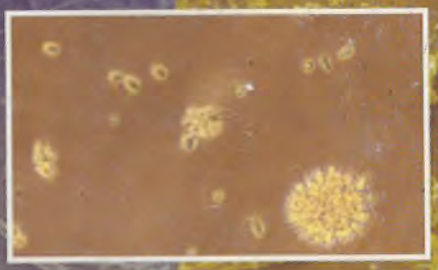
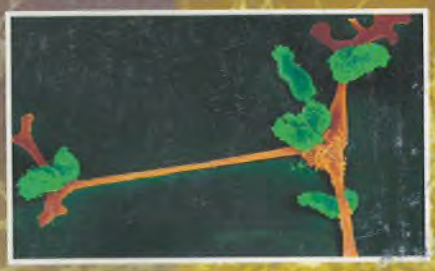
თინათინ ჩიქოვანი

იმუნოლოგია

მოკლე კურსი





2007

616-097(075.8)
ჩ-68

თინათინ ჩიქოვანი

№ 1869

იმუნოლოგია

მოკლე კურსი

თბილისი 2007

რედაქტორი

ზაზა ბერიშვილი

რეცენზენტები

ვახტანგ მეუნარგია
ქეთევან კობაიძე

© თ.ჩიქოვანი, 2007

ISBN 978-99940-69-46-0

ავტორისაგან

თანამედროვე მედიკო-ბიოლოგიური მეცნიერების ერთ-ერთ უდიდეს მიღწევას იმუნოლოგიის ინტენსიური განვითარება წარმოადგენს. ბოლო ათწლეულების განმავლობაში, მოლეკულურ ბიოლოგიასა და გენეტიკაში გამოყენებული ტექნოლოგიების განვითარების ფონზე, იმუნური სისტემის ფუნქციონირების მრავალი მექანიზმი გაიშიფრა. ბევრმა მათგანმა ძირფესვიანად შეცვალა იმუნური სისტემის შესახებ ადრე არსებული შეხედულებები. მეცნიერების ამ დარგში ინფორმაცია იმდენად სწრაფად გროვდება, რომ მისი ყველა მიღწევის გაცნობა თვით იმუნოლოგი მკვლევარებისათვისაც კი დიდ პრობლემას წარმოადგენს.

იმუნოლოგია, როგორც მეცნიერება, თავდაპირველად ინფექციოლოგიის სფეროში წარმოიშვა. უფრო მოგვიანებით გაირკვა, რომ იმუნური სისტემა, ნერვულ და ენდოკრინულ სისტემასთან ერთად, ფუნქციურად ერთიან, ორგანიზმის ზოგადმარეგულირებელ სისტემას წარმოადგენს. ამიტომ, ძნელად თუ მოიძებნება ისეთი დაავადება, რომლის დროსაც იმუნური სისტემის რომელიმე რგოლში პათოლოგიური ძვრები არ ვითარდებოდეს. ეს დარღვევები ზოგჯერ დაავადების აღმოცენების მიზეზს, ზოგჯერ კი მის შედეგს წარმოადგენს. ამდენად მისი საფუძვლიანი ცოდნა თანამედროვე ექიმის კლინიკური აზროვნებისათვის აუცილებელია.

ალერგია, ასთმა, პირველადი იმუნოდეფიციტები, აივ/შიდსი, რევმატიული დაავადებები, ვასკულიტები, ენდოკრინული სისტემის, თირკმლის, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, ნერვული სისტემის, კუნთოვანი სიტემის, სისხლის იმუნური დაავადებები და კიბო - ეს იმ პათოლოგიათა ჩამონათვალია, რომლებიც უშუალოდ იმუნოლოგიის სფეროს მიეკუთვნება.

კვლევის იმუნოლოგიური მეთოდები დიდი სპეციფიკურობითა და მგრძნობელობით გამოირჩევა. იმუნოფლუორესცენციული, იმუნოფერმენტული, რადიოიმუნური და სხვა მეთოდები მედიცინის ყველა დარგში გამოიყენება. იგივე ითქმის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის იმუნურ მეთოდებზეც. ამდენად, მედიცინის სხვადასხვა დარგის სპეციალისტებისათვის იმუნოლოგიის საფუძვლების ცოდნა აუცილებელია როგორც თანამედროვე დონეზე აღჭურვილი ლაბორატორიებიდან მიღებული პასუხების სწორი ინტერპრეტაციისათვის, ასევე მკურნალობის თანამედროვე მეთოდების პრაქტიკაში გამოყენებისათვის.

წინამდებარე სახელმძღვანელოს მიზანია, საშუალება მისცეს მედიკოს სტუდენტებსა და მედიცინის სხვადასხვა დარგში მოღვაწე პრაქტიკოს ექიმებს, მშობლიურ ენაზე გაეცნონ იმუნოლოგიის საფუძვლებს, შეისწავლონ ფუნდამენტური მეცნიერება, რომელიც თანამედროვე პრაქტიკული მედიცინის თითქმის ყველა დარგს მოიცავს. წიგნი დაეხმარება მედიცინის სხვადასხვა სფეროში მომუშავე ექიმებს, უკეთ გაერკვნენ დაავადებათა პათოგენეზის, იმუნოპროფილაქტიკის, იმუნოდიაგნოსტიკისა და იმუნოთერაპიის თანამედროვე საკითხებში.

სარჩევი

თავი I.
იმუნური სისტემის ზოგადი დახასიათება 7
თავი II.
იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები 17
თავი III.
იმუნური სისტემის ორგანოები 26
თავი IV.
ანტიგენი 34
თავი V.
კომპლემენტის სისტემა 40
თავი VI.
უჯრედების მიგრაცია და ანთება 48
თავი VII.
ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე მოლეკულები. T-უჯრედის რეცეპტორი 54
თავი VIII.
ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე მოლეკულები. ანტისხეულები და მათი რეცეპტორები 64
თავი IX.
ანტიგენის გამომცნობი სტრუქტურების მრავალფეროვნების მიზეზები 71
თავი X.
T- და B-უჯრედების გააქტიურება 77
თავი XI.
ცენტრალური და პერიფერიული ტოლერანტობა 88
თავი XII.
იმუნური პასუხის რეგულაცია 94
თავი XIII.
ზემგრძნობელობის რეაქციები. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 101
თავი XIV.
ზემგრძნობელობის რეაქციები. II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 113
თავი XV.
ზემგრძნობელობის რეაქციები. III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 118
თავი XVI.
ზემგრძნობელობის რეაქციები. IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 124
თავი XVII.
მიკრობების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი 129
თავი XVIII.
სიმსივნის იმუნოლოგია 141
თავი XIX.
აუტოიმუნიტეტი 150
თავი XX.
იმუნოდეფიციტური დაავადებები. პირველადი იმუნოდეფიციტები 160
თავი XXI.
იმუნოდეფიციტური დაავადებები. მეორადი იმუნოდეფიციტები 168
თავი XXII.
ტრანსპლანტაციური იმუნიტეტი 176
თავი XXIII.
იმუნური პასუხის კლინიკური და ლაბორატორიული შეფასება 185
თავი XXIV.
იმუნიზაცია 205
თავი XXV.
იმუნომოდულაცია და მუნოთერაპია 210

თავი I. იმუნური სისტემის ზოგადი დახასიათება

პათოგენური აგენტებისაგან ორგანიზმის დაცვა იმუნური სისტემის დანიშნულებას წარმოადგენს. გარემო, რომელშიც ვარსებობთ, უამრავ ინფექციურ აგენტს შეიცავს (ბაქტერიები, ვირუსები, სოკოები, უმარტივესები, ჭიები და ა.შ.). ისინი მასპინძელ ორგანიზმს განსხვავებული მექანიზმებით აზიანებენ. ბუნებრივია, რომ იმუნური სისტემა მათ აღმოსაჩენად და გასანადგურებლად დამცავ მექანიზმთა რთულ კომპლექსს იყენებს. ყოველი მათგანის ჩართვა პათოგენური აგენტის იმ სტრუქტურული ერთეულის ამოცნობით იწყება, რომელიც მას მასპინძლის უჯრედისაგან განასხვავებს. სწორედ მასპინძლისა და პათოგენური აგენტის (საკუთარისა და უცხოს) გარჩევის უნარი საშუალებას აძლევს იმუნურ სისტემას, გაანადგუროს უცხო აგენტი საკუთარი ქსოვილების დაზიანების გარეშე.

ამგვარად, იმუნური სისტემა ჰომეოსტაზის მუდმივობას ინარჩუნებს, რასაც იგი „თავისი“ და „სხვისი“ ანტიგენების ერთმანეთისაგან გარჩევით ახერხებს. (იმუნიტეტი – **immunis** – ტვირთისაგან თავისუფალი, ძველ რომში გარკვეული სამსახურისაგან თავისუფალს ნიშნავდა. ბიოლოგიასა და მედიცინაში დაავადებისაგან თავისუფალს ნიშნავს).

იმუნური სისტემა მიკრობისა და მისი ნაწილაკების გასანადგურებლად მეტად ეფექტურ მექანიზმებს იყენებს. ამდენად, ამ გამანადგურებელი ზემოქმედებისაგან საკუთარი ქსოვილების დაცვა ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციობისათვის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს.

საკუთარი ქსოვილების დესტრუქციის თავიდან აცილებას აუტოტოლერანტობა (საკუთარისადმი შეგუება) განაპირობებს. აუტოტოლერანტობის მოხსნის შემთხვევაში აუტოიმუნური დაავადებები ვითარდება. ნორმაში იმუნური პასუხი მხოლოდ უცხო ანტიგენის წინააღმდეგ აღიძვრება.

იმუნური სისტემის მთავარი ფუნქცია უცხო აგენტის გამოცნობა და მასზე ადექვატური საპასუხო რეაქციის განვითარებაა. საპასუხო რეაქციის მიზანი კი იმ უცხო აგენტის ელიმინაციაა (ორგანიზმიდან განდევნა), რომელმაც ეს რეაქცია აღძრა.

იმუნურ პასუხს სამი მთავარი თვისება ახასიათებს:

1. **სპეციფიკურობა**,
2. **მეხსიერება** და
3. **ინდუცირებადობა** (ინდუქციის უნარი).

სპეციფიკურობის გამო იმუნური სისტემა ერთ აგენტს მეორისაგან არჩევს და ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში სპეციფიკურ იმუნურ პასუხს ავითარებს. ამიტომ არის, რომ ერთი მიკრობის საწინააღმდეგოდ აღძრული იმუნური პასუხი მხოლოდ ამ მიკრობზე ზემოქმედებს. მაგ. წითელას ვირუსის საწინააღმდეგოდ განვითარებული იმუნური პასუხი მხოლოდ ამ, და არა სხვა ნებისმიერი, მიკრობის საწინააღმდეგოდაა მიმართული.

იმუნურ სისტემას „ახსოვს“ ყველა ის აგენტი, რომელსაც იგი ფუნქციობის მანძილზე შეხვედრია. აღნიშნულ მოვლენას აგენტთან პირველი შეხვედრის შემდეგ იმუნურ სისტემაში მეხსიერების უჯრედების წარმოქმნა განაპირობებს. აგენტთან ორგანიზმის განმეორებითი შეხვედრის დროს მეხსიერების უჯრედები განსხვავებული იმუნური პასუხის განვითარებას უზრუნველყოფს.

იმუნური პასუხი მხოლოდ იმ შემთხვევაში აღიძვრება, თუ მისი აღმძვრელი აგენტი ორგანიზმში იმყოფება. იმუნური პასუხი სწორედ ამ აგენტის გასანადგურებლად ვითარდება. წარმატებული იმუნური პასუხის შედეგად მისი გამომწვევი აგენტი ნადგურდება და ორგანიზმიდან გამოიდევნება. ე.ი. უცხო ობიექტი თავის გასანადგურებელ პასუხს თავადვე აღძრავს.

ამგვარად, იმუნური პასუხი ორგანიზმში უცხო აგენტის შეჭრით იწყება. ყველა იმ ნივთიერებას, რომელსაც სპეციფიკური იმუნური პასუხის გამოწვევა შეუძლია, ანტიგენი ეწოდება. სიტყვა ანტიგენი ანტისხეულის წარმომქმნელს (**anti**body **gen**eration) ნიშნავს. ამ ტერმინის შემოღებამდე, 1890წ. ბერინგმა და კიტაზატომ მნიშვნელოვანი აღმოჩენა გააკეთეს. მათ ნახეს, რომ ვაქცინირებული პირების შრატი ისეთ ნივთიერებებს შეიცავს, რომლებიც შესაბამის პათოგენურ აგენტს სპეციფიკურად უკავშირდება. ამ ნივთიერებებს მათ ანტისხეულები უწოდეს. მალევე დადგინდა, რომ ანტისხეულის წარმოქმნა მრავალმა ნივთიერებამ შეიძლება გამოიწვიოს, და ასეთ ნივთიერებებს ანტიგენი ეწოდა.

ანტიგენს ორი მნიშვნელოვანი თვისება ახასიათებს: **იმუნოგენობა** და **ანტიგენობა**.

იმუნოგენობა ჰუმორული (ანტისხეულების წარმოქმნა) ან უჯრედული (T-უჯრედების გააქტიურება) იმუნური პასუხის გამოწვევის უნარს ნიშნავს. ანტიგენობა კი - ანტიგენის თვისებას, იმოქმედოს მის მიერ წარმოქმნილ ანტისხეულებთან ან გააქტიურებულ T-ლიმფოციტებთან.

იმუნური პასუხის ინდუქციას ანტიგენის გარკვეული უბანი ახდენს. ამ უბანს ეპიტოპი ან ანტიგენური დეტერმინანტა ეწოდება. რაც მეტი ანტიგენური დეტერმინანტი აქვს ანტიგენს, მით მრავალფეროვანია იმუნური პასუხი.

ამდენად, ანტიგენური დეტერმინანტა პათოგენური აგენტის ის სტრუქტურაა, რომელიც მასპინძელი ორგანიზმისაგან განასხვავებდა და იმუნური სისტემის მიერ უცხოდ აღიქმება. ანტიგენის შეც-

ნობის შემდგომ განვითარებული იმუნური პასუხის მიზანი ორგანიზმის ანტიგენისაგან განთავისუფლებაა. მოახერხებს თუ არა იმუნური სისტემა ამ მიზნის მიღწევას, დამოკიდებულია იმაზე, თუ ის რამდენად ადეკვატურ ეფექტორულ მექანიზმებს გამოიყენებს.

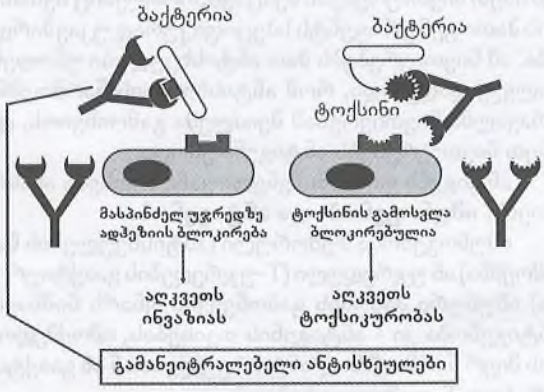
იმუნური სისტემა პათოგენის გასანადგურებლად განსხვავებულ ეფექტორულ მექანიზმებს იყენებს. ეს მექანიზმებია:

- **ნეიტრალიზაცია**
- **ფაგოციტოზი**
- **ციტოტოქსიკური რეაქციები და აპოპტოზი.**

ნეიტრალიზაცია პათოგენურ აგენტთან ბრძოლის ყველაზე მარტივი გზაა. ანტისხეული პათოგენს ან მის პროდუქტს უკავშირდება, რითაც მასპინძლის ქსოვილებზე მათ ზემოქმედებას აღკვეთს. მაგ., ვირუსის ზედაპირულ ანტიგენთან ანტისხეულის დაკავშირება უჯრედში ვირუსის შესვლას ბლოკავს; ტოქსინთან მისი საწინააღმდეგო ანტისხეულის დაკავშირება ტოქსინის ნეიტრალიზაციას იწვევს (იხ. სურათი 1.1).

სურათი 1.1

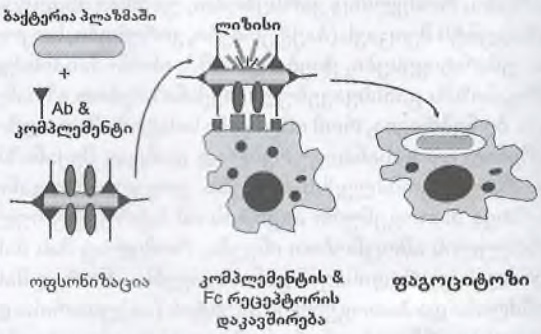
უჯრედგარეთა პათოგენის და ტოქსინის საწინააღმდეგო ეფექტორული მექანიზმი
ნეიტრალიზაცია



ფაგოციტოზი პირველად მეჩნიკოვმა აღწერა. მან დაადგინა, რომ ფაგოციტური უჯრედების ფუნქციას პათოგენური ორგანიზმის შთანთქმა და მონელება წარმოადგენს. ფაგოციტოზი პათოგენური აგენტებისაგან ორგანიზმის განთავისუფლების მეტად მნიშვნელოვანი გზაა. პათოგენის ზედაპირზე ანტისხეულების და/ან კომპლემენტის ფრაგმენტების დაკავშირება ფაგოციტოზს აძლიერებს. ამ პროცესს ოფსონიზაცია ეწოდება (იხ.სურათი 1.2).

სურათი 1.2

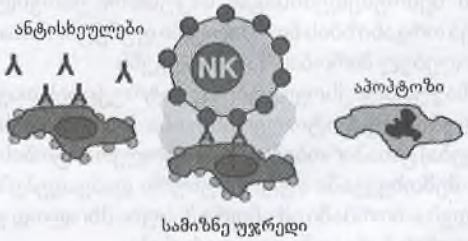
უჯრედგარეთა პათოგენის და ტოქსინის საწინააღმდეგო ეფექტორული მექანიზმი
ფაგოციტოზი.ოფსონიზაცია



ფაგოციტოზისათვის დიდი, მთლიანი უჯრედების გასანადგურებლად იმუნური სისტემა **ციტოტოქსიკურ რეაქციებს** იყენებს. სამიზნე უჯრედის ამოცნობა მის ზედაპირთან დაკავშირებული ანტისხეულების ან სპეციფიკური **T**-ლიმფოციტების საშუალებით ხდება (იხ.სურათი 1.3).

სურათი 1.3

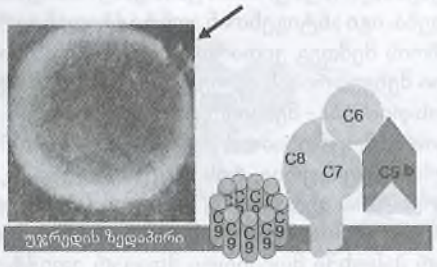
სამიზნე უჯრედის კვლა NK უჯრედის მიერ



ციტოტოქსიკური რეაქციების დროს ეფექტორული სისტემა უჯრედზე მკვლელი მოლეკულებით ზემოქმედებს. ეს მოლეკულები უჯრედის კვლას მის მემბრანაში ხვრელების გაკეთებით ან სიკვდილის პროგრამის - **აპოპტოზის** ჩართვით იწვევს. სამიზნე უჯრედებში ხვრელების წარმოქმნას **T**-ციტოტოქსიკური უჯრედები პერფორინების, ხოლო კომპლემენტის სისტემა - მემბრანის შემტევი კომპლექსის (**MAC - membrane attack complex**) საშუალებით ახერხებს (სურათი 1.4). უჯრედში აპოპტოზის პროგრამის ჩართვას ე.წ. სიკვდილის რეცეპტორები (**TNF**- და **Fas**-რეცეპტორები) და/ან გრანზიმები (გრანულების ფერმენტები) უზრუნველყოფენ (იხ.სურათი 1.5).

სურათი 1.4

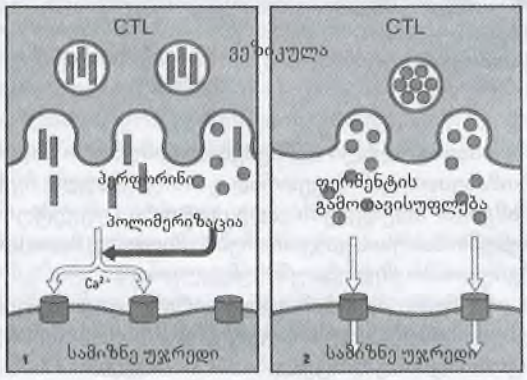
მემბრანის შემტევი კომპლექსი



იმუნური პასუხის საბოლოო შედეგს დიდად განსაზღვრავს ის ფაქტი, თუ რამდენად სწორად აირჩევს იმუნური სისტემა კონკრეტული მიკრობის გასანადგურებელ ეფექტორულ მექანიზმებს. თუ პათოგენთან საბრძოლველად ადეკვატური მექანიზმები იქნება გამოყენებული, იმუნური პასუხის მიზანი მიიღწევა და აგენტი, რომელმაც იმუნური პასუხი გამოიწვია, განადგურდება.

სურათი 1.5

გრანულებთან დაკავშირებული კვლის მექანიზმი



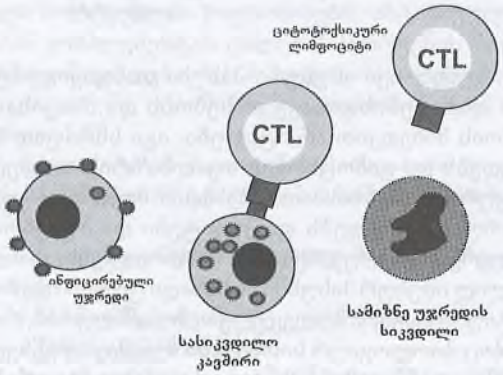
მიკროორგანიზმთა ერთი ნაწილი (ვირუსები, ზოგერთი ბაქტერია, ზოგერთი უმარტივესი) მასპინძლის უჯრედში პარაზიტობს, მეორე კი (ბაქტერიები, დიდი პარაზიტები) - უჯრედის გარეთ - ქსოვილოვან სითხეებსა და სხვა უჯრედგარეთა სივრცეებში. უჯრედშიდა და უჯრედგარეთა პათოგენების გასანადგურებლად იმუნური სისტემა განსხვავებულ ეფექტორულ მექანიზმებს იყენებს.

უჯრედგარეთა პათოგენის შემთხვევაში იმუნური სისტემა უშუალოდ პათოგენურ აგენტს ანადგურებს და/ან მის პროდუქტებს ანეიტრალებს, უჯრედშიგნითა პათოგენური აგენტის საწინააღმდეგოდ კი ორი გზით იბრძვის:

- ციტოტოქსიკურობით - მაგ. T-ლიმფოციტი ინფიცირებულ უჯრედს კლავს (იხ. სურათი 1.6) ან
- ინფიცირებული უჯრედის გააქტიურებით, რათა ამ უკანასკნელმა პათოგენი თავადვე მოკლას. მაგ., T-უჯრედები მაკროფაგს ააქტიურებს, რომ მან შთანთქმული მიკროორგამიზმი გაანადგუროს (იხ.სურათი 1.7).

სურათი 1.6

ციტოტოქსიკურობა. T ლიმფოციტი კლავს ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედს



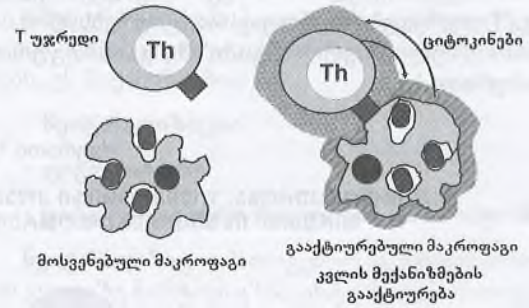
თავის წარმატებულ მოქმედებას იმუნური სისტემა ბუნებრივი (თანდაყოლილი) და შეძენილი (ადაპტაციური) იმუნური პასუხის შეთანხმებული მოქმედებით ახორციელებს.

პათოგენური აგენტის ორგანიზმში შეჭრისას, თავდაპირველად, თანდაყოლილი იმუნური პასუხი ირთვება. თანდაყოლილ იმუნურ პასუხში მონაწილე უცხოს გამომცნობი მოლეკულები მრავალ უჯრედზეა განთავსებული.

შეძენილი (ადაპტაციური) იმუნური პასუხი მოგვიანებით ვლინდება, ვინაიდან იმუნურ სისტემაში მეტად მცირე რაოდენობითაა ისეთი უჯრედები, რომლებიც ყოველი კონკრეტული პათოლოგიური აგენტის საწინააღმდეგოდაა მიმართული. ანტიმიკრობული ეფექტური პასუხის განსავითარებლად კი სწორედ ამ მორეაგირე უჯრედების გამრავლებაა საჭირო, რაც მხოლოდ პათოგენის შეჭრის შემდეგ იწყება და, ბუნებრივია, გარკვეულ დროს მოითხოვს (იხ.სურათი 1.8). ორგანიზმში ანტიგენის შეჭრის შემდეგ მხოლოდ ის ლიმფოციტი აქტიურდება, რომელსაც ამ ანტიგენის ამომცნობი რეცეპტორი აქვს (კლონის სელექცია). გააქტიურებული ლიმფოციტი მრავლდება (კლონის ექსპანსია). შვილეული უჯრედების სპეციფიკურობა მშობლის იდენტურია.

სურათი 1.7

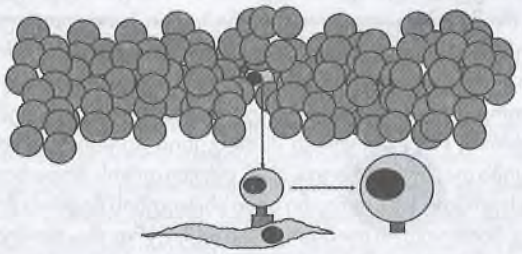
T უჯრედის მიერ გააქტიურებული მაკროფაგი შთანთქმულ მიკროორგანიზმს ანადგურებს



ბუნებრივი იმუნური პასუხი თანდაყოლილია, იგი დაბადებისთანავე არსებობს და ასაკისა და დროის მიხედვით არ იცვლება. იგი სწრაფად მოქმედებს და გამოცნობის თვალსაზრისით სპეციფიკურობით არ ხასიათდება. მასში მონაწილე ეფექტორულ უჯრედებს ფაგოციტები და ბუნებრივი კილერები (NK-უჯრედები) წარმოადგენს. თანდაყოლილ იმუნურ პასუხში ის ხსნადი ცილები და ბიოაქტიური პატარა მოლეკულები მონაწილეობს, რომლებიც ბიოლოგიურ სითხეებში მუდმივად გვხვდება (მაგ. კომპლემენტის ცილები) ან გააქტიურებული უჯრედების მიერ გამომუშავდება (მაგ. ა. ციტოკინები, რომლებიც სხვა უჯრედების ფუნქციას არეგულირებს; ბ. ქემოკინები, რომლებიც ანთებით ლეიკოციტებს იზიდავს; გ. ანთების ლიპიდური მედიატორები; დ. ანთების ხელშემწყობი ბიოაქტიური ამინები და ფერმენტები).

სურათი 1.8

ბერნეტის კლონურ-სელექციური თეორია



ყოველ ლიმფოციტს უნიკალური სპეციფიკურობის ერთი ტიპის რეცეპტორი აქვს. ანტიგენთან შეხვედრა ლიმფოციტის გააქტიურებას იწვევს.

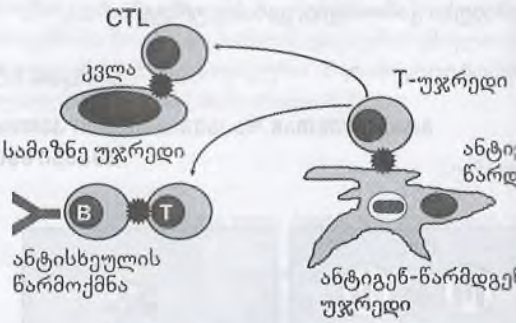
შვილეულ უჯრედებს მშობლის იდენტური ანტიგენ-სპეციფიკურობა აქვს

თანდაყოლილ იმუნურ პასუხში მონაწილე
რედების რეცეპტორები მიკრობის ზედაპირულ
ლეკულებს იკავშირებს.

შეძენილი იმუნური პასუხის განვითარებას
სჭირდება. იგი ანტიგენთან კონტაქტიდან გარკ
ლი დროის შემდეგ ვითარდება და მასთან გან
რებითი შეხვედრისას ძლიერდება, რასაც იმუნ
პასუხის თვისება - მეხსიერება განაპირობებს. უ
აგენტის გამოცნობაში შეძენილი იმუნური პა
მაღალსპეციფიკურია, რის საფუძველსაც T- დ
ლიმფოციტთა ზედაპირზე ანტიგენ-სპეციფი
რეცეპტორების არსებობა წარმოადგენს. შეძ
იმუნურ პასუხში მონაწილე მთავარ ეფექტო
უჯრედებს ლიმფოციტები, ხოლო ეფექტო
მოლეკულებს – ანტისხეულები წარმოადგენს.

სურა

**უჯრედებს შორის ინფორმაციის გავრცე
უჯრედ-უჯრედული კონტა**



თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური პა
ერთმანეთისაგან მკვეთრად განსხვავებული
ნიზმებით მოქმედებს. ადეკვატური (ეფექტ
იმუნური პასუხის განვითარებას მხოლოდ მათ
ერგიული მოქმედება უზრუნველყოფს.

იმუნური პასუხის განვითარებისათვის ა
ლებელ პირობას უცხო აგენტის შემოჭრის შე
ინფორმაციის გავრცელება წარმოადგენს.

იმუნური სისტემის უჯრედებს შორის ინ
მაცია ორი გზით ვრცელდება:

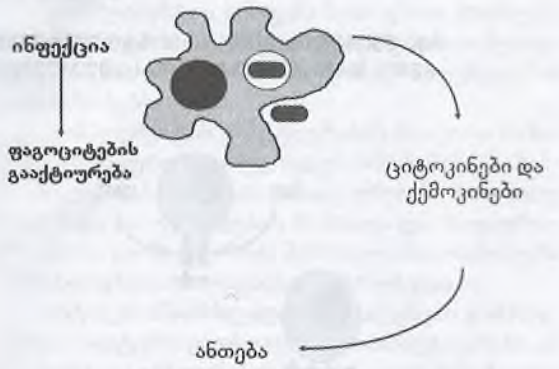
- სპეციფიკური რეცეპტორების საშუალ
რითაც ერთი უჯრედი მეორეს უკავშირდებ
სურათი 1.9) და

- ერთი უჯრედის მიერ გამომუშავებული
მავალი მოლეკულების (ციტოკინების, ქემოკ
ის) მეორე უჯრედის სპეციფიკურ რეცეპტორ
დაკავშირებით (იხ.სურათი 1.10).

იმუნური პასუხი ბუნებრივი იმუნიტეტით
ბა, რასაც მოგვიანებით შეძენილი იმუნური რ
ცია უერთდება.

სურათი 1.10

უჯრედებს შორის ინფორმაციის გავრცელება ხსნადი მედიატორების დახმარებით



უცხო აგენტისაგან ორგანიზმის თავდაცვის პირველ ხაზს ბუნებრივი იმუნური ბარიერები წარმოადგენს. ესენია: კანი და ლორწოვანი გარსები, რომლებიც, მექანიკური ბარიერის ფუნქციის განხორციელების გარდა, მათში წარმოქმნილი სხვადასხვა ნივთიერების წყალობით, ბაქტერიოციდულ მოქმედებასაც ავლენენ. ასეთი ნივთიერებებია: კანში არსებული ჯირკვლების მიერ გამომუშავებული ცხიმოვანი მჟავები, კუჭის წვენი, ლიზოციმი, საშოს სეკრეტი (დაბალი pH-ის გამო) და სხვ. პათოგენური მიკრობების საწინააღმდეგო მოქმედება გააჩნია, ასევე, კანისა და ლორწოვანი გარსების ნორმალურ მიკრობულ ფლორას, რომელიც პათოგენურ მიკრობებთან კონკურენციის გარდა, მათზე ტოქსიკური ნივთიერებებითაც (ბაქტერიოცინებით) ზემოქმედებს.

ანტიმიკრობული დაცვის ეს ფაქტორები არასპეციფიკურია, ანუ მიმართულია არა რომელიმე კონკრეტული პათოგენური აგენტის წინააღმდეგ, არამედ მოცემული ფაქტორისადმი გრძნობიარე ყველა აგენტზე მოქმედებს, რითაც ორგანიზმში მათ შეჭრას აღკვეთს.

თუ უცხო აგენტი ორგანიზმში მაინც შეიჭრა, მის საწინააღმდეგო მოქმედებას პირველ რიგში ბუნებრივ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები და მოლეკულები ახორციელებენ. ესენია:

- **ფაგოციტური უჯრედები**
- **NK-უჯრედები**
- **კომპლემენტის სისტემა** და
- **ციტოკინები**.

ბუნებრივ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები პათოგენთა ზედაპირზე არსებულ უცხო მოლეკულებს ზედაპირული რეცეპტორებით შეიცნობს. მიკრობთა ამ განსხვავებულ მოლეკულურ სტრუქტურებს პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულებს – **PAMP**-ს (**pathogen-associated molecular patterns**) უწოდებენ.

უცხოს შეცნობის არასპეციფიკური მექანიზმები ფაგოციტს საშუალებას აძლევს, დაუკავშირდეს და შთანთქოს პათოგენი, რასაც ხშირად ფაგოციტების გააქტიურება მოყვება.

პათოგენის ფაგოციტთან დაკავშირება შეიძლება იყოს პირდაპირი და არაპირდაპირი:

- **პირდაპირის შემთხვევაში** ფაგოციტის რეცეპტორები პათოგენის ზედაპირულ სტრუქტურებს პირდაპირ უკავშირდება.
- **არაპირდაპირის შემთხვევაში** შრატში არსებული მოლეკულები (ოფსონინები -ანტისხეულები და/ან კომპლემენტის ცილები) პათოგენის ზედაპირზე განლაგდება, რის შემდეგაც მათ ფაგოციტის რეცეპტორები უკავშირდება (ოფსონიზაცია) (იხ. სურათი 1.3).

ფაგოციტთან პათოგენის პირდაპირი დაკავშირება შემდეგი რეცეპტორების საშუალებით ხდება:

- **სკავენჯერული** (**scevenger**-მენაგვე) რეცეპტორები
- **ნახშირწყლოვანი** რეცეპტორები
- **Toll** რეცეპტორები.

სკავენჯერული და ნახშირწყლოვანი (ლექტინები) რეცეპტორების მაგალითია:

- მონონუკლეური ფაგოციტის ზედაპირზე არსებული მანოზას რეცეპტორი (**CD206**), რომელიც ბაქტერიის უჯრედის კედელზე არსებულ მანოზას უკავშირდება და
- დენდრიტული უჯრედის რეცეპტორები – დექტინები.

ტრანსმემბრანული Toll ცილა თავდაპირველად დროზოფილაში აღმოაჩინეს, როგორც ემბრიოგენეზისათვის საჭირო მოლეკულა. შემდგომში შენიშნეს, რომ ამ ცილის მუტაციის შემთხვევაში დროზოფილა მგრძნობიარე ხდებოდა სოკოვანი და ბაქტერიული ინფექციებისადმი. ეს ფაქტი იმუნურ დაცვაში Toll ცილის როლზე მიუთითებდა.

დღეისათვის ადამიანში 10 სახის **Toll**-ის მსგავსი რეცეპტორია - **TLR** (**Toll like receptors**) ნანახი (იხ.ცხრილი 1.1). მათი ფუნქცია პათოგენთან ასოცირებული მოლეკულების შეცნობაა. ისინი ლიპოპოლისაქარიდს, პეპტიდოგლიკანს, ლიპოტეიქოის მჟავასა და პათოგენობასთან ასოცირებულ სხვა მოლეკულებს უკავშირდება. მათი უჯრედგარეთა დომენი ლეიცინით მდიდარი განმეორებადი ერთეულებისაგან შედგება, ციტოპლაზმური დომენი კი ინტერლეიკინ 1-ის რეცეპტორის ციტოპლაზმური დომენის ჰომოლოგიურია.

TLR, ძირითადად, მაკროფაგებსა და დენდრიტულ უჯრედებზეა განლაგებული, თუმცა, ის ნეიტროფილებზე, ეოზინოფილებზე, ეპითელურ უჯრედებსა და კერატინოციტებზეც გვხვდება. Toll-რეცეპტორთა უმეტესობის გააქტიურება იმ მედიატორების გადმოსროლას იწვევს, რომლებიც T_H პასუხის T_H1-საკენ განვითარებას უზრუნველყოფს.

ცხრილი 1.1

Toll-ის მსგავსი რეცეპტორები

Toll რეცეპტორები პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულებს - PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) შეიცნობს

Toll რეცეპტორი	ლიგანდი	პათოგენი
TLR1	ლიპოპეპტიდები	გრამ-უარყოფითი ბაქტერია, მიკობაქტერია
TLR2	ლიპოტეიქოის მჟავა ლიპოარაბინომანოზა ზიმოზანი	გრამ-უარყოფითი ბაქტერია, მიკობაქტერია, სოკო
TLR3	ორჯაჭვიანი რნმ	ვირუსები
TLR4	ლიპოპოლისაქარიდი	გრამ-უარყ. ბაქტერია
TLR5	ფლაგელინი	ბაქტერია
TLR6	დი-აცილ ლიპოპეპტიდი	მიკობაქტერია
TLR9	CpG-დნმ	ბაქტერია

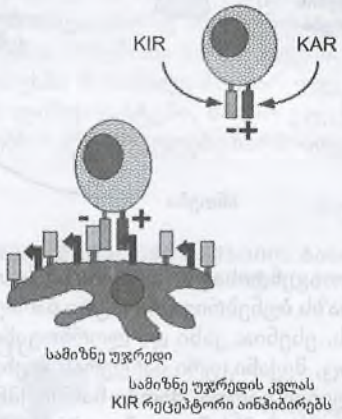
ფაგოციტოზის ფუნქცია მონონუკლეურ ფაგოციტებსა და პოლიმორფულბირთვიან ნეიტროფილებს აქვთ. ისინი პათოგენურ მიკრობებს შთანთქამენ და ეფექტური მოლეკულებისა (აზოტის ოქსიდის, სუპეროქსიდის) და დამშლელი ფერმენტების საშუალებით ანადგურებენ. Fc-რეცეპტორები და კომპლემენტის რეცეპტორები ფაგოციტური უჯრედების მიერ სხვადასხვა ნაწილაკების შთანთქმას აძლიერებენ.

NK-უჯრედების ფუნქცია სიმსივნური ან ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების ამოცნობა და მათი განადგურებაა. უჯრედების კვლას NK-უჯრედების ზედაპირზე არსებული მაინჰიბირებელი - **KIR (killer cell inhibitory receptor)** და გამააქტიურებელი - **KAR (killer cell activatory receptor)** რეცეპტორების მოქმედება განაპირობებს. ლიგანდთან KIR რეცეპტორის დაკავშირება სამიზნე უჯრედის კვლას აინჰიბირებს (აღკვეთს) (იხ.სურათი 1.11).

თუ KIR რეცეპტორის ლიგანდი უჯრედს დაკარგული ან შეცვლილი აქვს, მაშინ KAR-ის ზემოქმედების შედეგად სამიზნე უჯრედი კვდება. საკუთარი უჯრედის ზედაპირიდან KIR რეცეპტორის ლიგანდის გაქრობა ან მისი შეცვლა ამ უკანასკნელის ვირუსით დაინფიცირების ან სიმსივნური ტრანსფორმაციის შედეგი შეიძლება იყოს (იხ. სურათი 1.12).

სურათი 1.11

NK უჯრედის მიერ სამიზნე უჯრედის კვლა KAR რეცეპტორის საშუალებით



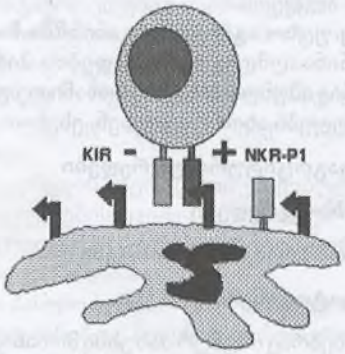
სამიზნე უჯრედი

სამიზნე უჯრედის კვლას KIR რეცეპტორი აინჰიბირებს

NK-უჯრედებს სამიზნე უჯრედების კვლა სხვა მექანიზმითაც შეუძლიათ. ეს მექანიზმი ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის - **ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)** სახელითაა ცნობილი. NK-უჯრედის დაკავშირება სამიზნე უჯრედთან ამ შემთხვევაში G-კლასის იმუნოგლობულინების საშუალებით ხდება (იხ. სურათი 1.3).

სურათი 1.12

NK უჯრედი სამიზნე უჯრედს კლავს



სამიზნე უჯრედის აპოპტოზი

კომპლემენტის სისტემა თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური პასუხის მეტად მნიშვნელოვანი ეფექტორული კომპონენტია. იგი წარმოადგენს ცილების ნაკრებს, რომელთა ნაწილიც პროტეინაზებია.

კომპლემენტის სისტემა სამი გზით შეიძლება გააქტიურდეს. სისტემის გააქტიურება მისი შემადგენელი ცილების თანამიმდევრულ ამოქმედებას განაპირობებს.

კომპლემენტის გააქტიურების მთავარი მიზანი გასანადგურებელი უჯრედების მონიშვნა (მიზანში ამოღება), პათოგენის განადგურებაში მონაწილე ცილებისა და უჯრედების მოზიდვა და, ზოგიერთი ვირუსისა და ბაქტერიის შემთხვევაში, ოსმოსური ლიზისის გზით პათოგენის დესტრუქციაა.

ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები კომპლემენტის სისტემას კლასიკური გზით ააქტიურებს. ამ სისტემის გააქტიურების მეორე, ალტერნატიული გზა მიკრობის იმ ზედაპირული სტრუქტურებით ირთვება, რომლებიც სპონტანურად გააქტიურებული კომპლემენტის ინჰიბიციას აღკვეთს. კომპლემენტის გააქტიურების მესამე - ლექტინის გზას - მიკრობის კედლის მანანას-შემცველი კომპონენტები რთავს. კომპლემენტის სისტემის მონაწილეობას მრავალი პათოგენისა და მაკრომოლეკულის დესტრუქციასა და ორგანიზმიდან მათ მოცილებაში ამ სამი გზის ერთობლიობა უზრუნველყოფს.

ციტოკინები და ქემოკინები იმუნურ პასუხში მონაწილე სასიგნალო მოლეკულებია. ისინი უჯრედების ზრდას, დიფერენცირებასა და გააქტიურებას განაპირობებენ. ციტოკინები და ქემოკინები იმუნური პასუხის რეგულაციაში, მისი სახის განსაზღვრაში, იმუნური უჯრედების მიგრაციასა და იმუნურ ორგანოებში მათ განთავსებაში აქტიურად მონაწილეობენ. ინტერფერონები, ინტერლეიკინები, კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორები და სხვ. ციტოკინების ცალკეულ ჯგუფებს წარმოადგენენ.

ინტერფერონი ბუნებრივი ანტივირუსული დაცვის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია. **α** და **β** ინტერფერონები ვირუსით დაინფიცირებული ლეიკოციტებისა და ფიბრობლასტების მიერ გამომუშავდება და ბუნებრივ იმუნურ პასუხში მონაწილეობს. **γ**-ინტერფერონს ანუ იმუნურ ინტერფერონს **T**-ლიმფოციტები (ანტიგენის საპასუხოდ) გამოიმუშავებს. ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების მიერ დასინთეზებული ინტერფერონი დაუზიანებელ უჯრედს ვირუსის შეჭრისაგან იცავს, ხოლო ინფიცირებულ უჯრედში - ვირუსის რეპლიკაციას აფერხებს.

ინტერფერონებს სპეციფიკურობა არ ახასიათებს: ერთი ვირუსის საპასუხოდ გამომუშავებული ინტერფერონი სხვა ვირუსებზეც მოქმედებს.

ამგვარად, ბუნებრივ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები და მოლეკულები უცხო აგენტის საწინააღმდეგო დაცვაში თავიდანვე ერთვებიან.

შეძენილი იმუნური პასუხის ეფექტორული უჯრედები და მოლეკულებია:

- **T- და B- ლიმფოციტები** და
- **ანტისხეულები**.

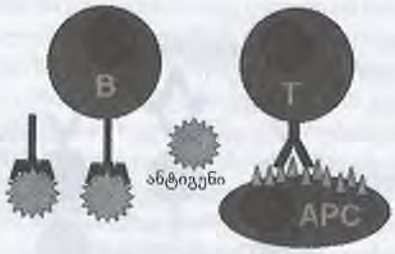
შეძენილ (ადაპტაციურ) იმუნურ პასუხს, უცხო აგენტის გამოცნობისა და იმუნური პასუხის განვითარების თვალსაზრისით, მაღალსპეციფიკურობა ახასიათებს.

ყოველი კონკრეტული ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხში მხოლოდ მისდამი სპეციფიკური ლიმფოციტები მონაწილეობს. **T**- და **B**-ლიმფოციტები ანტიგენს განსხვავებული ფორმით შეიცნობს. **B**-ლიმფოციტი, თავისი რეცეპტორების საშუალებით, ანტიგენს ნატიური, ბუნებრივი სახით სცნობს. მას მიკრობის ზედაპირული ანტიგენის შეცნობის უნარი აქვს. **T**-ლიმფოციტს კი ანტიგენის შესაცნობად სხვა უჯრედების მიერ მათი წარდგენა სჭირდება (იხ.სურათი 1.13).

ანტიგენწარმდგენი უჯრედები (APC) ან ინფიცირებული უჯრედები T-ლიმფოციტებს ანტიგენს გადამუშავებული სახით (არანატიური ფორმით) წარუდგენს. ე.ი. T-ლიმფოციტებს დამოუკიდებლად (სხვა უჯრედის დაუხმარებლად) ანტიგენის შეცნობის უნარი არ გააჩნია.

სურათი 1.13

T და B უჯრედების მიერ ანტიგენის შეცნობა



T უჯრედისათვის წარსადგენად ანტიგენის გარდაქმნას ანტიგენის პროცესინგი ეწოდება

T-ლიმფოციტებთან ანტიგენის წარდგენა სპეციალური სტრუქტურებით - **ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის** მოლეკულებით - **MHC (major histocompatibility complex)** ანტიგენებით (ანუ ადამიანის ლეიკოციტებთან ასოცირებული ანტიგენებით – **HLA – human leukocyte antigen**) წარმოებს. საკუთარი უჯრედების ამ ზედაპირულ მოლეკულებს ანტიგენებს უწოდებენ. ამის მიზეზი ის გახლავთ,

რომ MHC ანტიგენები, თავდაპირველად, ქსოვილთა ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებული კვლევების დროს აღმოაჩინეს და დაადგინეს, რომ ისინი რეციპიენტის მიერ შეუთავსებადი დონორის ქსოვილის მოცილების მთავარ მიზეზს წარმოადგენენ.

