника сибірської виразки. З того часу почали виводити інбредні лінії цих невеликих за розмірами гризунів, які невибагливі до їжі, рідко страждають на авітаміноз і що найголовніше – швидко розмножуються. Зрештою, приблизно 80% геному лабораторних мишей гомологічні із людським.

Таким чином, імунна система захищає організм від інфекцій та чужорідної генетичної інформації (реакція на трансплантат: перелиту кров, пересаджений орган).

Основою цих процесів є ферменти лізосомального апарату, які представлені протеазами, гідролазами, пероксидазами. Анатомічний синонім імунної системи – лімфоїдна система.

1.2.1. Зовнішня система захисту

Неспецифічна резистентність. На сьогодні виділяють три основні системи резистентності: конституційна, фагоцитарна та лімфоїдна.

Конституційні (видові) фактори

Несприйнятливість, обумовлена вродженими біологічними особливостями, які властиві даному виду, називається видовим імунітетом. Прикладом цієї форми несприйнятливості є імунітет людини до чуми великої рогатої худоби, у тварин – до черевного тифу, дизентерії. Видовий імунітет проявляється у тварин одного і того виду та у різних видів до одного і того ж збудника. Цікавим є те, що до вірусу поліомієліту стійкі усі ссавці, окрім мавп, людини та деяких видів гризунів. Основою видового імунітету є різноманітні механізми природної неспецифічної резистентності.

Неспецифічна видова резистентність обумовлена наступними факторами:

- захисна роль шкіри та слизових покривів;
- нормальна мікрофлора макроорганізму;
- запалення;
- підвищення температури тіла;
- бар'єрна функція лімфатичних вузлів;
- гуморальні антибактеріальні речовини;
- видільна система;
- фагоцитоз (з грецьк. φαγεῖν — поїдати, κύτος — клітина).

Видовий імунітет може бути подоланий за умов змін параметрів оточуючого середовища. Наприклад, якщо у звичайних умовах жаба не хворіє на правець, проте за температури 37⁰ С вона може захворіти на нього.

Розглянемо шкіру з точки зору неспецифічної видової резистентності. Неушкоджена шкіра, як правило, являє собою непроникний бар'єр для більшості мікроорганізмів. Окрім того, здорова неушкоджена шкіра володіє бактерицидними властивостями завдяки присутності у секреті сальних та потових залоз ненасичених жирних кислот, перекису водню, оцтової кислоти, аміаку, сечовини, жовчних пігментів, які підтримують рН шкіри близько 5,6. Цей рН стримує ріст більшості мікроорганізмів. Щоб зрозуміти, яку важливу роль відіграє шкіра, варто тільки згадати значну вразливість до інфекції жертв тяжких опіків.

Слизові оболонки є не лише механічним бар'єром, а завдяки деяким пристосуванням знижують шанси для проникнення патогенних мікроорганізмів. Зокрема, покритий слизом війчастий епітелій адсорбує на собі часточки пилу та бактерій і видаляє його. Слизова оболонка ока постійно омивається слезовою рідиною. Разом з тим, слизові оболонки продукують секрет із антимікробними властивостями завдяки присутності ферменту лізоциму.

Лізоцим був вперше виділений у чистому вигляді з білка курячого яйця А. Флемінгом у 1922 році. Лізоцим здатен зруйнувати клітинну оболонку бактерій (зокрема муреїн), руйнуючи β-глікозидні зв'язки між аміноцукрами пептидогліканів. Окрім лізоциму, в секретах слизових оболонок міститься згубно діюча на віруси речовина дезоксихолат.

Між “нормальною” мікрофлорою організму (яка населяє шкіру та слизові оболонки) і “чужими” бактеріями фактично виникають антагоністичні відносини. Шляхом змагання за поживні речовини, виділення антибіотичних речовин, зміни рН у несприятливу для конкурента сторону призводить до загибелі інших бактерій. Особливу роль відіграє нормальна мікрофлора жіночих статевих органів, представлена молочнокислими бактеріями, які створюють несприятливе для розвитку патогенних мікроорганізмів кисле середовище. За умов пригнічення нормальної мікрофлори настає т.зв. дисбактеріоз.