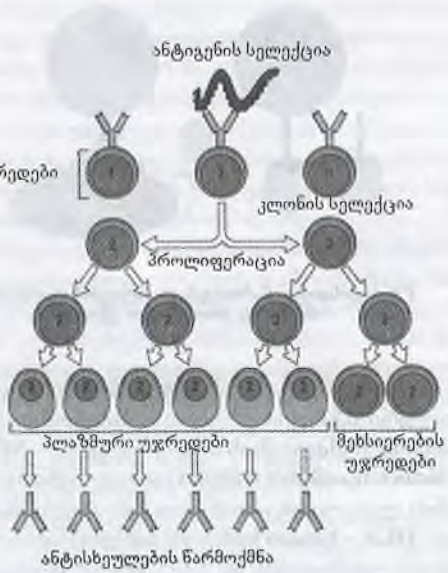
ამგვარად, საკუთარი უჯრედის მიერ გადამუშავებული უცხო ანტიგენი T-ლიმფოციტს MHC-კომპლექსის მოლეკულების საშუალებით წარუდგება. ე.ი. T-ლიმფოციტი ანტიგენს მხოლოდ საკუთარ მოლეკულებთან კომპლექსში გამოიცნობს.

MHC-მოლეკულები უჯრედის ზედაპირული გლიკოპროტეინებია, რომლებიც ცილების პეპტიდურ ფრაგმენტებს იკავშირებს. ამ ცილების სინთეზი ან უჯრედში წარმოებს (MHC I კლასის მოლეკულების შემთხვევაში. ისინი ციტოზოლში დასინთეზებულ ვირუსულ პეპტიდებს წარადგენენ), ან ისინი უჯრედის მიერაა შთანთქმული და დაშლილი (MHC II კლასის მოლეკულების შემთხვევაში, რომელიც ეგზოგენური, უჯრედგარეთა პარაზიტების პეპტიდებს წარადგენენ).

B-ლიმფოციტი ანტიგენს ზედაპირული, ანტიგენის გამომცნობი სპეციფიკური რეცეპტორით შეიცნობს. ანტიგენის შეცნობის შემდგომ B-უჯრედები აქტიურდება (კლონური სელექცია), მრავლდება (კლონური პროლიფერაცია) და პლაზმურ უჯრედებად გარდაიქმნება. B-ლიმფოციტების ნაწილი მეხსიერების უჯრედების სახით რჩება ორგანიზმში (სურათი 1.14).

სურათი 1.14

კლონის სელექცია



პლაზმური უჯრედები დიდი რაოდენობით რეცეპტორულ მოლეკულას წარმოქმნის. ეს მოლეკულები შეძენილ იმუნურ პასუხში მონაწილე მთავარი ეფექტორული მოლეკულებია - ანტისხეულებია. ისინი ანტიგენის საპასუხოდ გამომუშავებული მაღალსპეციფიკური მოლეკულებია და, B-ლიმფოციტის რეცეპტორის მსგავსად, ანტიგენს ბუნებრივი სახით შეიცნობენ. ანტისხეულები სწორედ იმ ანტიგენს უკავშირდება, რომელმაც მათი წარმომქმნელი B-ლიმფოციტის გააქტიურება გამოიწვია.

ანტისხეული ორი, ერთმანეთისაგან განსხვავებული ფუნქციის მქონე ნაწილისაგან შედგება (იხ. სურათი 8.1). მისი ერთი ბოლო - Fab ფრაგმენტი - სპეციფიკურობით ხასიათდება. იგი მისი წარმოქმნის ინდუქტორს - ანტიგენს უკავშირდება. ეფექტორული რეაქცია, რომელიც ანტისხეულის ანტიგენთან დაკავშირების შედეგად ვითარდება, ანტიგენის ნეიტრალიზაციაა. ნეიტრალიზაციის შედეგად პათოგენური აგენტი ან ტოქსინი სამიზნე უჯრედთან დაკავშირების უნარს კარგავს.

ანტიგენთან დაკავშირებული ანტისხეულის მეორე ბოლო - Fc-ფრაგმენტი - პათოგენის განადგურებას იმუნურ პასუხში მონაწილე სხვა უჯრედებისა და მოლეკულების გააქტიურებით ახერხებს. იგი უჯრედებზე ან კომპლემენტთან ფიქსაციის შედეგად შემდეგი ეფექტორული რეაქციების ჩართვას განაპირობებს:

- **აძლიერებს ფაგოციტოზს,**
- **რთავს ციტოტოქსიკურ რეაქციებს,**
- **ააქტიურებს B-ლიმფოციტებს,**
- **ააქტიურებს კომპლემენტს.**

ამ რეაქციებში ანტისხეული, ერთის მხრივ, მიკრობის, მისი რომელიმე პროდუქტის, ან ინფიცირებული უჯრედის, და მეორეს მხრივ, რომელიმე ეფექტორული უჯრედის ან მოლეკულის დამაკავშირებელ რგოლად გვევლინება.

T-ლიმფოციტი იმუნური სისტემის უმნიშვნელოვანესი უჯრედია. ის ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს და ჰუმორულ და უჯრედულ იმუნურ რეაქციებს არეგულირებს.

B ლიმფოციტისაგან განსხვავებით, T-უჯრედი მხოლოდ იმ პეპტიდურ ანტიგენს გამოიცნობს, რომელიც, გადამუშავების შემდგომ, პეპტიდური ფრაგმენტების სახით MHC მოლეკულასთანაა დაკავშირებული და უჯრედის ზედაპირზეა ექსპრესირებული. ე.ი. T-უჯრედი მხოლოდ კომპლექსს - „MHC-პეპტიდი“ შეიცნობს.

კომპლექსი - MHC-პეპტიდი - ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე (B-უჯრედი, მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები), ვირუს ინფიცირებული უჯრედებზე, ტრანსპლანტანტის უჯრედებსა და სიმსივნურ უჯრედებზე გვხვდება.

T-უჯრედის რეცეპტორის (TCR) მიერ MHC-

პეპტიდი კომპლექსის შეცნობის შედეგად T-უჯრედი აქტიურდება, მრავლდება და მისთვის დამახასიათებელ რომელიმე ფუნქციას ასრულებს.

T-ლიმფოციტებში ორ ძირითად პოპულაციას განარჩევენ. ესენია $CD4^+$T-უჯრედები (ჰელპერები - $T_н$) და $CD8^+$T-უჯრედები (T-ციტოტოქსიკურები - T_c). T-ჰელპერები (დამხმარე უჯრედები) უჯრედულ და ჰუმორულ იმუნურ პასუხს არეგულირებს.

Tc-ლიმფოციტები ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს. ისინი ბუნებრივი კილერებისაგან განსხვავებით, მხოლოდ იმ აგენტით ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებენ, რომელთა საწინააღმდეგოდაც წარმოიქმნენ. T-ლიმფოციტი MHC მოლეკულასთან ასოცირებულ უცხო ანტიგენს T-უჯრედის ანტიგენური რეცეპტორის (TCR) საშუალებით გამოიცნობს.

CD4-უჯრედები, თავის მხრივ, $T_н1$ და $T_н2$ უჯრედებად იყოფა. ასეთი დაყოფა მათ მიერ პროდუცირებული ციტოკინების პროფილით არის განპირობებული.

$T_н1$ უჯრედები, რომლებიც ინტერლეიკინ 2-სა და γ–ინტერფერონს გამოიმუშავებს, უჯრედშიდა პათოგენურ აგენტებთან ბრძოლაში მონაწილე უჯრედებია. ისინი ციტოტოქსიკურ ფუნქციას ახორციელებენ და ადგილობრივ ანთებით რეაქციებში მონაწილეობენ.

$T_н2$ უჯრედების მიერ IL-4, IL-5, IL-6, IL-10-ის სინთეზი B-ლიმფოციტების სტიმულაციასა და ჰუმორული იმუნიტეტის განვითარებას უზრუნველყოფს. ეს სუბპოპულაცია სუპრესორულ ციტოკინებსაც ასინთეზებს.

CD4-უჯრედები ანტიგენს MHC II კლასის, ხოლო CD8-უჯრედები - MHC I კლასის მოლეკულებთან კომპლექსში გამოიცნობს.

იმუნური პასუხის სუპრესია (დათრგუნვა) T-ლიმფოციტთა ორივე სუბპოპულაციას - CD4 და CD8 - შეუძლია. დღევანდელი შეხედულებით, იმუნოსუპრესიის განვითარების რამდენიმე მექანიზმი არსებობს:

- **ანტიგენწარმდგენი უჯრედებისადმი ციტოტოქსიკური მოქმედება,**
- **მარეგულირებელი უჯრედების მოქმედება,**
- **„სუპრესიული" ციტოკინების პროდუქცია,**
- **ტრანსდუქციის სიგნალის ნეგატიური რეგულაცია** და
- **იდიოტიპური ქსელის არსებობა.**

როგორც აღვნიშნეთ, შეძენილი იმუნური პასუხის განვითარების პირველი ეტაპი მოცემული ანტიგენისადმი სპეციფიკური T- და B-ლიმფოციტების კლონის ამორჩევაა. მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი ლიმფოციტი ანტიგენისაგან ინფორმაციის (სტიმულის) მიღების შემდგომ მრავლდება და ეფექტორულ ან მეხსიერების უჯრედად დიფერენცირდება.

მეხსიერების უჯრედების წყალობით, ანტიგენთან განმეორებითი შეხვედრის შემთხვევაში იმუნური პასუხი მნიშვნელოვნად ძლიერდება. მეორადი იმუნური პასუხი პირველადთან შედარებით გაცილებით სწრაფი და ეფექტურია.

სპეციფიკურობა, მეხსიერება და ინდუქციის უნარი - იმუნური პასუხის ის თვისებებია, რომელსაც პრაქტიკული იმუნოლოგიის ერთ-ერთი ყველაზე ეფექტური და წარმატებული სფერო - ვაქცინაცია ემყარება.

ვაქცინის შექმნისას პათოგენი ან მისი ტოქსინი იმგვარად იცვლება, რომ ის ანტიგენურობას ინარჩუნებს, მაგრამ ორგანიზმისათვის უსაფრთხო ხდება. ეს მხოლოდ იმიტომ არის შესაძლებელი, რომ, როგორც აღვნიშნეთ, ანტისხეული და T-ლიმფოციტი მთელ პათოგენს კი არ გამოიცნობს, არამედ მხოლოდ მის გარკვეულ უბანს - ეპიტოპს. მაგ., დიფტერიის საწინააღმდეგო აცრის დროს ტოქსოიდი გამოიყენება. ტოქსოიდი დიფტერიის ტოქსინის ფორმალინით დამუშავების შედეგად მიიღება. მას ტოქსიკურობა დაკარგული აქვს, იმუნური პასუხის აღმძვრელი ეპიტოპი კი - შენარჩუნებული.

იმუნური პასუხის დასრულების შემდგომ მოცემულ ანტიგენზე მოპასუხე უჯრედების უმეტესობა ორგანიზმს უნდა მოშორდეს, რათა ეს უკანასკნელი ახალ ანტიგენურ გამღიზიანებელზე საპასუხოდ მოემზადოს. უკვე უსარგებლო ეფექტორული უჯრედების მოშორება აპოპტოზის (დაპროგრამებული სიკვდილი) გზით ხდება, რაც ორგანიზმისათვის ყველაზე ხელსაყრელია, ვინაიდან ამ დროს ანთება და ქსოვილთა დაზიანება არ ვითარდება.

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (**TNF - tumor necrosis factor**) ოჯახის მოლეკულები იმ სასიგნალო მოლეკულებს წარმოადგენენ, რომლებიც უჯრედებში აპოპტოზს რთავენ. სიმსივნური უჯრედებისა და ანთების კერაში არსებული უჯრედების კვლას ისინი ამ უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებულ რეცეპტორებთან დაკავშირების შედეგად იწვევენ. აპოპტოზის გამომწვევი ალტერნატიული Fas-რეცეპტორი, ძირითადად, მარეგულირებელი პროცესების დროს მოქმედებს; მაგ. T-უჯრედების თიმუსური სელექციის დროს, პერიფერიაზე აუტორეაქტიული უჯრედების რეგულაციისას. Fas-ის ან მისი ლიგანდის - FasL-ის დეფექტი აუტოიმუნური ლიმფოპროლიფერაციული პათოლოგიის განვითარებას იწვევს.

ამდენად, სწორად დარეგულირებული იმუნური პასუხი მასპინძელს პათოგენური აგენტებისა და სხვა გარემო ფაქტორებისაგან იცავს. ინფიცირებული უჯრედების დაუზიანებლად პათოგენური აგენტის განადგურება ზოგჯერ შეუძლებელია. აპოპტოზის გზით ასეთი უჯრედების განადგურება ირ-

გვლივმდებარე, არაინფიცირებული უჯრედების დაზიანებას ზღუდავს.

ხშირად იმუნური პასუხის შედეგად ადგილობრივი ანთება ვითარდება, რასაც ქსოვილთა დაზიანება და ფიბროზის განვითარება მოჰყვება. ქსოვილთა ამ ტიპის დაზიანება ფიზიოლოგიურია და თუ ანთება არ გაქრონიკულდა, როგორც წესი, ის ორგანოთა მძიმე დისფუნქციას არ იწვევს.

ზოგჯერ ქსოვილები რაიმე გამოკვეთილი სტიმულის გარეშე ზიანდება. აუტოიმუნური და ატოპიური დაავადებები ქსოვილთა ასეთი დაზიანების მაგალითია. ისინი, ორგანიზმისათვის რეალური საფრთხის არარსებობის პირობებში, იმუნური პასუხის რეგულაციის მოშლით განვითარებულ პათოლოგიას წარმოადგენენ.

აუტოიმუნური დაავადებები აუტოტოლერანტობის დარღვევის შედეგია, რის გამოც საკუთარი ქსოვილოვანი კომპონენტებისადმი უჯრედული და ჰუმორული პასუხი ვითარდება. ვინაიდან, როგორც უჯრედულ, ასევე ჰუმორულ პასუხს T_H1-ტიპის პასუხი განსაზღვრავს, ასეთი დაავადებების მიზეზი T-უჯრედული ტოლერანტობის განვითარების დეფექტში უნდა ვეძიოთ.

აუტოიმუნური ბუნების ატოპიური დაავადებები ძალიან იშვიათია (თუმცა ფიქრობენ, რომ ქრონიკული ურტიკარიის ზოგიერთი ფორმა აუტოიმუნური ეტიოლოგიისაა).

ატოპია, როგორც წესი, T_H2-ტიპის აგრესიული პასუხის შედეგია, რასაც გარემოდან ორგანიზმში მოხვედრილი უსაფრთხო ანტიგენებისადმი ზემგრძნობელობის განვითარება მოჰყვება.

ეპიდემიური კვლევები ცხადყოფს, რომ აუტოიმუნურ და ატოპიურ დაავადებებს მემკვიდრული ფაქტორები განსაზღვრავს. ასევე ცნობილია, რომ გარემო ფაქტორები, ინფექციურ აგენტთა ჩათვლით, მათ განვითარებაზე მნიშვნელოვნად ზემოქმედებს. ამდენად, ამ მეტად გავრცელებული დაავადებების წარმატებული მკურნალობა მხოლოდ იმ მექანიზმების გარკვევის შემდეგ იქნება შესაძლებელი, რაც T-უჯრედული ანთების განვითარების საფუძველია.

ამგვარად, იმუნური სისტემა მიკრობებს მრავალი მექანიზმით ებრძვის. სრულყოფილი იმუნური პასუხი სპეციფიკური პათოგენური აგენტის წინააღმდეგ მრავალი ეფექტორული სისტემის ელემენტთა ერთობლიობას იყენებს. სხვადასხვა ეფექტორული მექანიზმის არასწორი რეგულაცია ქსოვილთა მწვავე და ქრონიკულ დაზიანებას იწვევს. ბუნებრივია, რომ დაცვის სხვადასხვა ეფექტორულ გზებს შორის ურთიერთკავშირის საფუძვლიანი შესწავლა დაავადებათა მკურნალობას მნიშვნელოვნად სრულყოფს.

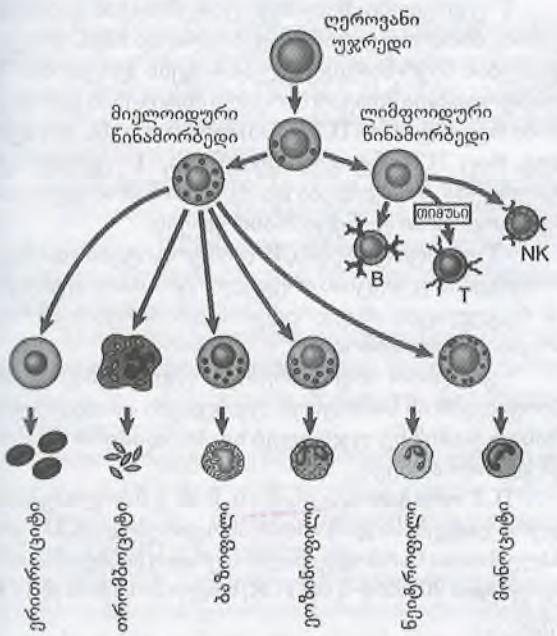
თავი II. იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები

იმუნურ პასუხში მონაწილე ყველა უჯრედი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედიდან წარმოიქმნება. მათი ერთი ნაწილი – T-ლიმფოციტი, B-ლიმფოციტი და NK-უჯრედი - ლიმფოიდური, ხოლო მეორე ნაწილი - ნეიტროფილი, ეოზინოფილი, ბაზოფილი, პოხიერი უჯრედი, მონოციტი - მიელოიდური წარმოშობისაა(იხ.სურათი 2.1).

ცენტრალურ ლიმფურ ორგანოებში ყოველდღიურად მრავალი ლიმფოციტი წარმოიქმნება. მათი ნაწილი მეორად ლიმფურ ორგანოებში ცირკულირებს.

სურათი 2.1

იმუნურ პროცესში მონაწილე უჯრედების წარმოქმნა



ზრდასრულ ადამიანში 10^{12} ლიმფური უჯრედია. ლიმფოციტები პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების 20-40% შეადგენს.

მორფოლოგიურად ორგვარ ლიმფოციტს განარჩევენ: პატარა ლიმფოციტი და დიდი გრანულური ლიმფოციტი - **LGL (large granular lymphocyte)**. მათ ერთმანეთისაგან ზომა, ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი და აზუროფილური გრანულების შემცველობა განასხვავებს. პატარა ლიმფოციტი შედარებით მცირე ზომისაა. ციტოპლაზმა თითქმის მთლიანად ბირთვითაა ამოვსებული და, შესაბამისად, მისი ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი მაღალია. დიდი გრანულური ლიმფოციტის უჯრედში მეტია ციტოპლაზმის წილი. ციტოპლაზმა დიდი რაოდენობით გრანულებს შეიცავს, რის გამოც მათ დიდ გრანულურ ლიმფოციტებს უწოდებენ.

T- და **B**-ლიმფოციტები ანტიგენთან შეხვედრამდე პატარა, მოსვენებული უჯრედებია. მათ გულუბრყვილო (**naive, virgin**), ინტაქტურ უჯრედებს უწოდებენ. ისინი უჯრედული ციკლის G_0-ფაზაშია გაჩერებული. შესაბამის ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ გულუბრყვილო ლიმფოციტები აქტიურდებიან და ეფექტორულ ან მეხსიერების უჯრედებად დიფერენცირდებიან.

T- და B-ლიმფოციტი უცხო აგენტის საწინააღმდეგო სპეციფიკურ დაცვას უზრუნველყოფს. ისინი უცხოს ანტიგენ-სპეციფიური რეცეპტორებით ცნობენ. ანტიგენს **T-ლიმფოციტი** „T-უჯრედის რეცეპტორით“ - **TCR** (**T-cell receptor** - T-უჯრედის რეცეპტორი), ხოლო **B-ლიმფოციტი** „B-უჯრედის რეცეპტორით“ - **BCR** (**B-cell receptor** - B-უჯრედის რეცეპტორი) შეიცნობს.

NK-უჯრედები დაცვის არასპეციფიკურ ხაზს მიეკუთვნება, რადგან მას უცხოს გამოსაცნობად ანტიგენ-სპეციფიკური რეცეპტორი არ გააჩნია.

B-ლიმფოციტები

B-ლიმფოციტის სახელწოდება ბურსადან (**Bursa**) მოდის. ბურსა ანუ ფაბრიციუსის ჩანთა ფრინველის ორგანოა, რომელშიც B-ლიმფოციტი მწიფდება. B-ლიმფოციტები ანტისხეულის წარმომქმნელი პლაზმური უჯრედების წინამორბედი უჯრედებია. ყოველი პლაზმური უჯრედი, გენეტიკური ინსტრუქციის თანახმად, მხოლოდ ერთი სპეციფიკურობის ანტისხეულებს გამოიმუშავებს. მის მიერ წარმოქმნილი ანტისხეულების სპეციფიკურობა მისი წინამორბედი B-ლიმფოციტის ანტიგენ-გამომცნობი რეცეპტორის სპეციფიკურობის იდენტურია.

გულუბრყვილო (ინტაქტური) B-ლიმფოციტი ძვლის ტვინიდან ელენთასა და ლიმფურ კვანძებში გადაინაცვლებს. პერიფერიულ სისხლში მოცირკულირე ლიმფოციტთა 5-15%-ს B-უჯრედები შეადგენს.

ადამიანის სისხლში მოცირკულირე B-უჯრედების უმეტესობის ზედაპირზე იმუნოგლობულინის ორი იზოტიპია ექსპრესირებული: IgM და IgD. თითოეული უჯრედის ზედაპირზე ამ ორი იზოტიპის ანტიგენდამაკავშირებელი უბნები იდენტურია.

მოცირკულირე B-ლიმფოციტების 10%-ზე ნაკლებს ზედაპირზე IgG, IgA და IgE აქვს ექსპრესირებული. აღსანიშნავია, რომ ამ კლასების იმუნოგლო-

საჯარო სამართლის იურიდიული პირი

ბულინური რეცეპტორების მქონე B-უჯრედები დიდი რაოდენობით გვხვდება სხეულის სპეციფიკურ ადგილებში. მაგალითად, ნაწლავის მუკოზურ შრეში მრავლადაა IgA-რეცეპტორიანი უჯრედები.

ყოველი B-უჯრედის ზედაპირზე 50.000-დან 150.000-მდე იმუნოგლობულინური მოლეკულა ექსპრესირდება.

B-ლიმფოციტის ანტიგენური რეცეპტორი (BCR) იმუნოგლობულინის მოლეკულისა და „დამატებითი" სტრუქტურების ასოცირებით წარმოიქმნება (სურათი 8.2). ეს დამატებითი სტრუქტურა დისულფიდური ბმებით დაკავშირებულ Igα (CD79α) და Igβ (CD79β) ჰეტეროდიმერს წარმოადგენს. მისი ციტოპლაზმური უბნის თიროზინშემცველი სტრუქტურა თიროზინკინაზებით ფოსფორილირდება. იგი, იმუნოგლობულინური რეცეპტორის ტრანსმემბრანულ სეგმენტთან ურთიერთქმედებს და უჯრედის გააქტიურებაში მონაწილეობს.

ინტაქტური B-ლიმფოციტის ზედაპირული იმუნოგლობულინი IgM და IgD კლასისაა. სტიმულაციის შემდეგ ის IgG, IgA ან IgE კლასის იმუნოგლობულინით იცვლება.

B-ლიმფოციტის იმუნოგლობულინური რეცეპტორი ცილოვან, პოლისაქარიდულ, გლიკოლიპიდურ ანტიგენებს გადაუმუშავებელი, ბუნებრივი (ნატიური) სახით შეიცნობს.

უცხო ანტიგენთან BCR-ის დაკავშირების შედეგად შემდეგი პროცესები აღიძვრება:

- B-უჯრედების პროლიფერაცია;
- B-უჯრედების დიფერენციაცია ანტიგენ-ნარმომქმნელ პლაზმურ უჯრედებად;
- მეხსიერების ჩამოყალიბება;
- T-უჯრედისათვის ანტიგენის წარდგენა.

BCR-დან სიგნალის გადაცემას (ტრანსდუქციას) CD21-CD19-CD81 თანა-მასტიმულირებელი კომპლექსი აძლიერებს.

B-ლიმფოციტის ზედაპირზე BCR-ის გარდა ექსპრესირებულია შემდეგი რეცეპტორები:

- Fc-რეცეპტორი (FcγRII, CD32), რომელიც ყველა B-უჯრედზეა ექსპრესირებული, IgG-ს Fc-ფრაგმენტს იკავშირებს და უჯრედის გააქტიურებას არეგულირებს;
- კომპლემენტის რეცეპტორები (CD21 და CD35), რომლებიც B-უჯრედების უმეტესობაზეა ექსპრესირებული და B-ლიმფოციტს ანტიგენ-ანტისხეული-კომპლემენტის კომპლექსთან აკავშირებს;
- CD19 და CD20 რეცეპტორები, რომლებიც B-უჯრედების გააქტიურებაში მონაწილეობენ;
- MHC I და MHC II კლასის მოლეკულები. ისინი T-უჯრედებს ანტიგენს წარუდგენენ;
- CD40 მოლეკულა. იგი T-B უჯრედების ურთიერთობაში მონაწილეობს და B-უჯრედის პროლიფერაციას, დიფერენციაციას, მეხსიერების ჩამოყალიბებას, ჰიპერმუტაციასა და იმუნოგლობულინი კლასის შეცვლას განსაზღვრავს;
- B7 მოლეკულა, რომელიც გააქტიურებული B ლიმფოციტის ზედაპირზეა და T-B უჯრედების ურთიერთობაში მონაწილეობს;
- CD5 მოლეკულა.

T-უჯრედებისათვის დამახასიათებელი CD მოლეკულის ექსპრესიის მიხედვით, B-უჯრედებ ორ სუბპოპულაციად იყოფა: $CD5^+$ და CD5-B-უჯრედებად. B-ლიმფოციტების უმეტესობას $CD5^+$B უჯრედები შეადგენს. მათ მიერ წარმოქმნილი დაბა ლაფინური ანტისხეულები, საკუთარი და უცხო ან ტიგენის გამოცნობის გარდა, აუტოანტისხეულებ საც გამოიცნობენ.

B-ლიმფოციტების ძირითად მარკერებად CD19 CD20 და CD22 ითვლება.

T-ლიმფოციტები

T-ლიმფოციტის სახელი თიმუსს (**Thymus**) უკავ შირდება. თიმუსი ორგანოა, სადაც პრე-T-უჯრედე ბი მწიფე ლიმფოციტებად დიფერენცირდება.

T-უჯრედები, B-ლიმფოციტებისაგან განსხვავებით, მხოლოდ გადამუშავებულსა და MHC-მოლეკულების მიერ წარდგენილ ანტიგენს შეიცნობს. T ლიმფოციტთა მთავარ მარკერს ანტიგენის გამომცნობი რეცეპტორი - TCR (CD3) წარმოადგენს. მას შემდეგ, რაც TCR ანტიგენს შეიცნობს, T-უჯრედი აქტიურდება, მრავლდება და ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთ ფუნქციას ასრულებს:

- T-ლიმფოციტების, B-ლიმფოციტების და მაკროფაგების ფუნქციას არეგულირებს. მათი ფუნქციის რეგულაცია ამ უჯრედების დახმარებას ან სუპრესიას გულისხმობს;
- ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედებს, უცხო ქსოვილებს ან სიმსივნურ უჯრედებს ანადგურებს, რასაც სამიზნე უჯრედებზე პირდაპირი ზემოქმედებით აღწევს.

TCR ორი სახისაა. ისინი α, β ან γ, δ პოლიპეპტიდური ჯაჭვებისა და მათთან ასოცირებული CD3 კომპლექსითაა წარმოდგენილი. სურათი სისხლის ლიმფოციტთა 90-95%-ს αβ TCR, ხოლო 5-10%-ს γδ TCR აქვს.

T-ლიმფოციტები, CD4 და CD8 მარკერის ექსპრესიის მიხედვით, განსხვავებულ პოპულაციას წარმოადგენენ. CD4 მარკერის მქონე უჯრედები - T_H, ძირითადად, იმუნური პასუხის „დამხმარის" (ჰელპერული) ან „ინდუქტორის" როლს ასრულებს, CD8 მარკერის მქონე - T_C კი, უპირატესად, ციტოტოქსიკურ ფუნქციას ახორციელებს. აღსანიშნავია, რომ ლიმფოციტთა ამ პოპულაციებში იმუნური პასუხის დამთრგუნველი, მასუპრესირებელი უჯრედებიც გვხვდება.

CD4 უჯრედები ანტიგენს MHC II კლასის, ხოლო

CD8 უჯრედები - MHC I კლასის მოლეკულებთან კომპლექსში გამოიცნობენ. ამდენად, უჯრედის ზედაპირზე CD4 და CD8 მარკერის ექსპრესია მარკეული ტიპის უჯრედებთან T-ლიმფოციტების კავშირს უზრუნველყოფს.

სისხლსა და მეორად ლიმფურ ორგანოებში T-უჯრედების 60-70%-ს $CD4^+$, 30%-ს კი $CD8^+$ უჯრედები შეადგენს.

პერიფერიული სისხლის, ლიმფური კვანძებისა და ელენთის T-ლიმფოციტების 5-10%-ს CD4 და CD8 არა აქვს. ასეთ უჯრედებს „ორმაგად ნეგატიურს" უწოდებენ. მათ ერთ ნაწილს $_{\alpha\beta}$TCR, მეორეს კი $_{\gamma\delta}$TCR აქვს. ეს უჯრედები MHC მოლეკულებთან ასოცირებულ ანტიგენს არ ცნობენ. ზოგიერთი მათგანი I კლასის მსგავს ცილასთან - CD1-თან ასოცირებულ, მიკობაქტერიისა და სხვა მიკრობთა გლიკოლიპიდურ ანტიგენებს შეიცნობს.

მოცირკულირე $_{\gamma\delta}$T-ლიმფოციტების უმეტესობა „ორმაგად ნეგატიურია". CD8 მარკერი მის მხოლოდ მცირე ნაწილზეა ექსპრესირებული. ქსოვილებში არსებული $_{\gamma\delta}$ T-ლიმფოციტების მნიშვნელოვანი ნაწილი CD8 რეცეპტორის მტარებელია.

CD4 უჯრედების 95% და CD8 უჯრედების 50% პატარა არაგრანულური ლიმფოციტებია. ლიმფოციტთა ეს პოპულაცია, CD28 და CTLA-4 რეცეპტორთა ექსპრესიის მიხედვით, განსხვავებული ფუნქციის სუბპოპულაციებად იყოფა:

CD28 მოლეკულა TCR-ის მიერ ანტიგენის გამოცნობისას თანამასტიმულირებელ ფუნქციას ასრულებს. T-ლიმფოციტის ზედაპირზე მისი ექსპრესია იმუნური პასუხის ჩართვას უზრუნველყოფს და ანერგიას აღკვეთს.

CTLA-4 რეცეპტორები უჯრედებზე CD28-ისა და მისი ლიგანდის დაკავშირების შემდეგ ექსპრესირდება და T-უჯრედის ფუნქციის გამორთვას უზრუნველყოფს.

T-ლიმფოციტებზე საერთო ლეიკოციტური ანტიგენის - CD45-ის ორი იზოფორმა გვხვდება. ინტაქტურ უჯრედებზე - CD45RA, მეხსიერების უჯრედებზე კი CD45RO ექსპრესირდება.

$CD4^+CD25^+$ მარკერის მქონე სუბპოპულაციას იმუნური პასუხის დათრგუნვაში მთავარი როლი მიუძღვის. ასეთი ლიმფოციტები მატრანსფორმირებელი ზრდის ბეტა ფაქტორსა (TGFβ) და ინტერლეიკინ 10-ს წარმოქმნის და აუტორეაქტიული უჯრედების სუპრესიაში მონაწილეობს (იხ. თავი XI, XIX).

მოცირკულირე T-ლიმფოციტების მცირე ნაწილს (5-10%) NK-უჯრედების მარკერიც აქვს. ასეთ ლიმფოციტებს NK T-ლიმფოციტებს უწოდებენ. მათი TCR, რომლის α-ჯაჭვს შეზღუდული ცვალებადობა ახასიათებს, შეიცნობს ლიპიდებს, რომლებიც MHC I კლასის მოლეკულისმაგვარ CD1-მოლეკულასთან არის ასოცირებული. CD1-მოლეკულასთან ასოცირებული ლიპიდების შეცნობის უნარი სხვა T-უჯრედებსაც აქვს. ასეთი უჯრედები შეიძლება შეგვხვდეს CD4+, CD8+ ან CD4-CD8- αβT-უჯრედთა პოპულაციაში. სტიმულირებული NK T-ლიმფოციტები დიდი რაოდენობით ინტერლეიკინ 4-ს, γ-ინტერფერონსა და სიმსივნის ნეკროზის α-ფაქტორს (TNF-α) გამოიმუშავებენ. ფიქრობენ, რომ ციტოკინების წარმოქმნის გზით ისინი იმუნური პასუხის რეგულაციაში მონაწილეობენ.

ანტიგენთან შეხვედრის შემდგომ, CD4 და CD8 უჯრედები ფუნქციურად განსხვავებულ სუბპოპულაციებად დიფერენცირდება. გულუბრყვილო, მოსვენებული (naive) CD4 უჯრედების ეფექტორ პოპულაციად ტრანსფორმაციის პროცესი კარგად არის შესწავლილი.

მოსვენებული CD4 უჯრედი - T_H ლიმფოციტი - უმნიშვნელო რაოდენობით ციტოკინებს გამოიმუშავებს. ანტიგენით სტიმულაციის შემდეგ ძალიან მალე ის T_H0 უჯრედად დიფერენცირდება, რომელიც ილ-2-ის სინთეზს იწყებს. გამააქტიურებელ სიგნალზე პასუხის გაგრძელების შემთხვევაში, CD4 უჯრედი T_H1 ან T_H2 ლიმფოციტად დიფერენცირდება. სურათი მისი დიფერენცირების მიმართულებას გააქტიურების არეში არსებული ციტოკინების პროფილი განსაზღვრავს. IL-12, რომელსაც მაკროფაგები ან NK-უჯრედები გამოიმუშავებს, T_H-ლიმფოციტის T_H1 გზით განვითარებას უზრუნველყოფს; IL-4 კი, რომელსაც NKT უჯრედები ან პოხიერი უჯრედები გამოიმუშავებს, T_H2 გზას რთავს.

T_H1 უჯრედები, რომლებიც ილ-2, ლიმფოტოქსინს და γ-ინტერფერონს გამოიმუშავებს, უჯრედშიდა პათოგენებთან ბრძოლაში მონაწილე უჯრედებია. ისინი ციტოტოქსიკურ ფუნქციას ასრულებენ და ადგილობრივ ანთებით რეაქციებში მონაწილეობენ.

T_H2 უჯრედები თავისუფლადმცხოვრები მიკროორგანიზმების საწინააღმდეგო დაცვის უმნიშვნელოვანესი უჯრედებია. ისინი B-ლიმფოციტების სტიმულაციასა და ჰუმორული იმუნიტეტის განვითარებას უზრუნველყოფენ. ეს სუბპოპულაცია IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13-სა და გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტორს (GM-CSF) ასინთეზებს. ამდენად, T_H2 უჯრედები ჰუმორული, ანტიჰელმინთური და ალერგიული რეაქციების წარმართვაში მონაწილეობს.

იმუნური პასუხის განვითარების დროს T_H ლიმფოციტები, ჩვეულებრივ, T_H1 და T_H2 პოპულაციისათვის დამახასიათებელ ფუნქციებს ავლენენ. თუმცა, ხანგრძლივი იმუნიზაციის შედეგად ერთერთი მიმართულება - T_H1 ან T_H2 - დომინირებს.

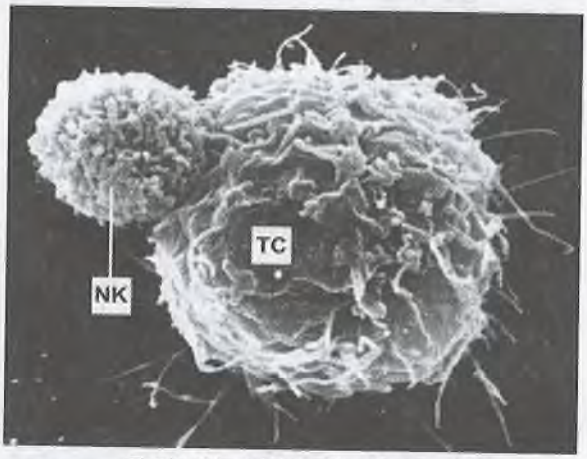
CD8 უჯრედებიც, გამომუშავებული ციტოკინების პროფილის მიხედვით, T_C1 ან T_C2 ტიპის უჯრედებად იყოფა.

NK-უჯრედები

NK-უჯრედები CD56 მარკერის მქონე დიდი გრანულური ლიმფოციტებია (სურათი 2.2). ისინი პერიფერიული ლიმფოციტების 10-19%-ს შეადგენენ. მის ზედაპირზე ექსპრესირებული რეცეპტორი, რომელიც MHC I კლასის მოლეკულას გამოიცნობს, კვლის მაინჰიბირებელ რეცეპტორს — KIR რეცეპტორს - წარმოადგენს. თუ NK-ს ფუნქციას საკუთარი MHC მოლეკულა არ თრგუნავს, ის სპონტანურად აქტიურდება. NK-უჯრედი იმუნურ ზედამხედველობას ყველა იმ უჯრედზე ახორციელებს, რომელსაც საკუთარი (აუტო) MHC მოლეკულა არ გააჩნია. ასეთი უჯრედებია: გადანერგილი, სიმსივნური ან ვირუსით ინფიცირებული უჯრედები. ამდენად, NK უჯრედების მთავარი ფუნქცია სიმსივნური, გადანერგილი და ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების გამოცნობა და მოკვლაა, რასაც იგი კვლის გამააქტიურებელი რეცეპტორის - KAR რეცეპტორის საშუალებით ახორციელებს(იხ. სურ.1.11, 1.12).

სურათი 2.2

NK უჯრედის შეტევა სამიზნე უჯრედზე



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

სამიზნე უჯრედების კვლას NK-უჯრედები ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობითაც (**ADCC - antibody dependent cell cytotoxicity**) იწვევენ. ADCC შემთხვევაში, NK-უჯრედი ტოქსიკურ მედიატორებს მას შემდეგ გადმოაფრქვევს, რაც ის IgG-ით დაფარულ სიმსივნურ ან ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედს დაუკავშირდება. IgG-ს NK-უჯრედი Fcγ-რეცეპტორით (CD16) იკავშირებს. CD16 NK-უჯრედების ერთ-ერთ მარკერს წარმოადგენს. ის ნეიტროფილებზე, მაკროფაგე და ზოგ $\gamma\delta$T-უჯრედზეცაა ექსპრესირებული.

გააქტიურებული NK-უჯრედები γ-ინტერფ ონს, ინტერლეიკინ 1-სა (IL-1) და გრანულოციტ-მ როფაგური კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტო (GM-CSF) წარმოქმნის.

მიელოიდური უჯრედები

პოლიმორფულბირთვიანი ნეიტროფილები მონონუკლეური ფაგოციტები ფაგოციტურ უჯ დებს წარმოადგენს. მონონუკლეურ ფაგოციტე ორი ტიპის უჯრედებს არჩევენ. ესენია:

- „პროფესიული" ფაგოციტები (მაკროფაგები)
- ანტიგენწარმდგენი უჯრედები (APC).

მაკროფაგები/მონოციტები

მაკროფაგებისა და მონოციტების ერთობლ ბა მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემის სახე ითაა ცნობილი. მათ ეს სახელწოდება საერთო წ მოშობისა და უმთავრესი ფუნქციის – ფაგოციტო გამო მიიღეს.

მიელომონოციტური ღეროვანი უჯრედიდ სტრუქტურულად ჰეტეროგენური ქსოვილოვა მაკროფაგები ვითარდება. მაკროფაგი განვითარ ის პროცესში მონობლასტის, პრომონოციტისა მონოციტის სტადიებს გადის. ქსოვილებში გ თავსებამდე ის სისხლში მონოციტის სახით ცირკ ლირებს და პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტებ 3-7%-ს შეადგენს.

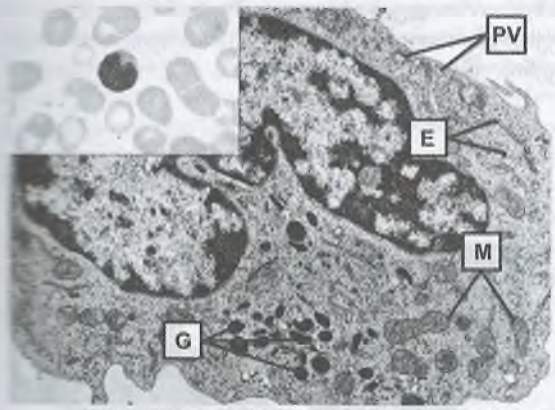
მაკროფაგები მთელ ორგანიზმში გვხვდე ღვიძლში - კუპფერის უჯრედები, ფილტვებში - ა ვეოლური მაკროფაგები, თირკმელში - მეზანგი ციტები, პერიტონიუმში - პერიტონეული მაკრო აგები, ტვინში - მიკროგლია, ელენთაში, თიმუსსა ლიმფურ კვანძში - თავისუფალი და ფიქსირებუ მაკროფაგები, შემაერთებელ ქსოვილში - ჰისტი ციტები. მათ ერთობლიობას მაკროფაგურ სისტემ უწოდებენ. ანთების კერაში ისინი მაკროფაგებ ეპითელოიდური უჯრედებისა და გიგანტური უჯრ დების სახით გვხვდება.

მონოციტი ლიმფოციტთან შედარებით დი ზომისაა. იგი აზუროფილურ გრანულებს შეიცავ გოლჯის კომპლექსი მას კარგად აქვს განვითარ ბული, შეიცავს ბევრ ინტრაციტოპლაზმურ ლიზ სომას. ლიზოსომაში არსებული პეროქსიდაზა მჟავა ჰიდროლაზები მიკრობთა უჯრედშიდა სიკ დილს განაპირობებს (სურათი 2.3).

მონოციტის ზედაპირზე განთავსებული რეცე ტორები მიკრობის უჯრედის კედლის გარკვეუ ნახშირწყლებს იკავშირებს. მას ასევე აქვს რეცე ტორები, რითაც მიკრობთან დაკავშირებულ IgG და კომპლემენტს უკავშირდება.

სურათი 2.3

მონოციტის მორფოლოგია



Elsevier, Male et al.: Immunology 7e - www.studenconsult.com

მაკროფაგს პეროქსიდაზური და ესთერაზული აქტივობა ახასიათებს. მას მრავალი ფუნქცია აქვს. ესენია:

- **ფაგოციტოზი,**
- **ანტიგენის წარდგენა,**
- **სეკრეციული ფუნქცია,**
- **ეფექტორული ფუნქცია** და
- **მარეგულირებელი ფუნქცია.**

უცხო ნაწილაკის შთანთქმისა და დეგრადაციის შემდეგ ანტიგენთა ნაწილს, რომელიც MHC II კლასის მოლეკულებთანაა დაკავშირებული, მაკროფაგი T-უჯრედებს წარუდგენს. ასეთ მაკროფაგებს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს - APC (antigen presenting cells) უწოდებენ.

მაკროფაგები მნიშვნელოვანი სეკრეტორული უჯრედებია. მათ მიერ წარმოქმნილი ფაქტორები ლიმფოციტთა პროლიფერაციაზე, დიფერენციაციასა და ეფექტორულ თვისებებზე მოქმედებს.

მაკროფაგი მრავალ ნივთიერებას წარმოქმნის. ესენია: ჰიდროლიზური ფერმენტები, კომპლემენტის კომპონენტები, ჟანგბადის მეტაბოლიტები, აზოტის ოქსიდი, ნუკლეოზიდები, ბიოაქტიური ლიპიდები (თრომბოციტის გამააქტიურებელი ფაქტორი, პროსტაგლანდინი E_2, თრომბოქსანი, ლეიკოტრიენები და ა.შ.), ინტერლეიკინი 1, ტრანსფერინი, TNF-α, ინტერლეიკინი 12, გლიკოკორტიკოიდის ანტაგონისტური ფაქტორი.

გარკვეული აგენტების ზემოქმედების შედეგად მაკროფაგი აქტიურდება. ასეთ მაკროფაგს გააქტიურებულ მაკროფაგს უწოდებენ. მაკროფაგის გამააქტიურებელი ფაქტორებიდან γ–ინტერფერონი ყველაზე კარგად არის შესწავლილი. IFNγ-თი გააქტიურებული მაკროფაგები მიკროორგანიზმებისა და სიმსივნური უჯრედების კვლის უნარს იძენენ, ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას აძლიერებენ, მწვავე ანთებას ავითარებენ და მაკროფაგებიდან ციტოკინების პროდუქციას ასტიმულირებენ.

მაკროფაგი, ორგანიზმში ფართოდ გავრცელებისა და ციტოტოქსიკური თვისებების გამო, კიბოს საწინააღმდეგო დაცვაში მონაწილე ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი უჯრედია.

იმუნური პასუხის რეგულაციაში მაკროფაგი უჯრედ-უჯრედული კონტაქტებისა და ციტოკინების პროდუქციის გზით მონაწილეობს. პროსტაგლანდინები, ჟანგბადის ტოქსიკური პროდუქტები, აზოტის ოქსიდი - ეს იმ ნივთიერებათა ნაწილია, რომელთა საშუალებითაც მაკროფაგი ლიმფოციტთა პროლიფერაციას თრგუნავს.

„პროფესიული" ფაგოციტების გარდა ანტიგენის წარდგენას სხვა ანტიგენწარმდგენი უჯრედებიც ახორციელებენ. ეს უჯრედებია:

- ლანგერჰანსის უჯრედები;
- ინტერდიგიტალური უჯრედები;
- ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები;
- გააქტიურებული B-ლიმფოციტები.

ლანგერჰანსის უჯრედები

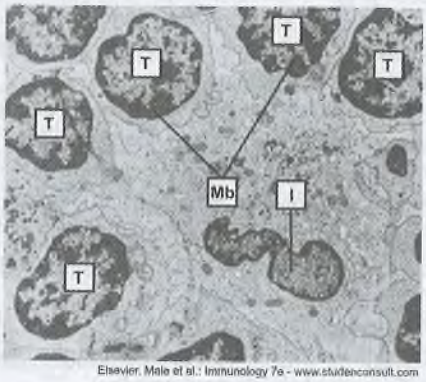
ლანგერჰანსის უჯრედები მრავალშრიან ბრტყელ ეპითელიუმშია (კანი და სხვ.) მოთავსებული. ის ძვლის ტვინში წარმოიქმნება. მის ზედაპირზე CD1, MHC II კლასის მოლეკულები, Fc- და კომპლემენტის რეცეპტორებია ექსპრესირებული. მას უჯრედის მემბრანისაგან წარმოქმნილი სპეციფიკური ორგანელას - ბირბექის გრანულების არსებობა ახასიათებს. ბირბექის გრანულები MHC II კლასის მოლეკულებთან ასოცირებული ანტიგენის ინტერნალიზაციაში მონაწილეობს (სურათი 2.4).

ანტიგენთან დაკავშირებული ლანგერჰანსის უჯრედი აფერენტული ლიმფური სადინრით გადაადგილდება ლიმფური კვანძის პარაკორტექსში, სადაც ის ინტერდიგიტალურ უჯრედად იწოდება. მათი მიგრაციის მიზანი ლიმფურ კვანძებში ლოკალიზებულ T_H უჯრედებთან კანსა და ლორწოვან გარსებზე მოხვედრილი ანტიგენის მიტანაა.

MHC II კლასის მოლეკულებით მდიდარი ინტერდიგიტალური უჯრედი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს T-ლიმფოციტებისთვის ანტიგენის წარდგენაში. ის გაშლილ ხელის მტევანს მოგვაგონებს. T-ლიმფოციტები, რომლებსაც ისინი ანტიგენის შესახებ ინფორმაციას გადასცემენ, უჯრედის „თითებს" შორის თავსდება. ამდენად, ერთი ინტერდიგიტალური უჯრედი კონტაქტს მრავალ T-ლიმფოციტთან ამყარებს.

სურათი 2.4

ლიმფური კვანძის T ზონაში მდებარე ინტერდიგიტალური დენდრიტული უჯრედის ულტრასტრუქტურა



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

ინტერდიგიტალური უჯრედები თიმუსშიც გვხვდება, ოლონდ აქ ისინი ფიქსირებული უჯრედებია, არსად არ გადაადგილდებიან და მათი ფუნქცია თიმოციტების „აღზრდაში" მდგომარეობს. განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით ის ტვინოვან ნივთიერებაშია მოთავსებული. ისინი T-ლიმფოციტების „უარყოფით სელექციაში" ანუ საკუთარ უჯრედებთან მორეგირე T-უჯრედების განადგურებაში მონაწილეობენ.

ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები

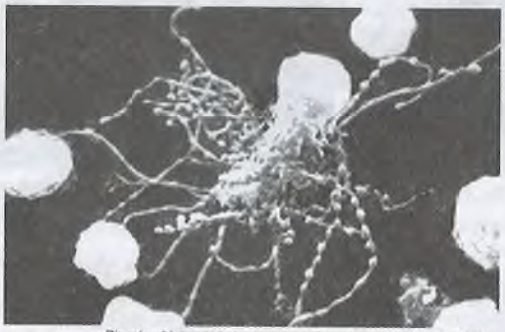
ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები ლიმფური კვანძების, ელენთისა და მუკოზასთან ასოცირებული ლიმფოიდური ქსოვილის (MALT) B-ზონების პირველად და მეორად ფოლიკულებში გვხვდება. მას, ანტიგენწარმდგენი სხვა უჯრედებისაგან განსხვავებით, MHC II კლასის მოლეკულები არ გააჩნია და ანტიგენს კომპლემენტის რეცეპტორით (CD21 და CD35) იკავშირებს. აღნიშნულ რეცეპტორებს კომპლემენტთან ასოცირებული იმუნური კომპლექსები უკავშირდება. (სურათი 2.5).

მიგრაციას არც ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები განიცდის. ერთმანეთთან კონტაქტს ისინი დესმოსომების საშუალებით ამყარებენ. მეორადი B-უჯრედული ფოლიკულების ჩანასახოვან ცენტრებში MHC II კლასის მოლეკულების მქონე დენდრიტული უჯრედებია (GCDC) აღმოჩენილი. ისინი, ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედებისაგან განსხვავებით, მიგრირებად უჯრედებს წარმოადგენენ და T-ლიმფოციტებთან ურთიერთქმედებენ.

ანტიგენის წარდგენის უნარი MHC II კლასის მოლეკულებით მდიდარ, გააქტიურებულ B-ლიმფოციტებსაც აქვს. იმუნური უჯრედების გარდა, სხვა სომატურ უჯრედებს, ჩვეულებრივ, MHC II კლასი მოლეკულები არა აქვს. გარკვეული ციტოკინები (IFNγ, TNFα) გავლენით ზოგიერთი ტიპის უჯრედ (მაგ. კერატინოციტებზე, ენდოთელურ უჯრედ ბზე, თიროიდულ ეპითელიუმზე) ამ მოლეკულებ ექსპრესია აღინიშნება, რაც მათ ანტიგენის წარდ გენის უნარს სძენს.

სურათი 2

ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედ



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

გრანულოციტები

ყოველ წუთში ძვლის ტვინში შვიდ მილიონამდე პოლიმორფულბირთვიანი გრანულოციტი წარმოიქმნება. ისინი ცოტა ხანს (ორი-სამი დღე) ცოცხლობენ და სისხლის ლეიკოციტების 60-70% შეადგენენ. მათ, მონოციტების მსგავსად, ენდოთელურ უჯრედებზე მიწებება შეუძლია. ენდოთელურ უჯრედებზე მათ ადჰეზიას გრანულოციტებსა დ ენდოთელურ უჯრედებზე ექსპრესირებული რე ცეპტორები განაპირობებს. ისინი, სისხლძარღვი ენდოთელურ უჯრედებს შორის „გაძრომის" (დიაპე დეზის) შემდეგ, ქსოვილებში გადაინაცვლებენ. ა პროცესს ქემოტაქსისური აგენტები აკონტროლებს

გრანულოციტების უმთავრეს ფუნქცია ფაგოციტოზი წარმოადგენს. მათი რაოდენობის შემ ცირება მკვეთრად ზრდის ორგანიზმის მგრძნობე ლობას ინფექციებისადმი.

ნეიტროფილები

გრანულოციტების 95%-ს ნეიტროფილები შეა დგენენ. ნეიტროფილს მრავალსეგმენტიანი ბირთვ აქვს (სურათი 2.6).

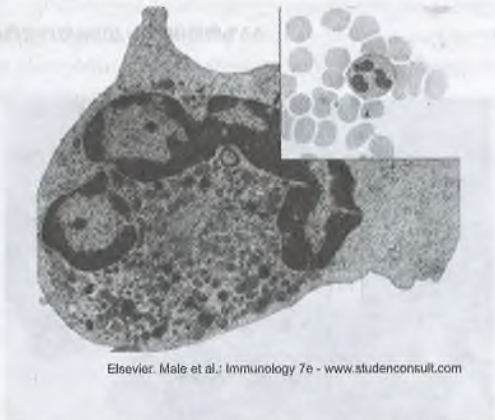
გააქტიურებული კომპლემენტის ცილოვან ფრაგმენტები (C5a), ფიბრინოლიზური და კინინურ სისტემის ფაქტორები, სხვა ლეიკოციტებისა დ თრომბოციტების პროდუქტები და ზოგიერთი ბაქ ტერიის პროდუქტები ნეიტროფილებისათვის ქემო

ტაქსისურ აგენტებს წარმოადგენს. ისინი ენდოთელურ უჯრედებზე ნეიტროფილების ადჰეზიას და სისხლძარღვის კედელში მათ გაძვრომას (დიაპედეზს) უზრუნველყოფენ.

ნეიტროფილთა გრანულები ორი ტიპისაა. ისინი ანტიბიოტიკური ცილების ფართო არსენალს შეიცავს. პირველადი (აზუროფილური) გრანულები ლიზოსომეებია, რომლებიც მჟავა ჰიდროლაზებს, მიელოპეროქსიდაზებსა და ლიზოციმს შეიცავს. მეორადი (სპეციფიკური) გრანულები ლიზოციმთან ერთად ლაქტოფერინსაც შეიცავს. ანტიბიოტიკური ცილები გრანულებში მაღალი კონცენტრაციით გვხვდება. შთანთქმული ორგანიზმი ვაკუოლში — ფაგოსომაში თავსდება. ეს უკანასკნელი, ლიზოსომასთან შეერთების შემდეგ, ფაგოლიზოსომას წარმოქმნის.

სურათი 2.6

ნეიტროფილის მორფოლოგია



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

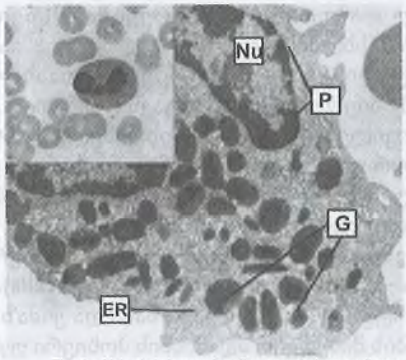
ნეიტროფილები იმუნურ კომპლექსებს Fcγ–რეცეპტორით იკავშირებს. გააქტიურებულ ნეიტროფილებს საკუთარი გრანულებისა და ციტოტოქსიკური ნივთიერებების გარეთ გადმოფრქვევა შეუძლიათ, რასაც იმუნური კომპლექსებით განპირობებულ დაავადებათა პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება.

ეოზინოფილები

ეოზინოფილები სისხლის ლეიკოციტთა 2-5%-ს შეადგენს (სურათი 2.7). მას ორნაწილიანი ბირთვი და ბევრი გრანულა აქვს. გრანულები მჟავე საღებავით - ეოზინით იღებება. ეოზინოფილებს ფაგოციტოზისა და შთანთქმული მიკრობის მოკვლის უნარი აქვს. როდესაც სამიზნე უჯრედი დიდია და ეოზინოფილი მას ვერ შთანთქამს, იგი გრანულების შიგთავსს უჯრედგარე სივრცეში გადმოაფრქვევს. ასეთი გზით ებრძვის და ანადგურებს ეოზინოფილი უჯრედგარეთა დიდ პარაზიტებს - ჭიებს (მაგ. შისტოსომას), რომელთა საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხში მას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება.

სურათი 2.7

ეოზინოფილის მორფოლოგია



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

IL-5 ძვლის ტვინში ეოზინოფილების დიფერენციაციასა და პროლიფერაციას იწვევს. ძვლის ტვინიდან გადმოსული ეოზინოფილები, სისხლში ცირკულაციის შემდგომ, ქსოვილებში ლაგდება. მათი უმეტესობა ნაწლავებსა და ფილტვებშია მოთავსებული.

ანთების კერაში ეოზინოფილების მოზიდვას T-უჯრედების, პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების მიერ გამომუშავებული ქემოტაქსისური ფაქტორები (როგორიცაა, ანაფილაქსიის ეოზინოფილური ქემოტაქსისური ფაქტორი - ECF-A) ახორციელებს.

ეოზინოფილები ანთების გამომწვევ მრავალ მედიატორს წარმოქმნის. ესენია: გრანულების კათიონური ცილები, ახლადწარმოქმნილი ეიკოზანოიდები და ციტოკინები (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, TNF-α, TGFβ). ეოზინოფილები, ანთებაში მონაწილე სხვა უჯრედებთან (მაგ. T-უჯრედებთან) შედარებით, ციტოკინებს მცირე რაოდენობით წარმოქმნიან. მათ მიერ წარმოქმნილი ფაქტორების ნაწილი ანთების შესუსტებას და გრანულოციტების მიგრაციის შეზღუდვას უზრუნველყოფს.

ეოზინოფილის გრანულების ცილების 50%-ს მთავარი ფუძე ცილა - MBP (major basic protein) შეადგენს. ის ტოქსიურია მრავალი პარაზიტისათვის (ჰელმინთები, შისტოსომულა). მთავარი ფუძე ცილა (MBP) ასთმის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

სისხლსა და ქსოვილებში ეოზინოფილების რაოდენობის მატება ჭიებით ინვაზიის, ალერგიის ან ასთმის მაჩვენებელია.

პოხიერი უჯრედები

პოხიერი უჯრედი ძვლისტვინოვანი წარმოშობისაა, ის ანთებაში მონაწილე ქსოვილოვანი უჯრედია. პოხიერი უჯრედები შედარებით დიდი რაოდენობითაა კანში, თიმუსში, ლიმფოიდურ ქსოვილში, ფილტვში, ცხვირის ლორწოვანში, კონიუნქტივაში, ურეთრაში, შარდის ბუშტში, სინოვიალურ გარსებში, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის სუბსეროზულ და ლორწქვეშა შრეებში, მსხვილი და წვრილი სისხლძარღვების ირგვლივ. ადამიანის კანის ყოველი კუბური მილიმეტრი დაახლოებით 10,000 პოხიერ უჯრედს შეიცავს (სურათი 2.8).

ქსოვილებში განაწილების მიხედვით ორი სახის პოხიერ უჯრედებს განარჩევენ. ესენია:

- მუკოზური პოხიერი უჯრედები - MMC (mucosal must cells) და

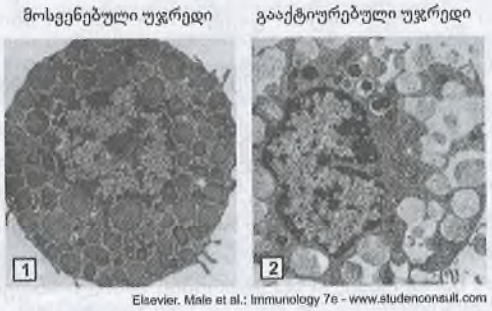
- შემაერთებელქსოვილოვანი პოხიერი უჯრედები - CTMC (connective tissue must cells).

პროტეაზების – ტრიპტაზასა და ქიმაზას შემცველობის მიხედვით ადამიანის პოხიერი უჯრედები ორ დიდ ჯგუფად იყოფა: MC_T და MC_{TC}.

MC_T მხოლოდ ტრიპტაზას, MC_{TC} კი ორივეს – ტრიპტაზასა და ქიმაზას შეიცავს. კანსა და წვრილი ნაწლავის ლორწქვეშა შრეში MC_{TC} დომინირებს, სასუნთქი გზებისა და წვრილი ნაწლავის ლორწოვანში კი MC_T.

სურათი 2.8

პოხიერი უჯრედების ელექტრონული მიკროსკოპია



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studenconsult.com

პოხიერი უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებულია IgE-რეცეპტორი (FcεRI), რომელიც პოხიერი უჯრედის გააქტიურებას, გრანულების ეგზოციტოზსა და მედიატორთა გადმოფრქვევას განაპირობებს. პოხიერი უჯრედების გააქტიურება კომპლემენტის (C3a, C5a) რეცეპტორებსა და IgG-რეცეპტორსაც შეუძლია. ნებისმიერი გზით პოხიერი უჯრედების გააქტიურებას თან სდევს ჰისტამინის გადმოსროლა, ეიკოზანოიდების სინთეზი და ციტოკინთა გენების ექსპრესია.

პოხიერი უჯრედები ანაფილაქსიისა და სხვა ალერგიული პათოლოგიის პათოგენეზში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს.

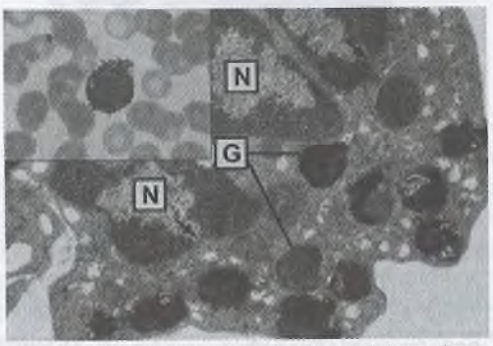
ბაზოფილები

ბაზოფილებსა და პოხიერ უჯრედებს ბევრი ერთნაირი ფუნქცია აქვს: მაღალაფინური IgE-რეცეპტორის (FcεRI) ექსპრესია, ფუძე საღებავებით მეტაქრომული შეღებვა, ჰისტამინის, ლეიკოტრიენების, IL-4 და IL-13-ის სინთეზი (სურათი 2.9).

ბაზოფილები პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების 0,2%-ს შეადგენს. ღეროვანი უჯრედის ბაზოფილად დიფერენცირებას IL-3 განაპირობებს. ბაზოფილების გრანულებში არსებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების (ჰეპარინი, ჰისტამინი, SRS-A და ECF-A) გადმოსროლა ალერგიულ რეაქციებს განაპირობებს. ანთების გაძლიერებით ბაზოფილები ანტიპარაზიტულ მოქმედებას ავლენენ.

სურათი 2.9

ბაზოფილის მორფოლოგია



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studenconsult.com

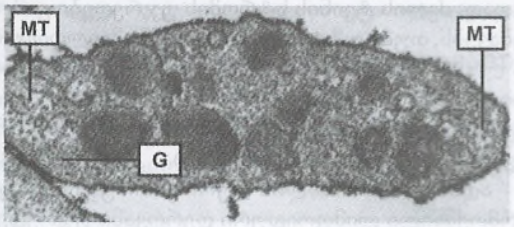
თრომბოციტები

თრომბოციტები (სისხლის ფირფიტები) - მეგაკარიოციტების ნაგლეჯები - გრანულების შემცველი უჯრედებია (სურათი 2.10). ისინი, სისხლის შედედების გარდა, იმუნურ პასუხშიც მონაწილეობენ. მოზრდილი ადამიანის ძვლის ტვინში დღეში 10^{11} თრომბოციტი წარმოიქმნება. დაახლოებით მათი 30% ელენთაში იშლება. თრომბოციტების ზედაპირზე MHC I კლასის მოლეკულები, ასევე IgG- და IgE-კლასის ანტისხეულებისადმი რეცეპტორებია (შესაბამისად, FcγRII/CD32 და FcεRII/CD23) ექსპრესირებული. ეს რეცეპტორები და ადჰეზიური მოლეკულები უჯრედის გააქტიურებაში მოწილეობს. თრომბოციტები დაზიანებული სისხლძარღვის ენდოთელურ ზედაპირს ეწებება. მათ ანტიგენ-ანტი-

სხეულის კომპლექსები ააქტიურებს. გააქტიურებული უჯრედები გრანულების შიგთავსს, რომელიც სეროტონინსა და ფიბრინოგენს შეიცავს, გარეთ გადმოაფრქვევს.

სურათი 2.10

თრომბოციტების მორფოლოგია



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studenconsult.com

გრანულებში არსებული ფაქტორები კაპილარის განვლადობას ზრდის, კომპლემენტს ააქტიურებს და ანთების კერაში ლეიკოციტების მოზიდვას უზრუნველყოფს.

თავი III. იმუნური სისტემის ორგანოები

იმუნურ სისტემაში ცენტრალურ და პერიფერიულ ორგანოებს განარჩევენ. ცენტრალურ ორგანოებში ლიმფოციტთა წინამორბედი უჯრედები კონკრეტული ფუნქციის მქონე უჯრედებად დიფერენცირდება. ისინი აუტოანტიგენების მიმართ ტოლერანტობის (შეგუების) უნარს იძენენ; T-ლიმფოციტი კი, ამასთანავე, საკუთარი MHC (ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის) მოლეკულათა შეცნობას სწავლობს.

ცენტრალური ორგანოებიდან გამოსული მწიფე ლიმფოციტი მზად არის თავისი ფუნქციის შესასრულებლად, რისთვისაც ის მეორად ლიმფურ ორგანოებსა და ქსოვილებში გადაინაცვლებს.

იმუნური სისტემის ცენტრალური (პირველადი) ორგანოები

ძვლის ტვინი და თიმუსი იმუნური სისტემის ცენტრალური ანუ პირველადი ორგანოებია. სისხლის ღეროვანი უჯრედი, რომელიც იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედებს აძლევს დასაბამს, ძვლის ტვინში წარმოიქმნება.

ძვლის ტვინი

სისხლის ღეროვანი უჯრედი — HSC (haemopoetic stem cell) სხვადასხვა უჯრედულ ხაზად ძვლის ტვინში დიფერენცირდება. დიფერენცირების პროცესი უჯრედ-უჯრედული ურთიერთობისა და ციტოკინების (ხსნადი ან მემბრანასთან დაკავშირებული) გავლენით მიმდინარეობს.

ძუძუმწოვართა ემბრიონული განვითარების პერიოდში სისხლის ღეროვანი უჯრედი ყვითრის პარკში, ღვიძლში, ელენთასა და ძვლის ტვინში გვხვდება, დაბადების შემდეგ კი ნორმაში ის მხოლოდ ძვლის ტვინში შეიძლება იყოს. თვითგანახლებადი ღეროვანი უჯრედი იმუნურ პასუხში მონაწილე თითქმის ყველა უჯრედს ჰემოპოეზის ადგილებში წარმოქმნის, რაც ზრდისა და დიფერენცირების სხვადასხვა ფაქტორთა გავლენით ხდება.

სისხლის ღეროვანი უჯრედიდან ოთხი ძირითადი უჯრედული ხაზი წარმოიქმნება. ესენია: ერითროიდული (ერითროციტები), მეგაკარიოციტული (მეგაკარიოციტები), მიელოიდური (გრანულოციტები და მონონუკლეური ფაგოციტები), ლიმფოიდური (ლიმფოციტები).

ანტიგენწარმდგენ უჯრედთა უმეტესობა მიელოიდური წინამორბედიდან მიიღება. მიელოიდური და ლიმფოიდური ხაზის უჯრედებს იმუნური სისტემის მოქმედებაში უმნიშვნელოვანესი როლი ენიჭება.

მიელოპოეზი ადამიანის ნაყოფში გესტაციის მე-6 კვირას იწყება. პირველი წინამორბედი უჯრედი, რომელიც HSC-დან ვითარდება, კოლონიის წარმომქმნელი ერთეულია (CFU – colony forming unit). ის დასაბამს აძლევს გრანულოციტებს, ერითროციტებს, მონოციტებსა და მეგაკარიოციტებს. ეს უჯრედები კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორებისა (CSFs – colony stimulating factors) და სხვადასხვა ინტერლეიკინების (ილ-1, ილ-3, ილ-4, ილ-5, ილ-6) გავლენით მწიფდება. ამ ფაქტორებს, ძირითადად, ძვლის ტვინის სტრომის უჯრედები გამოიმუშავებს, თუმცა, ზოგიერთი მათგანი მიელოიდური და ლიმფოიდური ხაზის მწიფე უჯრედებშიც წარმოიქმნება. გარკვეული ციტოკინების (მაგალითად, მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი β - TGFβ) გავლენით ჰემოპოეზი ითრგუნება.

ადამიანში სისხლის ღეროვანი უჯრედიდან წარმოქმნილი ლიმფოიდური ღეროვანი უჯრედების ნაწილი B-ლიმფოციტებად ძვლის ტვინშივე დიფერენცირდება. ძუძუმწოვრებს B-უჯრედების მოსამწიფებელი რაიმე სპეციალური ორგანო არ გააჩნიათ. B-ლიმფოციტი ფრინველებში სპეციალურ ორგანოში - ბურსაში (Bursa) მწიფდება, რის გამოც მას B-ბურსადამოკიდებული ლიმფოციტი ეწოდება.

ადამიანის ნაყოფის ღვიძლში B-ლიმფოციტების განვითარება გესტაციის მე-8 - მე-9 კვირას იწყება. მოგვიანებით, B-უჯრედების წარმოქმნის პროცესი ძვლის ტვინში გადაინაცვლებს, სადაც მთელი ცხოვრება გრძელდება.

B-უჯრედები ღრუბლისებრი ძვლის ღრუში წარმოიქმნება. მათი წინამორბედები მომწიფების პროცესში ენდოსტეუმის მიმდებარე უბნებიდან ვენური სინუსისაკენ გადაინაცვლებს. ამ გზაზე ბევრი მათგანი კვდება და ძვლის მაკროფაგების მიერ შთაინთქმება. გადარჩენილი უჯრედები ბოლომდე მწიფდება და ცენტრალურ ვენურ სინუსს აღწევს.

B-უჯრედის მომწიფების პროცესს სტრომის უჯრედები და ციტოკინები (მაგ. ილ-7) ყველა სტადიაზე არეგულირებს. მომწიფების სხვადასხვა სტადიაზე მათ ზედაპირზე განსხვავებული რეცეპტორებია ექსპრესირებული (იხ. სურათი 3.1 და 3.2).

განვითარების სტადიების მიხედვით B-უჯრედების მადიფერენცირებელი მარკერები განსხვავებულია:

- ტერმინალური დეზოქსინუკლეოტიდილ ტრანსფერაზა (TdT) ლიმფოიდურ ღეროვან უჯრედზეა ექსპრესირებული,
- μ-მძიმე ჯაჭვები პრე-B-უჯრედების ციტოპლაზმაში გვხვდება,
- მსუბუქი ჯაჭვის სუროგატთან ასოცირებული ზედაპირული μ-ჯაჭვები მცირე რაოდენობითაა წარმოდგენილი ზოგიერთ პრე-B-უჯრედზე. დედისეული ან მამისეული იმუნოგლობულინური გენების

ალელური გამორიცხვა სწორედ ამ პერიოდში ხდება. პროლიფერირებადი დიდი პრე-B-უჯრედებიდან მხოლოდ პრე-B უჯრედები მიიღება.

- უმწიფარ B-ლიმფოციტებს მხოლოდ ზედაპირული IgM აქვს.

- მწიფე B-ლიმფოციტის ზედაპირზე IgM-თან ერთად ექსპრესირებულია IgD. ეს უკანასკნელი ანტიგენთან შეხვედრის შემდგომ ლიმფოციტის გააქტიურებას უზრუნველყოფს.

სურათი 3.1

B-ლიმფოციტის დიფერენციაციის ადრეული ეტაპები

ციტოკინები და უჯრედული კავშირები დიფერენციაციის ყოველ ეტაპზე განსხვავებულია

სურათი 3.2

B-ლიმფოციტის დიფერენციაციის ეტაპები

B-ლიმფოციტის იმუნოგლობულინური რეცეპტორი სპეციფიკურობით ხასიათდება. ე.ი. მას მხოლოდ ერთი, მისდამი სპეციფიკური ანტიგენის შეცნობა შეუძლია. B-უჯრედის ზედაპირული IgM-ის სპეციფიკურობა მას შემდეგ ისაზღვრება, რაც k ან λ ტიპის მსუბუქი ჯაჭვის სინთეზი იწყება.

თიმუსი

T-ლიმფოციტთა საბოლოო მომწიფება და დიფერენცირება თიმუსში წარმოებს (რის გამოც მას T-ლიმფოციტი (Thymus) ეწოდება). სისხლის ღეროვანი უჯრედის T-ლიმფოციტად დიფერენცირება თიმუსში არსებული ეპითელური უჯრედების, მაკროფაგებისა და MHC II კლასის ანტიგენებით მდიდარი ინტერდიგიტალური უჯრედების გავლენით ხდება. თიმუსის ეპითელური უჯრედები გამოიმუშავებს ჰორმონებს (თიმულინი, თიმოზინ-α, თიმოზინ-β, თიმოპოეტინი), რომლებიც T-უჯრედების დიფერენცირებაში მონაწილეობს.

თიმუსი გულმკერდის ღრუში მკერდის ძვლის უკან მდებარეობს, ამიტომ მას მკერდუკანა ჯირკვალსაც უწოდებენ.

თიმუსი ლიმფოეპითელური ორგანოა, რომელიც III სალაყუჩე ჯიბიდან ვითარდება. მასში ორი წილი განირჩევა. თითოეული წილი წილაკებისაგან შედგება. წილაკები ერთმანეთისაგან გამოყოფილია ტრაბეკულებით. წილაკში ტვინოვანსა და ქერქოვან ნივთიერებებს განარჩევენ. ქერქოვან ნივთიერებაში დიდი რაოდენობითაა თიმოციტები - ჯერ კიდევ მოუმწიფებელი T-ლიმფოციტები. მათი მხოლოდ მცირე ნაწილი ხვდება პერიფერიაზე.

თიმუსის ეპითელური უჯრედები T-ლიმფოციტების დიფერენცირებაში მონაწილეობს. ისინი თიმოციტების „სწავლებას" (აღზრდას) აწარმოებენ.

თიმუსში სამი სახის ეპითელური უჯრედებია:

- ძიძა უჯრედები, რომლებიც ქერქის გარეთა ნაწილშია მოთავსებული,

- ქერქის ეპითელური უჯრედები - მოთავსებულია ქერქში, ოღონდ ტვინოვან ნივთიერებასთან ახლოს, და

- ტვინოვანი ეპითელური უჯრედები, რომლებიც ტვინოვან ნივთიერებაში მდებარეობს.

თიმუსში ქერქოვანიდან ტვინოვან შრეში ლიმფოციტები მაღალენდოთელიუმიანი ვენულების (HEV – high endothelial venules) საშუალებით გადაადგილება.

ასაკთან დაკავშირებით თიმუსი ინვოლუციას განიცდის. ინვოლუცია, ძირითადად, სქესობრივ მომწიფებასთან ერთად იწყება და თანდათან ღრმავდება. ქერქოვანი ნივთიერება პროგრესულად თხელდება და ბოლოს, თითქმის მთლიანად ცხიმოვანი ქსოვილით ჩანაცვლდება. ტვინოვანი ნაწილი მნიშვნელოვანწილად შენარჩუნებულია. ამის მიზეზი ის გახლავთ, რომ თიმოციტები, რომლებიც ძირითადად ქერქოვან ნივთიერებაშია განთავსებული, სტეროიდების მიმართ ძალიან მგრძნობიარეა და ყველა ის ფაქტორი, რომელიც სტეროიდების რაოდენობის მატებას იწვევს (სტრესი, ორსულობა და ა.შ.), ქერქოვანი ნივთიერების ატროფიის მიზეზი ხდება. ყოველივე ამის მიუხედავად, ფიქრობენ, რომ თიმუსი თავის ფუნქციას ზრდასრულ ასაკშიც ასრულებს.

ქერქოვანიდან ტვინოვან შრეში გადასული მომწიფებული T-უჯრედი, რომელიც თიმუსის დასატო-

ვებლად ემზადება, CD44 მარკერს იძენს. ამ რეცეპტორს ჰიალურონის მჟავასა და უჯრედგარეთა მატრიქსის სხვა კომპონენტებთან შეკავშირების უნარი აქვს. CD44 ყველა მოგზაური უჯრედის მარკერია.

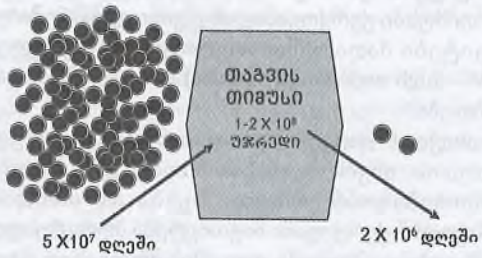
ძვლის ტვინიდან თიმუსში მოსული ღეროვანი უჯრედი, თავდაპირველად, სუბკაფსულურ არეში ხვდება. აქედან ის ტვინოვანი შრისკენ გადაინაცვლებს და გზადაგზა მწიფდება. თიმოციტების 85-90% თიმუსის ქერქშია მოთავსებული.

T-უჯრედი მხოლოდ საკუთარი MHC მოლეკულების მიერ წარდგენილ ანტიგენურ პეპტიდებს შეიცნობს. ამიტომ, ნორმალურად ფუნქციობისათვის მას „ორმაგი ამოცნობის" უნარი უნდა ჰქონდეს. ე.ი. ის, ერთი მხრივ, ანტიგენურ პეპტიდებს და, მეორე მხრივ, MHC-მოლეკულების პოლიმორფულ ნაწილს უნდა შეიცნობდეს. ამიტომ, თიმუსიდან პერიფერიაზე გამოსვლის უფლება მხოლოდ იმ T-უჯრედს აქვს, რომელიც „ორმაგი ამოცნობის" პრინციპით მოქმედებს და, ამასთანავე, MHC-ის გარდა, საკუთარი ანტიგენების შეცნობის უნარით არ ხასიათდება. ასეთი T-ლიმფოციტების შერჩევა თიმუსში მიმდინარეობს და იგი დადებითი და უარყოფითი სელექციის (გადარჩევის) სახელითაა ცნობილი.3.3

სურათი 3.3

T ლიმფოციტების სელექცია

თიმუსში შესული T უჯრედების უმეტესობა (98%) დადებითი და უარყოფითი სელექციის პროცესში კვდება



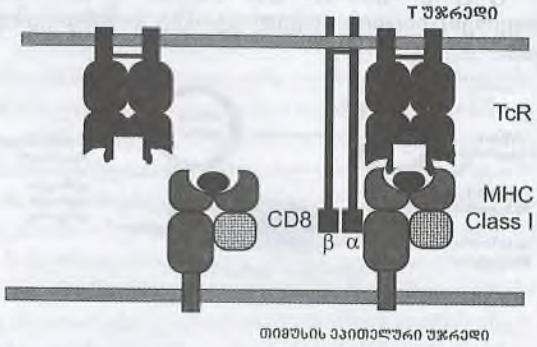
დადებითი სელექცია, რომელსაც თიმუსურ აღზრდასაც უწოდებენ, ქერქის ეპითელური უჯრედების საშუალებით ხორციელდება. ეპითელური უჯრედები წაგრძელებული ფორმის, დატოტვილი უჯრედებია. მათ თიმოციტებთან საკონტაქტოდ დიდი ზედაპირი აქვთ. დადებით შერჩევას მხოლოდ ის თიმოციტები დაექვემდებარება, რომელთა TCR-საც ეპითელური უჯრედების MHC-მოლეკულებისადმი საშუალო აფინობა ექნება. ასეთი უჯრედები დიფერენცირების შემდეგ ეტაპზე გადავა. ყველა დანარჩენი თიმოციტი აპოპტოზით მოკვდება და მაკროფაგების მიერ ფაგოციტირდება (იხ.სურათი 3.4).

დადებითი სელექციის შემდგომ გადარჩენილ უჯრედებს შორის ისეთებიც აღმოჩნდება, რომელთაც MHC-ის გარდა სხვა საკუთარი ანტიგენის შეცნობის უნარიც ექნება. პერიფერიაზე გადასვლის შემთხვევაში ასეთი T-ლიმფოციტი საკუთარ ქსოვილს დააზიანებს. თიმუსი ასეთი უჯრედების განადგურებასაც უზრუნველყოფს, რასაც ის უარყოფითი სელექციის გზით ახერხებს (იხ.სურათი 3.5)

სურათი 3.4

დადებითი სელექცია

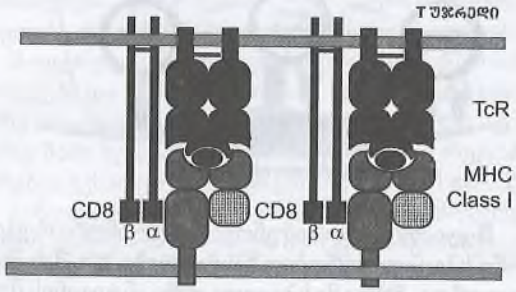
ნაწილობრივი სიგნალი



სურათი 3.5

უარყოფითი სელექცია

სრული სიგნალი



ინტერდიგიტალური უჯრედების მიერ წარდგენილ ანტიგენებთან ურთიერთქმედების შემდეგ მხოლოდ ის თიმოციტი გააგრძელებს განვითარებას, რომელსაც საკუთარი ანტიგენის ამოცნობის უნარი არ აღმოაჩნდება. ყველა დანარჩენი კი აპოპტოზით კვდება და ფაგოციტირდება. ეს პროცესი უარყოფი-

თი სელექციის ანუ ცენტრალური ტოლერანტობის სახელით არის ცნობილი.

T-უჯრედების მომწიფების პროცესში მისი ფენოტიპი განვითარების სტადიის შესაბამისად იცვლება. სიმწიფის სხვადასხვა სტადიაზე მას განსხვავებული სადიფერენციაციო მარკერები აქვს.

თიმოციტების განვითარებას, ფენოტიპური ცვლილებების მიხედვით, სამ სტადიად ყოფენ.

- ტერმინალური დეზოქსინუკლეოტიდ ტრანსფერაზა (TdT), რომელიც თიმუსის ღეროვან უჯრედზეა ექსპრესირებული, III სტადიაში ქრება;

- CD1 მარკერი ქერქის თიმოციტებზე მხოლოდ II სტადიაში ექსპრესირდება;

- CD2, CD5 და CD7 მარკერები დიფერენციაციის ადრეულ სტადიაზე ჩნდება და მწიფე ლიმფოციტსაც აქვს.

- CD44 მარკერი, რომელიც თიმუსში შემოსულ უჯრედებს აქვთ, ქერქის თიმოციტებს უქრებათ, ხოლო ტვინოვან ნივთიერებაში მყოფ უჯრედებზე კვლავ ჩნდება.

- CD4 და CD8 მარკერი თიმოციტებს I სტადიაში არ გააჩნიათ. ამ დროს ეს უჯრედები ორმაგად უარყოფითები არიან. II სტადიაში მათზე ორივე მარკერი ჩნდება. ამ სტადიაში ლიმფოციტები ორმაგად დადებითია. III სტადიაში ერთ-ერთი მარკერი ქრება და ლიმფოციტები, პერიფერიული ლიმფოციტების მსგავსად, CD4+ ან CD8+ ხდება.

თიმუსში ადგილი აქვს TCR-ის გენების სომატურ რეკომბინაციას, რაც განსხვავებული T-რეცეპტორების ფუნქციური გენების წარმოქმნას ემსახურება. TCR-ის ექსპრესია, თავდაპირველად, სუბკაფსულურ არესა და გარეთა ქერქში ხდება. ტვინოვან ნივთიერებაში მისი ექსპრესიის ხარისხი მკვეთრად იმატებს.

სადღეისოდ არსებული მონაცემები იმას ადასტურებს, რომ T-უჯრედების დიფერენცირება თიმუსის გარეთაც უნდა ხდებოდეს. დადგენილია, რომ მცირე რაოდენობით T მარკერის მქონე უჯრედები უთიმუსო („nude“) თაგვებშიც გვხვდება. ძვლისტვინოვანი წინამორბედისაგან T-ლიმფოციტი მუკოზურ (ლორწოვან) ეპითელიუმშიც მწიფდება.

ამგვარად, იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები იმუნური სისტემის ცენტრალურ ორგანოებში მწიფდება. აქ ლიმფოციტების ანტიგენდამოუკიდებელი პროლიფერაცია და დიფერენციაცია მიმდინარეობს, რის შემდეგაც ყოველი ლიმფოციტი მხოლოდ ერთი ანტიგენის შეცნობისა და მასზე რეაგირების უნარს იძენს.

იმუნური სისტემის პერიფერიული (მეორადი) ორგანოები

სპეციფიკური ლიმფოციტის მიერ ანტიგენის შეცნობა და მისი საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის განვითარება მეორად ლიმფურ ორგანოებში მიმდინარეობს. აქ ლიმფოციტების პროლიფერაცია და დიფერენციაცია ანტიგენდამოკიდებულია.

მეორადი ლიმფური ორგანოებია:

- კაფსულიანი ორგანოები: ლიმფური კვანძები და ელენთა,

- უკაფსულო ქსოვილი – მუკოზასთან (ლორწოვანთან) ასოცირებული ლიმფური ქსოვილი - MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), რომელიც სასუნთქი სისტემის, გასტროენტერული და უროგენიტალური ტრაქტის ლორწოვან გარსებშია მოთავსებული.

მეორადი ლიმფური ორგანოების ფუნქცია ორგანიზმში მოხვედრილი ანტიგენის დაჭერა (დაფიქსირება) და სპეციფიკურ ლიმფოციტთან მისი შეხვედრის უზრუნველყოფაა.

მეორადი ლიმფური ორგანოები ორგანიზმში მოხვედრილი ანტიგენისათვის ფილტრის როლს ასრულებს. ლიმფური კვანძები ორგანიზმში კანისა და ლორწოვანი გარსებიდან შემოსული ანტიგენის ფილტრია, ელენთა - სისხლით მოხვედრილი ანტიგენის, MALT-ი კი ლორწოვანი გარსებიდან მოხვედრილი ანტიგენისათვის დაცვის პირველ ხაზს წარმოადგენს. ორგანიზმი ისეა მოწყობილი, რომ მასში ნებისმიერი გზით მოხვედრილ ანტიგენს რომელიმე პერიფერიული ლიმფური ორგანო იჭერს.

რატომ არის აუცილებელი მეორად ლიმფურ ორგანოებში ანტიგენის შეჩერება?

ორგანიზმში სხვადასხვა სპეციფიკურობის მრავალი ლიმფოციტი ცირკულირებს და ყოველ მათგანს მხოლოდ ერთი კონკრეტული ანტიგენის ამოცნობა და მისი საწინააღმდეგო პასუხის განვითარება შეუძლია. მეორადი ლიმფური ორგანოები ის ადგილია, სადაც ლიმფოციტებთან ორგანიზმში მოხვედრილი ყოველი ანტიგენის შეხვედრაა უზრუნველყოფილი.

ლიმფური კვანძი

ლიმფური სისტემა სხეულის სადრენაჟო სისტემას წარმოადგენს. იგი სისხლის კაპილარული ქსელიდან ქსოვილებში გასულ მასალას აგროვებს და მას სისხლში აბრუნებს. ლიმფური კვანძები სადინრების გაყოლებაზეა განლაგებული. ქსოვილებიდან დრენირებული ლიმფა თხელკედლიანი ლიმფური ძარღვების მეშვეობით ლიმფურ კვანძებში ხვდება, სადაც ის ანტიგენებისაგან იფილტრება. კანიდან ორგანიზმში მოხვედრილი ანტიგენები ზედაპირულ ან კანქვეშა ლიმფურ კვანძებში კონცენტრირდება; სასუნთქი, საჭმლის მომნელებელი და შარდ-სასქესო სისტემის ლორწოვან ზედაპირებს კი ვისცერალური ანუ ღრმა კვანძები იცავს.

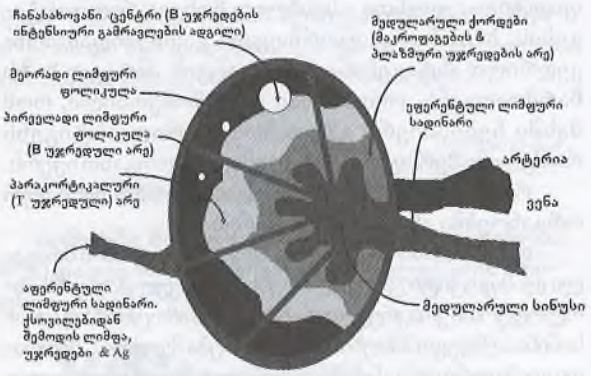
ლიმფურ კვანძებში ფაგოციტოზი, ლიმფოციტების ანტიგენდამოკიდებული პროლიფერაცია და დიფერენციაცია მიმდინარეობს. ლიმფური კვანძე-

ბი ლიმფოციტთა რეცირკულაციას უზრუნველყოფს. ანტისხეულებით, ციტოკინებითა და ლიმფოციტებით გამდიდრებული, ამასთანავე გაფილტრული ლიმფა, გულმკერდისა და მარჯვენა ლიმფური სადინრით სისხლის ნაკადს უბრუნდება.

ლიმფურ კვანძს ლობიოს მარცვლის ფორმა აქვს. ადამიანის ლიმფური კვანძის ზომაა 2-10მმ. ლიმფა მასში ლიმფური კვანძის გამოდრეკილი მხრიდან (ჰილუსის მოპირდაპირე მხარე) აფერენტული ლიმფური სადინრებით შედის.გლიმფური კვანძის შედრეკილ ზედაპირზე მდებარეობს კარი — ჰილუსი, რომელშიც ლიმფური კვანძის მკვებავი არტერია შედის და რომლისგანაც ვენა და ერთი გამომტანი ლიმფური სადინარი გამოდის (იხ.სურათი 3.6).

სურათი 3.6

ლიმფური კვანძი



ლიმფური კვანძი დაფარულია კოლაგენური კაფსულით, საიდანაც ქსოვილის სიღრმეში ხარიხები მიემართება.

T- და B-ლიმფოციტები ლიმფური კვანძის სხვადასხვა ადგილებშია განთავსებული.

ლიმფურ კვანძში სამ ზონას განარჩევენ:

- ქერქი (კორტექსი, B-უჯრედული ზონა),
- ქერქქვეშა ზონა (პარაკორტექსი, T-უჯრედული ზონა) და
- ტვინოვანი ნაწილი.

ქერქში B-ლიმფოციტთა სფერული გროვები — პირველადი ფოლიკულებია განლაგებული. ისინი პატარა, მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ IgM^+IgD^+ B-ლიმფოციტებსა და ფოლიკულურ დენდრიტულ უჯრედებს შეიცავს. ანტიგენული სტიმულაციის შედეგად პირველადი ფოლიკულებიდან წარმოიქმნება მეორადი ფოლიკულები, რომლებშიც გააქტიურებული, გაყოფადი B-ლიმფოციტები ჩანასახოვან ცენტრს ქმნის. ანალოგიური ჩანასახოვანი ცენტრები ვითარდება ელენთის თეთრი პულპის B-ზონაში (იხ.ქვემოთ).

ჩანასახოვანი ცენტრი ლიმფოციტთა მანტიითაა გარშემორტყმული. მანტიას IgM^+IgD^+ B-ლიმფოციტები წარმოქმნის. მანტიის კაფსულისმხრივი ნაილი, ჩანასახოვან ცენტრთა უმეტესობაში, შედარებით სქელია.

მეორადი ფოლიკულები ფოლიკულურ-დენდრიტულ უჯრედებს, მცირე რაოდენობით მაკროფაგებსა და ძალიან ცოტა $CD4^+$ T-უჯრედებს შეიცავს. ყველა ეს უჯრედი B-უჯრედული მეხსიერების ჩამოყალიბებაში მონაწილეობს.

T-უჯრედები ლიმფური კვანძის პარაკორტექსშია განთავსებული. თიმუსის თანდაყოლილი აპლაზიის დროს (დი ჯორჯის სინდრომი) ამ ზონაში უჯრედების რაოდენობა მკვეთრად მცირდება კანიდან და ლორწოვანი გარსებიდან T-დამოკიდებული ანტიგენის ორგანიზმში შეჭრის შემთხვევაში პარაკორტექსში T-უჯრედების აქტიური პროლიფერაცია მიმდინარეობს.

სისხლიდან ლიმფურ კვანძში T-ლიმფოციტების გადასვლა და, ასევე, მათი უკან, სისხლში დაბრუნება პარაკორტექსში განლაგებული პოსტკაპილარული მაღალენდოთელიუმიანი ვენულებით (HEV - high endothelial venule) საშუალებით ხორციელდება.

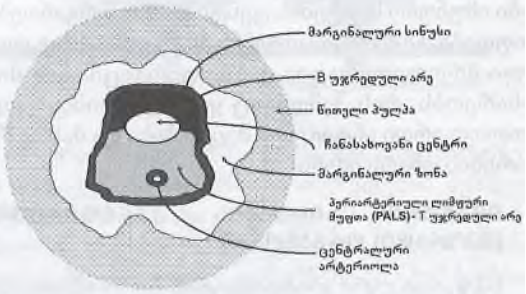
ლიმფური კვანძის ტვინოვან ნაწილში ანთებით მედულაში T- და B-ლიმფოციტები, პლაზმური უჯრედები და მაკროფაგებია განლაგებული.

ელენთა

ელენთა მუცლის ზემო მარცხენა კვადრანტშია დიაფრაგმის ქვეშ მდებარეობს. მისი კაფსულიდან ორგანოს შიგნით წარიზიდება შემაერთებელქსოვილოვანი ხარიხები, რომელთა შორისაც წითელი და თეთრი პულპა მდებარეობს. ელენთა მეორად ლიმფურ ორგანოებს შორის ყველაზე დიდია.

სურათი 3

ელენთის თეთრი პულპა (განივი კვეთ



თეთრი პულპა ცენტრალური არტერიის ირგვლივაა მოთავსებული (იხ.სურათი 3.7). T- და B-ლიმფოციტები თეთრ პულპაში მათთვის განსაზღვრულ ადგილებში ლოკალიზდება. უშუალოდ ცენტრალური არტერიოლის ირგვლივ უპირატესად T-ლიმფოციტები ლაგდება, ამ უბანს პერიარტერიული ლიმფური მუფთა (შალითა) ეწოდება.

B-ლიმფოციტთა ზონა ცენტრალური არტერიოლადან უფრო მოშორებით მდებარეობს. B-ზონაში პირველადსა (არასტიმულირებულ) და მეორად (სტიმულირებულ) ფოლიკულებს განარჩევენ. მეორადი, პირველადისაგან განსხვავებით, ჩანასახოვან ცენტრებს შეიცავს. ეს ის ადგილია, სადაც მეხსიერების უჯრედები, ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები და მაკროფაგებია განთავსებული. მეორადი ფოლიკულები იმუნური პასუხის განვითარების შედეგად წარმოიქმნება. მეორადი ფოლიკულის მარგინალურ ზონაში სპეციალიზებული მაკროფაგები და B-უჯრედთა ის სუბპოპულაციები გვხვდება, რომელთაც თიმუსდამოუკიდებელ ანტიგენებზე (მაგ. ლიპოპოლისაქარიდზე) პასუხის უნარი აქვს.