Запалення, як захисна реакція на надмірне подразнення та ушкодження тканин, виникло еволюційно більш пізніше за фагоцитоз у організмів із кровоносною та нервовою системою. Окрім фагоцитозу (без якого запалення не завершується), значну роль у цих процесах відіграють гістамін, серотонін та інші біологічно активні речовини, які продукуються мастоцитами (тучні клітини). Як наслідок, відбувається підвищення проникності стінок капілярів, накопичуються макрофаги і ексудат (містить комплемент, лейкотаксин, фібриноген, імуноглобуліни). Лейкотаксин спричиняє підвищення проникності капілярів та стимулює міграцію гранулоцитів через стінки судин. Фагоцити, які скупчуються у місці запалення, не дають змоги поширюватися патогенним мікроорганізмам із місця ушкодження у сусідні тканини. Активація та згортання фібриногену призводить до закупорювання кровоносних та лімфатичних судин, що захищає організм від поширення мікробів через кров та лімфу. Таким чином, збудник, який проникає до рани, затримується у джерелі запалення та блокується там. Надалі у місці запалення виникає місцева гіпоксія, ацидоз та гіпертермія, які пригнічують розмноження збудника. Кооперація макрофагів, імуноглобулінів та комплементу спричиняє знищення збудника, який спричинив запалення.

Підвищення температури тіла, що найчастіше зустрічається за інфекційних умов, відбувається внаслідок впливу пірогенних речовин лейкоцитів та бактерій. Активація гіпоталамуса, який є головним автоматичним центром терморегуляції, відповідає за підвищення температури тіла до 38-40⁰ С. Це призводить до прискорення кровотоку, підсилення обміну речовин та активації фагоцитозу. Разом з тим, підвищення температури тіла пригнічує здатність патогенних мікроорганізмів та вірусів до розмноження.

Захисна функція лімфатичних вузлів

В тілі людини міститься приблизно 1000 лімфатичних вузлів різноманітного розміру. Лімфа до них потрапляє по лімфатичним судинам, які розпочинаються міжклітинними капілярами у тканинах. Найбільша кількість лімфатичних судин зосереджена в шкірі, слизових оболонках шлунково-кишкового тракту та дихальної системи. Після проникнення через шкіру чи слизові оболонки, патогени з током лімфи переносяться до лімфатичних вузлів де знищуються макрофагами та дендритними клітинами. За деяких умов фагоцитоз не завершується повноцінно і запальні процеси поширюються на лімфатичні вузли (розвивається т.зв. лімфаденіт). Лімфатичні вузли у мозковому та кірковому шарі містять велику кількість лімфоцитів різного ступеня зрілості, які відіграють визначальну роль у формуванні специфічного імунітету.

Бактерицидні речовини

У тканинах і рідинах організму міститься велика кількість речовин, які володіють протимікробною активністю. Наприклад, із сироватки свіжого коров'ячого молока було виділено білок лактенін, який пригнічує розвиток стрептококів. Ефективною протимікробною активністю володіє катіонний білок тромбоцитів В-лізин, який блокує адгезію бактерій до клітин організму та підсилює фагоцитоз. Цікавим є те, що вірус грипу може взаємодіяти із клітинами організму господаря що мають на своїй поверхні мукопептидні рецептори. Проте, речовини мукоїдної природи, які містяться у сироватці крові, попередньо зв'язують вірус грипу і виступають у ролі неспецифічних інгібіторів.

1.2.2. Система внутрішнього захисту

Іншою частиною природного імунітету є внутрішня система захисту, в якій клітинні і розчинні фактори відіграють важливу роль. Внутрішня система захисту призначена для розпізнання молекули, яка є унікальною для інфекційного організму (маноза, що знаходиться на клітинній стінці мікроорганізмів і відсутня на клітинах людини). Лейкоцити знаходять і знищують чужорідні клітини шляхом фагоцитозу, який полягає в захопленні клітин або твердих частинок лейкоцитами. Цей процес знищує більшість чужорідних мікроорганізмів, які потрапляють до організму, який на додачу посилюється розчинними факторами, які називають білками гострої фази.