პერიარტერიულ ლიმფურ მუფთაში ლიმფოციტების შესვლა და გამოსვლა ცენტრალური არტერიოლების კაპილარული მილით ხორციელდება.

წითელი პულპა შედგება ვენური სინუსებისა და უჯრედული ჭიმებისაგან, რომელშიც მაკროფაგები, ერითროციტები, თრომბოციტები, გრანულოციტები, ლიმფოციტები და პლაზმური უჯრედებია განლაგებული.

იმუნური ფუნქციის შესრულების გარდა ელენთა თრომბოციტების, ერითროციტებისა და გრანულოციტების რეზერვუარსაც წარმოადგენს. აქ იშლება დაბერებული ერითროციტები და თრომბოციტები. არტერიული კაპილარები წითელი პულპის ჭიმებში იხსნება, სადაც მაკროფაგები დაბერებულ ერითროციტებსა და თრომბოციტებს შთანთქამს. სისხლის დანარჩენი უჯრედები, ვენური სინუსის წყვეტილი ენდოთელური შრის გავლით კვლავ ცირკულაციაში ბრუნდება.

მუკოზასთან ასოცირებული ლიმფოიდური ქსოვილი - MALT

უკაფსულო ლიმფური ქსოვილი, რომელიც სასუნთქი, საჭმლის მომნელებელი და შარდ-სასქესო სისტემის ამომფენი მემბრანების ირგვლივაა განთავსებული, მუკოზურ იმუნურ სისტემას ქმნის. ამ სისტემის ანატომიურად კარგად ორგანიზებული სტრუქტურული კომპონენტები — ადენოიდები, ტონზილები, პეიერის ფოლაქები და წვრილი ნაწლავის საკუთარ ფირფიტაში აკუმულირებული ლიმფოციტები - მუკოზასთან ასოცირებული ლიმფოიდური ქსოვილის - MALT-ის სახელითაა ცნობილი.

MALT მთელი ლიმფური ქსოვილის 50%-ს შეადგენს. ეს არც არის გასაკვირი, ვინაიდან უცხო ანტიგენთა უმეტესობა ორგანიზმში სწორედ ლორწოვანი გარსის საშუალებით ხვდება. ლორწოვანი გარსებიდან მოხვედრილი აგენტის საპასუხოდ შეიძლება განვითარდეს როგორც სისტემური, ასევე მუკოზური - ადგილობრივი იმუნური პასუხი. თუმცა, მუკოზური და სისტემური იმუნური პასუხი ერთმანეთთან მჭიდრო კავშირშია. მთელ ორგანიზმში გაფანტული არაინკაფსულირებული ლიმფური ქსოვილი ერთმანეთთან შეთანხმებულად მოქმედებს. მაგ. პირის ან ცხვირის ლორწოვანში განვითარებული იმუნიტეტი, შესაძლოა, ნაწლავებში (პოლიომიელიტის ვაქცინის ჩაწვეთება პირში - დაცვა ნაწლავებში) ან შარდ-სასქესო სისტემაში გავრცელდეს.

მუკოზასთან ასოცირებული ლიმფური ქსოვილებიდან ადამიანში ყველაზე კარგად ვალდეიერის რგოლია განვითარებული. იგი სასის, ხახისა და ენის ლიმფურ ქსოვილებს მოიცავს.

MALT იმ ანტიგენებს აკავებს, რომლებიც ორგანიზმში ჰაერის, საკვების ან ნაწლავის მიკროორგანიზმებიდან ხვდება. მას ლიმფური კვანძის მსგავსი აგებულება აქვს. აქაც ვხვდებით T-ზონას მაღალენდოთელიუმიანი ვენულებით და B-ზონას კარგად განვითარებული მეორადი ფოლიკულებით.

MALT-ის ლორწოვანი გარსების ზედაპირზე არ გვხვდება ანტიგენწარმდგენი უჯრედები. ამომფენი ეპითელიუმის ფუნქცია ლიმფური ქსოვილისაკენ პათოგენური აგენტის გატარებაში მდგომარეობს. ამ ფუნქციას ე.წ. M-უჯრედები (**microfold** - მიკრონაოჭი) ასრულებს. მათ სანათურის მხრიდან მრავლობითი მიკრონაოჭი აქვთ.

M-უჯრედები კუბურ ეპითელურ უჯრედებს შორის არის განლაგებული. მათ ანტიგენის გადამწოდებელ უჯრედებსაც უწოდებენ. პინოციტოზისა და ფაგოციტოზის უნარის მქონე M-უჯრედებს, მაგრამ ლიზოსომები არა აქვს, რის გამოც, მათში მოხვედრილი ნაწილაკი უჯრედიდან ინტაქტური გამოდის. M-უჯრედები მასში მოხვედრილ ანტიგენს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს 'გადააწოდებს'. M-უჯრედთა წარმოშობა უცნობია. ისინი MHC II ნეგატიური უჯრედებია.

ლორწოვან ქსოვილში M-უჯრედების ჩაღრმავებაში T-, B-ლიმფოციტები და ანტიგენწარმდგენი უჯრედებია (მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები, B-ლიმფოციტები) განლაგებული. მუკოზურ ქსოვილში არსებულ T-ლიმფოციტთა 15% γδT-უჯრედებია, დანარჩენი - αβT უჯრედები.

MALT-ში ძირითადად IgA წარმოიქმნება. სეკრეტორული IgA (sIgA) ეპითელური უჯრედის გავლით სეკრეტში ხვდება და იმუნური დაცვის პირველ ხაზს წარმოადგენს (სურ. 3.8). MALT-ის B-უჯრედები IgE-საც წარმოქმნის, რაც ჭიების საწინააღმდეგო დაცვაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს.

სურათი 3.8

sIgA-ს სეკრეტორული კომპონენტის წარმოქმნა ეპითელურ უჯრედებში

sIgA ეპითელური და M-უჯრედების ზედაპირზე თავსდება, რითაც ხელს უშლის მათთან ანტიგენის დაკავშირებას. ამდენად, sIgA ლორწოვანში ანტიგენის მოხვედრას აღკვეთს.

IgA სისხლსა და ლიმფაში მონომერის, MALT-ში კი დიმერის სახით გვხვდება. პლაზმურ უჯრედში წარმოქმნილი J-ჯაჭვი IgA-ს ორ მონომერს ერთმანეთთან აკავშირებს. ამდენად, პლაზმური უჯრედიდან IgA დიმერის სახით გამოდის.

როგორ ხვდება სეკრეტში იმუნოგლობულინი, რომელიც მუკოზურ ქსოვილში წარმოიქმნება?

IgA თავდაპირველად მუკოზური მემბრანის ქვეშ გამოდის, რის შემდეგაც ის ლორწოვანი გარსის ზედაპირზე უნდა მოხვდეს. კუბური ეპითელური და M-უჯრედები ერთმანეთთან იმდენად მჭიდროდაა დაკავშირებული, რომ მათ შორის ისეთი დიდი მოლეკულის გავლა, როგორიცაა იმუნოგლობულინი, შეუძლებელია. ე.ი. IgA-ს სეკრეტში მოსახვედრად რაღაც სპეციალური გადამტანი უნდა არსებობდეს.

პლაზმურ უჯრედში წარმოქმნილი IgA სეკრეტში ეპითელური უჯრედის გავლით ხვდება:

ეპითელურ უჯრედში IgA ენდოციტოზის გზით ხვდება, რისთვისაც ის ეპითელურ უჯრედებზე ექსპრესირებულ IgA-რეცეპტორს უკავშირდება. ეს რეცეპტორი უჯრედის მოპირდაპირე ზედაპირისაკენ ციტოპლაზმაში მიმავალ IgA-ს თან მიჰყვება. როგორც ფიქრობენ, ის იცავს IgA-ს ციტოპლაზმური ფერმენტების ზემოქმედებისაგან (თუმცა ზოგიერთი მკვლევარი ამ მოსაზრებას არ იზიარებს). ეპითელური უჯრედიდან გამოსვლის შემდეგ რეცეპტორის გარკვეული ნაწილი, რომელსაც 'სეკრეტორული კომპონენტი' ეწოდება, sIgA-ს თან გაჰყვება. ე.ი. sIgA-ს სეკრეტორული კომპონენტი მის მიერ ეპი
ლური უჯრედის გავლის მაჩვენებელია. ამდენ
sIgA-ს სეკრეტორული კომპონენტი პლაზმ
უჯრედში არ წარმოიქმნება და ის ეპითელუ
უჯრედების რეცეპტორის ნაწილს წარმოადგენ

მუკოზურ და სისტემურ იმუნიტეტს შო
მჭიდრო კავშირი არსებობს. თუმცა, მუკოზური
უნიტეტი იზოლირებულადაც შეიძლება გან
თარდეს. MALT-ში სტიმულირებული ლიმფოცი
ბი სისხლის ნაკადში გადასვლის შემდგომ კვ
MALT-ში ბრუნდება. რა განაპირობებს ამას?
უზრუნველყოფს ლიმფოციტების რეცირკულაცი

ლიმფოციტების რეცირკულაცია

ორგანიზმში ლიმფოციტთა მუდმივი გადაა
ილება იმუნური პასუხის განვითარების ერთ-ე
უმნიშვნელოვანეს პირობას წარმოადგენს. ლიმფ
ციტთა საერთო რაოდენობის 1-2% ყოველ საა
რეცირკულირებს. ლიმფოციტთა რეცირკულა
ანტიგენ-სპეციფიკურ ლიმფოციტებს შესაბა
ანტიგენთან შეხვედრის საშუალებას აძლევს.
მეტად მნიშვნელოვანია, რადგან ლიმფოციტ
მონოსპეციფიკური უჯრედებია და, შესაბამის
ყოველი კონკრეტული ანტიგენის შეცნობის უნა
ლიმფოციტთა მხოლოდ შეზღუდულ რაოდენო
აქვს.

მწიფე ინტაქტური ლიმფოციტები პირველ
დიდან მეორად ლიმფურ ქსოვილში გადადის, სად
სისხლისა და ლიმფის საშუალებით ისინი ერთიდ
მეორე ქსოვილისაკენ გადაადგილდება. მათ მიზ
მიმართულ გადანაცვლებას ლიმფურ კვანძებ
MALT-სა და თიმუსში ლოკალიზებული მაღალ
დოთელიუმიანი პოსტკაპილარული ვენულები (H
უზრუნველყოფს.

HEV კუბური ენდოთელური უჯრედებიდ
ამოფენილი. ვენულებში წარმოქმნილი ციტოკი
ბი: γ-ინტერფერონი, ინტერლეიკინ-1, სიმსივნ
ნეკროზის ფაქტორი (TNF) ვენულების შიგნი
ზედაპირზე სპეციფიკური ადჰეზიური მოლ
კულების, ე.წ. ვასკულური ადრესინების ექსპრეს
განაპირობებს. სხვა ვენულების ენდოთელურ უჯრ
დებს ჩვეულებრივ მდგომარეობაში ასეთი მოლ
კულები არ გააჩნია. ვასკულური ადრესინები ლ
ფოციტთა ზედაპირზე არსებული სპეციფიკუ
მოლეკულების - ჰომინგ-მოლეკულების (Homing m
ecules-სახლში დამაბრუნებელი მოლეკულები) რ
ცეპტორებს წარმოადგენს.

მოცირკულირე ლიმფოციტი, ბუნებრივია, იქ
ჩერდება, სადაც მათი ჰომინგ-მოლეკულებისად
რეცეპტორი იქნება ექსპრესირებული.

MALT-ის ლიმფოციტების ერთ-ერთი ჰომი
მოლეკულა α4β7 ინტეგრინია, რომლის რეც
ტორსაც MALT-ის ვენულებში ექსპრესირებუ

ვასკულური ადრესინი MadCAM-1 (მუკოზასთან ასოცირებული უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულა) წარმოადგენს.

MALT-ში არსებული ინტრაეპითელური ლიმფოციტების 98%-ს ჰომინგ-მოლეკულები აქვს, რის გამოც ისინი შერჩევითად, მხოლოდ მუკოზურ ქსოვილში (და არა რომელიმე სხვა მიდამოში) ჩერდება.

ენდოთელური უჯრედები ქრონიკული ანთების კერაში გარდაიქმნება მაღალ-ენდოთელიუმიან უჯრედებად, რაც ამ არეში სპეციფიკური T-უჯრედების მოზიდვას უზრუნველყოფს.

CD44 მოლეკულა, რომელიც ლეიკოციტების ზედაპირზეა ექსპრესირებული, HEV-ზე ლიმფოციტთა ადჰეზიას განაპირობებს.

ამგვარად, სპეციფიკურ სამიზნე ქსოვილებში ლიმფოციტთა მისვლას ლიმფოციტებსა და ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებული რეცეპტორ-ლიგანდური კავშირები უზრუნველყოფს.

თავი IV. ანტიგენი

იმუნური პასუხი ყოველთვის უცხო აგენტის წინააღმდეგ აღიძვრება. ნებისმიერი სუბსტანცია, რომელსაც იმუნური პასუხის გამოწვევა შეუძლია, ანტიგენად ან იმუნოგენად იწოდება. ამ ტერმინებს შორის ფუნქციური განსხვავებაა.

იმუნოგენი არის აგენტი, რომელიც იმუნურ პასუხს აღძრავს. ანტიგენი (*anti*gen *gen*eration) კი ნებისმიერი სუბსტანციაა, რომელსაც იმუნური პასუხის კომპონენტენთან - ანტისხეულთან და ლიმფოციტებთან - დაკავშირების უნარი აქვს. მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებაა, რადგან არსებობს ნივთიერებები, რომელთაც იმუნური პასუხის გამოწვევა არ შეუძლია, თუმცა სპეციფიკურად მოქმედებს იმუნური პასუხის კომპონენტებთან. ე.ი. ყველა იმუნოგენი ანტიგენია, ხოლო ყველა ანტიგენი იმუნოგენი არ არის.

სურათი 4.1

ჰაპტენისა და მტარებლის კონიუგატი

დაბალი მოლეკულური მასის მთელ რიგ ნაერთებს (ბევრ ანტიბიოტიკს, წამალს) იმუნური პასუხის გამოწვევა არ შეუძლია. ზოგჯერ ასეთი ნაერთის დაკავშირება მაღალმოლეკულურ ნივთიერებასთან, მაგ. ცილასთან, ისეთი პროდუქტის წარმოქმნას იწვევს, რომლის კომპონენტებისადმიც (მათ შორის დაბალმოლეკულური სუბსტანციისადმიც) იმუნური პასუხი ვითარდება. ასეთ ნივთიერებებს, არასრულფასოვანი ანტიგენი ანუ **ჰაპტენი** ეწოდება (ჰაპტენი ბერძნული სიტყვაა და ქართულად დამჭერს ნიშნავს), კონიუგატის მაღალმოლეკულურ კომპონენტს კი მტარებელს (**carier**) უწოდებენ. ე.ი. ჰაპტენს დამოუკიდებლად იმუნური პასუხის გამოწვევა არ შეუძლია. იმუნურ პასუხს ის მხოლოდ იმ შემთხვევაში აღძრავს, თუ რაიმე მტარებელს დაუკავშირდა (სურათი 4.1).

იმუნოგენი სამი მთავარი თვისებით ხასიათდება:
- **უცხოობა,**
- **მაღალი მოლეკულური წონა** და
- **ქიმიური კომპლექსურობა**.

უცხოობა

იმუნური პასუხი, როგორც წესი, უცხო აგენტის საწინააღმდეგოდ აღიძვრება. თუ ბოცვერს საკუთარი შრატის ალბუმინის ინექციას გავუკეთებთ, იმუნური პასუხი არ მიიღება, რადგან ის ალბუმინს როგორც 'თავისას' ისე აღიქვამს. თუ ბოცვრის ალბუმინს ზღვის გოჭს შევუყვანთ, იმუნური პასუხი განვითარდება, რადგან ბოცვრის ალბუმინი ზღვის გოჭისთვის უცხოა. ამდენად, პირველი მოთხოვნა, რაც იმუნოგენს წაეყენება, უცხოობაა. რაც უფრო უცხოა ნივთიერება, მით უფრო იმუნოგენურია ის.

საკუთარი კომპონენტები, როგორც წესი, ინდივიდისათვის უცხო არ არის. თუმცა, გამონაკლის შემთხვევაში, იმუნური პასუხი საკუთარი ქსოვილების მიმართაც შეიძლება განვითარდეს, რასაც აუტოიმუნური პასუხი ეწოდება.

მაღალი მოლეკულური წონა

იმუნოგენობისათვის აუცილებელი მეორე მოთხოვნა გარკვეული მოლეკულური მასის ქონაა. 1000 დალტონზე დაბალი მოლეკულური მასის ნაერთი (მაგ. პენიცილინი, პროგესტერონი, ასპირინი) არ არის იმუნოგენური. 1000-დან 6000 დალტონამდე მოლეკულური მასის შემთხვევაში ნივთიერება (მაგ. ინსულინი, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი) შესაძლოა იყოს ან არ იყოს იმუნოგენური, ხოლო 6000 დალტონზე მაღალი მოლეკულური მასის ნაერთი (მაგ. ალბუმინი, ტეტანუსის ტოქსინი), ძირითადად, იმუნოგენურია.

ქიმიური კომპლექსურობა

იმუნოგენობისათვის აუცილებელ მესამე თვისებას ფიზიკო-ქიმიური კომპლექსურობის გარკვეული ხარისხი წარმოადგენს. ამინომჟავათა მრავალი ჰომოპოლიმერი, მაგ. 30.000 დალტონი მოლეკულური მასის ლიზინის ჰოლიმერი, იშვიათადაა კარგი იმუნოგენი, 50.000 დალტონი მოლეკულური მასის პოლი-g-D-გლუტამინის მჟავას ჰომოპოლიმერი (*Bacillus anthracis*-ის კაფსულის შემადგენელი) არ არის იმუნოგენი. ასეთი ნივთიერებები, მაღალი მოლეკულური წონის მიუხედავად, არ არის იმუნოგენური, რისი მიზეზიც მათი არასაკმარი ქიმიური კომპლექსურობაა. კომპლექსურობის გაზრდის შემთხვევაში, რაც მასთან დაბალმოლეკულური, თავის მხრივ არაიმუნოგენური ნაერთის მიკავშირებით მიიღწევა, მიღებულ მაკრომოლეკულას იმუნოგენურს ხდის. ასეთ შემთხვევაში იმუნური პასუხი ვითარდება არამარტო მიერთებული დაბალმოლეკულური სუბსტანციის საწინააღმდეგოდ, არამედ მაღალმოლეკულური ჰომოპოლიმერის მიმართაც.

ამდენად, ქიმიური კომპლექსურობის გაზრდა იმუნოგენობის გაზრდას უზრუნველყოფს.

სხვადასხვა ამინომჟავათა კოპოლიმერები, როგორიცაა პოლიგლუტამინი, ალანინი და ლიზინი (poly-GAT) ძლიერ იმუნოგენებს წარმოადგენენ.

ამგვარად, იმუნოგენობისათვის ნივთიერებას ეს სამივე თვისება უნდა ახასიათებდეს. ჰაპტენი დაბალი მოლეკულური მასის გამო არ არის იმუნოგენი. მაღალმოლეკულურ მტარებელთან კონიუგირების შემდეგ ის იმუნოგენად იქცევა. ამდენად, იმუნური პასუხი ყველა ცნობილი ბიოქიმიური ოჯახის ნაერთების – ნახშირწყლების, ლიპიდების, ცილების, ნუკლეინის მჟავების, ასევე წამლების, ანტიბიოტიკების, საკვების დანამატების, კოსმეტიკური საშუალებების და პატარა სინთეზური პეპტიდების საწინააღმდეგოდ შეიძლება განვითარდეს.

ნივთიერების იმუნოგენობას, ზემოთჩამოთვლილი სამი მთავარი თვისების გარდა, სხვა ფაქტორებიც განსაზღვრავს. მათ შორისაა **ნივთიერების დაქვემდებარება ფერმენტული დეგრადაციისადმი** და **იმუნიზებული ცხოველის გენოტიპი**.

მხოლოდ ის ფაქტი, რომ ნივთიერება ფერმენტების მოქმედებით დეგრადაციას განიცდის, არ არის საკმარისი იმუნური პასუხის გამოსაწვევად. ის, ამასთანავე, საკმაოდ მდგრადიც უნდა იყოს, რათა T- და B-უჯრედებთან ურთიერთობის ადგილს მიაღწიოს, რაც იმუნური პასუხის ჩართვას განაპირობებს. ცილების ფერმენტული დეგრადაცია აუცილებელია ანტიგენის გადამუშავებისა და წარდგენისათვის. დადგენილია, რომ ფერმენტული დეგრადაციისადმი მდგრადი D-ამინომჟავები არ არის იმუნოგენური, ხოლო ფერმენტული დეგრადაციისადმი მგრძნობიარე მათი L-იზომერები იმუნოგენურია.

გადამუშავებულ და MHC-კომპლექსთან დაკავშირებულ პეპტიდებს ანტიგენწარმდგენი უჯრედები T-ლიმფოციტებს წარუდგენს, რასაც მათი გააქტიურება მოყვება. ნახშირწყლების გადამუშავება (პროცესინგი) და, შესაბამისად, მათი T-უჯრედებისადმი წარდგება არ ხდება. ამდენად, ისინი T-ლიმფოციტებს ვერ ააქტიურებს. მათ მხოლოდ B-უჯრედების გააქტიურება შეუძლიათ.

და ბოლოს, ნივთიერების იმუნოგენობას თავად იმუნიზებული ინდივიდის გენეტიკა განსაზღვრავს. კერძოდ, ისეთი ფაქტორები, როგორიცაა MHC-მოლეკულის სტრუქტურა, T- და B-უჯრედების რეპერტუარი.

ნივთიერების იმუნოგენობის განმაპირობებელი ფაქტორები იმუნური პასუხის იმ მარეგულირებელ მექანიზმთა ნაწილია, რომლებიც, ერთის მხრივ, იმუნურ პასუხს რთავს, მეორეს მხრივ კი იცავს ინდივიდს იმუნური პასუხის აღძვრისაგან ისეთი სუბსტანციებისადმი, რომელზე პასუხმაც შესაძლოა მასპინძლის დაზიანება გამოიწვიოს.

ანტიგენობა

ლიმფოციტებთან და ანტისხეულებთან ანტიგენი სპეციფიკურად რეაგირებს. ანტისხეულის ანტიგენ-დამაკავშირებელი უბანი და ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორი იმ უნიკალურ სტრუქტურებს წარმოადგენს, რომელსაც ანტიგენი სპეციფიკურად უკავშირდება.

ანტიგენის იმ ნაწილს, რომელიც ანტისხეულის ანტიგენ-დამაკავშირებელ უბანს ან ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობ რეცეპტორს სპეციფიკურად უკავშირდება, ანტიგენური დეტერმინანტა ანუ ეპიტოპი ეწოდება.

ანტისხეულის უბანს, რომელიც ეპიტოპს უკავშირდება, პარატოპი იწოდება.

დადგენილია, რომ ანტისხეულთან დაკავშირებული ეპიტოპის ზომა დაახლოებით 5-7 ამინომჟავას ნაშთის ექვივალენტურია. T-უჯრედის სპეციფიკურ რეცეპტორთან დაკავშირებული ეპიტოპის ზომა უფრო დიდია, ვინაიდან ის ორ უბანს მოიცავს. ესენია:

- MHC-მოლეკულასთან დასაკავშირებელი უბანი და
- T-უჯრედის სპეციფიკურ რეცეპტორთან დასაკავშირებელი უბანი.

ასეთი ეპიტოპის ზომა 10-15 ამინომჟავას ნაშთის ექვივალენტურია.

T- და B-უჯრედები ანტიგენის განსხვავებულ უბნებს შეიცნობს.

ანტისხეულების წარმოქმნა და უჯრედული იმუნური პასუხის განვითარება ანტიგენის განსხვავებული დეტერმინანტების საწინააღმდეგოდ მიმდინარეობს. მაგ. თაგვის გლუკაგონის N-ტერმინალურ ნაწილს B-უჯრედები, C-ტერმინალურ ნაწილს კი T-უჯრედები შეიცნობს. B-უჯრედი, თავისი მემბრანული რეცეპტორით, ხსნარში თავისუფლად არსებულ ანტიგენს ცნობს და იკავშირებს. ამდენად, მისი რეცეპტორისადმი ხელმისაწვდომი მხოლოდ ის ეპიტოპია, რომელიც ანტიგენის მოლეკულის ზედაპირზეა მოთავსებული. პოლისაქარიდების ტერმინალური ჯაჭვები და ცილოვანი მოლეკულების ჰიდროფილური უბნები B-უჯრედის ეპიტოპებია. რაც შეეხება T-უჯრედის ეპიტოპებს, T-უჯრედის რეცეპტორი მათ მხოლოდ გადამუშავებისა და MHC-მოლეკულასთან დაკავშირების შემდეგ შეიცნობს. გადამუშავებული ეპიტოპები, როგორც წესი, ცილების შიდა, დენატურირებულ, ხაზოვან, ჰიდროფობულ უბნებს წარმოადგენს.

ამგვარად, პოლისაქარიდები მხოლოდ B-უჯრედისთვის ამოცნობად ეპიტოპებს შეიცავს, ხოლო ცილების ეპიტოპები გამოცნობადია როგორც T-, ასევე B-უჯრედების მიერ.

ეპიტოპების მიხედვით ანტიგენები შემდეგნაირად ხასიათდება:

- **ჰაპტენები** – მხოლოდ ერთი ეპიტოპი აქვს,
- **პოლისაქარიდები, ჰომოპოლიმერები** – აქვს ერთიდაიგივე სპეციფიკურობის ბევრი ეპიტოპი,
- **ცილები** – აქვს სხვადასხვა სპეციფიკურობის ბევრი ეპიტოპი.

ანტიგენის ძირითადი კლასები

ანტიგენის როლში შემდეგი ქიმიური ოჯახები შეიძლება მოგვევლინოს:

ნახშირწყლები *(პოლისაქარიდები)*. პოლისაქარიდები პოტენციური იმუნოგენებია, თუმცა არა ყოველთვის. ჩვეულებრივ პოლისაქარიდები, როგორც რაიმე რთული მოლეკულის (მაგ. უჯრედის ზედაპირული გლიკოპროტეინის) შემადგენელი ნაწილი, იმუნურ პასუხს აღძრავს. მიკროორგანიზმებისა და ეუკარიოტული უჯრედების ბევრი კომპონენტი, რომლის საწინააღმდეგოდაც იმუნური პასუხი ვითარდება, პოლისაქარიდული ბუნებისაა. ABO სისხლის ჯგუფთან დაკავშირებული იმუნური პასუხი პოლისაქარიდთა ანტიგენობის საუკეთესო მაგალითია, ვინაიდან ABO ანტიგენები სისხლის წითელი უჯრედების ზედაჭირულ ლიპოპოლისაქარიდებს წარმოადგენს.

ლიპიდები. ლიპიდებს იმუნოგენობა იშვიათად ახასიათებს. თუმცა, ცილოვან მტარებლებთან მათი კონიუგირებისას ლიპიდების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი ვითარდება.

ნუკლეინის მჟავები. ნუკლეინის მჟავები სუსტი იმუნოგენებია. მათი იმუნოგენობა ცილოვან მტარებელთან კონიუგირებისას იზრდება. ცხოველებში ნორმაში დნმ, თავისი ბუნებრივი სპირალური ფორმით, არაიმუნოგენურია. თუმცა, გარკვეულ შემთხვევებში იმუნური პასუხი ნუკლეინის მჟავების საწინააღმდეგოდ ვითარდება. ამის კლინიკური მაგალითია სისტემური წითელი მგლურას დროს ავადმყოფებში ანტი-დნმ ანტისხეულების გაჩენა.

ცილები. პრაქტიკულად ყველა ცილა იმუნოგენია. ამდენად, იმუნური პასუხი ყველაზე ხშირად ცილების მიმართ ვითარდება. რაც უფრო კომპლექსურია ცილა, მით უფრო ძლიერია იმუნური პასუხი. როგორც წესი, ცილები მულტიდეტერმინანტული ანტიგენებია.

ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირი.

ეპიტოპი და პარატოპი ერთმანეთს არაკოვალენტური ბმებით უკავშირდება. კოვალენტურ ბმებთან შედარებით, ეს კავშირი სუსტია და ახლო დისტანციაზე მოქმედებს. ეპიტოპი და პარატოპი ერთმანეთს ოთხი არაკოვალენტური ბმით უკავშირდება. ეს ბმებია:

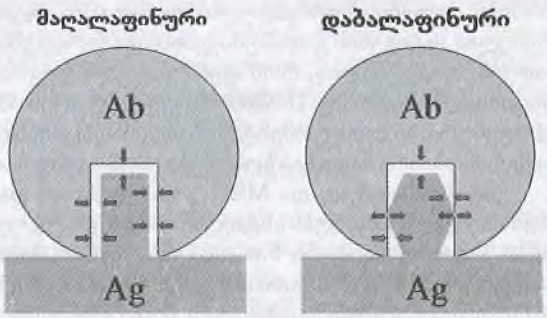
- **წყალბადური,**
- **ელექტროსტატიკური,**
- **ვანდერ-ვაალსისა** და
- **ჰიდროფობური.**

ანტისხეულის ანტიგენდამაკავშირებელი უბანი ანტიგენური დეტერმინანტას კომპლემენტარულია. ისინი ისე შეესაბამება ერთმანეთს, როგორც საკეტს თავისი გასაღები. სწორედ მათი კონფორმაციული შესაბამისობა განაპირობებს ეპიტოპსა და პარატოპს შორის ურთიერთმიმზიდავი ძალების წარმოქმნას და განმზიდავი ძალების შესუსტებას. არასრული შესაბამისობის შემთხვევაში განმზიდავი ძალები ჭარბობს მიმზიდავს.

ეპიტოპისა და პარატოპის ბმის სიმტკიცეს, რაც აფინობის სახელით არის ცნობილი, მათ შორის არსებული ურთიერთმიმზიდავი და განმზიდავი ძალების ჯამი განსაზღვრავს (სურათი 4.2). რაც უფრო კომპლემენტურია ბმის წარმომქმნელი სტრუქტურები, მით ძლიერია მათი კავშირი, ე.ი. მით მაღალია ბმის აფინობა.

სურათი 4.2

აფინობა

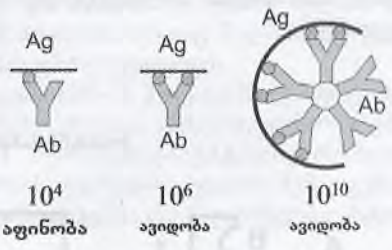


მონოვალენტური ანტიგენის (ჰაპტენის) შემთხვევაში აფინობა შეიძლება ანიგენ-ანტისხეულის ბმის სიმტკიცის შესაფასებლად გამოვიყენოთ. ანტიგენთა უმრავლესობა მულტივალენტურია. მულტივალენტური ანტიგენისა და ანტისხეულის დაკავშირების ძალას ავიდობით გამოხატავენ. ე.ი. აფინობა ეპიტოპსა და პარატოპს შორის არსებული ბმის სიმტკიცეა, ხოლო ავიდობა ანტიგენსა და ანტისხეულს შორის კავშირის სიმტკიცეს ასახავს (სურათი 4.3).

გარკვეულ პირობებში, მაგალითად დაბალი ან მაღალი pH-ის, მარილების მაღალი კონცენტრაციის ან გამთიშველი იონების არსებობის პირობებში, ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები იოლად იშლება, ვინაიდან, ანტიგენ-ანტისხეულის დაკავშირებისას მცირე ენერგია იხარჯება.

სურათი 4.3

ავიდობა



Ag+Ab ↔[AgxAb]

ე.ი. ეს პროცესი შექცევადია.

ამ რეაქციის გამომხატველი დისოციაციის კონსტანტა - K შემდეგნაირად გამოისახება:

K=[AgxAb]/[Ag]x[Ab]

რაც უფრო მეტი უბნით ხდება ანტიგენისა და ანტისხეულის დაკავშირება, მით ნაკლებია ანტიგენ-ანტისხეულის დისოციაციის შესაძლებლობა, ე.ი. მით მეტია ავიდობა. ავიდობა ცალკეულ ბმათა აფინობის უბრალო ჯამი არ არის.

იმუნური პასუხის მიმდინარეობაზე დიდ გავლენას ახდენს ანტიგენ-ანტისხეულის ბმის სიმტკიცე. ანტისხეულის ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური ეფექტები აფინობასა და ავიდობაზეა დამოკიდებული. მთელ რიგ ბიოლოგიურ რეაქციებში მაღალაფინური ანტისხეულები უფრო აქტიურია, ვიდრე დაბალაფინური. ეს რეაქციებიია:

- ჰემაგლუტინაციის,
- ტოქსინის განეიტრალების,
- ვირუსის განეიტრალების,
- ფერმენტის ინაქტივაციის,
- კომპლემენტის გააქტიურების,
- ოფსონიზაციის,
- ანტიგენის იმუნური ელიმინაციის,
- მემბრანების დაზიანების და სხვ. რეაქციები.

მაგალითად, ორგანიზმიდან იოლად ელიმინირდება მაღალაფინური იმუნური კომპლექსები, დაბალაფინური კი ცირკულაციაში ხანგრძლივად რჩება (პერსისტირებს), თირკმლის კაპილარების ბაზალურ მემბრანაზე ილექება და ამ უკანასკნელის ფუნქციას არღვევს.

იმუნური პასუხის დროს T-დამოკიდებული ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულების უმეტესობის აფინობა იზრდება. მისი გაზრდა ხელოვნურად, იმუნიზაციის გზითაც შეიძლება. ცნობილია, რომ IFNγ შრატში მაღალაფინური ანტისხეულების ტიტრის მატებას იწვევს, რაც, შესაძლოა, ვაქცინაციის დროს იქნას გათვალისწინებული. ყველაზე მაღალი აფინობა მონოკლონურ ანტისხეულებს ახასიათებს.

ანტისხეულის ერთ-ერთი მთავარი თვისება სპეციფიკურობაა. ანტისხეულის სპეციფიკურობის გამო წითელას საწინააღმდეგო ანტისხეულები მხოლოდ წითელას ვირუსზე მოქმედებს და არ მოქმედებს სხვა, მაგ. პოლიოვირუსზე. ე.ი. ერთი კონკრეტული ანტიგენის საპასუხოდ წარმოქმნილი ანტისხეული სწორედ მის წარმომქმნელ ანტიგენთან ურთიერთქმედებს, რადგან ერთი ეპიტოპის საწინააღმდეგოდ წარმოქმნილი ანტისხეული სხვა ეპიტოპისადმი კომპლემენტარული ვერ იქნება.

ორ განსხვავებულ ანტიგენს, შესაძლებელია, საერთო ეპიტოპი ჰქონდეს. ასეთ შემთხვევაში ანტიშრატი საერთო ანტიგენურ დეტერმინანტებს გამოიცნობს. ამ მოვლენას ჯვარედინი რეაქტიულობა ეწოდება.

განვიხილოთ მაგალითი (სურათი 4.4): ვთქვათ, ერთ ანტიგენს სამი ანტიგენური დეტერმინანტა - A, B და C აქვს. ორგანიზმი ანტისხეულებს სამივეს საწინააღმდეგოდ გამოიმუშავებს (ანტი-A, ანტი-B და ანტი-C ანტისხეულები). მეორე ანტიგენსაც რამდენიმე დეტერმინანტა აქვს: D, B და E. მის საწინააღმდეგოდ, შესაბამისად, ანტი-D, ანტი-B და ანტი-E ანტისხეულები გამომუშავდება. როგორც ვხედავთ, ამ ორ ანტიგენს B დეტერმინანტა საერთო აქვს. ბუნებრივია, რომ პირველი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტი-B ანტისხეული ჯვარედინ რეაქციაში შევა მეორე ანტიგენთან, ანუ მეორე ანტიგენის B დეტერმინანტას დაუკავშირდება. ტულარემიისა და ბრუცელოზის ანტიგენებს ჯვარედინი რეაქტიულობა ახასიათებს.

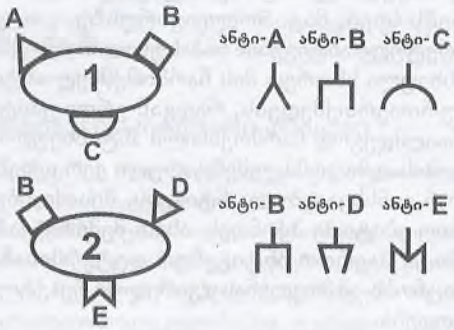
შეძენილი იმუნური პასუხის დროს ანტიგენის შეცნობა მისი სტრუქტურული და ფიზიკო-ქიმიური თავისებურების მიხედვით ხდება. დადგენილია, რომ ანტისხეული გამოიცნობს ანტიგენის სივრცით კონფიგურაციას და არა მის ქიმიურ შემადგენლობას.

როგორც აღვნიშნეთ, ანტიგენ-ანტისხეული ერთმანეთისადმი კომპლემენტური უნდა იყოს. ერთიდაიგივე ანტისხეული სხვადასხვა პარატოპით სხვადასხვა ანტიგენს შეუძლია დაუკავშირდეს, რაც ანტისხეულზე პოლიფუნქციური უბნების არსებობით აიხსნება.

იმის საილუსტრაციოდ, თუ რა სახით გამოიცნობს ანტისხეული ანტიგენს, განვიხილოთ მაგალითი: ლიზოციმის ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ ანტისხეულები გამომუშავდა. თუ ორგანიზმში ლიზოციმის მოლეკულის ერთ-ერთ მარყუჟს შევიყვანთ, მის მიმართ გამომუშავებული განსხვავებული ანტისხეულები ლიზოციმის მთლიან მოლეკულასთან სუსტად ირეაგირებს. თუ ლიზოციმის მარყუჟსაც დავშლით და მას ორგანიზმში ხაზოვანი სტრუქტურის სახით შევიყვანთ, მის მიმართ მიღებული ანტისხეულები ლიზოციმის ცილაზე საერთოდ არ იმოქმედებს.

სურათი 4.4

ანტიგენის ჯვარედინი რეაქტიულობა



ამგვარად, ანტისხეულის სპეციფიკურობას ცილის მესამეული სტრუქტურა განსაზღვრავს.

შრატში, ჩვეულებრივ, მრავალი ანტისხეული ცირკულირებს. შრატის სპეციფიკურობას მასში არსებულ ანტისხეულთა ნარევი ქმნის. ე.ი. შრატის სპეციფიკურობა პოპულაციური ფენომენია და ის შრატში არსებულ ანტისხეულთა ჯამურ მახასიათებელს წარმოადგენს.

ერთი ანტისხეულის ანტიგენდამაკავშირებელ უბანს სხვადასხვა პარატოპით რამდენიმე ანტიგენი შეიძლება დაუკავშირდეს. მაგ. 4.5. სურათზე მოცემულ 1 ანტისხეულს შეიძლება დაუკავშირდეს როგორც A, ასევე B ანტიგენი, 2 ანტისხეულს - A და C ანტიგენი, ხოლო 3 ანტისხეულს A და D ანტიგენი.

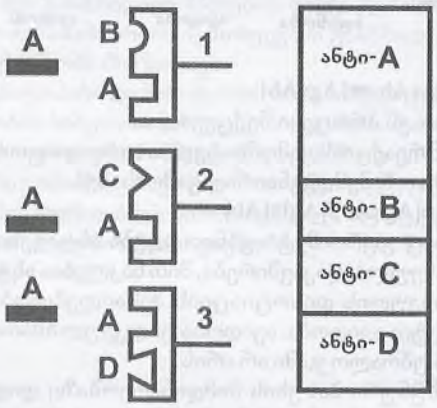
ამგვარად, სურათზე (4.5) წარმოდგენილ, განსხვავებული სპეციფიკურობის მქონე ანტისხეულებს ორ-ორ ანტიგენთან დაკავშირების უნარი აქვს და ამ ორი ანტიგენიდან ერთ-ერთი საერთო A ანტიგენია. თუ ორგანიზმში A ანტიგენი მოხვდა, განსხვავებული სპეციფიკურობის ყველა ის B-ლიმფოციტი გააქტიურდება, რომლის რეცეპტორსაც A ანტიგენის დაკავშირების უნარი აღმოაჩნდება. ამდენად, A ანტიგენის ორგანიზმში მოხვედრის შემდგომ არამარტო ანტი-A, არამედ ანტი-B, ანტი-C და ანტი-D ანტისხეულებიც გამომუშავდება. თუმცა, ანტი-A ანტისხეულთა ტიტრი ყველაზე მაღალი იქნება.

ამდენად, შრატის სპეციფიკურობას მასში არსებული ყველა ანტისხეულის ჯამი განსაზღვრავს, რასაც ანტიმიკრობული დაცვისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს.

ანტისხეულები, შეიძლება ანტიგენის ნებისმიერი უბნის საწინააღმდეგოდ წარმოიქმნას. მაგრამ, ჩვეულებრივ, ეს ასე არ ხდება. როგორც წესი, გამორჩეული იმუნოგენობით მხოლოდ ზოგიერთი ეპიტოპი ხასიათდება და ანტისხეულებიც სწორედ მათ საწინააღმდეგოდ წარმოიქმნება. ასეთ ეპიტოპებს იმუნოდომინანტურს უწოდებენ. თითქმის ყოველთვის, იმუნოდომინანტური ეპიტოპები ანტიგენის მოლეკულის ზედაპირზეა მოთავსებული ხშირად მათ როლში პოლიპეპტიდური მარყუჟები გვევლინება.

სურათი 4.5

შრატის სპეციფიკურობა



ადიუვანტი

იმუნური პასუხის გასაძლიერებლად ხშირად სხვადასხვა დანამატს ან გადამტანს იყენებენ.

ნივთიერებას, რომელთან შერევაც იმუნოგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აძლიერებს, ადიუვანტი ეწოდება.

ადიუვანტი ჰაპტენის მტარებლისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება. ჰაპტენი რომ იმუნოგენად იქცეს, ის მტარებელს კოვალენტურად უნდა დაუკავშირდეს. ადიუვანტთან შერევა ჰაპტენს იმუნოგენად ვერ გარდაქმნის.

ადიუვანტად გამოიყენება:

- ფრეინდის სრული ადიუვანტი (FCA - Freund's complete adjuvant) – წყალ-ზეთის ემულსია და დახოცილი *M.tuberculosis*
- BCG (bacille Calmette-Guerin) — ატენუირებული მიკობაქტერიები
- *Corynebacterium parvum*
- *Bordetella pertusis*
- ბაქტერიული ენდოტოქსინი (LPS)
- მურამილდიპეპტიდის შემცველი სინთეზური ნაერთები

იმუნური პასუხის გაძლიერებას ადიუვანტი შემდეგი გზებით ახერხებს:

- უზრუნველყოფს ანტიგენის ნელ, ხანგრძლივ გამოთავისუფლებას,

- ასტიმულირებს მაკროფაგების მიერ ანტიგენის შთანთქმას, გადამუშავებასა და T-უჯრედებისათვის წარდგენას,

- აძლიერებს თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესიას, რითაც T-ლიმფოციტების გააქტიურებას უზრუნველყოფს.

მაგ. თაგვში LPS-ის შეყვანა B-ლიმფოციტებს ასტიმულირებს, რითაც ანტისხეულწარმოქმნას აძლიერებს; მურამილდიპეპტიდი, რომელიც მიკობაქტერიის უჯრედის კედლის შემადგენელი ნაწილია, მაკროფაგებსა და T-უჯრედებს ასტიმულირებს.

ადამიანში ყველაზე ხშირად ალუმინის ჰიდროქსიდის სუსპენზიაში ადსორბირებული ანტიგენები - ალუმინის პრეციპიტატი გამოიყენება. ის ხსნადი ანტიგენების აგრეგაციას იწვევს და ანტიგენის ნელ და ხანგრძლივ გამოთავისუფლებას უზრუნველყოფს. მას სუსტი ირიტაციული ეფექტიც აქვს, რაც მაკროფაგის მიერ ანტიგენის შთანთქმასა და გადამუშავებას აძლიერებს. შედეგად ძლიერდება ანტიგენის წარდგენა T-უჯრედებისადმი და მათი გააქტიურება.

თავი V. კომპლემენტის სისტემა

კომპლემენტის სისტემა ბუნებრივი და შეძენილი იმუნური პასუხის მეტად მნიშვნელოვანი ეფექტორული კომპონენტია. ის 25-ზე მეტი ცილისაგან შედგება. ეს ცილები, რომლებიც კომპლემენტის სისტემის გააქტიურებასა და ინჰიბიციაში მონაწილეობენ, შრატის ან უჯრედის ზედაპირულ კომპონენტებს წარმოადგენენ,.

კომპლემენტის სისტემა, როგორც სისხლის ბაქტერიოციდული თვისების განმაპირობებელი თერმოლაბილური კომპონენტი, მე-19 საუკუნის ბოლოს აღმოაჩინეს. ტერმინი „კომპლემენტი“, თავდაპირველად, ერლიხმა გამოიყენა. შრატის ეს აქტიურობა შემდგომში ბორდემ აღწერა.

კომპლემენტის სისტემას „საკუთარის“ და „უცხოს“ გარჩევის უნარი აქვს, რასაც საკუთარ (მასპინძლის) ქსოვილებზე კომპლემენტის აქტიურობის მარეგულირებელი მოლეკულების არსებობა განაპირობებს. კომპლემენტის სისტემის ცილების ნაწილი ზიმოგენები ანუ პროფერმენტებია. პროფერმენტის გასააქტიურებლად მისი პროტეოლიზური გახლეჩვაა აუცილებელი. გახლეჩვის შედეგად დიდი და პატარა ფრაგმენტი მიიღება. მიღებულ პროდუქტებს პატარა ლათინური ასოებით აღნიშნავენ. პატარა ფრაგმენტს „a“-ს, ხოლო დიდს „b“-ს უწოდებენ. მაგ. C3a და C3b ფრაგმენტები C3 ფრაქციის პროტეოლიზური გახლეჩვის შედეგად წარმოიქმნება.

კომპლემენტის გააქტიურება.

კომპლემენტის სისტემა სამი გზით შეიძლება გააქტიურდეს. ესენია:

- კლასიკური,
- ალტერნატიული და
- ლექტინის გზა.

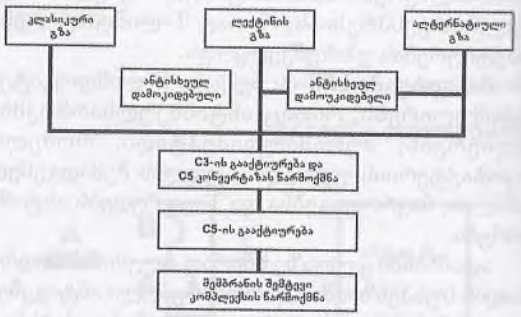
კომპლემენტის გააქტიურების ნებისმიერ შემთხვევაში მთავარი საფეხური C3-კონვერტაზას წარმოქმნაა (სურათი 5.1).

კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკურ გზაში მონაწილე ფრაქციებს ციფრებით აღნიშნავენ (C1, C4, C2 და აშ), (სურათი 5.2). ხოლო ალტერნატიულ გზაში მონაწილეს - დიდი ლათინური ასოებით (FB, FH ან მხოლოდ B, H და ა.შ. (სურათი 5.3). სხვადასხვა გზით მიღებული C3 კონვერტაზა, მართალია, ერთმანეთისაგან განსხვავდება (C4b2b - კლასიკური და ლექტინის გზით მიღებული კონვერტაზაა, C3bBb - ალტერნატიული გზით), ორივე მათგანი ერთიდაიგივე ფუნქციას ასრულებს; ისინი C3 კომპონენტს C3a და C3b ფრაქციად ხლეჩს.

C3 კომპლემენტის სისტემის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი კომპონენტია. ის შრატში ყველაზე დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი, მისი კონცენტრაციაა 1,2 მგ/მლ-ია.

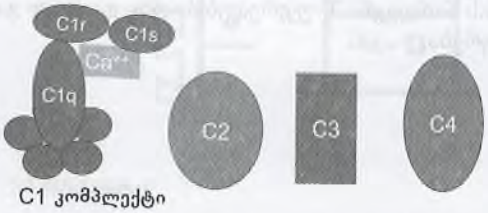
სურათი 5.1

კომპლემენტის გააქტიურების გზები



სურათი 5.2

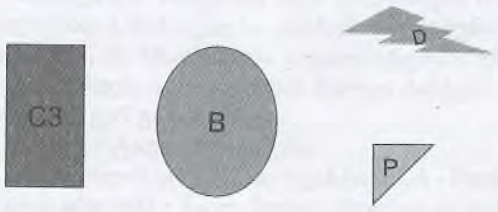
კლასიკური გზის კომპონენტები



C1 კომპლექტი

სურათი 5.3

ალტერნატიული გზის კომპონენტები

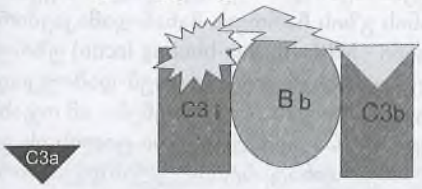


კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიული გზა

C3-ის თიოეთერული ბმა ნორმაში ჰიდროლიზს განიცდის, რის შედეგადაც C3-ის გააქტიურებული ფორმა - C3i მიიღება. C3i ფუნქციურად C3B-ს ანალოგიურია. იგი B ფაქტორს უკავშირდება (რისთვისაც გარემოში Mg^{2+} არსებობაა საჭირო) და, D ფაქტორით პლაზმის ფერმენტთა გახლეჩვის შედეგად, C3 კონვერტაზას წარმოქმნის. C3 კონვერტაზა, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, C3 ფრაქციას C3b და C3a ნაწილებად შლის (სურათი 5.4).

სურათი 5.4

C3-ის სპონტანური გააქტიურება



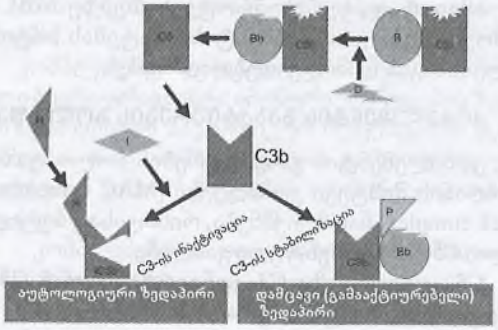
C3iBb კომპლექსს მოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობა აქვს

აღნიშნული პროცესი ნორმაში „ფონურ“ დონეზე ჩერდება. ვინაიდან კონვერტაზა თხიერ ფაზაში მოქმედებს, C3iBb-ს მიერ წარმოქმნილი არასტაბილური C3b*-ს უმეტესობა ჰიდროლიზის შედეგად აქტიურობას კარგავს. თუ C3b* უცხო უჯრედის, მაგ. ბაქტერიის უჯრედულ მემბრანაზე დაფიქსირდა, კომპლემენტის აქტიურობა ალტერნატიული გზით გაძლიერდება. ზედაპირს, რომელიც კომპლემენტის გააქტიურებას უზრუნველყოფს, „პროტექციული“ (დამცავი) ზედაპირი ეწოდება. მასზე ფიქსირებული C3b დაცულია პროტეოლიზური დეგრადაციისაგან (სურათი 5.5).

C3b-ს, რომელიც „პროტექციულ“ ზედაპირზეა დაფიქსირებული, მნიშვნელოვნად მაღალი აფინურობა აქვს B-ფაქტორისადმი, ვიდრე H-ფაქტორისადმი. საკუთარი უჯრედის მემბრანასთან დაკავშირებული C3b მაღალი აფინობით უკავშირდება H-ფაქტორს. C3b და H ფაქტორის დაკავშირების შედეგად წარმოიქმნება C3bH, რომელიც I ფაქტორის ზემოქმედებით იშლება.

სურათი 5.5

C3b-ს რეგულირება საკუთარი და დამცავი ზედაპირებით



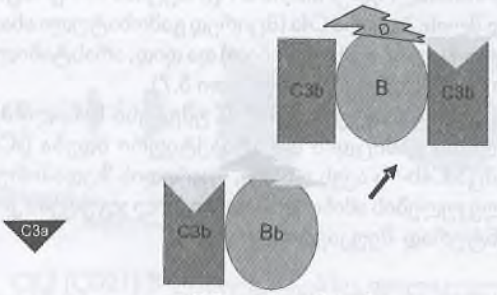
ამგვარად, C3b-ს დამცავ ზედაპირთან დაკავშირება ის კრიტიკული ეტაპია, სადაც კომპლემენტის სისტემა „საკუთარისა“ და „უცხოს“ არასპეციფიკურ გარჩევას ახდენს. უცხო ზედაპირთან (მაგ. მიკროორგანიზმთან) C3b-ს დაკავშირება კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიულ გზაში მონაწილე სტაბილური ფერმენტის - C3 კონვერტაზას (C3bBb) წარმოქმნას უზრუნველყოფს.პლაზმაში ნორმაში არსებული ოთხი ცილა - C3, B ფაქტორი, D ფაქტორი და პროპერდინი - კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიული გზის ჩართვაში მონაწილეობს.

B ფაქტორი ზედაპირთან დაკავშირებულ C3b-ს უერთდება და C3bB-ს წარმოქმნის. სტრუქტურითა და ფუნქციითB ფაქტორი კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკურ გზაში მონაწილე C2 ფრაქციის მსგავსია.

სურათი 5.6

C3 კონვერტაზას წარმოქმნა

C3b-თან დაკავშირებულ B ფაქტორს D ფაქტორი Ba სეგმენტს აცილებს. მიიღება C3bBb



კომპლემენტის სისტემის ყველაზე პატარა კომპონენტი - D ფაქტორი C3bB-ს Ba ფრაგმენტს აცილებს, რის შედეგადაც C3bBb ანუ C3 კონვერტაზა წარმოიქმნება (სურათი 5.6).

პროპერდინი ფიქსირებული კონვერტაზას სტაბილურობას განაპირობებს (C3bBbP-ს სახით). იგი C3b-დან Bb-ს მოცილებას აღკვეთს.

კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზა

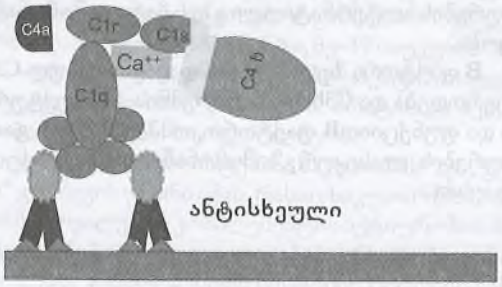
კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზა იწყება C1 ფერმენტული კომპლექსის გააქტიურებით, რასაც იმუნური კომპლექსების შემადგენლობაში არსებული IgG1, IgG3 ან IgM მოლეკულები იწვევს.

Ca^{2+}-დამოკიდებული კომპლექსური პენტამოლეკულა C1 ერთი C1q, ორი C1r და ორი C1s მოლე-

კულისგან შედგება. C1q-თან ანტისხეულების დაკავშირების შედაგად C1-ის კონფორმაციას იცვლება, რაც C1r მოლეკულის თვითგააქტიურებას იწვევს. C1r ფერმენტის ზემოქმედებით C1s-მოლეკულებიდან აქტიური C1s სერინესთერაზები მიიღება.

სურათი 5.7

კლასიკური გზის ჩართვა

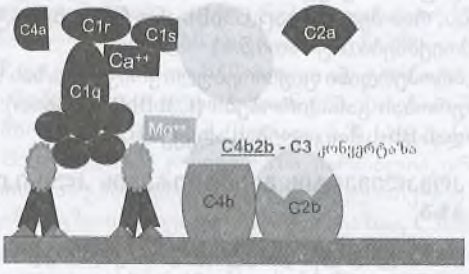


C1s ალტერნატიულ გზაში მონაწილე D-ფაქტორის ანალოგიურია. ის C4 ფრაქციას ორ ფრაგმენტად შლის: პატარა C4a (მცირედ გამოხატული ანაფილატოქსიური აქტიურობით) და დიდ, არასტაბილურ C4b* ფრაგმენტებად (სურათი 5.7).

არასტაბილური C4b*-ს უმეტესი ნაწილი ჰიდროლიზს განიცდის და არააქტიური ხდება (iC4b), თუმცა C4b-*ს აქვს უნარი, უჯრედის ზედაპირული მოლეკულების ამინო და ჰიდროქსილ ჯგუფებს კოვალენტურად შეუკავშირდეს.

სურათი 5.8

კლასიკური გზით C3 კონვერტაზას წარმოქმნა



უჯრედის ზედაპირზე ფიქსირებულ C4b-ს ზომოგენი C2 უკავშირდება. C1s-ის ზემოქმედებით C2-ს სცილდება პატარა ფრაგმენტი - C2a, რის შედეგადაც კლასიკური გზის C3 კონვერტაზა - C4b2b მიიღება (სურათი 5.8).

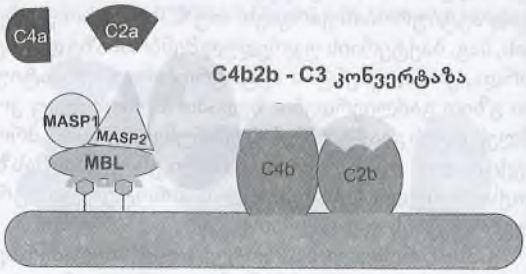
კომპლემენტის გააქტიურების ლექტინის გზა

კომპლემენტის გააქტიურების ლექტინის გზა კლასიკური გზის მსგავსია. მისგან განსხვავებით ის ანტისხეულებისაგან დამოუკიდებლად ირთვება.

ლექტინის გზის ჩართვას მანან-დამაკავშირებელი ლექტინი - MBL (manan-binding lectin) უზრუნველყოფს. ეს უკანასკნელი კალციუმ-დამოუკიდებელი ლექტინების ოჯახს მიეკუთვნება. ამ ოჯახში შედის ასევე C1q (C1 კომპლექსური ცილის ის კომპონენტი, რომელთანაც ანტისხეულის დაკავშირება რთავს კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკურ გზას).

სურათი 5.9

ლექტინის გზის ჩართვა



შრატში არსებული MBL ბაქტერიის ზედაპირზე არსებულ მანოზას ტერმინალურ ჯგუფებს იკავშირებს, რის შედეგადაც ორ სერინ-პროტეინაზას — MASP-1 (manan-binding lectin-associated serine proteinase - მანან-დამაკავშირებელ ლექტინთან ასოცირებული სერინ-პროტეინაზა) და MASP-2-ს ააქტიურებს (სურათი 5.9).

MASP-1 და MASP-2 სტრუქტურულად C1r და C1s-ის ჰომოლოგიურია. MBL ისევე მოქმედებს MASP-1-სა და MASP-2-ზე, როგორც C1q C1r-სა და C1s-ზე (იხ.კომპლენმენტის გააქტიურების კლასიკური გზა).

ამგვარად, სერინ-პროტეინაზებზე MBL-ის ზემოქმედება კომპლემენტის სისტემას ანტისხეულებისაგან დამოუკიდებლად რთავს.

კომპლემენტის გააქტიურების ბოლო ფაზა

კომპლემენტის გააქტიურების ბოლო ფაზაში მემბრანის შემტევი კომპლექსი (MAC – membrane attack complex) წარმოიქმნება, რისთვისაც აუცილებელია C5-ის ფერმენტული გახლეჩა.

C5 კონვერტაზა C3-კონვერტაზასთან C3b-ს დაკავშირით მიიღება (სურათი 5.10).

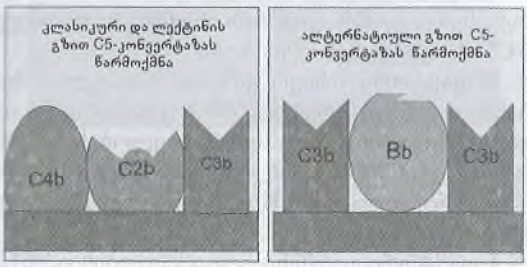
C4b2b3b C5-კონვერტაზაა, რომელიც კლასი-

კური ან ლექტინის გზით კომპლემენტის გააქტიურების შემთხვევაში მიიღება.

C3bBb3b C5-კონვერტაზაა, რომელიც ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურების შემთხვევაში მიიღება.

სურათი 5.10

C5 კონვერტაზას წარმოქმნა



C5-კონვერტაზას ზემოქმედებით C5 ორ ფრაგმენტად იხლიჩება. C5-დან მოშორებული მცირე ფრაგმენტი - C5a - ანაფილატოქსინს წარმოადგენს.

მემბრანის შემტევი კომპლექსი – MAC (membrane attack complex) - კომპლემენტის C5b-9 ფრაგმენტების არაფერმენტული აწყობის შედეგად ვითარდება (C5b-6,7,8,9). MAC, უჯრედის მემბრანაში ფორებს ქმნის, რითაც უჯრედის სიკვდილს იწვევს (სურათი 1.4).

მემბრანაში ფორების წარმოქმნა ყველა შემთხვევაში უჯრედულ ციტოტოქსიკურობას განაპირობებს. ფორები ჰიდროფობული მოლეკულების პოლიმერიზაციის შედეგად ვითარდება.

MAC-ის შემთხვევაში, ფორებს 14-მდე C9 მონომერი ქმნის. ზოგიერთი ბაქტერიული ტოქსინიც, მაგალითად სტრეპტოლიზინი O, ფორის წარმოქმნის უნარით ხასიათდება.

T-ლიმფოციტი თავის სამიზნე უჯრედს პერფორინით წარმოქმნილი ფორების საშუალებით კლავს. პერფორინი C9 ცილის სტრუქტურული ანალოგია. მსგავსი მოლეკულებია ნანახი ეოზინოფილთა გრანულებშიც (ეოზინოფილების კათიონური ცილები).

კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად მიღებული ბევრი ფრაგმენტი იმუნური უჯრედების ზედაპირზე არსებულ სპეციფიკურ რეცეპტორს უკავშირდება, რაც კომპლემენტის ფიზიოლოგიური ეფექტების განხორციელებას უზრუნველყოფს. ეს ეფექტებია:

- კომპლემენტით ოფსონიზებული ნაწილაკების შეკავშირება და
- რეცეპტორის მტარებელი უჯრედების გააქტიურება.

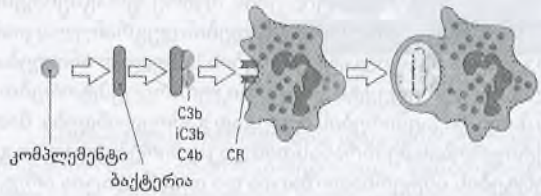
კომპლემენტის C3 კომპონენტის სამი პროდუქტი: C3b, iC3b და C3dg (iC3b და C3dg C3b-ზე I ფაქტორის ზემოქმედების შედეგად მიიღება) სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე ფიქსირდება (სურათი 5.11) სამიზნე უჯრედებს მათ დასაკავშირებლად ოთხი ტიპის რეცეპტორი აქვს: CR1, CR2, CR3, CR4.

CR1 (CD35) რეცეპტორს იმუნური ადჰეზიის რეცეპტორს უწოდებენ. იგი იმუნური სისტემის უჯრედებზეა ექსპრესირებული და შემდეგი ფუნქციების განხორციელებას უზრუნველყოფს:

- ნეიტროფილებზე, მონოციტებსა და მაკროფაგებზე განლაგებული რეცეპტორები ფაგოციტოზსა და ენდოციტოზს განაპირობებს;
- I ფაქტორის კოფაქტორად გვევლინება და საკუთარ უჯრედებს კომპლემენტის შეტევისაგან იცავს;
- ერითროციტებსა და თრომბოციტებზე იმუნური კომპლექსების ადჰეზიას უზრუნველყოფს;
- ის B-ლიმფოციტის გამააქტიურებელი ზედაპირული რეცეპტორს წარმოადგენს.

სურათი 5.11

ოფსონინები-კომპლემენტის პროდუქტები

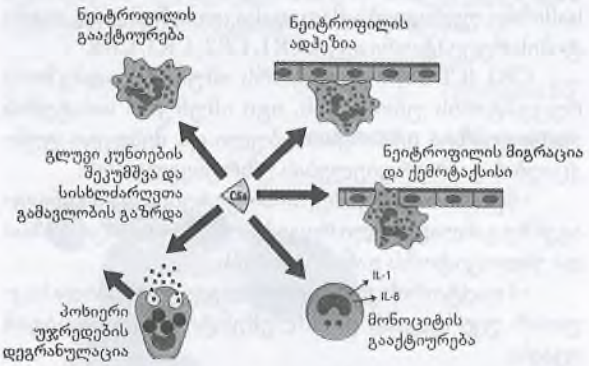


CR2 (CD21) B-ლიმფოციტებზე, ფოლიკულურ-დენდრიტულ უჯრედებსა და ზოგ ეპითელურ უჯრედზეა ექსპრესირებული. მის ლიგანდებად, კომპლემენტის ფრაგმენტების გარდა, IFNα და ებშტეინ-ბარის ვირუსიც (EBV) გვევლინება. სპეციფიკური იმუნური პასუხის გამოწვევისას, ისინი B-უჯრედების დამხმარე რეცეპტორის როლში გამოდიან. კომპლემენტის ფრაგმენტის შეკავშირება B-ლიმფოციტის გააქტიურების ზღურბლს აქვეითებს. ამდენად, იგი B-უჯრედული რეცეპტორიდან ანტიგენით მიღებულ სტიმულს აძლიერებს.

CR3 (CD18/11b) მიელოიდური ხაზის უჯრედებზე გვხვდება. იგი ოფსონიზირებული ნაწილაკების ფაგოციტოზს უზრუნველყოფს. როგორც ლექტინს, მას გარკვეული ნაწილაკების მიერთების უნარი აქვს. ზოგიერთი მიკროორგანიზმი, მაგ. *Staphylicoccus epidermidis* და *Histoplasma capsulatum*, უშუალოდ მას უკავშირდება. CR3-ის ლიგანდებს ასევე წარმოადგენს ფიბრინოგენი, X ფაქტორი და ICAM-1.

სურათი 5.12

C5a-ს ბიოლოგიური როლი



CR4 (CD18/11c) გვხვდება როგორც მიელოიდური, ასევე ლიმფოიდური ხაზის უჯრედებზე. ის ლეიკოციტთა ინტეგრინებს წარმოადგენს. ქსოვილოვან მაკროფაგებზე CR4 განსაკუთრებით დიდი რაოდენობითაა ექსპრესირებული. მისი დაკავშირება iC3-თან Ca^{2+}-დამოკიდებულია. იგი ფიბრინოგენს იკავშირებს და ენდოთელიუმზე ნეიტროფილების ადჰეზიაში მონაწილეობს.

კომპლემენტის ცილების მცირე ფრაგმენტები - C3a და C5a - პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას იწვევს და ანაფილატოქსინების სახელით იწოდება. აღნიშნული ეფექტი სპეციფიკურ რეცეპტორებთან მათი დაკავშირების შედეგად გამოვლინდება. მათ აქტიურობას მემბრანასთან დაკავშირებული ფრაგმენტების ინტერნალიზაცია და დეგრადაცია არეგულირებს (სურათი 5.12).

ორგანიზმის თავდაცვა კომპლემენტის დამაზიანებელი მოქმედებისაგან

კომპლემენტის გააქტიურებას საკუთარი ქსოვილების დაზიანება და/ან სისტემური რეაქციის განვითარება შეიძლება მოჰყვეს. ნორმაში კომპლემენტის სისტემაში არსებული მარეგულირებელი მოცირკულირე ცილები და მემბრანაზე ექსპრესირებული რეცეპტორები ამ დამაზიანებელ მოქმედებას აღკვეთს.

პლაზმის მარეგულირებელ ცილებს მიეკუთვნება:

- C1-ინჰიბიტორი,
- H ფაქტორი,
- I-ფაქტორი,
- S-ცილა,
- ანაფილატოქსინის ინაქტივატორი,
- C4-bp.

მემბრანული ცილებია: კომპლემენტის რეცეპტორები (CR1-CR4), DAF, MCP და CD-59.

C1-ინჰიბიტორი C1r-ისა და C1s-ის ინაქტივაციას იწვევს, რის შედეგადაც C4-სა და C2-ის გახლეჩვა აღარ ხდება. C1 ინჰიბიტორის აუტოსომურ-დომინანტური დეფიციტი თანდაყოლილი ანგიონევროზული შეშუპების სახელითაა ცნობილი. კომპლემენტის ადგილობრივი, უკონტროლო გააქტიურების შედეგად C2-ის ვაზოაქტიური ფრაგმენტით გამოწვეული შეშუპება ვითართება (სურათი 5.13, 5.14).

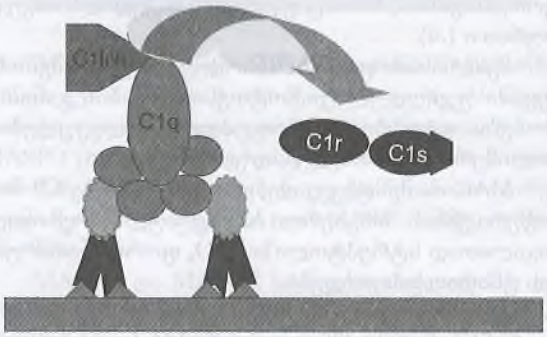
ანაფილატოქსინის ინაქტივატორი ანაფილატოქსინების — C4a და C3a-ს ინაქტივაციას იწვევს და C5a-ს აქტივობას აქვეითებს.

H ფაქტორი. თხიერ ფაზაში არსებულ ან მემბრანასთან შეკავშირებულ C3b-ს უკავშირდება. იგი I ფაქტორისადმი C3b-ს მგრძნობელობას ზრდის, ამასთანავე, C3bBb კომპლექსიდან Bb-ს დისოციაციას უზრუნველყოფს. H ფაქტორს ფერმენტული აქტივობა არ გააჩნია.

I-ფაქტორი ფერმენტული აქტივობისაა. ის C3b და C4b-ს კატაბოლიზმში მონაწილეობს. მის კოფაქტორებს, შესაბამისად, H ფაქტორი და C4bp წარმოადგენს.

სურათი 5.13

C1 ინჰიბიტორი



C4bp (C4-binding protein - C4-ის შემაკავშირებელი ცილა) C4b-ს უკავშირდება (როგორც თხიერ ფაზაში, ასევე მემბრანასთან შეკავშირებულს). ის I ფაქტორის კოფაქტორია, ხელს უწყობს, ასევე, კლასიკური გზის C3 კონვერტაზას დაშლას.

S-ცილა ანუ ვიტრონექტინი პლაზმის გლიკოპროტეინია, რომელიც C5b67-ს იკავშირებს და ხელს უშლის C9-ის პოლიმერიზაციას. S-ცილასთან შეკავშირების შედეგად წარმოქმნილ SC5b67 ხსნად კომპლექსს უჯრედის ზედაპირთან მიკავშირების უნარი არა აქვს. ამდენად, S-ცილა MAC-ის წარმოქმნას აღკვეთს.

სურათი 5.14

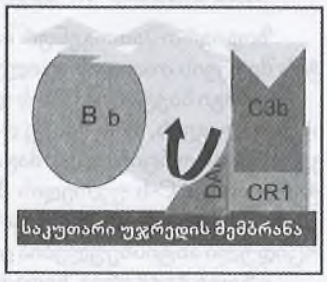
C1 ინჰიბიტორის დეფიციტი: ანგიოედემა

CR 1 (C3b/C4b) რეცეპტორი მემბრანული გლიკოპროტეინია, რომელსაც C3b და C4b უკავშირდება. ის I ფაქტორით C3b და C4b-ის დაშლაში კოფაქტორის როლს ასრულებს და C3 კონვერტაზას დაშლას უზრუნველყოფს (სურათი 5.15).

DAF (Decay accelerating factor - დაშლის ამაჩქარებელი ფაქტორი) - მემბრანული გლიკოპროტეინია. ის C4b2b-სა და C3bBb-ს სპეციფიკურად უკავშირდება, რითაც კლასიკური და ალტერნატიული გზის კონვერტაზების დაშლას უზრუნველყოფს. ის CR 1-ს მხოლოდ მაშინ იკავშირებს, როდესაც ეს მოლეკულები იმავე უჯრედის ზედაპირზეა, რომელზეც თავად DAF არის მოთავსებული. DAF-ის დანიშნულება C3 კონვერტაზას წარმოქმნის აღკვეთა ან უკვე წარმოქმნილი ფერმენტული კომპლექსის დისოციაციაა. მემბრანაზე DAF რეცეპტორების არსებობის გამო მასპინძლის უჯრედებზე C3 კონვერტაზა არ წარმოიქმნება (სურათი 5.16).

სურათი 5.15

C3-ის სპონტანურ გააქტიურებას CR1 და DAF აკონტროლებს



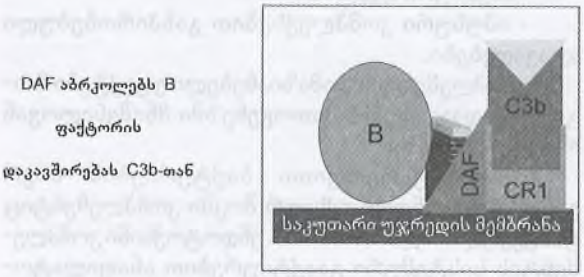
MCP - (membrane cofactor protein - მემბრანის კოფაქტორული ცილა) თრომბოციტებსა და პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტებზე (და არა ერითროციტებზე) ექსპრესირებული გლიკოპროტეინია. MCP უჯრედის ზედაპირზე C3b და C3b-ს შემცველი ფერმენტის წარმოქმნას აკონტროლებს, მას CR 1-ის მსგავსი ფუნქცია აქვს.

CD59 გლიკოპროტეინია. იგი C8-სა და C9-ს უკავშირდება და საკუთარ უჯრედებზე MAC-ის წარმოქმნას აღკვეთს. კომპლემენტის სისტემა MAC-ის ლიზისური ზემოქმედებისაგან ორგანიზმის უჯრედების დაცვასაც უზრუნველყოფს. ამ მხრივ, ბირთვიანი უჯრედები უფრო საიმედოდაა დაცული, ვიდრე ერითროციტები.

შრატის ზოგიერთი ცილა (მაგ. S-ცილა) C5b67 კომპლექსს უკავშირდება და საკუთარ მემბრანაზე ამ უკანასკნელის დაფიქსირებას აღკვეთს.

სურათი 5.16

C3-ის სპონტანურ გააქტიურებას DAF აკონტროლებს



მასპინძლის უჯრედების დაცვაში უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული მემბრანული ცილებიც მონაწილეობს. ისინი იცავენ უჯრედს MAC-ით გამოწვეული ლიზისისაგან.

CD59 ცილა C5b-8 კომპლექსის C8 კომპონენტს უკავშირდება და ხელს უშლის C9 ცილის ჩასმას უჯრედის მემბრანაში.

ჰომოლოგიურ რესტრიქციულ ფაქტორსაც - HRF (homologous restriction factor) CD59-ის ანალოგიური აქტიურობა აქვს.

ბირთვიანი უჯრედები (როგორიცაა მასპინძლის იმუნური სისტემის უჯრედები) მემბრანის შემტევი კომპლექსისაგან თავდაცვას MAC-ის ან მისი ფრაგმენტების ენდოციტოზის/ეგზოციტოზით გზითაც ახერხებენ.

კომპლემენტის ბიოლოგიური ეფექტები

კომპლემენტის ბიოლოგიური ეფექტები მასპინძელი ორგანიზმისათვის სასარგებლო და საზიანო ეფექტებად შეიძლება დავყოთ.

მთავარი სასარგებლო აქტიურობებია:

- მიკრობთა კვლის უზრუნველყოფა
- იმუნური კომპლექსებისგან ორგანიზმის გათ-

ავისუფლება. C3-თან დაკავშირებული იმუნური კომპლექსები ფაგოციტების მიერ აქტიურად ელიმინირდება. კომპლემენტთან ფიქსირებული იმუნურ კომპლექსები ერითროციტებს ფაგოციტურ უჯრედებამდე გადააქვს.

- ანტისხეულის პასუხის ინდუქცია და გაძლიერება. იგი ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს ანტიგენის წარდგენაში ეხმარება (კომპლემენტის რეცეპტორები აქვს B-უჯრედებს, მონოციტებს/მაკროფაგებს, ფოლიკულურ-დენდრიტულ უჯრედებს).

- მონაწილეობა იმუნური კომპლექსის წარმოქმნის პროცესში. ანტისხეულთან დაკავშირებული კომპლემენტის ფრაგმენტები ანტისხეულთან Ag-ის მიერთებას ბლოკავს, რითაც Ag-Ab-ის პრეციპიტაციული ქსელის წარმოქმნას ამცირებს.

კომპლემენტის დამაზიანებლი აქტიურობებია:

- გრამუარყოფითი ბაქტერიებით გამოწვეული ენდოტოქსიკური შოკი

- იშემიური ნეკროზი

- იმუნური კომპლექსებით განპირობებული დაავადებები.

კომპლემენტის დამაზიანებელი ეფექტები ზოგიერთი დაავადების პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს:

- გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიერ გამოწვეულ ენდოტოქსიურ შოკში კომპლემენტიც გარკვეულ როლს თამაშობს. ენდოტოქსინი კომპლემენტის სისტემური გააქტიურებით ანაფილატოქსინების - C3a და C5a-ს ჭარბწარმოქმნის შედეგად ნეიტროფილების, ბაზოფილების და პოხიერი უჯრედების მასიურ დეგრანულაციას იწვევს.

- იშემიური ნეკროზის შედეგად ქსოვილის დაზიანებაში გარკვეული როლი კომპლემენტის გააქტიურებასა და უჯრედებზე MAC-ის განთავსებასაც მიუძღვის. დადგენილია, რომ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს უჯრედებზე CD59-ის ექსპრესია ქვეითდება. CD59 კი, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მემბრანაში MAC-ის ფორმირებას აღკვეთს.

- იმუნური კომპლექსებით განპირობებული დაავადებების დროს ქსოვილთა დაზიანებაში კომპლემენტის გააქტიურება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. აღნიშნული პათოლოგიის დროს, კომპლემენტი ანთების განვითარებას ორი ძირითადი გზით იწვევს:

ანაფილატოქსინების გავლენით გააქტიურებული ლეიკოციტები იმუნური კომპლექსების არეში მიიზიდება და კომპლექსებზე ფიქსირებულ C3b და C4b-ს უკავშირდება.

MAC, მემბრანის დაზიანების შედეგად, არაქიდონის მჟავადან პროსტაგლანდინების სინთეზს ასტიმულირებს.

მიკრობთა კვლას კომპლემენტი შემდეგი საშუალებებით ახორციელებს:

- ანაფილატოქსინების წარმოქმნით,

- ფაგოციტოზის გააქტიურებითა და

- მემბრანის შემტევი კომპლექსის (MAC) წარმოქმნით.

ანაფილატოქსინები (C3a, C5a) ანთების კერაში უჯრედების მოზიდვასა და გააქტიურებას უზრუნველყოფს. ისინი პოხიერი უჯრედებიდან მედიატორების გადმოფრქვევას იწვევენ, რითაც კაპილარების გაფართოებას, პლაზმის ცილების ექსუდაციასა და ლეიკოციტების კონცენტრირებას განაპირობებენ. C5a-ს გამოხატული ქემოტაქსისური თვისებაც აქვს. ის, ამასთანავე, ჟანგბადური „აფეთქების" გაძლიერებას და ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის მატებას უზრუნველყოფს. იგი მიელოიდური ხაზის ყველა უჯრედს აქტიურებს; მონოციტი/მაკროფაგი IL-1-სა და IL-6-ის სინთეზს იწყებს, ბაზოფილებისა და პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შედეგად კი ჰისტამინი და სხვა ვაზოაქტიური მედიატორები გამოიყოფა (სურათი 5.12).

აღსანიშნავია, რომ C3, C4 და C5-ის გახლეჩვით ანაფილატოქსინების წარმოქმნას, კომპლემენტის გააქტიურების გარდა, სხვა ფერმენტული სისტემებიც (პლაზმინი, კალიკრეინი, ქსოვილოვანი და ლეიკოციტების ლიზოსომური ფერმენტები) იწვევს.

ბაქტერიის ზედაპირზე ან იმუნურ კომპლექსებზე ადჰეზირებული C3b და C4b ფრაგმენტები ფაგოციტური უჯრედების C3b-რეცეპტორთან დაკავშირების შედეგად ფაგოციტოზს აქტიურებს, რითაც ბაქტერიისა და იმუნური კომპლექსების დესტრუქციას იწვევს.

ბაქტერიის უჯრედის მემბრანაში MAC-ის განვითარება, მემბრანის დაზიანებისა და მისი გამავლობის დარღვევის გამო, ბაქტერიის სიკვდილით მთავრდება.

ბაქტერიების თავდაცვა კომპლემენტის დამაზიანებელი ზემოქმედებისაგან

ზოგიერთ პათოგენურ ბაქტერიას კომპლემენტის შეტევის თავიდან აცილება შეუძლია:

- ზოგი ბაქტერია C3b-ს და MAC-ს ისეთ ადგილას განალაგებს, რომ მასზე დამაზიანებელი ეფექტი ვეღარ განხორციელდეს. მაგ. გრამუარყოფითი ბაქტერიები MAC-ს უჯრედის მემბრანის გარეთ ათავსებენ. ასეთი ბაქტერიების წინააღმდეგ ბაქტერიოციდული ანტისხეულებია ეფექტური.

- ზოგი ბაქტერია ზედაპირული მოლეკულების საშუალებით (მაგ. კაფსულის) ხელს უშლის ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურებას.

- ზოგ ბაქტერიაზე ექსპრესირებული მოლე-

კულები კომპლემენტის გააქტიურებას თრგუნავს. ეს მოლეკულებია: მასპინძლის უჯრედების მსგავსი რეცეპტორები (მაგ. CR2, CR3-ის მსგავსი მოლეკულები აქვს *Candida albicans*), მარეგულირებელი, მაინჰიბირებელი მოლეკულები (მაგ. trypanosoma-ს DAF და CD59-ის მაგავსი მოლეკულები აქვს).

- ზოგი მიკროორგანიზმი კომპლემენტის სისტემას თავისი პათოგენობის გასაძლიერებლად იყენებს. მაგ. ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV) უჯრედში CR2 რეცეპტორით შედის; წითელას ვირუსი - მემბრანის კოფაქტორული ცილით (MCP), ზოგი ექოვირუსი - DAF-ით; C3 ნაწილაკის ფიქსირების შემდგომ, West Nile ვირუსს (ფლავივირუსი) მასპინძელი უჯრედი CR3-ს საშუალებით შთანთქამს.

კომპლემენტის დეფიციტი

კომპლემენტის გამააქტიურებელი და მარეგულირებელი გზების მნიშვნელობაზე მისი ცალკეული კომპონენტის თანდაყოლილი დეფიციტის მქონე პირთა მდგომარეობა მეტყველებს:

- C1 ინჰიბიტორის დეფიციტის დროს თანდაყოლილი ანგიონევროზული შეშუპება ვითარდება;
- MAC-ის კომპონენტთა დეფიციტი *Neisseria*-თი ინფიცირებისადმი მგრძნობელობას ზრდის;
- C3-ის დეფიციტი პათოგენური ინფექციებისადმი სიცოცხლისათვის საშიშ, ხშირად ფატალურ მგრძნობელობას განაპირობებს;
- C4-ისა და C2-ის დეფიციტი მგლურას მსგავს, იმუნური კომპლექსების დაავადებას იწვევს.;
- პაროქსიზმული ღამის ჰემოგლობინურია DAF-ისა და CD59-ის დეფიციტის შემთხვევაში ვითარდება.

თავი VI. უჯრედების მიგრაცია და ანთება

ანთება დაზიანების ან ინფექციის საპასუხოდ ქსოვილში განვითარებული რეაქციაა. მისი არსი უცხო აგენტის მოცილებასა და დაზიანებული ქსოვილის მთლიანობის აღდგენაში მდგომარეობს, რაც ანთების კერაში ლეიკოციტებისა და პლაზმის მოლეკულების კონცენტრირების შედეგად ხორციელდება.

ლეიკოციტები, ჩვეულებრივ, ორგანიზმში ცირკულირებს და სისხლში მხოლოდ ერთიდან მეორე ქსოვილისაკენ გადაადგილების პროცესში ხვდება. უჯრედთა სხვადასხვა პოპულაცია ორგანიზმში განსხვავებულად გადაადგილდება და ამ პროცესს მათი დიფერენცირებისა და გააქტიურების სტადია განსაზღვრავს.

ფაგოციტური უჯრედები - ნეიტროფილები და მონოციტები - ძვლის ტვინიდან გადმოსვლის შემდეგ პერიფერიული ქსოვილებისაკენ, ინფექციის ან ანთების კერისაკენ მიემართება. ნეიტროფილი ყოველთვის მხოლოდ ერთ გზას გადის. მიდის რა ანთების კერაში უცხო აგენტთან საბრძოლველად, თავისი ფუნქციის შესრულებისთანავე კვდება. მონოციტი ქსოვილებში მაკროფაგად გარდაიქმნება. ის, როგორც ანტიგენწარმდგენი უჯრედი, შესაძლოა, უკან, მეორად ლიმფურ ქსოვილში დაბრუნდეს.

ახლადწარმოქმნილი ლიმფოციტები ძვლის ტვინიდან და თიმუსიდან პერიფერიული ლიმფური ორგანოებისაკენ გადაინაცვლებს. ანტიგენით გააქტიურებული (primed) T-ლიმფოციტები ანთების კერისაკენ მიემართება და იქ გროვდება, B-ლიმფოციტები და T-მეხსიერების უჯრედები კი - სხვა მეორად ლიმფურ ორგანოებში სახლდება.

ლანგერჰანსის უჯრედები, რომლებიც დენდრიტულ უჯრედებს წარმოადგენს, ძვლის ტვინში ღეროვანი უჯრედიდან წარმოქმნის შემდეგ, სხვადასხვა ორგანოებში თავსდება. მას ქსოვილებში მოხვედრილი ანტიგენი ლიმფურ კვანძებში გადააქვს და T-ლიმფოციტებს წარუდგენს.

იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედების ორგანიზმში მიგრაციის ერთ-ერთი მიზანია, შექმნას ხელსაყრელი პირობები, რათა ყოველი კონკრეტული ანტიგენისადმი სპეციფიკური ლიმფოციტი (ასეთი ლიმფოციტების რაოდენობა მცირეა) თავის შესაბამის ანტიგენს შეხვდეს.

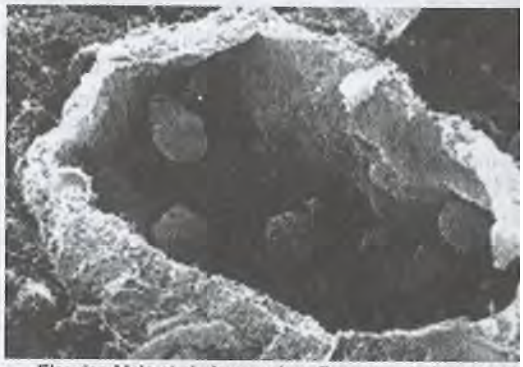
ორგანიზმში უჯრედების მიგრაცია და ლიმფის დრენაჟი ლიმფოციტების, ანტიგენწარმდგენი უჯრედებისა და ანტიგენის შეხვედრას უზრუნველყოფს.

ინფიცირებული ან ანთებადი ქსოვილიდან მოსული ანტიგენისათვის ეს შეხვედრა ლიმფურ
ვილში წარმოებს, სისხლიდან მოხვედრილ
გენისთვის კი - ელენთაში. ანტიგენ-სპეციფ
კლონის გამრავლება მეორად ლიმფურ ქსო
მიმდინარეობს, საიდანაც ეფერენტული ლიმ
სადინრებით ლიმფოციტები ცირკულაციაში
დის.

ანთების კერაში ლიმფოციტების მიგრა
უზრუნველყოფს ენდოთელიუმზე ექსპრესირ
ლი ადჰეზიური მოლეკულები, რომელთაც გა
ურებული ლიმფოციტებისა და ფაგოციტური უ
დების ზედაპირზე არსებული რეცეპტორები
შირდება (სურათი 6.1).

სურათ

ვენულის კედელზე ლეიკოციტთა ადჰ



Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.

დაზიანების ან ინფექციის საპასუხოდ
ვილებში განვითარებული ანთებითი რეაქცია
მთავარი კომპონენტისაგან შედგება (სურათი

- ანთების კერაში სისხლის მიწოდების
ძლიერება, რაც ანთების კერაში სისხლის უჯრ
ბისა და შრატის ცილოვანი კომპონენტების გად
ვლას ემსახურება;

- კაპილარების განვლადობის მომატება,
შრატის ცილების (ანტისხეულები, კომპლემე
კინინოგენი და სხვ.) ექსუდაციისათვის არის აუ
ლებელი;

- ქსოვილში ლეიკოციტების მიგრაცია.

**ანტიგენური გაღიზიანების საპასუხო
ნური რეაქციის განვითარებისას ქსოვილ
მოსული ლიმფოციტების ტიპსა და მათი მოსვ
დროს, უპირატესად, ანტიგენის ბუნება და ა
ბითი რეაქციის განვითარების ადგილი
საზღვრავს.**

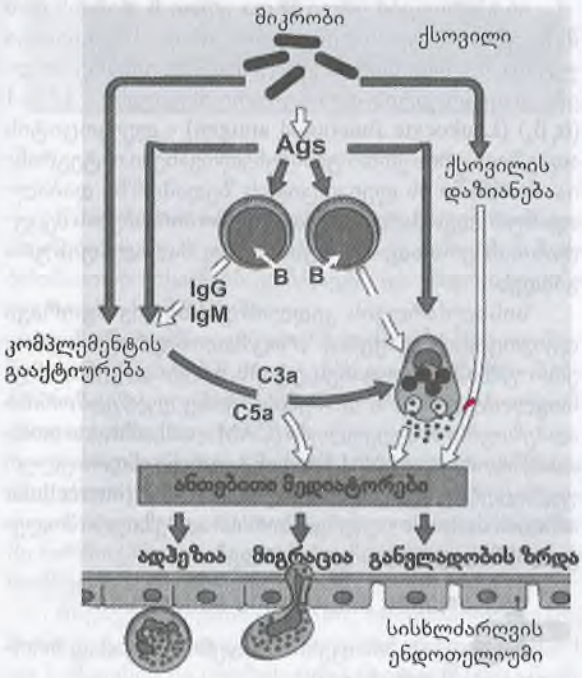
მწვავე და ქრონიკული ანთების დროს გა
ვავებული რეაქცია ვითარდება. მწვავე ანთ

დროს იმუნური პასუხი უცხო აგენტის ელიმინაციას განაპირობებს. თუ, რაიმე მიზეზის გამო, პათოგენური აგენტის მოცილება ვერ მოხერხდა, ქრონიკული ანთება ვითარდება.

ინფექციით გამოწვეული მწვავე ანთების კერაში ყველაზე ადრე ნეიტროფილები ჩნდება. შემდეგ მათ მონონუკლეური ფაგოციტები და ლიმფოციტები მოჰყვება. ყველაზე ბოლოს ციტოტოქსიკური CD8+ T-ლიმფოციტები და მცირე რაოდენობით B-ლიმფოციტები გამოჩნდება. მწვავე ანთების გამოსავალი იმაზეა დამოკიდებული, მოხერხდება თუ არა ორგანიზმის განთავისუფლება ანტიგენისგან.

სურათი 6.2

მწვავე ანთება



თუ ანტიგენისგან ორგანიზმი ვერ განთავისუფლდა, ქრონიკული ანთება ვითარდება. ქრონიკული ანთების კერაში ციტაა ნეიტროფილები, მაგრამ ბევრია CD4+T უჯრედები (ჰელპერები) და მონონუკლეური უჯრედები.

პარაზიტული ინფექციის დროს ქსოვილებში ეოზინოფილები ჭარბობს, ალერგიული რეაქციის დროს კი - ეოზინოფილები, ბაზოფილები და მაკროფაგები.

ლეიკოციტების მიგრაცია ორ ეტაპად ხორციელდება:

- პირველი ეტაპი სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე მოცირკულირე უჯრედების მიმაგრებაა (ადჰეზია), რაც ენდოთელურ უჯრედებს შორის მათი გაძრომით მთავრდება.

- მეორე ეტაპს ანთების კერაში უჯრედების მიგრაცია წარმოადგენს, რასაც ქემოტაქსისური სტიმული წარმართავს.

ლიმფოციტთა მიგრაციას მიგრირებადი უჯრედების ზედაპირული სტრუქტურები და ხსნადი სასიგნალო მოლეკულები აკონტროლებს. ენდოთელიუმთან, ქსოვილის სხვა უჯრედებთან და უჯრედგარეთა მატრიქსთან კონტაქტს მიგრირებადი უჯრედი ზედაპირული სტრუქტურებით ამყარებს.

მიგრაცია რთული პროცესია. ის მიგრირებადი უჯრედის ტიპის გარდა, მისი დიფერენციაციისა და გააქტიურების სტადიაზეცაა დამოკიდებული. უჯრედების მიგრაციისათვის მეტად მნიშვნელოვანია ის გარემოებაც, რომ სხეულის სხვადასხვა ნაწილში სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი ერთმანეთისაგან განსხვავდება. მაგალითად, მეორადი ლიმფური ქსოვილის მაღალენდოთელიუმიანი ვენულები - HEV მკვეთრად განსხვავდება არალიმფური ქსოვილების ვენულებისაგან. სხვადასხვა არალიმფური ქსოვილის პატარა სისხლძარღვების ენდოთელიუმიც ერთმანეთისაგან განსხვავებულია.

ანთების განვითარება ადგილობრივად, ენდოთელიუმის ზედაპირზე ახალი მოლეკულების ექსპრესიას განაპირობებს.

ლიმფოციტი, განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე განსხვავებული მიმართულებით გადაადგილდება. გულუბრყვილო T-უჯრედი HEV-ის საშუალებით მეორადი ლიმფური ორგანოებისკენ გადაინაცვლებს, გააქტიურებული უჯრედი კი - ანთების კერისკენ.

ლიმფოციტები გარკვეული ორგანოებისკენ შერჩევითად მიგრირებენ. პეიერის ფოლაქებიდან გამოყოფილი ლიმფოციტები რეინფუზიის შემთხვევაში კვლავ ნაწლავებში, ელენთიდან გამოყოფილი კი ელენთაში ბრუნდებიან.

HEV-ს ლიმფოციტთა რეცირკულაციაში მნიშვნელოვანი როლი მიუძღვის. ჩვეულებრივ, HEV მეორად ლიმფურ ქსოვილში გვხვდება, თუმცა ის ქრონიკული ანთების კერაშიც წარმოიქმნება.