Білки гострої фази

Білки гострої фази є нормальними компонентами сироватки, рівень яких швидко підвищується щонайменше на 25 % внаслідок інфекції, травми або ушкодження тканин. До найбільш важливих належать С-реактивний білок, сироватковий амілоїд, компоненти комплексу, маноза-зв'язуючий білок, альфа-1-антитрипсин, гаптоглобін, фібриноген і церулоплазмін. Вони продукуються гепатоцитами (клітини паренхіми печінки) в межах від 12 до 24 годин у відповідь на збільшення рівня поліпептидів, які відіграють важливу роль у міжклітинній сигналізації під назвою цитокіни (розглядатиметься у наступних розділах). Ці клітинні месенджери, особливо інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), і фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) здебільшого продукуються моноцитами і макрофагами локально у місцях запалення. Основні характеристики деяких білків гострої фази подано в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1. Функції деяких білків гострої фази

Назва	Функція	Назва	Функція
<i>С-реактивний протеїн</i>	Опсонізація бактерій, активація комплексу	<i>Гаптоглобін</i>	Глікопротеїн плазми крові, який зв'язує вільний гемоглобін, перешкоджаючи виведенню його з організму
<i>Сироватковий амілоїд А</i>	Видалення холестеролу	<i>Церулоплазмін</i>	Зв'язує купрум та ферум оксид
<i>Альфа-1-антитрипсин</i>	Інгібітор протеази	<i>Білки комплексу (С3)</i>	Опсонізація, лізис бактерій
<i>Фібриноген</i>	Утворення тромбу	<i>Маноза-зв'язуючий білок</i>	Активація комплексу

С-реактивний білок (CRP, ЦРБ) є складовою частиною сироватки крові. Спочатку вважали, що CRP є антитілами проти С-полісахариду пневмокока. Рівень ЦРБ швидко збільшується протягом 4 - 6 годин після інфекції, хірургічного втручання або іншої травми тіла. Рівень ЦРБ може різко збільшуватися від 100 до 1000 разів, досягаючи пікового значення через 48 годин. Так само його рівень

швидко знижується з припиненням стимулу. Період напіврозпаду СРБ у плазмі крові сягає близько 19 годин. Підвищення рівня СРБ спостерігаються під час бактеріальних та вірусних інфекцій, ревматизмі, злоякісних новоутворень, туберкульозу, після серцевого нападу. Середнє значення рівня СРБ збільшується з віком.

С-реактивний білок є однорідною молекулою з молекулярною масою 118000 Да і структури, яка складається з п'яти ідентичних субодиниць, скріплених нековалентними зв'язками. Він належить до родини пентраксинів, які складаються з п'яти субодиниць. СРБ діє як антитіло, опсонізує чужорідні часточки (приклеюється до них), спричиняючи аглютинацію, преципітацію і активацію комплементу класичним шляхом (більш детально у розділі 6). Проте, зв'язування є кальцій-залежним та неспецифічним, а основним субстратом для нього є фосфохолін (звичайний компонент мембран мікробів). Він також зв'язується з білками невеликих рибонуклеотидів, фосфоліпідами, пептидогліканами та іншими компонентами бактерій, грибків і паразитів. Крім того, СРБ зв'язується зі специфічними рецепторами, виявленими на моноцитах, макрофагах і нейтрофілах, що посилює фагоцитоз. Таким чином, СРБ можна розглядати як примітивну, неспецифічну форму молекули антитіла, здатної діяти в якості захисту від мікроорганізмів або чужорідних клітин до етапу синтезу специфічних антитіл організмом.

Рівень СРБ може швидко зростати і так само швидко знижуватися. Його показник широко застосовується у клінічній практиці для визначення гострого запалення. Після проведення курсу хіміотерапії або трансплантації органів також проводять вимірювання СРБ, оскільки підвищення його рівня може свідчити про відновлення злоякісного росту, початок відторгнення органу.

Атеросклероз – захворювання коронарних артерій, що є результатом хронічного запального процесу і пов'язаний з рівнем СРБ. Недавнє дослідження показує, що підвищений рівень СРБ є суттєвим фактором ризику інфаркту та ішемічного інсульту в осіб, які не мають в анамнезі серцево-судинних захворювань. Концентрація більше 2 мг/л є пороговим значенням, вказуючи на ризик виникнення серцево-судинних захворювань. У дорослих осіб нормальні рівні коливаються в діапазоні від 1,5 до 2,5 мг/л. Отже, моніторинг СРБ може бути важливим превентивним заходом у визначенні потенційного ризику серцевого нападу або інсульту, хоча тільки автоматизовані тести високої чутливості для СРБ є придатними для цієї мети. Високочутливе тестування СРБ має низький рівень виявлення 0,01 мг/л, що дозволяє використання набагато меншої кількості крові, ніж за умов традиційного тесту латекс аглютинації.