ლიმფოიდური HEV-ის უჯრედებზე ექსპრესირებული ადჰეზიური მოლეკულები ლიმფოიდური ორგანოებისკენ ლიმფოციტების გადაადგილებას უზრუნველყოფენ. ისინი მწვავე ანთების მაკონტროლებელი მოლეკულებისგან განსხვავდება.

HEV-ის უჯრედებზე ექსპრესირებულ ადჰეზიურ მოლეკულებს **ვასკულური ადრესინები** ეწოდება.

ენდოთელიუმში ლეიკოციტების მიგრაცია დამოკიდებულია:

- უჯრედსა და ენდოთელიუმს შორის არსებულ მუხტზე,
- ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიაზე და
- სისხლის დინების სიჩქარეზე.

ლეიკოციტების მიგრაციას ლეიკოციტებისა და ენდოთელური უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულები, ლეიკოციტების მიგრაციის უნარი და ქემოტაქსისური აგენტები აკონტროლებს. ამ კომპლექსურ პროცესზე მრავალი ფაქტორი ზემოქმედებს. მათ შორის:

- ლეიკოციტის ან ფაგოციტის გააქტიურების სტადია: ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესია და მათი აფინობა დამოკიდებულია უჯრედის ტიპზე და მის გამააქტიურებელ აგენტზე (ანტიგენი, ციტოკინი, უჯრედთან ურთიერთობა).
- სისხლძარღვის ენდოთელიუმზე ექსპრესირებული ადჰეზიური მოლეკულების ტიპი: დამოკიდებულია მის ანატომიურ ადგილმდებარეობაზე და ციტოკინებით გააქტიურებაზე.
- ქსოვილში ქემოტაქსისური მოლეკულებისა და ციტოკინების არსებობა: რადგან ლეიკოციტთა პოპულაციებს განსხვავებული რეცეპტორები აქვს, გარკვეული ქემოკინები შერჩევითად მხოლოდ ზოგიერთ უჯრედზე მოქმედებს.

ადჰეზიური მოლეკულა წარმოადგენს მემბრანასთან დაკავშირებულ ცილას, რომლის საშუალებითაც ერთი უჯრედი მეორეს უკავშირდება. უჯრედის ზედაპირზე ადჰეზიური მოლეკულების რაოდენობის ან აფინობის ცვლილება სხვა ტიპის უჯრედებთან ამ უჯრედის ურთიერთობას ცვლის.

ადჰეზიური მოლეკულის ექსპრესიის ხარისხის შეცვლა ორი გზით შეიძლება:

- ბევრ უჯრედს თავის ვეზიკულებში ამ მოლეკულების მარაგი აქვს და უჯრედის გააქტიურებისთანავე ისინი უჯრედის ზედაპირზე ამოაქვს.
- გააქტიურებიდან რამდენიმე საათში უჯრედის ზედაპირზე ახლადდასინთეზებული მოლეკულები ჩნდება.

უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულები

ლეიკოციტთა მიგრაციის პროცესში მრავალი ადჰეზიური მოლეკულა მონაწილეობს. სტრუქტურის მიხედვით მათ ოთხ ოჯახად აერთიანებენ. ესენია:

- სელექტინები,
- ინტეგრინები,
- უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულები იმუნოგლობინური დომენით (იმუნოგლობულის ზეოჯახი) და
- სელექტინების ნახშირწყლოვანი ლიგანდები.

სელექტინები (L-სელექტინი, E-სელექტინი და P-სელექტინი) ლეიკოციტებზე, ენდოთელურ დებსა და თრომბოციტებზეა განთავსებული. უჯრედგარეთა N-ტერმინალური დომენ ტინისმაგვარი თვისებით ხასიათდება (ე.ი. ნ ყლებთან შეკავშირების უნარი აქვს), რის გამ სელექტინი ეწოდებათ.

ლეიკოციტთა ზედაპირზე *სელექტინებ შირწყლოვანი ლიგანდებია* ექსპრესირებუ ლიგანდებსა და ენდოთელური უჯრე სელექტინებს შორის არსებული დაბალაფინუ შირები სისხლძარღვის კედლის გასწვრივ ლ იტების „გორვას“ განაპირობებს. HEV-ის ნახ ლოვანი ლიგანდები ლიმფოციტებზე ექსპრ ბულ L-სელექტინს იკავშირებს, რითაც უჯრ პერიფერიული ლიმფური კვანძებისაკენ მიმარ მუკოზური HEV-ის ვასკულური ადრესინის - CAM-1-ის ნახშირწყალი L-სელექტინს - $\alpha_4\beta_7$ შირდება.

ინტეგრინები ერთი α და ერთი β ჯაჭვი შემდგარი ჰეტეროდიმერებია. ისინი სხვად უჯრედზე, მათ შორის ლეიკოციტზე ექსპრეს ება. ლეიკოციტის ფუნქციური ანტიგენი - ($\alpha_L\beta_2$) (Leukocyte functional antigen) - ლეიკოც ადჰეზიის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ინტეგ ია. ნორმაში ის ლეიკოციტის ზედაპირზე და აფინურ მდგომარეობაშია. გარემო პირობების შ ლასთან ერთად, ის, შესაძლოა, მაღალაფინ გახდეს.

სისხლძარღვის კედლის გასწვრივ მგო ლეიკოციტის „დაჭერას“, რაც მათი მიგრაციის ერთ უმნიშვნელოვანეს ეტაპს წარმოადგენს, ნოგლობულინური დომენის მქონე უჯრედშო *ადჰეზიური მოლეკულები* (CAM – cell adhesion m cules) ახორციელებს. LFA-1 ინტეგრინი ენდოთე უჯრედებზე ექსპრესირებულ ICAM-1 (intercel adhesion molecule - უჯრედშორისი ადჰეზიური მო კულა) მოლეკულას უკავშირდება.

უჯრედების მიგრაციის მექანიზმი

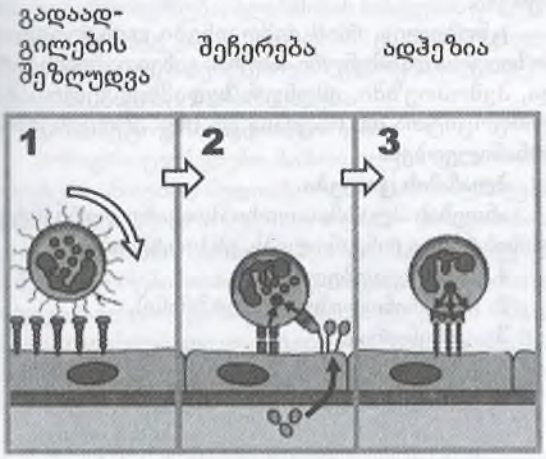
მიგრაციის პროცესი რამდენიმე ეტაპად ხ ციელდება (სურათი 6.3):

- **გადაადგილების შეზღუდვა**: ვენულე ლეიკოციტების მოძრაობა ნელდება. ენდოთელუ შეჩერებამდე, ლეიკოციტი ვენულას ზედაპირ მიგორავს. ამ პროცესს სელექტინებისა და მ ლიგანდების ურთიერთობა განაპირობებს.
- **შეჩერება**: დაჭერილი ლეიკოციტი ციტოკინ ის, ქემოკინების, ენდოთელიუმისა და უჯრედგარ თა მატრიქსის ზედაპირული სტრუქტურების მ ქმედების შედეგად აქტიურდება და მიგრაციის პრ გრამას იღებს.
- **გააქტიურება**: ლეიკოციტთა ინტეგრინებ აფინურობა იცვლება, რაც პროცესში ენდოთელი

მის უჯრედის ადჰეზიურ მოლეკულებს რთავს. იწყება მიგრაცია.

სურათი 6.3

ლეიკოციტთა ადჰეზიის საფეხურები



- **მიგრაცია**: ადჰეზიური მოლეკულების ახალი ნაკრების საშუალებით ლეიკოციტი ბაზალურ მემბრანასთან ამყარებს კონტაქტს და ენდოთელური უჯრედის ქვეშ ძვრება.

- **მონელება**: უჯრედის ზედაპირზე მობილიზებული ფერმენტები კოლაგენსა და ბაზალური მემბრანის სხვა ელემენტებს ინელებს, რაც უჯრედს ქსოვილებში გასვლის საშუალებას აძლევს.

სისხლძარღვთა კედლის განვლადობის გაზრდა, რაც ენდოთელურ უჯრედებს შორის ლეიკოციტების გასასვლელად არის აუცილებელი, ანთების კერაში წარმოქმნილი ანაფილატოქსიური ფაქტორების მოქმედებით ხორციელდება.

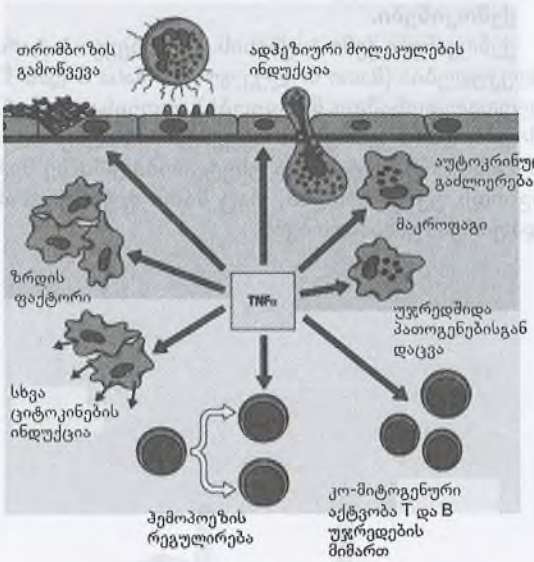
მწვავე ანთების კერაში, თავდაპირველად, მონოციტ-მაკროფაგების მიერ ინტერლეიკინ (IL)-1 და სიმსივნის ნეკროზის α-ფაქტორი (TNFα) წარმოიქმნება (სურათი 6.4). ისინი, პირველი 4-12 სთ-ის განმავლობაში ენდოთელიუმის ზედაპირზე სელექტინების ექსპრესიას განაპირობებს. E-სელექტინები, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ნეიტროფილების ზედაპირულ ნახშირწყლოვან მოლეკულებს იკავშირებს. ამიტომ, ანთების კერაში პირველად ნეიტროფილები ჩნდება.

8-96სთ-თვის ანთების კერაში წარმოქმნილ ციტოკინებს γ–ინტერფერონიც (IFN–γ) ემატება და მათი ერთობლივი მოქმედება ენდოთელურ უჯრედებზე ICAM-1-ის ექსპრესიას განსაზღვრავს. ICAM-1 ლიმფოციტთა ზედაპირზე ექსპრესირებულ LFA-1 მოლეკულებს უკავშირდება. ლიმფოციტები ანთების კერაში სწორედ ამ დროს ჩნდება.

ალერგიული რეაქციების დროს VCAM რეცეპტორთა ექსპრესია მატულობს. ეს რეცეპტორები ანთების კერაში ბაზოფილებსა და ეოზინოფილებს მოიზიდავს.

სურათი 6.4

TNFα-ს ფუნქციები



ქსოვილში გადასვლის შემდეგ ლეიკოციტის ზედაპირზე ექსპრესირებული რეცეპტორები ისეთი მოლეკულებით იცვლება, რომლებიც შემაერთებელი ქსოვილის კომპონენტებთან ლეიკოციტის კავშირს უზრუნველყოფს. ამ ახალ რეცეპტორებს გვიანი ანტიგენები - VLAs (very late antigens) ეწოდება, ვინაიდან ისინი ლეიკოციტთა გააქტიურების გვიან ეტაპზე ჩნდება. ესენია რეცეპტორები კოლაგენისადმი, ლამინინისადმი, ფიბრონექტინისადმი და სხვა.

ამგვარად, **ანთების კერაში მოსულ უჯრედთა ტიპს ლეიკოციტებისა და ენდოთელიუმის ზედაპირზე ექსპრესირებული რეცეპტორები განსაზღვრავს. მათ ექსპრესიას კი ანთების კერაში წარმოქმნილი ციტოკინები და ქემოტაქსური მოლე**კულები განაპირობებს (სურათი 6.5).

მიგრირებული უჯრედების გარდა, ანთების კერაში შრატის მოლეკულებიც გროვდება. თუ უჯრედების მიგრაცია ვენულებში მიმდინარეობს, შრატის ექსუდაცია, ძირითადად, კაპილარებში ხდე-

ბა, ანუ იქ, სადაც სისხლის წნევა მაღალია. შრატის ექსუდაციისთვის აუცილებელია:

- ადგილობრივ სისხლის მიწოდების გაძლიერება და
- კაპილარების განვლადობის გაზრდა.

შედეგად, ანტისხეულები, კომპლემენტი და შრატის ფერმენტული სისტემის სხვა დიდი მოლეკულები ანთების კერაში აღმოჩნდება.

ანთებითი რეაქციების განვითარებას ქემოკინები, პლაზმის ფერმენტული ცილების სისტემა და ლეიკოციტების მიერ წარმოქმნილი ვაზოაქტიური მედიატორები არეგულირებს.

ქემოკინები.

ქემოკინები ქემოტაქსისის გამომწვევი პატარა მოლეკულებია (მათი მოლეკულური მასა 8-დან 12 კილოდალტონამდე მერყეობს). დღეისათვის 47 ქემოკინი და 18 ქემოკინის რეცეპტორია აღწერილი. ქემოკინის რეცეპტორთა უმეტესობა ერთზე მეტ ლიგანდს უკავშირდება, რაც მათი ფუნქციების გადაფარვას განაპირობებს.

ქემოკინები მიგრაციის პროცესის დაწყება ლეიკოციტების მიზანმიმართულ მოძრაო უზრუნველყოფს.

ქემოკინებს მიეკუთვნება: კომპლემენტის ფრაგმენტი, ლეიკოტრიენ β_4, ინტერლეიკინ 8 (8), RANTES, და სხვა. მათი ფიზიოლოგიური დან ნულება მხოლოდ ქემოტაქსისის უნარით არ ამ წურება.

ცნობილია, რომ ქემოკინები ლეიკოციტ მოზიდვისა და იმუნური პასუხის განვითარების გა და, ჰემოპოეზში, იმუნურ ზედამხედველობა ლიმფოციტთა მიგრაციასა და სხვ. პროცესებშ მონაწილეობენ.

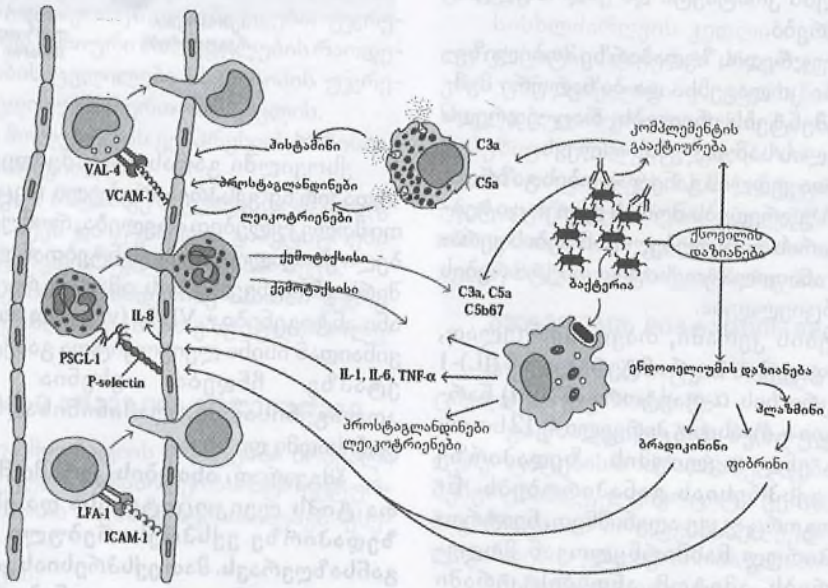
პლაზმის ცილები.

ანთებას პლაზმის ოთხი მთავარი ფერმენტ ლი სისტემა აკონტროლებს. ეს სისტემებია:

1. შემადედებელი,
2. ფიბრინოლიზური (პლაზმინი),
3. კინინური და
4. კომპლემენტის.

სურათი 6

ადგილობრივი მწვავე ანთე



კინინური სისტემა ბრადიკინინსა და ლიზინ-ბრადიკინინს (კალიდინი) წარმოქმნის. ბრადიკინინი ძლიერი ვაზოაქტიური პეპტიდია, რომელიც ვენულების გაფართოებას, სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდასა და გლუვი კუნთების შეკუმშვას იწვევს. სისხლის შემადედებელ სისტემაში ჰაგემანის ფაქტორის (XII) გააქტიურების შემდეგ ბრადიკინინი წარმოიქმნება, პლაზმინის სისტემის გააქტიურების შემდეგ კი — კალიდინი. ეს უკანასკნელი დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოყოფილი ფერმენტების მიერაც წარმოიქმნება.

ვაზოაქტიური მედიატორები.

პოხიერი უჯრედები, ბაზოფილები და თრომბოციტები ანთებად მედიატორებს გამოიმუშავებს. ისინი ვაზოაქტიური მედიატორების - ჰისტამინისა და სეროტონინის ძირითად წყაროს წარმოადგენენ. ეს მედიატორები სისხლძარღვთა გაფართოებასა და მათი გამავლობის გაზრდას უზრუნველყოფს. C3a და C5a-ს პროანთებითი ეფექტების უმრავლესობა, მათ მიერ პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის გამოწვევის შედეგია.

ციტოკინები.

ანთების განვითარების პროცესში ციტოკინები, როგორც სასიგნალო მოლეკულები, უჯრედებს შორის კავშირების დამყარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. ისინი ანთების ყველა სტადიაზე მონაწილეობენ. მიკრობის პროდუქტები, მაგ., ენდოტოქსინები IL-1-ისა და IL-6-ის წარმოქმნას ასტიმულირებს. ეს ციტოკინები კი, ღვიძლზე ზემოქმედებით, C რეაქტიული ცილების - CRP (C-reactive protein) სინთეზსა და სეკრეციას აძლიერებს. ანთების დროს პლაზმაში CRP-ს კონცენტრაცია, შესაძლოა, 1000-ჯერ გაიზარდოს. CRP ბევრი მიკრობის ზედაპირულ სტრუქტურას უკავშირდება, წარმოქმნილი კომპლექსი კი კომპლემენტს ააქტიურებს.

ამგვარად, **ლოკალური ანთება ეფექტური იმუნური პასუხის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ელემენტია, რომლის მიზანსაც ორგანიზმში შეჭრილი უცხო აგენტის განადგურება და დაზიანებული ქსოვილების აღდგენა წარმოადგენს.**

ანთების განვითარებასთან ერთად, ქსოვილთა დაზიანებისა და, შემდგომში, ფიბროზის განვითარების საშიშროება ჩნდება. მწვავე ანთება ფიზიოლოგიური პროცესია და ის, ძირითადად, შესამჩნევი დაზიანების გარეშე მთავრდება. თუ მწვავე ანთების შედეგად ორგანიზმი შემოჭრილი აგენტისაგან ვერ განთავისუფლდა, ქრონიკული ანთება ვითარდება, რაც ქსოვილთა მძიმე დაზიანებას იწვევს.

თავი VII. ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე მოლეკულები

T უჯრედის რეცეპტორი (TCR)

B ლიმფოციტისგან განსხვავებით, T-ლიმფოციტი უცხო აგენტს ნატიური (ბუნებრივი) სახით ვერ შეიცნობს.საკუთარი უჯრედების მიერ გადამუშავებული პათოგენი T-ლიმფოციტს იმუნური სისტემის სპეციალიზებულმა მოლეკულებმა, პეპტიდების სახით უნდა წარუდგინოს.

ანტიგენის წარდგენის ფუნქციას სპეციალიზებული მოლეკულები - ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის ანტიგენები - MHC (major histocompatibility complex) ანტიგენები - ასრულებენ.

MHC მოლეკულები, რომელსაც ადამიანის ლეიკოციტურ ანტიგენებსაც - HLA (human leukocyte antigens) უწოდებენ, უჯრედის ზედაპირულ გლიკოპროტეინს წარმოადგენს. (MHC მოლეკულები თაგვში H-2 ანტიგენებითაა წარმოდგენილი.) ის ცილის პეპტიდურ ფრაგმენტებს იკავშირებს. იმის მიხედვით, თუ რომელი წყაროდან მიღებულ პეპტიდს იკავშირებს, MHC მოლეკულები ორ კლასად იყოფა:

- MHC I კლასის მოლეკულა უჯრედში დასინთეზებულ პეპტიდებს უკავშირდება,
- MHC II კლასის მოლეკულაკი უჯრედის მიერ შთანთქმულ და პროტეოლიზურად გადამუშავებულ ცილოვან ფრაგმენტებს იკავშირებს.

ამგვარად, T-ლიმფოციტი მხოლოდ MHC-თან ასოცირებულ ანტიგენურ ფრაგმენტებს გამოიცნობს.

T-უჯრედული დაცვის ერთ-ერთი უმთავრესი ფუნქცია ინფიცირებული უჯრედების გამოცნობა და მათი განადგურებაა. T-ლიმფოციტის მიერ საკუთარი კომპონენტისა და მიკრობული სტრუქტურის ერთდროული შეცნობის უნარი საშუალებას აძლევს იმუნურ სისტემას, შეიცნოს ინფიცირებული საკუთარი უჯრედი.

კომპლექსი „MHC-პეპტიდი“ T-ლიმფოციტის რეცეპტორით - TCR (T-cell receptor) შეიცნობა. თითოეულ უჯრედზე, დაახლოებით, 20000 რეცეპტორია ექსპრესირებული. მისი აგებულება ანტისხეულის Fab ფრაგმენტის მსგავსია.

TCR რეცეპტორის სტრუქტურის მიხედვით, ორი ტიპის T-ლიმფოციტს განარჩევენ:

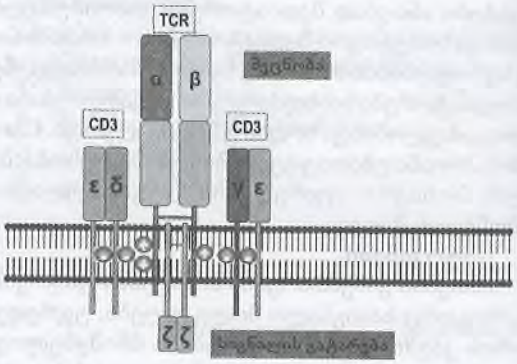
- $_{\alpha\beta}$T- ლიმფოციტი და
- $_{\gamma\delta}$T-ლიმფოციტი.

ორივე ტიპის T-უჯრედის TCR რეცეპტორი ორი ნაწილისგან შედგება. ერთ ნაწილს დისულფიდური ბმებით დაკავშირებული α და β ან γ და δ ჯაჭვი, მეორეს კი - CD3 კომპლექსი წარმოადგენს. ერთ T-უჯრედზე მხოლოდ ერთი ტიპის TCR - $_{\alpha\beta}$TCR ან $_{\gamma\delta}$TCR - ექსპრესირდება (სურათი 7.1).

CD3 კომპლექსი ყველა T-ლიმფოციტისათვის საერთოა. ამდენად, ის T-ლიმფოციტის მარკერს წარმოადგენს. CD3 კომპლექსს ცვალებადობა არ ახასიათებს. მისი ფუნქცია, αβ ან γδ ჯაჭვების „MHC-პეპტიდი“ კომპლექსთან დაკავშირების შემდეგ, ინფორმაციის ბირთვისკენ გატარებაა, რაც უჯრედის გააქტიურებისათვის აუცილებელი პროცესების ჩართვას უზრუნველყოფს.

სურათი 7.1

T ლიმფოციტის რეცეპტორები



α და β ჯაჭვები იმუნოგლობულინის ზეოჯახს მიეკუთვნება. მათ 2-2 უჯრედგარეთა დომენი აქვთ, რომელთაგანაც ერთი ვარიაბელური (V_α, V_β), მეორე კი კონსტანტურია (C_α, C_β).

α და β ჯაჭვების ვარიაბელური ნაწილების ცვალებადობა T-ლიმფოციტთა სპეციფიკურობის მრავალფეროვნებას განაპირობებს. ვარიაბელურ ნაწილში ექვსი ჰიპერვარიაბელური უბანია, რითაც TCR ანტიგენთან უშუალო კონტაქტს ამყარებს.

CD3 კომპლექსი შედგება სამი ინვარიანტული პეპტიდური ჯაჭვისაგან (γ, δ და ε), რომელიც დისულფიდური ბმებით დაკავშირებულ ჰომოდიმერს (ζ–ζ) ან ჰეტეროდიმერს (ζ–η) უკავშირდება. γ, δ და ε გენები შეჭიდულია, ζ და η ჯაჭვები კი ერთმანეთს ენაცვლება. γ, δ და ε ჯაჭვებს თითო უჯრედგარეთა დომენი აქვთ.

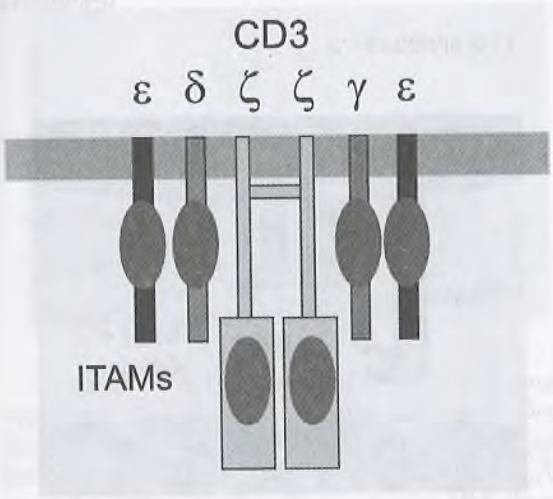
T-ლიმფოციტის რეცეპტორის შემადგენელი ჯაჭვების ტრანსმემბრანული ნაწილის მუხტები განსხვავებულია (α და β დადებითი, ხოლო γ, δ, η და ε-უარყოფითი). მუხტებს შორის განსხვავება რეცეპტორის მიერ სიგნალის მიღების შემდგომ მის ინტერნალიზაციას უზრუნველყოფს.

CD3 კომპლექსის შემადგენელი ჯაჭვების ციტოპლაზმური ნაწილები ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) სეკვენსებს შეიცავს (სურათი 7.2). TCR რეცეპტორთან ასოცირებული კინაზების

მიერ ITAM-ის თიროზინების ფოსფორილების შედეგად ის ცილები აქტიურდება, რომლებიც ფოსფოლიპაზა C-ს, G-ცილას, პროტეინკინაზა C-სა და MAP (mitogen-associated protein - მიტოგენთან ასოცირებული ცილა) კინაზებს ასტიმულირებს. აღნიშნული პროცესები ლიმფოციტის პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის მაკონტროლებელი გენების გააქტიურებას უზრუნველყოფს.

სურათი 7.2

CD3 კომპლექსის ციტოპლაზმური ნაწილი



მხოლოდ უცხოს შეცნობა, ანუ TCR-ის დაკავშირება MHC-ანტიგენთან , T-ლიმფოციტის გააქტიურებისთვის საკმარისი არ არის. ეს T-უჯრედის გასააქტიურებლად აუცილებელი სიგნალის მხოლოდ ნაწილია.

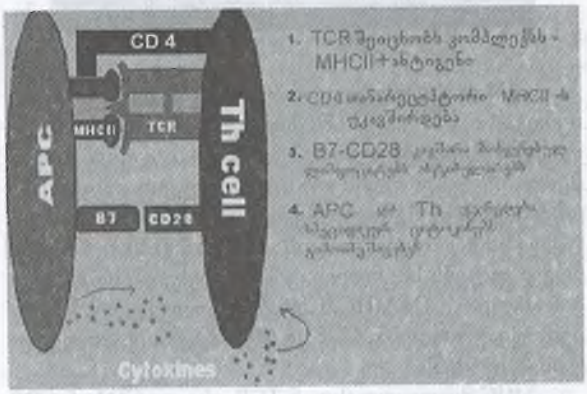
T-უჯრედის სრული გააქტიურება ამ პროცესში სხვა, თანამასტიმულირებელი მოლეკულების (მაგალითად, CD28, რომელიც T-ლიმფოციტზე ექსპრესირდება) ჩართვას მოითხოვს. წინააღმდეგ შემთხვევაში, ანერგია (ანერგია პასუხის არ არსებობას ნიშნავს) განვითარდება, რაც იმას ნიშნავს, რომ T-ლიმფოციტი TCR-დან მიღებულ სიგნალს არ უპასუხებს (სურათი 7.3).

TCR რეცეპტორის α და β ჯაჭვების მაკოდირებელი გენები იმუნოგლობულინის გენების ჰომოლოგიურია (იხ. თავი IX). β ჯაჭვის ვარიაბელურ დომენს, იმუნოგლობულის მძიმე ჯაჭვის მსგავსად, V, D და J გენები, ხოლო α ჯაჭვის ვარიაბელურ დომენს, მსუბუქი ჯაჭვის მსგავსად - V და J გენები აკოდირებს. აღსანიშნავია, რომ TCR რეცეპტორის Jα გენები მნიშვნელოვნად მრავალადაა წარმოდგენილი.

იმუნოგლობულინებისა და TCR-ის მაკოდირებელ გენებს შორის მთავარი განსხვავება ამ ორი მოლეკულის განსხვავებული ეფექტორული ფუნქციებიდან გამომდინარეობს. იმუნოგლობულინის ეფექტორულ ფუნქციას მისი კონსტანტური უბნის იზოტიპი განსაზღვრავს. T-უჯრედის ეფექტორული ფუნქცია კი TCR-ზე არ არის დამოკიდებული. TCR მხოლოდ ანტიგენის გამოცნობას ემსახურება. ამდენად, TCR-ის კონსტანტური უბნის გენები, ანტისხეულის ანალოგიურ უბანთან შედარებით, გაცილებით მარტივია: მას მხოლოდ ერთი C_α და 2 C_β გენი აქვს. TCR-ის კონსტანტური უბნის გენები მხოლოდ ტრანსმემბრანულ პოლიპეპტიდებს აკოდირებს.

სურათი 7.3

T ჰელპერის გასააქტიურებლად საჭირო სიგნალები



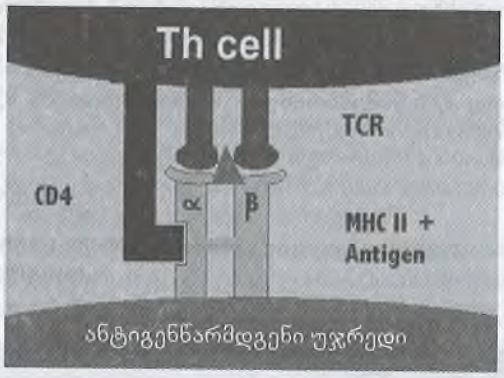
ანტისხეულთა მრავალფეროვნების შექმნაში სომატური მუტაციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. TCR-ის გენებში კი სომატური მუტაცია საერთოდ არ ხდება. ამისი ახსნა T- და B-უჯრედების განსხვავებული ფუნქციებით შეიძლება. ვინაიდან, T-ლიმფოციტი უჯრედული და ჰუმორული იმუნური პასუხის ჩართვაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს, ის საკუთარ ცილებზე არ უნდა რეაგირებდეს. საკუთარ ანტიგენებზე მორეაგირე T-უჯრედები განვითარების პროცესშივე ნადგურდება. სომატური მუტაციის შედეგად კი ჩნდება ასეთი ლიმფოციტების წარმოქმნის შესაძლებლობა. გარდა ამისა, სომატური მუტაციის შემთხვევაში T-უჯრედს, შესაძლებელი იყო, საკუთარი MHC მოლეკულის შეცნობის უნარი დაეკარგა, რაც მისი ფუნქციის დაკარგვას გამოიწვევდა.

პერიფერიაზე არსებულ T ლიმფოციტთა დაახლოებით 90% $_{\alpha\beta}$T-უჯრედია, 10% - $_{\gamma\delta}$T-უჯრედი. თუმცა, გასტროინტესტინურ მუკოზასა და კანში $_{\gamma\delta}$T-

უჯრედთა რაოდენობა 25-30%-ს აღწევს. თიმუსის ონტოგენეზის ადრეულ სტადიებზე T-ლიმფოციტთა უმეტესობას $_{\gamma\delta}$T-უჯრედები შეადგენენ.

სურათი 7.4

CD4 მოლეკულა



CD4 ოთხი იმუნოგლობულინური დომენისაგან შემდგარი ერთჯაჭვიანი მოლეკულაა. CD8 დისულფიდური ბმით დაკავშირებულ α და β ჯაჭვებისაგან შემდგარ ჰეტეროდიმერს წარმოადგენს. მათი ციტოპლაზმური ნაწილი მჭიდრო კავშირშია ციტოპლაზმურ თიროზინკინაზასთან (Lck), რაც ამ მოლეკულებს სიგნალის ტრანსდუქციის საშუალებას აძლევს. CD4 MHC II კლასის მოლეკულის β_2დომენს უკავშირდება, CD8 კი MHC I კლასის მოლეკულის α_3დომენს.

MHC მოლეკულასთან TCR-ისა და CD4 ან CD8 რეცეპტორის ერთდროული დაკავშირება 100-ჯერ ამცირებს ლიმფოციტის გასააქტიურებლად საჭირო ანტიგენის დოზას.

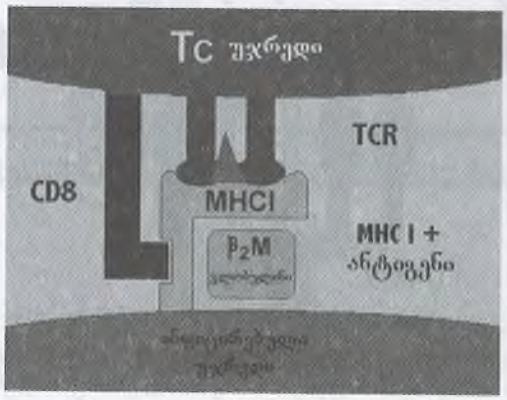
$_{\gamma\delta}$T-უჯრედები, ძირითადად, ორმაგად ნეგატიური, CD4$^-$CD8$^-$ T-უჯრედებია. მათი ფუნქცია ბოლომდე გარკვეული არ არის. მართალია, ზოგიერთ მათგანს, $_{\alpha\beta}$T-უჯრედების მსგავსად, MHC I და II კლასის მოლეკულების გამოცნობა შეუძლია (თუმცა ეს მათ ძირითად ფუნქციას არ უნდა წარმოადგენდეს), მათ ლიგანდს MHC I კლასის მსგავსი CD1 მოლეკულები და სითბური შოკის ცილა - HSP (heat schock protein) წარმოადგენს. მათ აუტოანტიგენებთან მოქმედებაც შეუძლიათ. აღსანიშნავია, რომ, ანტისხეულის მსგავსად, $_{\gamma\delta}$T-უჯრედებს ანტიგენის გამოცნობა დამოუკიდებლად, MHC მოლეკულების წარდგენის გარეშეც შეუძლია. ყოველივე აქედან გამომდინარე, ფიქრობენ, რომ $_{\gamma\delta}$T-უჯრედები დაცვის პირველი ხაზს წარმოადგენს, ანუ ისინი იმუნურ პასუხში $_{\alpha\beta}$T-უჯრედებამდე ერთვებიან.

ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექ (MHC) მოლეკულები

ინფექციური აგენტი უჯრედის ორ განსხვა ბულ კომპარტმენტში შეიძლება გამრავლდეს. რუსები და ზოგიერთი ბაქტერია ციტოზოლშ ბირთვში მრავლდება, ბევრი პათოგენური ბაქტე და ზოგიერთი ეუკარიოტული პარაზიტი კი — ენ სომებსა და ლიზოსომებში, რომლებიც ვეზიკულ სისტემის ნაწილს წარმოადგენენ. უჯრედის ამ განსხვავებული უბნიდან ინფექციის ელიმინაც იმუნური სისტემა სხვადასხვა გზით ახერხებს.

სურათი

CD8 მოლეკულა



ციტოზოლში ლოკალიზებული ვირუსებითა ბაქტერიებით ინფიცირებულ უჯრედებს ციტოტ ქსიკური (CD8$^+$) უჯრედები ანადგურებს. ინფიც რებული უჯრედის მოკვლით ახალი ვირუსული ნა ლაკებისა და უჯრედშიდა ბაქტერიების წარმო ნის წყარო ისპობა, რისი შედეგიც მასპინძელი ო განიზმის ინფექციისაგან განთავისუფლებაა.

უჯრედის ვეზიკულურ კომპარტმენტებში (ე დოპლაზმური რეტიკულუმი, გოლჯის კომპლექ ენდოსომები, ლიზოსომები და სხვა უჯრედში ვეზიკულები) არსებულ პათოგენებსა და მ პროდუქტებს T-ჰელპერული უჯრედები (CD4$^+$) ა მოაჩენს. ეს უჯრედები, თავიანთი ფუნქციის მიხე ვით, ორ კლასად იყოფა: (სურათი 7.6).

- T_H1 უჯრედები, რომლებიც ინტრავეზიკ ლური პათოგენის მოსაკლავად მაკროფაგებს აა ტიურებენ, და
- T_H2 უჯრედები, რომლებიც ანტისხეულებ წარმოქმნის მიზნით B-უჯრედებს ააქტიურებენ.

ვეზიკულურ კომპარტმენტში მიკრობული ა ტიგენები ორი გზით ხვდება: (სურათი 7.7).

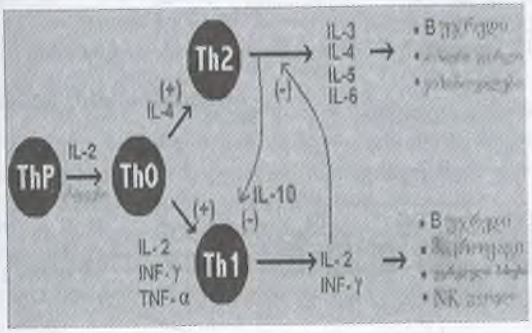
- ზოგი ბაქტერია, მაგ. მიკობაქტერია, მაკრ

ფაგში იჭრება და ინტრაცელულურ ვეზიკულაში ცხოვრობს.

- სხვა ბაქტერიები უჯრედებს გარეთ მრავლდება და პათოლოგიას ტოქსინებისა და სხვა პათოგენური ცილების წარმოქმნით იწვევს. ასეთი ბაქტერიები და მათი ტოქსიკური პროდუქტები უჯრედში ენდოციტოზის გზით ხვდება, რის შედეგადაც ვეზიკულაში აღმოჩნდება.

სურათი 7.6

T ჰელპერთა სუბპოპულაციები



მიკროორგანიზმზე ადეკვატური პასუხისთვის აუცილებელია, რომ T-ლიმფოციტმა უჯრედშიდა პათოგენი აღმოაჩინოს და, ამასთანავე, უჯრედში მისი ადგილმდებარეობა (ციტოზოლშია ის თუ ვეზიკულაში) გაარკვიოს. T-ლიმფოციტი ამას MHC მოლეკულების დახმარებით ახერხებს. საქმე იმაშია, რომ ამ ორი განსხვავებული კომპარტმენტიდან მიღებულ პეპტიდებს უჯრედის ზედაპირზე MHC მოლეკულების სხვადასხვა კლასი წარადგენს.

სურათი 7.7

ეგზოგენური ანტიგენის შთანთქმა

MHC I კლასის მოლეკულა ციტოზოლიდან მიღებულ პეპტიდს იკავშირებს და ის უჯრედის ზედაპირზე ამოაქვს. აქ მას $CD8^+$ T-უჯრედი შეიცნობს.

MHC II კლასის მოლეკულა კი ვეზიკულური კომპარტმენტიდან მიღებულ პეპტიდს უკავშირდება და უჯრედის ზედაპირზე მას $CD4^+$ T-უჯრედს წარუდგენს.

ამდენად, MHC ანუ ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის მოლეკულები ანტიგენის წარდგენაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს. ადამიანში ის HLA ანუ **ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენების** სახითაა წარმოდგენილი.

ტერმინი „ჰისტოშეთავსების ანტიგენი“ - H-ანტიგენი - პირველად ჯორჯ სნელმა გამოიყენა, როდესაც თაგვებში ტრანსპლანტანტის მოცილების გამომწვევ ანტიგენებს ახასიათებდა. შემდგომში აღმოჩნდა, რომ ამ ანტიგენებს მრავალი გენის რთული კომპლექსი აკოდირებს და, ამდენად, მათ ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის ანტიგენები ეწოდა.

MHC I და II კლასის მოლეკულები უჯრედის ზედაპირული გლიკოპროტეინებია. ისინი სტრუქტურითა და ფუნქციით ერთმანეთის მსგავსია, თუმცა, განსხვავებული სტრუქტურული სუბერთეულებისაგან შედგება. ორივე მათგანს მემბრანასთან ახლოს მდებარე ოთხი დომენი აქვს: ორი დომენი იმუნოგლობულინური დომენის მსგავსია, მემბრანისგან მოშორებით მდებარე ორი დომენი კი გრძელ ღარს წარმოქმნის, სადაც მათ პეპტიდები უკავშირდებათ. ამ ორ კლასს შორის არსებული სტრუქტურული განსხვავება მათ მიერ სხვადასხვა წარმოშობის პეპტიდის დაკავშირებასა და წარმოქმნილი კომპლექსების სხვადასხვა უჯრედებისადმი წარდგენას განაპირობებს.

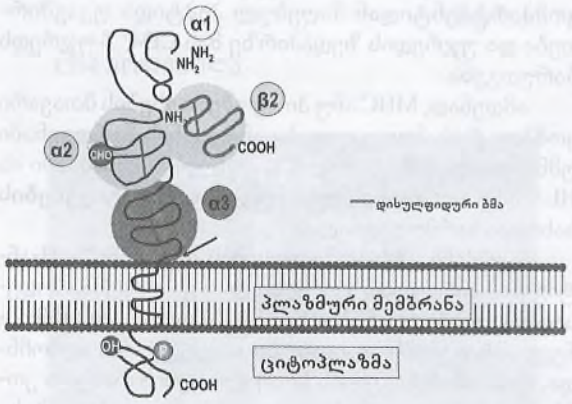
MHC I კლასის მოლეკულა ორი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შემდგარი ჰეტეროდიმერია (სურათი 7.8, 7.9). პოლიმორფული α (მძიმე) ჯაჭვი არაპოლიმორფულ β_2 მიკროგლობულინს არაკოვალენტურად უკავშირდება.

HLA I კლასის მოლეკულები 3 სახისაა: HLA-A, HLA-B და HLA-C. მათ მე-6 ქრომოსომაში განლაგებული MHC გენები აკოდირებს. β_2-მიკროგლობულინის მაკოდირებელი გენი მე-15 ქრომოსომაშია მოთავსებული (სურათი 7.10).

MHC I კლასის მოლეკულის α ჯაჭვს სამი უჯრედგარეთა დომენი (α_1, α_2 და α_3), ტრანსმემბრანული ნაწილი და ციტოპლაზმაში მდებარე უბანი აქვს. მასთან β_2-მიკროგლობულინია ასოცირებული. მეოთხე დომენს β_2 მიკროგლობულინი ქმნის. დისულფიდური ბმები α ჯაჭვის მეორე და მესამე დომენებსა და β_2-მიკროგლობულინშია.

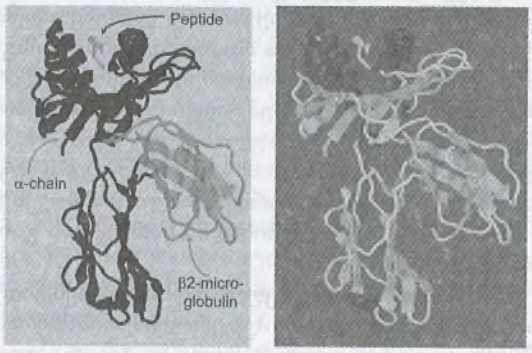
სურათი 7.8

MHC I კლასის მოლეკულის სტრუქტურა



სურათი 7.9

MHC I კლასის მოლეკულის სტრუქტურა



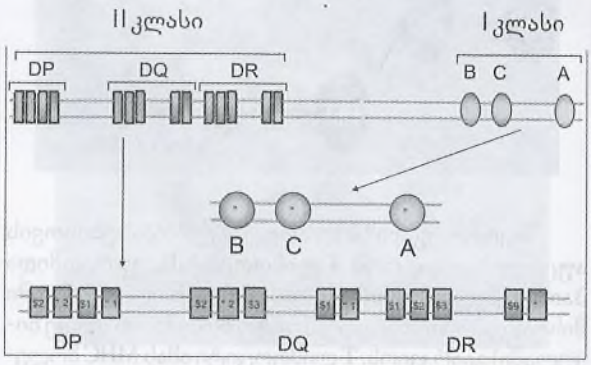
α_1 და α_2 დომენები α -სპირალისა და β-ჭიმებისაგან შედგება. α_1 და α_2 დომენი ერთმანეთს ისე უკავშირდება, რომ β-ჭიმებისაგან შემდგარ ფსკერზე α-სპირალები თავსდება (სურათი 7.11). შედეგად, სპირალებს შორის წარმოიქმნება ღარი, რომლის გვერდებს სპირალები წარმოადგენს, ფსკერს კი - β-ჭიმები. MHC I კლასის მოლეკულას ანტიგენური პეპტიდები სწორედ ამ ღარში უკავშირდება. ღარის სტრუქტურა გლუვი არ არის, მას ბორცვები და ჯიბეები აქვს. მოლეკულის ამ ადგილს შემაკავშირებელი ღარი (binding groove) ეწოდება.

ღარის ფსკერის და კედლების იმ უბნებში, სადაც პეპტიდების შეკავშირება და წარდგენა წარმოებს, ამინომჟავათა შემცველობა ცვალებადია, რაც განსხვავებულ პეპტიდებთან მათ კავშირს უზრუნველყოფს.

MHC მოლეკულების უმთავრეს თვისებას მათი სტრუქტურული პოლიმორფიზმი წარმოადგენს. 2002 წლის ივლისისათვის ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის ნომენკლატურის კომიტეტის მიერ HLA-A ლოკუსის 250, HLA-B ლოკუსის 488 და HLA-C ლოკუსის 118 ალელის არსებობა იქნა დადასტურებული. ეს პოლიმორფიზმი, უპირატესად, პეპტიდის-შემაკავშირებელი ღარის ფსკერსა და გვერდებზე მოთავსებულ ამინომჟავებს ახასიათებს. შედეგად, I კლასის განსხვავებულ ალელებს განსხვავებული პეპტიდის-შემაკავშირებელი სპეციფიკურობა აქვს.

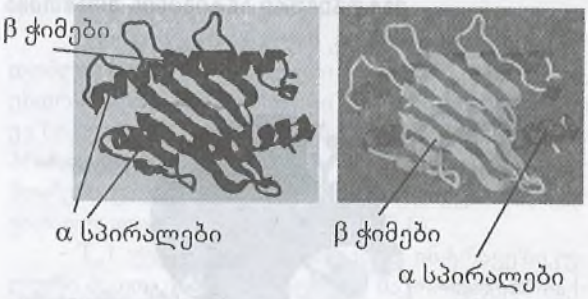
სურათი 7.10

ადამიანის MHC გენები



სურათი 7.11

MHC I კლასის მოლეკულის სტრუქტურა



ვინაიდან HLA I კლასის გენების სამი განსხვავებული ლოკუსი არსებობს და თითოეული მათგანი დიდი პოლიმორფიზმით ხასიათდება, პოპულაციის ყველა ინდივიდს, ვინც ამ ლოკუსების მიხედვით

ჰეტეროზიგოტურია, ექვსი განსხვავებული პეპტიდის-შემაკავშირებელი ღარი აქვს. რადგან I კლასის ყოველ ცილას ბევრი სხვადასხვა პეპტიდის დაკავშირება შეუძლია, ექვსი ასეთი მოლეკულის არსებობა დასაკავშირებელი პეპტიდებს რაოდენობას მნიშვნელოვნად ზრდის.

T უჯრედის რეცეპტორი MHC I კლასის მოლეკულასა და მის ღარში მოთავსებულ პეპტიდებს ერთ მთლიანობად აღიქვამს და ორივეს ერთდროულად უკავშირდება. TCR-ს ცალკე ანტიგენური პეპტიდისადმი აფინობა საერთოდ არ გააჩნია, ხოლო სხვა პეპტიდების წარმდგენი MHC-სადმი ძალიან დაბალი აფინობა აქვს. ეს ფენომენი - T-ლიმფოციტის მიერ სპეციფიკური MHC-ით წარდგენილი სპეციფიკური ანტიგენის შეცნობა „MHC შეზღუდვის" სახელითაა ცნობილი.

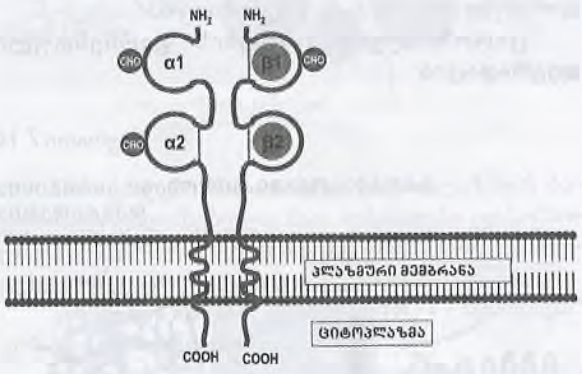
ამდენად, უჯრედგარეთ, თავისუფლად მყოფი ანტიგენი T-ლიმფოციტის მიერ იგნორირებულია. მისი ყურადღება მთლიანად ინფიცირებული უჯრედების ამოცნობაზეა კონცენტრირებული.

α_3 დომენი CD8 მოლეკულას უკავშირდება, რის გამოც MHC I კლასის მოლეკულის წარდგენილ პეპტიდს მხოლოდ $CD8^+$ ციტოტოქსიკური T-უჯრედი ცნობს.

MHC I კლასის მოლეკულები თითქმის ყველა ბირთვიან უჯრედზეა ექსპრესირებული. ქსოვილში მათი ექსპრესიის ხარისხი განსხვავებულია. ყველაზე უხვად ის ლიმფურ ქსოვილზეა წარმოდგენილი, ნაკლებად ღვიძლში, თირკმელში, ფილტვში. ყველაზე უმნიშვნელო რაოდენობით ის ტვინში და ჩონჩხის კუნთებზეა წარმოდგენილი.

სურათი 7.12

MHC II კლასის მოლეკულის სტრუქტურა



NK-უჯრედების კილერულ ფუნქციას სწორედ MHC I კლასის მოლეკულა თრგუნავს (ის NK უჯრედის KIR რეცეპტორის ლიგანდს წარმოადგენს). თუ ეს უკანასკნელი რაიმე მიზეზით შეიცვალა (ვირუსის ან სხვა რაიმე ზემოქმედების შედეგად), მაშინ NK-უჯრედი თავის კილერულ ფუნქციას გამოავლენს და რეცეპტორშეცვლილ უჯრედს გაანადგურებს.

MHC II კლასის მოლეკულა, MHC I კლასის მოლეკულის მსგავსად, ორი - α მძიმე და β მსუბუქი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისგან შედგება. ორივე ჯაჭვი MHC ლოკუსით კოდირებული ტრანსმემბრანული ცილაა (სურათი 7.12 და 7.13).

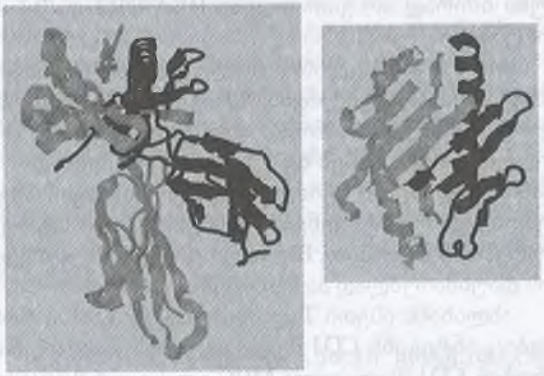
MHC II კლასის მოლეკულას ოთხი დომენი აქვს: α_1, β_1 ზედა და α_2, β_2 ქვედა დომენი. α_1 და β_1 დომენი, I კლასის მოლეკულის α_1 და α_2 დომენის მსგავსად, ანტიგენ-შემაკავშირებელ ღარს ქმნის.

β2 დომენი CD4 მოლეკულას უკავშირდება, რის გამოც MHC II კლასის მიერ წარდგენილი პეპტიდების გამოცნობა მხოლოდ $CD4^+$ T-ლიმფოციტებს შეუძლიათ.

HLA II კლასის ცილები სამი ძირითადი სახითაა წარმოდგენილი: HLA-DR, HLA-DQ და HLA-DP. HLA-DR ლოკუსი ერთ მინიმალურად პოლიმორფულ α ჯაჭვს (DRA) და ორ პოლიმორფულ β ჯაჭვს (DRB1 და DRB3) აკოდირებს, HLA-DQ და HLA-DP ლოკუსები კი - ერთ პოლიმორფულ A (შესაბამისად, 22 და 20 ალელი) და ერთ პოლიმორფულ β ჯაჭვს (შესაბამისად, 53 და 100 ალელი). HLA-DR-ის საერთო α ჯაჭვის შეწყვილება DRB1 ჯაჭვთან HLA-DRB1 ცილას წარმოქმნის. HLA-DRB1-ის 260-ზე მეტი ალელია ცნობილი (სურათი 7.10).

სურათი 7.13

MHC II კლასის მოლეკულის სტრუქტურა



ვინაიდან HLA-DQ და HLA-DP ცილების ორივე ჯაჭვი პოლიმორფულია, ყოველ ადამიანს ოთხ-ოთხი განსხვავებული HLA-DQ და HLA-DP ცილა შეიძლება ჰქონდეს. ასევე, რადგან მინიმალურად პოლიმორფული α ჯაჭვი, შეიძლება, დედისა და მამის ქრომო-

სომების HLA-DRB1 და HLA-DRB3 ჯაჭვებს შეუწყვილდეს, ყოველ ინდივიდში, შესაძლოა, ოთხი განსხვავებული HLA-DR ცილა იყოს წარმოდგენილი. ვინაიდან თითოეულ ამ ცილას (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) მრავალ ანტიგენურ პეპტიდთან დაკავშირების პოტენციალი აქვს, ძნელი წარმოსადგენია მიკრობული ანტიგენის ისეთი მუტაცია, რომელიც მას HLA II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებისაგან იხსნის.

MHC II კლასის მოლეკულები B-ლიმფოციტებზე, დენდრიტულ უჯრედებზე, მონოციტებსა და მაკროფაგებზეა ექსპრესირებული. ამ უჯრედების ფუნქცია $CD4^+$ T-ლიმფოციტისათვის ანტიგენის წარდგენაა.

MHC II კლასის მოლეკულები ციტოკინების (მაგ. γ-ინტერფერონის) გავლენით, შესაძლოა, სხვა უჯრედებზეც (ეპითელურ და ენდოთელურ უჯრედებზე) ექსპრესირდეს. ასეთი უჯრედი ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას იძენს და ანთების კერაში $CD4^+$ T-ლიმფოციტს ანტიგენს წარუდგენს.

ეპიდემიოლოგიური კვლევებით 100-ზე მეტი ისეთი დაავადებაა ნანახი, რომლებიც გარკვეული HLA I ან II კლასის მქონე პირებს საერთო პოპულაციასთან შედარებით უფრო ხშირად უვითარდებათ.ცხრილი (სურათი 7.2). მათი უმეტესობა აუტოიმუნური ბუნებისაა. მაგალითად, მაანკილოზებელი სპონდილიტით დაავადებული თეთრკანიანი პაციენტების 90-95%-ს HLA-B27 აქვს, I ტიპის შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული თეთრკანიანების 30-50% HLA-DQ2/DQ8 ჰეტეროზიგოტები არიან. საინტერესოა ისიც, რომ I ტიპის დიაბეტისგან დაცვას HLA-DQ6 განაპირობებს.

HLA გენოტიპი გარკვეული ვაქცინებისადმი პასუხის ხარისხსაც განსაზღვრავს. მაგალითად, B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის ვაქცინაზე პასუხი ხშირად არ ვითარდება HLA-DR3-ის მქონე პირებში .

MHC I ან II კლასის მოლეკულები T-ლიმფოციტებს მარტო ცილოვან ანტიგენებს წარუდგენს. ადრე მიიჩნევდნენ, რომ პოლისაქარიდულ და ლიპიდურ ანტიგენებზე პასუხი მხოლოდ T-დამოუკიდებელი შეიძლებოდა ყოფილიყო. ასეთ შემთხვევაში ანტიგენები, განმეორებადი სტრუქტურების წყალობით, B-ლიმფოციტებს T-უჯრედების დაუხმარებლად ააქტიურებს.

ახლახანს ისეთი T-ლიმფოციტები ინახა, რომლებიც ანტიგენს CD1 მოლეკულების დახმარებით ცნობენ. CD1 მოლეკულა MHC კლასიკურ მოლეკულას არ წარმოადგენს. ის MHC გენებით არ კოდირდება. CD1 მოლეკულა, MHC I კლასის მოლეკულის მსგავსად, β_2-მიკროგლობულინთან ასოცირებული სამი დომენისგან შემდგარი ტრანსმემბრანული ცილაა. ადამიანის CD1-ს ხუთი იზოფორმა აქვს: CD1a-CD1e.

α_1 და α_2 დომენებისაგან წარმოქმნილ დამ[illegible] შირებელ ღარში CD1 მოლეკულა მიკრობებ[illegible] გლიკოლიპიდურ კომპონენტებს იკავშირებს. წარმოქმნილ „CD1-ლიპიდი" კომპლექსს T-ლიმფოციტ[illegible] გამოიცნობს.

დადგინდა, რომ CD1-ის შეცნობა ორივეს: αβ და γδ TCR-ს შეუძლია. მიკობაქტერიის MHC-დამოუკიდებელი შეცნობა სწორედ ამ გზით ხდება. ანტიგენის MHC-დამოუკიდებელი შეცნობა $\gamma\delta$ T-უჯრედებს სხვა ცილების დახმარებითაც შეუძლია. ამ ცილებს ახლადაღმოჩენილი MHC I კლასის მსგავსი ჯაჭვები - MIC (MHC class I-related chains) აკოდირებს.

T-ლიმფოციტთან წარსადგენი ციტოზოლური ანტიგენის გადამუშავება (პროცესინგი)

MHC I კლასის მოლეკულებთან ასოცირებული პეპტიდები ციტოზოლური ცილების ფერმენტული დეგრადაციის შედეგად მიიღება. წარმოქმნილი პეპტიდები ენდოპლაზმურ ბადეში გადაიტანება, სადაც ახლადწარმოქმნილ MHC I კლასის მოლეკულას უკავშირდება.

ციტოზოლში ცილების წარმოქმნა

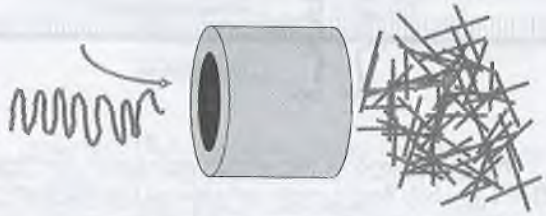
ციტოზოლური ცილების უმრავლესობა, რომლებიც ბირთვიან უჯრედში გვხვდება, ენდოგენური წარმოშობისაა. ციტოზოლში მოხვედრილი უცხო ანტიგენი იმ ვირუსის ან უჯრედშიდა მიკრობის პროდუქტი შეიძლება იყოს, რომელმაც ეს უჯრედი დააინფიცირა და საკუთარი სასიცოცხლო ციკლისთვის აუცილებელ ცილებს წარმოქმნის.

MHC I კლასის მოლეკულები როგორც უცხო, ასევე საკუთარ ანტიგენებს წარადგენენ. სიმსივნურ უჯრედში MHC I კლასის მოლეკულები მუტაციით შეცვლილი საკუთარი გენებით ან ონკოგენებით კოდირებულ ცილოვან ანტიგენებსაც წარადგენენ.

ციტოზოლური ცილების ფერმენტული დეგრადაცია

სურათი 7.14

პროტეასომაში ცილოვანი ანტიგენის დეგრადაცია



ციტოზოლური ცილოვანი ანტიგენები პროტეასომაში დეგრადირდება. პროტეასომა ფართო სპექტრის პროტეოლიზური აქტიურობის მქონე ფერმენტთა კომპლექსია, რომელიც ციტოპლაზმაში მდებარეობს (სურათი 7.14).

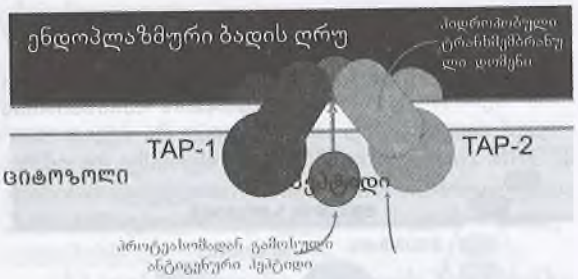
აღსანიშნავია, რომ გამა-ინტერფერონის გავლენით მატულობს პროტეასომას იმ სუბერთეულების (LMP-2 და LMP-7-ის) ტრანსკრიფცია და სინთეზი, რომლებიც MHC I კლასის მოლეკულებთან დაკავშირებული პეპტიდების წარმოქმნაში განსაკუთრებულ როლს ასრულებენ. გამა-ინტერფერონი ანტიგენის წარდგენის გაძლიერებას აღნიშნული მექანიზმით ახერხებს.პეპტიდების გადატანა ციტოზოლიდან ენდოპლაზმურ ბადეზე

ციტოპლაზმაში წარმოქმნილი პეპტიდები ენდოპლაზმურ ბადეზე სპეციალიზებული ტრანსპორტების (გადამტანის) საშუალებით ხვდება. აქ ის ახლადწარმოქმნილ MHC I კლასის მოლეკულას უკავშირდება (სურათი 7.15).

ეს სპეციალიზებული ცილები ანტიგენის პროცესინგთან ასოცირებული ტრანსპორტერის - TAP 1 და TAP2-ის (transporter associated with antigen processing - TAP) სახელითაა ცნობილი. აღსანიშნავია, რომ TAP 1 და TAP2 გენები LMP-2 და LMP-7 გენების გვერდით მდებარეობს და გამა-ინტერფერონი მათ სტიმულაციასაც იწვევს.

სურათი 7.15

ანტიგენის პროცესინგთან დაკავშირებული ტრანსპორტერები (TAP1, TAP2)



TAP ცილები ძირითადად ენდოპლაზმურ ბადეზეა ლოკალიზებული. მათ პეპტიდები ციტოზოლიდან ენდოპლაზმურ ბადეზე გადააქვთ. ეს პროცესი ATP-დამოკიდებულია.

ენდოპლაზმურ ბადეზე „MHC I - პეპტიდი“ კომპლექსის აწყობა

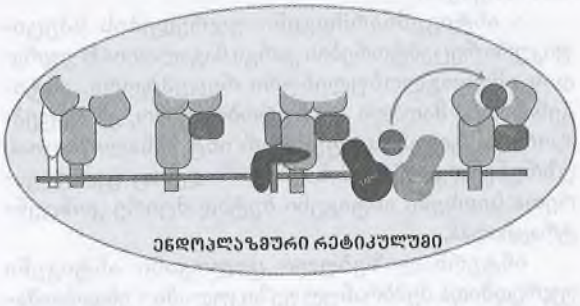
ენდოპლაზმურ ბადეზე მოხვედრილ პეპტიდს TAP დიმერთან დაკავშირებული MHC I კლასის მოლეკულა იკავშირებს (სურათი 7.16).

MHC I კლასის მოლეკულის სინთეზი და აწყობა მრავალ თანამიმდევრულ პროცესს მოიცავს. მოლეკულის α ჯაჭვი და β2-მიკროგლობულინი ენდოპლაზმურ ბადეზე წარმოიქმნება.

ჩაპერონი (თანმხლები) ცილები კალნექსინი და კალრეტიკულინი α ჯაჭვის საბოლოო სტრუქტურის ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. "ცარიელი" MHC I კლასის დიმერი ცილა ტაპაზინით უკავშირდება TAP კომპლექსს, რომელსაც ციტოზოლური პეპტიდი ენდოპლაზმურ ბადეში შემოაქვს. იმ შემთხვევაში, თუ პეპტიდი MHC I კლასის მოლეკულის ღარს მტკიცედ დაუკავშირდება და „MHC I - პეპტიდი“ კომპლექსს წარმოქმნის, MHC I კლასის მოლეკულა ტაპასინს სცილდება და უჯრედის ზედაპირისაკენ გადაინაცვლებს. თუ MHC I მოლეკულას პეპტიდი არ დაუკავშირდა, ახლადწარმოქმნილი არასტაბილური დიმერი (α ჯაჭვი და β2-მიკროგლობულინი) ენდოპლაზმურ ბადეზევე დეგრადირდება.

სურათი 7.16

MHC I კლასის მოლეკულის წარმოქმნა და პეპტიდთან დაკავშირება



„MHC I-პეპტიდი“ კომპლექსის ექსპრესია უჯრედის ზედაპირზე

პეპტიდთან დაკავშირების შემდეგ MHC I კლასის მოლეკულა სტაბილურ სტრუქტურას წარმოქმნის და უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირდება. უჯრედის ზედაპირისკენ მის ტრანსტორტს გოლჯის აპარატი ახორციელებს. უჯრედზე ექსპრესირებულ კომპლექსს CD8 T-უჯრედები გამოიცნობს. CD 8 თანარეცეპტორი MHC I კლასის მოლეკულის არაპოლიმორფულ უბანს უკავშირდება, რაც CD8 T-უჯრედების მიერ ანტიგენის შეცნობაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

ენდოციტოზით უჯრედში მოხვედრილი ანტიგენის გადამუშავება (პროცესინგი)

უჯრედში ენდოციტოზის გზით შემოსული ანტიგენის პროტეოლიზური დეგრადაცია ენდოციტურ ვეზიკულაში ხდება. დეგრადაციის შედეგად მიღებული პეპტიდები MHC II კლასის მოლეკულას ამავე ვეზიკულაში უკავშირდება.

უჯრედგარეთა ცილების შესვლა ანტიგენწარმდგენ უჯრედებში

MHC II კლასის მოლეკულებს ის პეპტიდები უკავშირდება, რომლებიც სპეციალიზებულ ანტიგენწარმდგენ უჯრედებში ინტერნალიზებული ცილოვანი ანტიგენებისგან მიიღება.

უჯრედგარეთა ცილოვანი ანტიგენის პრეზენტაციის (წარდგენის) საწყის ეტაპს ანტიგენწარმდგენი უჯრედის მიერ ბუნებრივი ანტიგენის შეკავშირება და ინტერნალიზაცია წარმოადგენს.

ანტიგენის დაკავშირება ანტიგენწარმდგენ უჯრედთან სხვადასხვა გზით შეიძლება მოხდეს:

- დენდრიტული უჯრედებისა და მაკროფაგების ზედაპირზე ექსპრესირებული რეცეპტორები ბევრი მიკროორგანიზმისთვის საერთო სტრუქტურებს შეიცნობს და მათ უკავშირდება.

- მაკროფაგებზე ექსპრესირებული რეცეპტორები ანტისხეულის Fc ფრაგმენტებს და კომპლემენტის კომპონენტებს (მაგ. C3b) იკავშირებს. ანტისხეულთან ან კომპლემენტის ცილებთან დაკავშირებულ ანტიგენი მაკროფაგის მიერ იოლად შთაინთქმება.

- ანტიგენწარმდგენი უჯრედების სპეციფიკური რეცეპტორების კარგი მაგალითია B უჯრედის იმუნოგლობულინური რეცეპტორი. ანტიგენისადმი მაღალი აფინურობის გამო, ეს რეცეპტორი ანტიგენის ეფექტურ ინტერნალიზაციას უზრუნველყოფს მაშინაც კი, როდესაც უჯრედგარეთა სითხეში ანტიგენი მეტად მცირე კონცენტრაციითაა.

ინტერნალიზებული ცილოვანი ანტიგენი უჯრედშიდა მემბრანულ ვეზიკულაში - ენდოსომაში ხვდება. ენდოსომა პროტეოლიზური ფერმენტების შემცველი, დაბალი pH-ის მქონე ვეზიკულაა. ენდოსომა ლიზოსომას უკავშირდება. MHC II კლასის მოლეკულებით მდიდარი ენდოსომები ანტიგენის გადამუშავებასა და წარდგენაში განსაკუთრებულ როლს ასრულებენ.

ენდოსომურ და ლიზოსომურ ვეზიკულაში ინტერნალიზებული ცილების პროცესინგი (გადამუშავება)

ინტერნალიზებული ცილები ფერმენტულ დეგრადაციას ენდოსომურ და ლიზოსომურ ვეზიკულებში განიცდის. დეგრადაციის შედეგად წარმოქმნილი პეპტიდები MHC II კლასის მოლეკულის ღარს უკავშირდება, რის შემდეგაც CD4 T ლიმფოციტებს წარუდგება.

ანტიგენური ცილების დეგრადაცია აქტიური პროცესია, რომელიც დაბალი pH-ის პირობებში პროტეაზების საშუალებით ხორციელდება. ენდოსომაში ყველაზე დიდი რაოდენობით ფერმენტი კატეპსინი გვხვდება. მას პეპტიდების წარმოქმნაში მნიშვნელოვანი როლი ეკუთვნის.

უჯრედზე ექსპრესიის შემდეგ ზოგიერთი მემბრანული ცილა, შესაძლებელია, უჯრედში ხელმეორედ, იმავე გზით - ენდოციტოზით მოხვდეს.

ამდენად, ვირუსმაც კი, რომელიც ინფიცირებული უჯრედის ციტოპლაზმაში ხვდება, მემბრანული ცილების წარმოქმნის შემდეგ შესაძლოა, დეგრადაცია განიცადოს ისეთ პეპტიდებად, რომელთა პრეზენტაციაც MHC II კლასის მოლეკულებით ხდება. ვირუსული ანტიგენისადმი სპეციფიკური CD4 T ჰელპერული უჯრედების გააქტიურება, შესაძლებელია, ამ მექანიზმით წარმოებს.

MHC II კლასის მოლეკულის ბიოსინთეზი და ვეზიკულაში გადაადგილება

MHC II კლასის მოლეკულა ენდოპლაზმურ ბადეზე წარმოიქმნება. ენდოსომაში ის ასოცირებულ ცილასთან, ე.წ. ინვარიანტულ ჯაჭვთან (Iჯაჭვი) ერთად ხვდება. ეს უკანასკნელი ახშობს ახლადწარმოქმნილი MHC II კლასის მოლეკულის პეპტიდთან დამაკავშირებელ ღარს (სურათი 7.17).

MHC II კლასის მოლეკულის α და β ჯაჭვები ენდოპლაზმურ ბადეზე წარმოიქმნება და ერთმანეთს აქვე უკავშირდება. სტრუქტურულად არამდგრადი დიმერის შემდგომი აწყობა ჩაპერონების (მაგ.კალნექსინის) საშუალებით ხდება. ენდოპლაზმურ ბადეში მოხვედრილ პეპტიდებს MHC II კლასის მოლეკულა ვერ უკავშირდება, რადგან მისი ღარი Ii-ით არის დაფარული. Ii მონაწილეობს ასევე MHC II კლასის მოლეკულის აწყობაში და მის გადატანაში იმ სპეციალიზებულ ენდოსომაში, სადაც ინტერნალიზებული ცილები პეპტიდებად დეგრადირდება.

სურათი 7.17

MHC II კლასის მოლეკულის წარმოქმნა და პეპტიდთან დაკავშირება

უჯრედის ზედაპირისკენ მიმავალი, MHC II კლასის მოლეკულების შემცველი ეგზოციტური ვეზიკულები უკავშირდება ენდოციტურ ვეზიკულებს, რომლებიც ინტერნალიზებულ და გადამუშავებულ ანტიგენებს შეიცავს.

MHC II კლასის მოლეკულებით მდიდარ ენდოსომებს მაკროფაგებსა და ადამიანის B უჯრედებში MHC II კლასის კომპარტმენტს ანუ MIIC (MHC class II compartment) უწოდებენ (თაგვის B უჯრედებში იგივე ორგანელას II კლასის ვეზიკულას - CIIV-ს უწოდებენ). ის იმ ყველა აუცილებენ კომპონენტს შეიცავს, რაც MHC II კლასის მოლეკულასთან პეპტიდის დაკავშირებას უზრუნველყოფს.

გადამუშავებული პეპტიდების დაკავშირება MHC II კლასის მოლეკულასთან

MHC II კლასის მოლეკულას MIIC-ში ინვარიანტული ჯაჭვი სცილდება, რაც პროტეოლიზური ფერმენტებისა და HLA-DM მოლეკულის ერთობლივი ზემოქმედების შედეგია. ამის შემდეგ MHC II კლასის მოლეკულა მზადაა ანტიგენური პეპტიდის დასაკავშირებლად.

პროტეოლიზური ფერმენტები (კატეპსინები), რომელთა საშუალებითაც ინტერნალიზებული ცილებიდან პეპტიდები მიიღება, ინვარიანტული ჯაჭვის დეგრადაციას იწვევს, რის შემდეგაც ღარში მხოლოდ ე.წ. II კლასთან ასოცირებული ინვარიანტული ჯაჭვის პეპტიდი - CLIP (class II-associated invariant chain peptide) რჩება. MHC II კლასის მოლეკულის ღარში CLIP-ის დატოვება შეუძლებელს ხდის მასთან ანტიგენური პეპტიდის დაკავშირებას. ღარიდან CLIP-ის მოცილებას HLA-DM მოლეკულა უზრუნველყოფს.

HLA-DM-ს MHC II კლასის მოლეკულის მსგავსი სტრუქტურა აქვს. ამ უკანასკნელისგან განსხვავებით, HLA-DM პოლიმორფული არ არის, ინვარიანტულ ჯაჭვს არ უკავშირდება და უჯრედის ზედაპირზე არ ექსპრესირდება. მისი ფუნქცია MHC II კლასის მოლეკულის ღარიდან CLIP-ის მოცილებაა. CLIP-ის მოცილების შემდეგ MHC II კლასის მოლეკულა პეპტიდს უკავშირდება.

ანტიგენწარმდგენი უჯრედის ზედაპირზე „MHC II- პეპტიდი“ კომპლექსის ექსპრესია

პეპტიდთან დაკავშირების შემდეგ MHC II კლასის მოლეკულის სტაბილური კომპლექსი უჯრედის ზედაპირისკენ გადაადგილდება. უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებულ კომპლექსს - „MHC II- პეპტიდი“ CD4 T უჯრედებით შეიცნობა, რაშიც CD4 თანარეცეპტორი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. ის MHC II კლასის მოლეკულის არაპოლიმორფულ უბანს უკავშირდება.

თავი VIII. ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე სტრუქტურები

ანტისხეულები და მათი რეცეპტორები

სპეციფიკური იმუნური პასუხი უცხო ანტიგენის ამოცნობით იწყება. ამ პროცესში ორი ტიპის მოლეკულა მონაწილეობს:

1. იმუნოგლობულინები და
2. T-უჯრედის ანტიგენური რეცეპტორები.

ორივე მათგანს მრავალფეროვნება ახასიათებს.

ანტისხეულები B-ლიმფოციტის ანტიგენ-სპეციფიკური პროდუქტია, რომელიც პლაზმის ცილების ოჯახს - იმუნოგლობულინებს წარმოადგენს. მისი სტრუქტურული ერთეული - იმუნოგლობულინური დომენი იმუნური სისტემისა და სხვა ბიოლოგიური სისტემების მოლეკულების შემადგენლობაში სხვადასხვა ფორმით შეიძლება შეგვხვდეს.

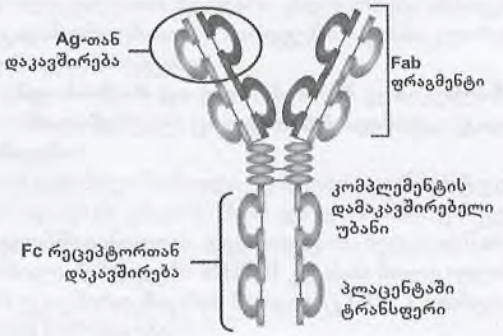
ანტისხეულის მოლეკულას ორი განსხვავებული ფუნქცია აქვს:

1. სპეციფიკური დაკავშირება პათოგენური აგენტის იმ სტრუქტურასთან, რომელმაც იმუნური პასუხი გამოიწვია.
2. ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ პათოგენის გასანადგურებლად სხვადასხვა უჯრედებისა და მოლეკულების ამოქმედება.

ამ ფუნქციებს ანტისხეულის ორი, სტრუქტურულად განსხვავებული, ნაწილი ახორციელებს (სურათი 8.1).

სურათი 8.1

იმუნოგლობულინის ფრაგმენტები



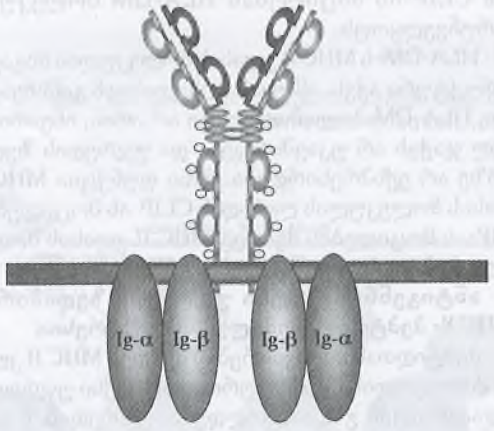
ანტიგენთან დამაკავშირებელი უბანი ანტისხეულის მოლეკულების ცვალებად ნაწილს წარმოადგენს. ის დიდი მრავალფეროვნებით ხასიათდება და ვარიაბელური (ცვალებადი) უბნის ანუ V უბნის სახელით არის ცნობილი. ამ მრავალფეროვნების წყალობით, ყოველი მოლეკულა კონკრეტულ ანტიგენს უკავშირდება, ერთი ინდივიდის ანტისხეულთა სრული ნაკრებით კი ნებისმიერი სტრუქტურის გამოცნობაა გარანტირებული.

ანტისხეულის მოლეკულის ის ნაწილი, რომელიც ეფექტორული ფუნქციების განხორციელებას უზრუნველყოფს, ამგვარი მრავალფეროვნებით არ ხასიათდება და მას კონსტანტურ (მუდმივ) ანუ C უბანს უწოდებენ. სწორედ მოლეკულის ეს ბოლო განსაზღვრავს იმას, თუ ანტისხეულის ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ, რა სახის საპასუხო რეაქცია უნდა განხორციელდეს: კომპლემენტით განპირობებული ლიზისი, უჯრედული ციტოტოქსიურობა, გაძლიერებული ფაგოციტოზი თუ (ზოგიერთ შემთხვევაში) ალერგია.

ანტისხეულის მოლეკულის დიდ მრავალფეროვნებას ის მაღალ-სპეციალიზებული მექანიზმები უდევს საფუძვლად, რომლითაც, დნმ-ას რეარანჟირების (გადაწყობის) გზით, ყოველ უჯრედში ანტისხეულის გენები ექსპრესირდება. V-უბნის გენი ორი ან სამი განსხვავებული გენის სეგმენტებით იწყობა. დნმ-ას შემდგომი რეარანჟირებით, გენის აწყობილი V-უბანი რომელიმე C-უბანს უკავშირდება, რის შედეგადაც ხუთიდან ერთი რომელიმე კლასის ანტისხეული წარმოიქმნება.

სურათი 8.2

B უჯრედის ანტიგენის რეცეპტორი (BCR)



სპეციფიკური ანტიგენით გააქტიურების გარეშე B-ლიმფოციტი ანტისხეულის სინთეზს არ აწარმოებს. B-ლიმფოციტის სტიმულაცია მას შემდეგ ხდება, რაც მისი ანტიგენის რეცეპტორი - მემბრანასთან ასოცირებული იმუნოგლობულინის მოლეკულა - ანტიგენს შეიცნობს (სურათი 8.2). ან

ტიგენის შეცნობის შემდეგ B-ლიმფოციტი ანტისხეულ-წარმომქმნელ უჯრედად - APC (antibody forming cell) ანუ პლაზმურ უჯრედად დიფერენცირდება. ეს უჯრედი ისეთივე სპეციფიკურობის ანტისხეულებს წარმოქმნის, როგორი სპეციფიკურობაც მის წინამორბედ, ანტიგენის შემცნობ B-უჯრედსჰქონდა.

ანტისხეულის სტრუქტურა

ანტისხეული Y-ის ფორმის მოლეკულაა, რომელიც სამი ერთნაირი ზომის სეგმენტისაგან შედგება. სეგმენტები ერთმანეთს სახსრისებრი უბნით (hinge region) უკავშირდება. ყველა ანტისხეული შეწყვილებული მძიმე და მსუბუქი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შედგება. მათში ბიოქიმიურად და ფუნქციურად განსხვავებულ ხუთ კლასს გამოჰყოფენ. ესენია:

1. იმუნოგლობულინი M (IgM),
2. იმუნოგლობულინი D (IgD),
3. იმუნოგლობულინი G (IgG),
4. იმუნოგლობულინი A (IgA) და
5. იმუნოგლობულინი E (IgE).

იმუნოგლობულინი G-ის სტრუქტურა როდ პორტიემ (დიდი ბრიტანეთი) და გერი ედელმანმა (აშშ) XX საუკუნის 50-იანი წლების ბოლოსა და 60-იანი წლების დასაწყისში გაშიფრეს. ედელმანმა ამისათვის დისულფიდური ბმების დამშლელი ქიმიური ხსნარები, ხოლო პორტიემ - პროტეოლიზური ფერმენტები (პაპაინი) გამოიყენა. ანტისხეულების სტრუქტურაზე ჩვენი დღევანდელი წარმოდგენა სწორედ ამ ორი მეცნიერის კვლევებს ემყარება.

განვიხილოთ IgG-ს სტრუქტურა: იგი დიდი მოლეკულაა (მოლეკულური წონა დაახლოებით 150 კილოდალტონია), რომელიც ერთმანეთის იდენტური ორი მძიმე ანუ H (heavy) და ორი მსუბუქი ანუ L (light) ჯაჭვისაგან შედგება. მძიმე ჯაჭვების ერთი ნახევარი ერთმანეთს, მეორე ნახევარი კი მსუბუქ ჯაჭვებს დისულფიდური ბმებით უკავშირდება.

ანტისხეულების მსუბუქი ჯაჭვი ორი ტიპისაა:
- ლამბდა (λ) და
- კაპა (κ).

მათ შორის რაიმე ფუნქციური სხვაობა არ აღინიშნება. ყველა კლასის ანტისხეულის შემადგენლობაში ორივე ტიპის ჯაჭვი გვხვდება, ოღონდ ანტისხეულის ერთ მოლეკულაში ისინი მხოლოდ ერთი ტიპისაა.

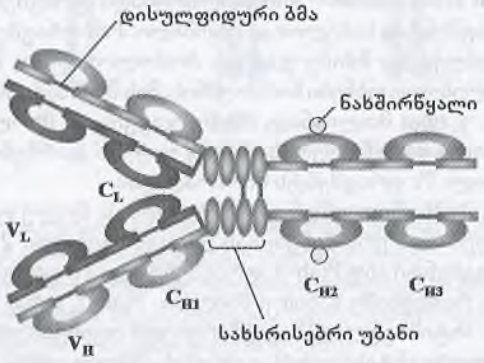
ანტისხეულის კლასს მისი მძიმე ჯაჭვის სტრუქტურა განსაზღვრავს. მძიმე ჯაჭვის ხუთი ტიპის (μ, δ, γ, α და ε) შესაბამისად, ანტისხეულების ხუთი კლასი განირჩევა. მათი განსხვავებული ფუნქციები მძიმე ჯაჭვის იმ ნაწილს უკავშირდება, რომელთანაც მსუბუქი ჯაჭვები არ არის დაკავშირებული.

მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვები დისულფიდური ბმებით დაკავშირებული სამგანზომილებიანი სტრუქტურული ერთეულებისაგან, ე.წ. დომენებისაგან შედგება. მსუბუქ ჯაჭვს ორი დომენი აქვს, მძიმეს კი, ანტისხეულის კლასის მიხედვით - ოთხი ან ხუთი.

მსუბუქ ჯაჭვს ერთი ვარიაბელური (V_L) და ერთი კონსტანტური (C_L) დომენი აქვს (სურათი 8.3). მძიმეს - ერთი ვარიაბელური (V_H) და სამი ან ოთხი კონსტანტური (C_H1, C_H2, C_H3). IgG, IgA და IgD-ს მძიმე ჯაჭვს 3 კონსტანტური დომენი აქვს, IgM და IgE-ს - 4. სხვადასხვა ანტისხეულის ვარიაბელურ დომენში ამინომჟავათა თანამიმდევრობა მკვეთრად განსხვავებულია. ცვლილებები ამინო-ტერმინალური სეკვენსის პირველ 110 ამინომჟავას ეხება. კონსტანტურ დომენებში ამინომჟავათა თანამიმდევრობა ერთი იზოტიპის ფარგლებში მუდმივია.

სურათი 8.3

იმუნოგლობულინის სტრუქტურა



მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის ვარიაბელურ დომენებში მაღალი ცვალებადობის უბნები, ე.წ. ჰიპერვარიაბელური ზონები განირჩევა. როგორც მძიმე, ასევე მსუბუქ ჯაჭვს 3 ჰიპერვარიაბელური ზონა აქვს: HV1, HV2 და HV3. ამ ზონებს შორის განთავსებული უბნები ნაკლები ცვალებადობით ხასიათდება და მათ კარკასულ უბნებს (**framework region**) უწოდებენ. სულ 4 ასეთი უბანია: FR1, FR2, FR3 და FR4. ეს უბნები, B ჭიმების სახით, დომენის საყრდენს ქმნის, რომლის ერთ ბოლოზე ჰიპერვარიაბელური ზონის სამი მარყუჟი მდებარეობს. ანტისხეულის მოლეკულაში V_H და V_L დომენები ისე წყვილდება, რომ Fab ფრაგმენტის წვეროზე ერთად მოთავსებული ჰიპერვარიაბელური მარყუჟები ჰიპერვარიაბელურ უბანს ქმნის. ანტისხეული ანტიგენთან უშუალო კონტაქტს ამ უბნით ამყარებს და მას ანტიგენდამაკავშირებელი უბანი ეწოდება. ვინაიდან ანტი-

სხეულის სპეციფიურობის განმსაზღვრელი, ანტიგენის კომპლემენტარული ზედაპირი ჰიპერვარიაბელური მარყუჟების კომბინაციით იქმნება, ამ უბნებს კომპლემენტაროობის განმსაზღვრელ უბნებსაც (CDRs - complementarity-determining regions) უწოდებენ. მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების V უბნების განსხვავებული კომბინაცია სხვადასხვა სპეციფიკურობის ანტისხეულების წარმოქმნის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს.

ანტიგენი ანტისხეულს მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების V უბნებს შორის არსებული ღარით უკავშირდება, სადაც ის ჰიპერვარიაბელურ მარყუჟებთან სპეციფიკურ კავშირს ამყარებს (ყველა მარყუჟთან ერთდროულად სპეციფიური დაკავშირება აუცილებელი არ არის).

პაპაინი IgG-ს 3 ფრაგმენტად შლის. ორი მათგანი იდენტურია და თითოეულს ანტიგენთან დაკავშირების უნარი აქვს. მათ Fab (fragment of antigen binding - ანტიგენთან დამაკავშირებელი ფრაგმენტი) ფრაგმენტი ეწოდება. მესამე ფრაგმენტი დაბალ ტემპერატურაზე კრისტალდება და, ამიტომ, Fc (fragment cristallizable - კრისტალირებადი ფრაგმენტი) ფრაგმენტის სახელითაა ცნობილი. Fab ფრაგმენტს მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვის ჰომოლოგიური, შეწყვილებული უბნები წარმოქმნის. მის შექმნაში მსუბუქი ჯაჭვი მთლიანად, მძიმე ჯაჭვის კი მხოლოდ ნაწილი მონაწილეობს. მძიმე ჯაჭვის დარჩენილი ნაწილი Fc ფრაგმენტს წარმოადგენს.

პეპსინით იმუნოგლობულინის მოლეკულა იშლება და ერთმანეთთან დაკავშირებული 2 Fab ფრაგმენტი ანუ $F(ab\sim)_2$ ფრაგმენტი და Fc ფრაგმენტის რამდენიმე ნაწილი მიიღება. $F(ab-)_2$ ფრაგმენტის ანტისხეულ-დამაკავშირებელი თვისება ორიგინალური ანტისხეულის თვისების ანალოგიურია. მას ეფექტორულ მოლეკულასთან დაკავშირების უნარი არ გააჩნია.

გენური ინჟინერიის ტექნიკის გამოყენებით დღეს შესაძლებელია ერთ-ჯაჭვიანი Fv ფრაგმენტის მიღება, რომელიც სინთეზური პეპტიდით დაკავშირებული მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების V უბნებს წარმოადგენს. Fv ფრაგმენტი, მცირე ზომისა და ქსოვილებში ადვილად შეღწევის უნარის გამო, თერაპიისათვის მეტად პერსპექტიულ საშუალებად ითვლება. მაგ., ცილოვან ტოქსინთან Fv ფრაგმენტის დაკავშირებით მიღებული იმუნოტოქსინის გამოყენება შესაძლებელია სიმსივნის სამკურნალოდ.

სახსრისებრი უბანი, რითაც Fc ნაწილი Fab-ს უკავშირდება, Fab უბნებს დამოუკიდებლად მოძრაობის საშუალებას აძლევს. გარკვეული მოძრაობა V და C დომენების საზღვარზეც აღინიშნება. ამ უბნებში მოლეკულის მოძრაობის უნარი იმუნოგლობულინის მოქნილობას განაპირობებს. ანტისხეულის ასეთი მოქნილობა ორ Fab ფრაგმენტს საშუალებას აძლევს, სხვადასხვა უბანზე მოთ
ბულ ანტიგენებს დაუკავშირდეს. გარდა ამ
ეფექტორულ მოლეკულებთან და უჯრედებთა
ტისხეულის დაკავშირებაც ამ უკანასკნელის
ნილობით არის განპირობებული.

Fab-ის სტრუქტურული მრავალფეროვნ
წყალობით, ორგანიზმს 100 მილიონზე მეტი ა
გენური დეტერმინანტას გამოცნობისა და მ
პასუხის გაცემის უნარი აქვს. ყოველი ანტისხე
მხოლოდ ერთს - მისდამი სპეციფიურ ეპიტ
უერთდება.

ანტისხეულის ბიოლოგიური ფუნქცია პათ
ნთან ან მის პროდუქტებთან დაკავშირება და
განიზმიდან მათი მოშორების უზრუნველყოფა

ანტიგენის როლში ხშირად ცილა გვევლინ
ანტისხეული ცილის ნატიურ კონფორმაციას უ
შირდება და ამდენად, დეტერმინანტა ანუ ეპი
პი, რომელსაც ის გამოიცნობს, ცილის ზედაპი
მდებარე უბანს წარმოადგენს. ცილის ასეთი უბ
სეკვენსის სხვადასხვა ნაწილის ამინომჟავებს
ცავს, რომლებიც, ცილის საბოლოო კონფიგურ
ის წყალობით, ერთ არეში თავსდება.

ამდენად, ანტისხეული ანტიგენს ნატ
მდგომარეობაში ცნობს.

ანტისხეულთა სტრუქტურული ვარიანტ

იმუნოგლობულინის მოლეკულას შემდ
სტრუქტურული ვარიანტები აქვს:

იზოტიპები (iso – იგივე),

ალოტიპები (allos – სხვა) და

იდიოტიპები (idio – მხოლოდ ერთის).

ანტისხეულები ანტიგენურობითა და იმუ
გენობით ხასიათდება. იზოტიპებად, ალოტიპე
და იდიოტიპებად ანტისხეულთა დაყოფას
ზედაპირზე 3 ტიპის ანტიგენური დეტერმინან
არსებობა განაპირობებს.

მძიმე ჯაჭვის კონსტანტური უბნის სტრუქ
რა ანტისხეულების კლასებად დაყოფას გა
პირობებს. ანტისხეულის კლასის განმსაზღვრ
ანტიგენურ დეტერმინანტებს იზოტიპურ დეტერ
ნანტებს უწოდებენ.8.4

უმაღლეს ძუძუმწოვართა უმრავლესობაში
იმე ჯაჭვის ხუთი იზოტიპი - γ (გამა), μ (მიუ
(ალფა), δ (დელტა) და ε (ეფსილონი) - არსებობს,
ანტისხეულთა ხუთ კლასად დაყოფის საფუძველ
ეს კლასებია: IgG, IgM, IgA, IgD და IgE. ნორმაში ს
ლში ყველა იზოტიპური ვარიანტი გვხვდება.

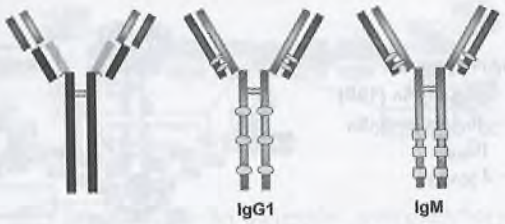
IgG კლასს ოთხი, ხოლო IgA-ს ორი ქვეკლ
აქვს. მსუბუქი ჯაჭვი მხოლოდ ორ იზოტიპის - κ
სახით არსებობს.

მძიმე ჯაჭვის იზოტიპური სახესხვაობა
განსხვავებულ თვისებებს განაპირობებს. სხ
დასხვა იზოტიპის ანტისხეულები ერთმანეთის

განსხვავდება მძიმე ჯაჭვების დამაკავშირებელი დისულფიდური ბმების ლოკალიზაციითა და მათი რაოდენობით, მძიმე ჯაჭვებთან ასოცირებული ოლოგოსაქარიდების რიცხვით, C დომენების რაოდენობით და სახსრისებრი უბნის სიგრძით.

სურათი 8.4

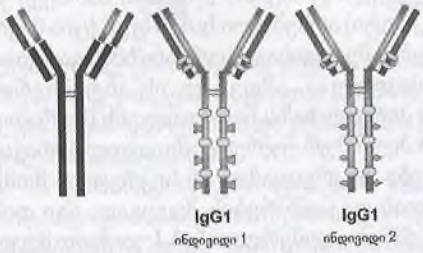
იმუნოგლობულინის იზოტიპები



IgG-ში ნახშირწყლოვანი კომპონენტის შემცველობა 3-4 %-ია; IgM, IgD, IgE-ში კი 12-14%. IgG-ის ქვეკლასები ერთმანეთისაგან სახსრისებრი უბნის სიგრძით განსხვავდება. IgM და IgE-ის მძიმე ჯაჭვები სახსრისებრ უბანში განთავსებულ, დამატებით C დომენს შეიცავს. IgG-ს Cγ2 დომენი და IgM-ის Cμ3 დომენი კომპლემენტს ააქტიურებს. თავის „კლასიკურ" რეცეპტორს IgE მეორე და მესამე კონსტანტურ დომენებს შორის უკავშირდება.