Сироватковий амілоїд А є іншим важливим білком, концентрація якого може збільшитися майже в тисячу разів. Це аполіпропротеїн, який синтезується в печінці і має молекулярну масу 11685 Да. Нормальний рівень циркулюючого амілоїду складає приблизно 30 мкг/мл. У плазмі він асоційований з ліпопротеїдами високої щільності, і це, як вважають, відіграє важливу роль в метаболізмі холестеролу. Видаляючи холестерол, який міститься в макрофагах в місці пошкодження тканин, сироватковий амілоїд сприяє очищенню рани. Це також полегшує переробку клітинами холестерину і фосфоліпідів мембран для повторного їх використання в побудові мембран нових клітин, необхідних під час процесу гострого запалення. Також було встановлено, що у випадку бактеріальних інфекцій рівень амілоїду зростає більше, ніж при вірусних.

Комплемент належить до сироваткових білків, які зазвичай присутні за нормальних умов і відіграють роль посередника у процесі запалення. Є дев'ять таких білків, які активуються після прикріплення антитіл до поверхні антигену. Ця активація відома під назвою "класичний каскад". Додатково існує альтернативний шлях активації, який спрацьовує після проникнення мікроорганізмів. Основними функціями комплементу є опсонізація, хемотаксис і лізис клітин.

Маноза-зв'язуючий білок (МЗБ) (або манозо-зв'язуючий лектин), є тримером, який виступає в якості опсоніну. Він здатний розпізнавати чужорідні вуглеводи, такі як маноза та кілька інших цукрів, які входять до складу клітинних стінок бактерій, дріжджів, вірусів, деяких паразитів.

МЗБ широко поширений на поверхні слизових оболонок тіла. Він має багато спільного з компонентом С1q комплементу, а його зв'язування з манозою активує каскад комплементу і сприяє розвитку фагоцитозу. Нормальна концентрація у крові сягає до 10 мкг/мл. Дефекти синтезу МЗБ пов'язані з рецидивними інфекціями, спричинені дріжджами.

Альфа-1-антитрипсин (ААТ) є основним компонентом фракції альфа глобулінів сироватки крові (визначається за допомогою методу електрофорезу), є глікопротеїдом, який синтезується печінкою. Цей глікопротеїд пригнічує дію трипсину, хемотрипсину, еластази, калікреїну, катепсинів та інших тканинних протеаз, вивільнених з лейкоцитів, особливо еластази. Еластаза є ендогенним ферментом, що може спричинити деградацію еластину і колагену. За умов хронічного запалення легень, еластаза призводить до пошкодження легеневої тканини.

Вміст ААТ у сироватці крові підвищується при запальних процесах, гострих, хронічних інфекційних запаленнях, гострих гепатитах та цирозах печінки, при злоякісних новоутвореннях (особливо при лімфогранулематозі).

Альфа-1-антитрипсин пом'якшує наслідки інфільтрації нейтрофілами під час запальної реакції. Він регулює експресію прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкін-1. Дефіцит ААТ може призвести до виникнення передчасної емфіземи, особливо у людей, які палять або які піддаються шкідливому професійному впливу. У такому випадку, інгібовані протеази залишаються в нижній частині респіраторного тракту, що призводить до руйнування паренхіматозних клітин в легенях і розвитку емфіземи або ідіопатичного легеневого фіброзу.

Є принаймні 17 алелей генів, що кодують ААТ, які асоційовані зі зниженням продукції ферменту. У осіб в яких відсутня його секреція, спостерігається розвиток хвороби печінки і емфіземи. Гомозиготне успадкування цього варіанту гена може призвести до розвитку цирозу печінки, гепатиту, або гепатоми вже у дитячому віці. ААТ також може реагувати з будь-якими сериновими протеазами, які генеруються під час активації каскаду комплементу або фібринолізу. Після зв'язування з альфа-1-антитрипсином, протеаза повністю інактивується і надалі видаляється із зони пошкодження тканин і катаболізується.

Гаптоглобін відноситься до альфа-2-глобулінів з молекулярною масою 100000 Да. Його основна функція полягає у зворотному зв'язуванні вільного гемоглобіну, який утворюється внаслідок внутрішньосудинного гемолізу. Після зв'язування вільного гемоглобіну, зв'язаний комплекс швидко поглинається купферівськими і паренхіматозними клітинами печінки, тим самим запобігаючи втраті вільного гемоглобіну.