სურათი 8.5

იმუნოგლობულინის ალოტიპები

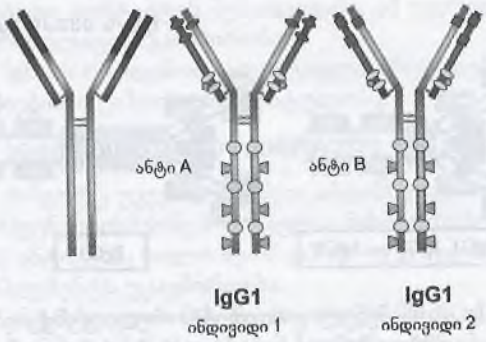


გენეტიკურად განსხვავებული ინდივიდების იმუნოგლობულინთა მძიმე ჯაჭვები ერთმანეთისაგან ალოტიპური ჯგუფების ექსპრესიის მიხედვით განსხვავდება (ისევე, როგორც გენეტიკურად განსხვავებული ინდივიდების ერითროციტები ერთმანეთისაგან სისხლის ჯგუფის ანტიგენების (A,B,O) ექსპრესიით განსხვავდება) (სურათი 8.5). IgG-სათვის ტიპიურ მარკერს Gm წარმოადგენს. Gm ლოკუსის ალოტიპური განსხვავებები, ჩვეულებრივ, პეპტიდურ ჯაჭვში ერთი ან ორი ამინომჟავას შეცვლის შედეგია. γ ჯაჭვის მიხედვით 25 Gm ჯგუფი, ხოლო κ ჯაჭვის მიხედვით - 3 Km ჯგუფი არსებობს. μ, α, δ, ε და λ ჯაჭვების ალოტიპები აღწერილი არ არის.

ერთნაირი იზოტიპური და ალოტიპური სტრუქტურის ანტისხეულები ერთმანეთისაგან ვარიაბელური უბნებით განსხვავდება. ყოველი ცალკეული ანტისხეულისათვის დამახასიათებელ ანტიგენურ დეტერმინანტას იდიოტიპურს უწოდებენ. იდიოტიპური დეტერმინანტები ჰიპერვარიაბელურ ზონებშია მოთავსებული. ერთიდაიგივე სპეციფიურობის მქონე ანტისხეულებისათვის იდიოტიპური დეტერმინანტები საერთოა (სურათი 8.6).

სურათი 8.6

იმუნოგლობულინის იდიოტიპები



საკუთარი ორგანიზმი იდიოტიპური დეტერმინანტების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს — ანტიიდიოტიპურ ანტისხეულებს გამოიმუშავებს (ანტიიდიოტიპურ ანტისხეულებს უფრო დაწვრილებით მომდევნო თავებში განვიხილავთ).

ანტისხეულთა კლასები (სურათი 8.7)

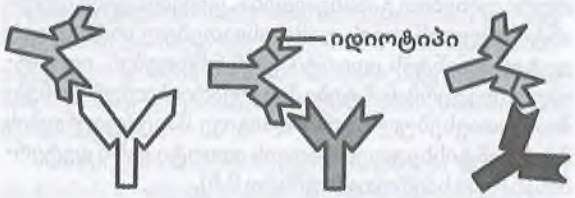
იმუნოგლობულინის სხვადასხვა კლასი ერთმანეთისაგან ზომით, მუხტით, ამინომჟავათა შემადგენლობით და ნახშირწყლების შემცველობით განსხვავდება.

IgG შრატში ყველაზე დიდი რაოდენობითაა. ის შრატის ანტისხეულების 70-80%-ს შეადგენს (სურათი 8.8). IgG უჯრედგარეთა პათოგენური აგენტის საწინააღმდეგო დაცვაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს. IgG-ს 4 ქვეკლასი (იზოტიპი) შრატში მათი კონცენტრაციის შესაბამისად არის დანომრილი (IgG1, IgG2, IgG3, და IgG4). IgG ერთადერთი იმუნოგლობულინია, რომელიც პლაცენტაში გადის, რითაც იგი ახალშობილთა დაცვას განაპირობებს.

IgG ანტიგენებთან მაღალაფინურ ბმებს წარმოქმნის. სხვა ანტისხეულებთან შედარებით, ის ექსტრავასკულურ სივრცეებში ადვილად გადის.

სურათი 8.7

ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულების დაკავშირება



ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები

სურათი 8.8

IgG-ს ქვეკლასები

IgG-ს მნიშვნელოვანი ეფექტორული ფუნქციებია:

- კომპლემენტის გააქტიურება (ანტიგენთან ასოცირებული IgG C1q-თან დაკავშირების შედეგად კომპლემენტს ააქტიურებს),
- ბაქტერიული ტოქსინების განეიტრალება და
- ფაგოციტოზის გაძლიერება.

IgM ზომით ყველაზე დიდი იმუნოგლობულინია. შრატში იგი პენტამერის სახითაა და ანტისხეულთა დაახლოებით 8%-ს შეადგენს. იმუნოგლობულინის 5 მოლეკულა ერთმანეთს რადიალურად უკავშირდება. Fab ფრაგმენტები წრის გარეთ, Fc კი ცენტრში მდებარეობს. IgM პენტამერს დამატებითი ე.წ. დამაკავშირებელი - J (Joining) ჯაჭვი აქვს (სურათი 8.9).

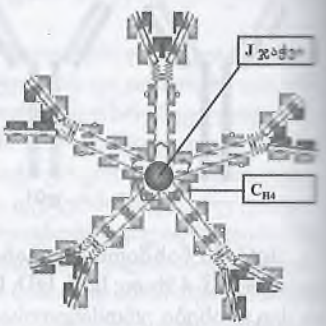
IgM პირველადი იმუნური პასუხის დროს შრატში ყველაზე ადრე ჩნდება. მას დაბალი აფინობა ახასიათებს. ნაყოფს IgM-ის გამომუშავება შეუძლია. ნორმაში ახალშობილში IgM არ გვხვდება (მას მხოლოდ დედიდან მიღებული IgG აქვს). ახალშობილში მისი აღმოჩენა საშვილოსნოსშიდა ინფექციის მაჩვენებელია.

მრავალი ანტიგენ-დამაკავშირებელი (Fab) უბნის წყალობით, IgM ანტისხეული ანტიგენს სწრაფად უკავშირდება და კომპლემენტს ეფექტურად ააქტიურებს. კომპლემენტის გააქტიურების უნარს ის მხოლოდ ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ იძენს. ამ დროს მისი კონფიგურაცია იცვლება, ის კიბორჩხალას ფორმის ხდება (crab-like), რაც მის კონსტანტურ დომენს კომპლემენტის C1 ფრაქციისადმი მისაწვდომს ხდის.

სურათი 8.9

IgM-ის სტრუქტურა

- სტრუქტურა
  - -პენტამერი (19S)
  - -ექსტრა დომენი (C_{H4})
  - - J ჯაჭვი



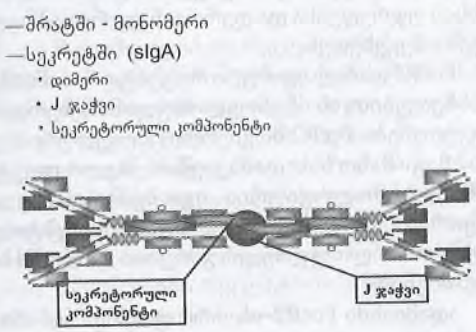
IgM მწიფე B-ლიმფოციტის მთავარ რეცეპტორს წარმოადგენს. B-ლიმფოციტის ზედაპირზე ის მონომერის სახითაა წარმოდგენილი.

IgA სისხლძარღვის გარეთ არსებულ ანტისხეულთა ძირითად კლასს წარმოადგენს. იგი შრატსა და სეკრეტებში მონომერისა და დიმერის სახით გვხდება. შრატში მისი კონცენტრაცია ანტისხეულთა 15-20%-ს შეადგენს. სეკრეტებში (ცრემლი, ნერწყვი, ცხვირის სეკრეტი, ბრონქული და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ლორწო, სარძევე ჯირკვლის სეკრეტი) არსებული IgA-ს ფუნქცია მიკროორგანიზმების შეტევისაგან ორგანიზმის გარეთა ზედაპირების დაცვაა. ამდენად, ის ანტიმიკრობული დაცვის პირველ ხაზს წარმოადგენს (სურათი 8.10).

IgA პლაზმურ უჯრედებში ადგილობრივად წარმოიქმნება. სეკრეციამდე ან სეკრეციის მომენტში, J-ჯაჭვთან დაკავშირების შედეგად, იგი დიმერად გარდაიქმნება. დიმერული IgA J-ჯაჭვით მუკოზური ეპითელური უჯრედის პოლიმერულ Ig რეცეპტორს უკავშირდება. წარმოქმნილი კომპლექსი ენდოციტოზის გზით ეპითელურ უჯრედში ხვდება, ციტოპლაზმას გაივლის და, პოლი Ig რეცეპტორის გახლეჩვის შემდეგ, სეკრეტში აღმოჩნდება. რეცეპტორის ნაწილი, რომელიც სეკრეტორული კომპონენტის სახელითაა ცნობილი, სეკრეტორული IgA-ს (sIgA) შემადგენლობაში რჩება. ამგვარად, სეკრეტორული კომპონენტი sIgA-ს ენდოთელური უჯრედებიდან გამოყვება.

სურათი 8.10

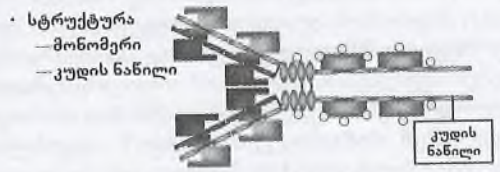
IgA-ს სტრუქტურა



IgD შრატში 1%-ზე ნაკლები კონცენტრაციითაა. მისი ფუნქცია ბოლომდე გარკვეული არ არის. იგი, IgM-თან ერთად, მწიფე ლიმფოციტის ერთ-ერთ მთავარ რეცეპტორს წარმოადგენს. ფიქრობენ, რომ IgD ლიმფოციტების ანტიგენ-დამოკიდებულ პროლიფერაციაში მონაწილეობს (სურათი 8.11).

სურათი 8.11

IgD-ს სტრუქტურა



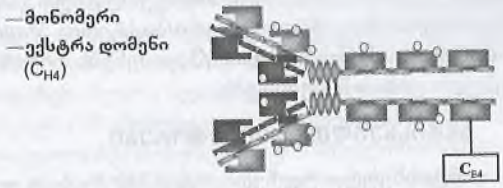
IgE ციტოფილური ანტისხეულებია. ისინი შრატში ძალზე მცირე კონცენტრაციითაა (0,004%-ზე ნაკლები), ვინაიდან უჯრედთან დაკავშირების გარეშე პროტეოლიზს განიცდის.

IgE-ის ფიზიოლოგიური ფუნქცია ადვილად ტრავმირებადი და პათოგენის შეჭრისადმი მგრძნობიარე ანატომიური ადგილების დაცვაში მდგომარეობს, რასაც იგი, მწვავე ანთებითი რეაქციის განვითარების შედეგად, ადგილობრივ პლაზმის ფაქტორებისა და ეფექტორული უჯრედების მოზიდვით ახერხებს (სურათი 8.12).

ინფექციური აგენტები, რომლებიც IgA-ს დამცავ ბარიერს გადალახავს, პოხიერ უჯრედებზე განთავსებულ IgE-ს უკავშირდება, რაც, ვაზოაქტიური აგენტებისა და ქემოტაქსისური ფაქტორების გადმოსროლის შედეგად, ანთების კერაში პლაზმის IgG-ს, კომპლემენტის, ლეიკოციტებისა და ეოზინოფილების მოზიდვას განაპირობებს. ეოზინოფილები, თავის მხრივ, IgG-ით დაფარული ჭიების დაზიანებას უზრუნველყოფს.

სურათი 8.12

IgE-ს სტრუქტურა



IgE, პოხიერ უჯრედებთან, ბაზოფილებთან და ეოზინოფილებთან ერთად, ალერგიული ანთების უმნიშვნელოვანეს ელემენტს წარმოადგენს. ალერგენ-სპეციფიკური IgE ბაზოფილებსა და პოხიერ უჯრედებზე ფიქსირდება და, ალერგენთან განმეორებითი კონტაქტის შემთხვევაში, ამ უჯრედთა დეგრანულაციას განაპირობებს.

IgE-ის რაოდენობა ალერგიული პროცესებისა და ჭიებით ინვაზიის დროს მატულობს.

ანტისხეულების ეფექტორული ფუნქციები

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ანტისხეული ორგვარი ფუნქციის მქონე მოლეკულაა. მისი ერთი ბოლო (Fab) ანტიგენს, ხოლო მეორე (Fc) - უჯრედებს ან კომპლემენტს უკავშირდება.

ანტისხეულის Fab ბოლო, ტოქსინთან ან ვირუსთან შეკავშირებით, სამიზნე უჯრედთან ამ უკანასკნელთა დაკავშირებას აღკვეთს, რაც ნეიტრალიზაციის სახელით არის ცნობილი.

უცხო ორგანიზმის გასანადგურებლად ანტისხეული დაცვის ეფექტორულ სისტემებს იყენებს, რომლებსაც Fc ნაწილის საშუალებით რთავს:

- ანტიგენთან დაკავშირებული IgG და IgM კომპლემენტს ააქტიურებს, რისი შედეგიც ბაქტერიის ლიზისი ან ფაგოციტოზის გაძლიერებაა;

- უცხო ორგანიზმთან დაკავშირებული ანტისხეულები (ძირითადად, IgG) მაკროფაგებისა და ნეიტროფილების მიერ ამ ორგანიზმის ფაგოციტოზს აძლიერებს. ამ პროცესს ფაგოციტოზის გაიოლება ანუ ოფსონიზაცია ეწოდება;

- ერთის მხრივ, ანტიგენთან და, მეორე მხრივ, უჯრედთან დაკავშირებული ანტისხეული უჯრედის ციტოტოქსიკურ რეაქციას რთავს;

- B-ლიმფოციტთან იმუნური კომპლექსის შემადგენელი ანტისხეულის დაკავშირება B-უჯრედის გააქტიურებას არეგულირებს.

ამდენად, ანტისხეულების ეფექტორული ფუნქციების უმრავლესობა მის Fc ფრაგმენტთან ასოცირდება და ისინი ეფექტორულ მოლეკულებთან ან უჯრედებთან ანტისხეულის დაკავშირების შედეგად ხორციელდება. სწორედ ამიტომაც, ზოგიერთი პათოგენური მიკროორგანიზმი მასპინძლის იმუ-

ნური პასუხის თავიდან აცილებას ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტზე ზემოქმედებით ახერხებს. ისინი ისეთ ცილებს გამოიმუშავებენ, რომლებიც ან Fc ფრაგმენტს უკავშირდება, ან მის პროტეოლიზურ გახლეჩას იწვევს. მაგ., პათოგენური ბაქტერია *Staphylococcus aureus* IgG-ს Cγ2 და Cγ3 დომენებს შორის არსებული უბნით იკავშირებს.

ანტისხეულთა რეცეპტორები

ანტისხეული უჯრედს რეცეპტორებით უკავშირდება.

ეფექტორულ უჯრედებზე ანტისხეულის Fc ფრაგმენტისადმი სპეციფიკური რეცეპტორები (FcR) არსებობს. უჯრედის ბიოლოგიური აქტიურობის გამოვლენას ამ რეცეპტორებთან Fc ფრაგმენტის დაკავშირება განსაზღვრავს. უჯრედის ბიოლოგიური გააქტიურებისათვის აუცილებელია, რომ ლიგანდს ორი მეზობელი Fc რეცეპტორი ერთდროულად დაუკავშირდეს.

უჯრედთა ზედაპირზე IgG-ს დასაკავშირებლად სამი სახის სპეციფიკური რეცეპტორი არსებობს. ესენია FcγR1, FcγR2 და FcγR3. მათ უჯრედგარეთა იმუნოგლობულინური დომენები აქვთ.

FcγR1 (CD64) მონოციტებსა და არასტიმულირებულ მაკროფაგებზეა ექსპრესირებული. ყველაზე მაღალაფინური ბმით ის მონომერულ IgG-ს უკავშირდება.

FcγR2 (CD32) მრავალ უჯრედზეა (მონოციტები, მაკროფაგები, ნეიტროფილები, B-უჯრედები) ექსპრესირებული და დაბალაფინური ბმით მხოლოდ აგრეგირებულ (კომპლექსის შემადგენელ ან პოლიმერულ) IgG-ს უერთდება.

FcγR3a (CD16) მაკროფაგებზე, ბუნებრივ კილერებზე (NK-უჯრედები) და ზოგ T-ლიმფოციტზე გვხვდება. ის როგორც მონომერულ, ასევე აგრეგირებულ IgG-ს იკავშირებს.

FcγR3b (CD16), რომელიც გლიკოზილ ფოსფატიდილ ინოზიტოლთანაა (GPI) დაკავშირებული, მხოლოდ გრანულოციტებზეა ექსპრესირებული.

IgG-ის რეცეპტორები შემდეგ ბიოლოგიურ აქტიურობას ავლენენ:

- ფაგოციტოზის გაძლიერება
- ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა (ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxity)
- მედიატორთა გადმოსროლა
- ანტიგენის წარდგენის გაძლიერება

IgE-სათვის უჯრედებზე ორი სახის რეცეპტორი არსებობს.

FcεR1 IgE-ს „კლასიკური", მაღალაფინური რეცეპტორია. ის ტეტრამერია და α, β და 2γ ჯაჭვისგან შედგება. α ჯაჭვთან დაკავშირებული ნახშირწყლები რეცეპტორს პროტეაზების ზემოქმედებისგან იცავს.

FcεR1, ძირითადად, ბაზოფილებსა და [illegible] უჯრედებზეა ექსპრესირებული. თუმცა, ის ლანგერჰანსის უჯრედებსა და ღეროვან უჯრედებზეც [illegible] ძლება შეგვხვდეს.

FcεR2 დაბალაფინური რეცეპტორია. FcεR1-ის განსხვავებით, ის იმუნოგლობულინთა ზეოჯახს მიეკუთვნება. FcεR2 ზოგიერთი ცხოველური ლექტინის, მაგ. მანოზას დამაკავშირებელი ლექტინის (MBL), ჰომოლოგიურია. იგი მემბრანაზე „თავდაყირაა" დაფიქსირებული: ამინოპეპტიდური ჯაჭვის C ბოლო უჯრედის გარეთაა, ხოლო N ბოლო - მის შიგნით.

ადამიანში FcεR2-ის ორი ფორმაა ნანახი. მათი იდენტური უჯრედგარეთა დომენები აქვთ და ერთმანეთისაგან მხოლოდ N-ტერმინალური ციტოპლაზმური ნაწილით განსხვავდება. FcεR2a, ჩვეულებრივ, B-უჯრედებზეა ექსპრესირებული. T-, B-ლიმფოციტებზე, მონოციტებსა და ეოზინოფილებზე FcεR2b-ს ექსპრესია კი IL-4-ით ინდუცირდება. ეგზემის დროს B-ლიმფოციტებსა და მონოციტებზე, თივის ცხელების დროს კი მხოლოდ B-ლიმფოციტებზე მათი ექსპრესია მატულობს.

FcεR მონონუკლეურ უჯრედებსა და ნეიტროფილებზეა ექსპრესირებული.

თავი IX. ანტიგენის გამომცნობი სტრუქტურების მრავალფეროვნების მიზეზები

T- და B-ლიმფოციტთა რეცეპტორები და ანტისხეულები ორგანიზმში შეჭრილ ნებისმიერ ანტიგენს გამოიცნობს. მართალია, ეს მოლეკულები ანტიგენს განსხვავებული მექანიზმებით შეიცნობს, მრავალფეროვან ანტიგენთა გამოცნობის უნარი ყოველი მათგანისათვისაა დამახასიათებელი. იმუნური სისტემა ანტიგენის ყველა შესაძლო ვარიანტს გამოიცნობს, ვინაიდან ორგანიზმში ნებისმიერი ანტიგენის გამომცნობი რეცეპტორის მქონე სპეციფიკური ლიმფოციტი არსებობს.

ანტისხეულთა რეპერტუარის წარმოქმნა

ერთ ინდივიდში სხვადასხვა სპეციფიურობის ანტისხეულთა ერთობლიობა ანტისხეულთა რეპერტუარის სახელით არის ცნობილი. ადამიანში განსხვავებული სპეციფიკურობის ანტისხეულის მოლეკულათა რიცხვი 10^{11}-ზე მეტია.

იმუნოგლობულინთა გენების გაშიფრვამდე, ანტისხეულთა მრავალფეროვნების ასახსნელად მრავალი თეორია იქნა მოწოდებული, რომელთაგანაც ყველაზე ლოგიკური შემდეგი ორი ჰიპოთეზა იყო: ჩანასახოვანი თეორიის (germline theory) მიხედვით, ანტისხეულის ყოველი ჯაჭვისათვის ცალკე გენი არსებობს, ე.ი. ანტისხეულთა მრავალფეროვნება თანდაყოლილია. სომატური მრავალფეროვნების თეორიის თანახმად, B-უჯრედებში მემკვიდრულად მიღებული V-უბნის სეკვენსების შეზღუდულ რაოდენობაში ცვლილებები სიცოცხლის განმავლობაში ხდება, რაც ანტისხეულთა რეპერტუარის შექმნას უზრუნველყოფს.

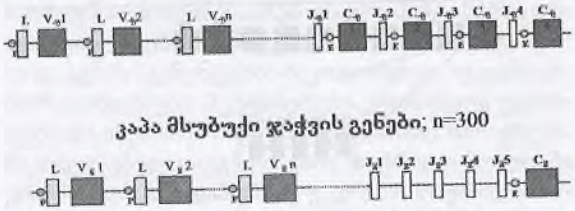
იმუნოგლობულინის მაკოდირებელი გენების კლონირებამ ცხადყო, რომ B-უჯრედების განვითარების პროცესში ანტისხეულთა რეპერტუარი დნმ-ის რეარანჟირებით (გადაწყობით) ყალიბდება. დნმ-ის რეარანჟირება ყოველი ლოკუსისათვის მემკვიდრულად მიღებული V-უბნის სეკვენსების შედარებით მცირე ჯგუფიდან V-უბნის სხვადასხვა გენების სეგმენტების კომბინაციასა და აწყობას გულისხმობს. მრავალფეროვნების შემდგომ გაძლიერებას სომატური ჰიპერმუტაციის პროცესი განსაზღვრავს, რაც მწიფე B-უჯრედებში მიმდინარეობს.

დნმ-ს რეარანჟირების შედეგად, ანტისხეულის მაპროდუცირებელ უჯრედებში იმუნოგლობულინთა ჯაჭვების V და C უბნების მაკოდირებელი დნმ-ს სეკვენსები ერთმანეთთან ახლოს თავსდება. B-ლიმფოციტური ხაზის სომატურ უჯრედებში დნმ-ს გენომის სეგმენტების გადაწყობას (რეარანჟირებას) სომატური რეკომბინაცია ეწოდება (განსხვავებით მეიოზური რეკომბინაციისაგან, რაც გამეტების ნარმოქმნის პროცესში მიმდინარეობს).

მსუბუქი ჯაჭვის V დომენი დნმ-ს ორი განსხვავებული სეგმენტით კოდირდება (სურათი 9.1). 1 სეგმენტი მსუბუქი ჯაჭვის V დომენის უმეტეს ნაწილს - პირველ 95-101 ამინომჟავას აკოდირებს და მას V სეგმენტს უწოდებენ. მეორე სეგმენტი V დომენის დარჩენილ სეგმენტს (13 ამინომჟავა) აკოდირებს და შემაერთებელი (ჯოინინგ) ანუ J სეგმენტის სახელით არის ცნობილი. V_L და J_L სეგმენტების შეერთების შედეგად მიიღება დნმ-ს უწყვეტი მონაკვეთი, რომელიც მსუბუქი ჯაჭვის V უბანს აკოდირებს. C უბნის გენებისაგან J სეგმენტს არამაკოდირებელი დნმ გამოჰყოფს. ისინი მხოლოდ ტრანსკრიფციის შემდეგ, რნმ სპლაისინგით ერთიანდება (სურათი 9.2).

სურათი 9.1.

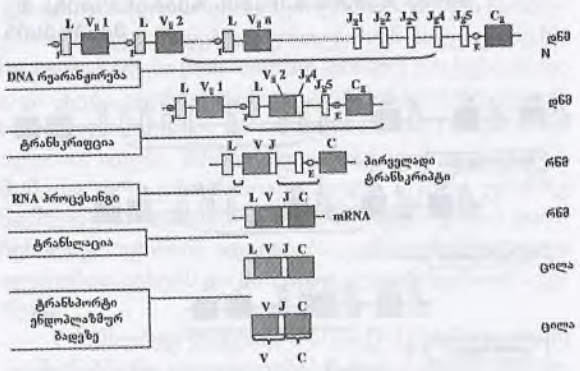
მსუბუქი ჯაჭვის ჩანასახოვანი ხაზის გენები



ამგვარად, მსუბუქი ჯაჭვის V უბნის მაკოდირებელი გენი ორი - V და J სეგმენტებისაგან შედგება.

სურათი 9.2.

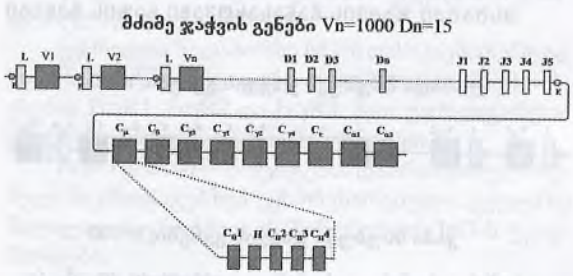
მსუბუქი ჯაჭვის გენების რეარანჟირება და ექსპრესია



მძიმე ჯაჭვის V უბანს 3 გენის სეგმენტი აკოდირებს (სურათი 9.3). V_H და J_H სეგმენტების გარდა, აქ მესამე — D_H გენის სეგმენტიც გვხვდება. ის V_H და J_H გენების სეგმენტებს შორისაა მოთავსებული. რეკომბინაციის პროცესი, რომლის შედეგადაც მძიმე ჯაჭვის V უბანი წარმოიქმნება, ორ ეტაპად მიმდინარეობს (სურათი 9.4). პირველ ეტაპზე D_H გენის სეგმენტი J_H გენის სეგმენტს უერთდება. DJ_H სეგმენტებთან V_H გენის სეგმენტის გადაადგილების შემდეგ კი მძიმე ჯაჭვის V-უბნის ეგზონი წარმოიქმნება. მსუბუქი ჯაჭვის მსგავსად, V-უბნის აწყობილი სეგმენტები C-უბნის მაკოდირებელ სეგმენტს რნმ სპლაისინგის გზით უკავშირდება (სურათი 9.5).

სურათი 9.3.

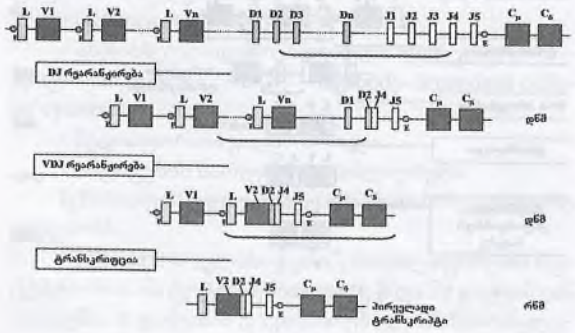
მძიმე ჯაჭვის ჩანასახოვანი ხაზის გენები



κ და λ მსუბუქი ჯაჭვების გენების კონსტანტური უბნები ერთი ეგზონის სახით კოდირდება. მძიმე ჯაჭვის გენის ეგზონები კი 9 განსხვავებულ კონსტანტურ უბანს აკოდირებს, რომლებიც ანტისხეულთა სხვადასხვა კლასებისა და სუბკლასების იმუნოგლობულინების საწარმოებლად გამოიყენება.

სურათი 9.4.

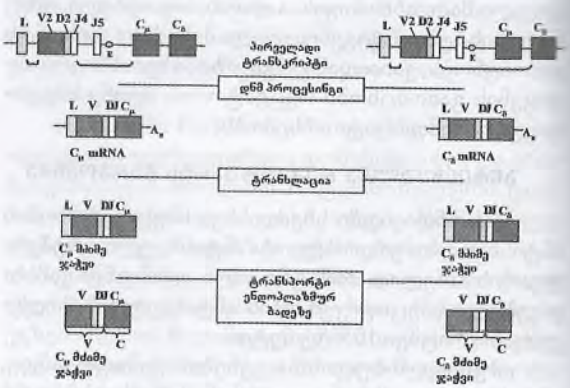
მძიმე ჯაჭვის გენების რეარანჟირება და ექსპრესია



მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების გენები სხვადასხვა ქრომოსომაშია განთავსებული: κ ჯაჭვის გენები - 22-ე, λ ჯაჭვის - მეორე, ხოლო მძიმე ჯაჭვის გენები მე-14 ქრომოსომაში მდებარეობს.

სურათი 9.5.

მძიმე ჯაჭვის გენების რეარანჟირება და ექსპრესია



როგორც აღვნიშნეთ, გენის სეგმენტების რეკომბინაცია, მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის ფუნქციური გენების წარმოქმნისათვის აუცილებელ ეტაპს წარმოადგენს. ეს პროცესი ჩანასახოვან დნმ-ში არსებული სპეციფიკური სეკვენსების - რეკომბინაციის სასიგნალო სეკვენსების RSS (recombinatuion signal sequences) - საშუალებით ხორციელდება. მაკოდირებელი სეკვენსების მეზობლად მდებარეობს და 7 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარი კონსერვატული ბლოკის — პეპტამერის (5~CACAGTG3~), 12 ან 23 ფუძე წყვილისაგან (bp) წარმოქმნილი სივრცისა და მეორე კონსერვატული ბლოკის — ნანომერისაგან (5~ACAAAAACC3~) შედგება. სქემატურად ეს უბანი ასე შეიძლება წარმოვიდგინოთ:

მაკოდირებელი სეკვენსი - *პენტამერი - 12 ან 23 ფუძე წყვილი - ნანომერი* - მაკოდირებელი სეკვენსი

პენტამერისა და ნანომერის სეკვენსები დნმ-ს სპირალზე ერთმანეთის გვერდით თავსდება, რაც მათ რეკომბინაციის კატალიზატორ ცილოვან კომპლექსთან დაკავშირების საშუალებას აძლევს.

VDJ რეკომბინაცია მხოლოდ ერთიდაიმავე ქრომოსომაში ლოკალიზებული გენების სეგმენტებს შორის წარმოებს. 12 ფუძე წყვილის მიმდებარე გენის სეგმენტი მხოლოდ 23 ფუძე წყვილის მომიჯნავე გენის სეგმენტს შეიძლება დაუკავშირდეს (კანონი 12/23). მძიმე ჯაჭვის V_H სეგმენტი J_H სეგმენტს პირდაპირ ვერ დაუკავშირდება, რადგან ორივე სეგ-

შენტი 23 ფუძე წყვილს ემიჯნება. მძიმე ჯაჭვის D_H სეგმენტი, თავდაპირველად, J_H სეგმენტს, ხოლო შემდეგ — V_H სეგმენტს უერთდება.

მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის გენებში სეგმენტთა რეარანჟირება ერთადაიგივე მექანიზმით მიმდინარეობს. რეარანჟირება, ძირითადად, გენის ორ სეგმენტს შორის დნმ-ს მარყუჟის წარმოქმნითა და მისი ამოჭრით ხორციელდება. იმ ცილების საშუალებით, რომლებიც სპეციფიურად პენტამერსა და ნონამერს შორის არსებულ სივრცეს გამოიცნობს, 12 და 23-ფუძიანი სივრცეები ერთმანეთის გვერდით განლაგდება. შემდეგ ეტაპზე, დნმ-ს მონაკვეთის ამოჭრის შედეგად, დნმ-ს ორი მოლეკულა წარმოიქმნება. პენტამერის სეკვენსები ერთმანეთის პირისპირ ერთდება და წარმოქმნის წრიულ მარყუჟს, რომელიც უჯრედის გაყოფის პროცესში გენომს შორდება. V და J სეგმენტების შეერთებით წარმოიქმნება მაკოდირებელი კავშირი, რომელიც, შემდგომში, დამატებით ცვალებადობას ექვემდებარება.

ოპოზიციური ტრანსკრიფციული ორიენტაციის გენის სეგმენტებს შორის რეკომბინაციის პროცესი სხვაგვარად მიმდინარეობს. დნმ-ს მონაკვეთი, რომელიც რეკომბინაციის სასიგნალო სეკვენსების ერთმანეთის გვერდით მოთავსების შედეგად წარმოიქმნება, ამ შემთხვევაში ქრომოსომიდან არ ამოიჭრება და ის ინვერსიულ ორიენტაციას ინარჩუნებს.

ანტისხეულთა მრავალფეროვნება, ძირითადად, ოთხი გზით ხორციელდება. სამი მათგანი უშუალოდ რეკომბინაციის პროცესის შედეგია, ხოლო მეოთხე - V უბნის მაკოდირებელ, უკვე რეარანჟირებულ დნმ-ში ვითარდება.

მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვის გენის ლოკუსი V გენის ელემენტების მთელი სერიის, მრავალი D სეგმენტის, რამდენიმე J სეგმენტისა და C (კონსტანტური უბნის) ეგზონისაგან შედგება. ადამიანის დნმ დაახლოებით 100 V_H სეგმენტს, ამდენივე V_K სეგმენტს, 30 D_H სეგმენტს, 6 J_H და 5 J_L ფუნქციურ სეგმენტს შეიცავს. მემკვიდრულად გადმოცემული V, D და J გენების სეგმენტებიდან უამრავი კომბინაცია შეიძლება წარმოიქმნას.

რამდენადაც, ანტისხეულის სპეციფიკურობას მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის V უბანი განსაზღვრავს, მათი სხვადასხვა კომბინაცია განსხვავებული სპეციფიურობის ანტისხეულებს წარმოქმნის. მრავალფეროვნების განმაპირობებელი მხოლოდ ამ ორი გზის საშუალებით თეორიულად დაახლოებით $2,5X10^6$ განსხვავებული სპეციფიკურობის ანტისხეული შეიძლება წარმოიქმნას.

ანტისხეულთა მრავალფეროვნების განმსაზღვრავი მესამე გზა, რომელიც ასევე რეკომბინაციის პროცესში ხდება, ცვლილებებს სხვადასხვა გენის სეგმენტის შეერთების ადგილებში წარმოქმნის.

და ბოლოს, სომატური ჰიპერმუტაცია, რომელიც რეარანჟირებული გენის V უბანში განვითარებულ წერტილოვან მუტაციებს წარმოადგენს. ეს არის ერთადერთი საშუალება, რითაც მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის უკვე რეკომბინირებულ ფუნქციურ გენებში ცვლილებები წარმოიქმნება.

იმუნოგლობულინის ჯაჭვების სამი ჰიპერვარიაბელური მარყუჟიდან ორი - CDR1 და CDR2 - დნმ-ს V გენის სეგმენტითაა კოდირებული, ხოლო მესამე (CDR3) V და J გენის სეგმენტების შეერთების ადგილს თანხვდება. მძიმე ჯაჭვში ის, ნაწილობრივ, D გენის სეგმენტითაც კოდირდება. როგორც მძიმე, ისე მსუბუქ ჯაჭვებში, გენის სეგმენტებს შორის კავშირის ფორმირების პროცესში ნუკლეოტიდების დამატებისა და დელეციის შედეგად მესამე ვარიაბელური უბნის მრავალფეროვნება მნიშვნელოვნად მატულობს. დამატებულ ნუკლეოტიდებს P- და N-ნუკლეოტიდები ეწოდება, ხოლო წარმოქმნილ მრავალფეროვნებას - კავშირის მრავალფეროვნება.

P-ნუკლეოტიდები გენის სეგმენტის ბოლოში პალინდრომულ სეკვენსებს ქმნის. ისინი შემდეგნაირად წარმოიქმნება: RSS-ის ორი ჰეპტამერის ერთად განლაგების შემდეგ, დნმ ზუსტად ჰეპტამერსა და გენის სეგმენტების მაკოდირებელ სეკვენსებს შორის იხლიჩება. ჰეპტამერები ერთმანეთს უერთდება და ინტრონი (intervening sequence) ამოიჭრება. მაკოდირებელი სეგმენტების მოჭრილი ბოლოები ერთმანეთს პირდაპირ არ ეკერება. მოჭრილი ბოლოები იხლიჩება და წარმოიქმნება ერთჭიმიანი ბოლოები, რომლებიც შემაკავშირებელ უბანს აფართოებს. პალინდრომული ბოლოები, საბოლოოდ, სარჭის (hairpin) წარმოქმნას განაპირობებს. დნმ-ს აღმდგენელი ფერმენტები ერთჭიმიან კუდებს კომპლემენტარული ნუკლეოტიდებით ავსებს. ორჭიმიანი ბოლოები ისე ერთდება, რომ დაკავშირების ადგილას მოკლე პალინდრომული სეკვენსები რჩება.

მძიმე ჯაჭვისა და ადამიანში ზოგიერთი მსუბუქი ჯაჭვის გენის რეარანჟირებისას სარჭის წარმოქმნის შემდეგ მიღებულ ერთ-ჭიმიან ბოლოებზე N-ნუკლეოტიდები (non-template-incoded) ემატება. მათი დამატება ფერმენტის — ტერმინალური დეოქსინუკლეოტიდილ ტრანსფერაზას (TdT) საშუალებით ხდება. 20-მდე ნუკლეოტიდის დამატების შემდეგ ორი ერთჭიმიანი ზოლი მცირე უბანზე წყვილდება. აღმდგენელი ფერმენტები დნმ-ს დარჩენილ ერთჭიმიან ადგილებს კომპლემენტარული ფუძეებით ავსებს და მას P-ნუკლეოტიდებთან აკერებს.

V-J (მსუბუქ ჯაჭვში), V-D და D-J (მძიმე ჯაჭვში) კავშირებში ნუკლეოტიდების ჩამატებასთან ერთად, მათი დელეციაც ხდება, რაც ენდონუკლეაზების საშუალებით ხორციელდება.

გენების რეკომბინაციაში მონაწილე ფერმენტები

სომატური V-უბნის გენების რეკომბინაციაში მონაწილე ფერმენტებს V(D)J რეკომბინაზებს უწოდებენ. ეს კომპლექსი, ყველა უჯრედისათვის აუცილებელი ფერმენტების გარდა, სხვა სპეციალიზებულ ენდონუკლეაზებსაც შეიცავს. დნმ-ს ამოჭრის პირველ საფეხურზე მონაწილეობს სპეციალიზებული ჰეტეროდიმერული ენდონუკლეაზები, რომლებიც რეკომბინაციის გამააქტიურებელი 2 გენის — RAG-1 და RAG-2-ის პროდუქტს წარმოადგენენ. თაგვებს, რომლებსაც RAG-1 და RAG-2 გენის დეფექტი აქვთ, მწიფე T და B ლიმფოციტები არ გააჩნიათ. ცნობილია, რომ ილ-7, ციტოკინი, რომელსაც ძვლის ტვინის სტრომის უჯრედები გამოიმუშავებს, RAG-1 და RAG-2-ის ექსპრესიაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს.

V(D)J რეკომბინაზების მეორე სპეციალიზებული კომპონენტი ტერმინალური დეოქსინუკლეოტიდილ ტრანსფერაზაა (TdT), ფერმენტი, რომელიც N-ნუკლეოტიდების ჩამატებას უზრუნველყოფს. დანარჩენი კომპონენტები ორჭიმიანი დნმ-ს აღდგენაში მონაწილე ცილებია. ეს ფერმენტებია: დნმ-ს ლიგაზა IV, დნმ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა (DNA-PK) და ჯუ, კარგად ცნობილი აუტოანტიგენი, რომელიც DNA-PK-თან არის ასოცირებული. მუტანტურ თაგვებში, სადაც DNA-PK-ს დეფიციტია, V უბნის გენის სეგმენტების შეერთება ვერ ხდება, რის შედეგადაც მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი (severe combined immune deficiency) ვითარდება. ამიტომ, ამ სახის მუტაცია სციდ-ის სახელითაა ცნობილი.

გენის სეგმენტების რეარანჟირებაში მონაწილე, ზემოთ აღწერილი მექანიზმები, ძირითადად, ცენტრალურ ლიმფურ ორგანოებში B უჯრედების იმუნოგლობულინთა მრავალფეროვნებას განაპირობებს. სომატური ჰიპერმუტაციით იმუნოგლობულინთა ცვალებადობა ანტისხეულის ფუნქციური გენის აწყობის შემდგომ, მეორად ლიმფურ ორგანოებში წარმოებს. რეარანჟირებული მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების V უბანში წერტილოვანი მუტაციებისგანვითარების შედეგად, B უჯრედების ზედაპირზე მუტანტური იმუნოგლობულინის მოლეკულები წარმოიქმნება. ზოგიერთი მუტანტური მოლეკულა ორიგინალურ იმუნოგლობულინზე უკეთ იკავშირებს ანტიგენს და, ამდენად, ანტისხეულწარმომქმნელ უჯრედად სწორედ მათი მტარებელი B უჯრედი მწიფდება. ეს პროცესი ანტისხეულთა პოპულაციაში აფინობის მომწიფებას განაპირობებს.

ანტისხეულთა 5 ძირითად კლასს ერთმანეთისაგან, როგორც ვიცით, მძიმე ჯაჭვები განასხვავებს. ანტისხეულთა კლასების ფუნქციურ თავისებურებებს სწორედ მძიმე ჯაჭვი განაპირობებს. ... ლი V_H უბანი, დნმ-ს შემდგომი რეარანჟირებ... შესაძლოა, განსხვავებულ C_H უბნებს დაუკავ... ეს, რაც იზოტიპის გადართვის გზით ხორციელ... ბა.

ნებისმიერ B უჯრედზე ექსპრესირებ... უბნის ეგზონი დიფერენცირების ადრეულ ეტ... ძვლის ტვინში წარმოიქმნება, რის შემდეგაც ... ნის სეგმენტები რეარანჟირებას აღარ ექვ... ბარება. ამდენად, B უჯრედის მთელი შთამომავ... ბა ერთნაირად აწყობილი V გენების მტარებელ... რაც შეეხება B უჯრედის ზედაპირზე ექსპრეს... ბულ C უბნის გენებს, ისინი იმუნური პასუხის გ... მავლობაში იცვლება, რასაც B უჯრედების მომწი... ბა და დიფერენცირება განსაზღვრავს.

ნებისმიერ B უჯრედზე თავდაპირველად Ig... ექსპრესირდება და იმუნური პასუხის დროს წარ... ქმნილი პირველი ანტისხეულიც ყოველთვის IgM-... თუმცა, იმუნური პასუხის შემდგომ ეტაპზე იგი... უბანი, შესაძლოა, IgG, IgA ან IgE ანტისხეულებ... ექსპრესირდეს. ასეთ ცვლილებას იზოტიპის გადარ... ვა ეწოდება და იგი იმუნური პასუხის მიმდინარ... ბისას წარმოქმნილი ციტოკინებით სტიმულირდება.

იმუნოგლობულინის C უბნის გენები ქმნის დ... კლასტერს, რომელიც J_H გენის სეგმენტების 3′ მხ... რეზე მდებარეობს. მას დაახლოებით 200 კილოფუ... (kb) უკავია. C უბნის გენი განსხვავებული ეგზონ... ისაგან შედგება. C უბნის გენი, რომელიც M ჯაჭ... აკოდირებს, J_H გენის სეგმენტებთან და, შესაბამი... ად, დნმ-ს რეარანჟირებით აწყობილი V უბნის ე... ზონთან ყველაზე ახლოს მდებარეობს. თუ იზოტ... პის გადართვა არ მოხდა, მაშინ რეარანჟირების შე... ეგად M მძიმე ჯაჭვის სრული კოპია წარმოიქმნებ... აწყობილ V გენსა და Cμ გენს შორის დარჩენილი ... გენის სეგმენტები მ-რნმ-ს წარმოქმნის პროცესშ... რნმ-ს პროცესინგის დროს ამოიჭრება. ამდენად... თავდაპირველად ყოველთვის M მძიმე ჯაჭვ... ექსპრესირდება და IgM არის იმუნოგლობულინი... პირველი იზოტიპი, რომელიც B უჯრედის განვი... თარების პროცესშიწარმოიქმნება.

μ გენის გვერდით 3′ მხარეზე მდებარეობს ... გენი, რომელიც IgD-ს მძიმე ჯაჭვის C უბანს აკო... დირებს. IgD IgM-თან ერთად თითქმის ყველა ... უჯრედზეა ექსპრესირებული. ეს იზოტიპი ძალია... მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება.

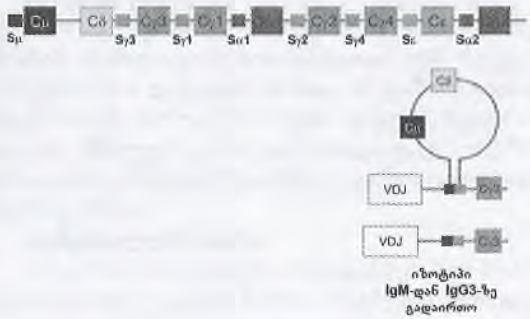
იმუნოგლობულინის სხვა იზოტიპზე გადართვ... მხოლოდ B უჯრედების სტიმულაციის შემდეგ ხდე... ბა, რასაც დნმ-ის სპეციალიზებული განმეორებად... უბნები, ე.წ. გადასართავი უბნები - switching region... (s) უზრუნველყოფს (სურათი 9.6). ინტრონში გადა... სართავი უბნები რეარანჟირებული V უბნის ეგზონ... სა და M გენს შორის, ასევე მძიმე ჯაჭვის მაკოდირე... ბელი ყველა სხვა C გენის წინ მდებარეობს. გამონაკ...

ლისს D გენი წარმოადგენს. M და D გენებს შორის გადასართავი უბანი არ არსებობს.

გადართვის შემდგომი რეკომბინაცია M (S_m) და რომელიმე სხვა გადასართავ უბანს (S_γ, S_α ან S_ε) შორის ხორციელდება, რის შედეგადაც M კლასის იმუნოგლობულინი IgG, IgA ან IgE-ით იცვლება. მაგალითად, როდესაც B-უჯრედი, რომელზეც IgM და IgD-ა ექსპრესირებული, IgG-ზე გადაირთვება, დნმ-ს რეკომბინაცია S_μ და S_γ-ს შორის ხდება და C_μ და C_δ-ს მაკოდირებელი უბნები ამოიჭრება.

სურათი 9.6.

Ig-ის იზოტიპის გადართვა



ამგვარად, მძიმე ჯაჭვის ჩ-უბნებს, რომლებიც იმუნოგლობულინის იზიტიპს განსაზღვრავს, ჩ-უბნის განსხვავებული გენები აკოდირებს. ისინი V-უბნის გვერდითაა მოთავსებული. რეარანჟირებული V-უბნის ეგზონი, თავდაპირველად, M და D მძიმე ჯაჭვებზე ექსპრესირდება. შემდგომში, ის შესაძლებელია ნებისმიერი იზოტიპის მძიმე ჯაჭვს დაუკავშირდეს, რასაც იზოტიპის გადართვა უზრუნველყოფს.

VDJ რეკომბინაციისაგან განსხვავებით, იზოტიპის გადართვა მხოლოდ სპეციფიკურად გააქტიურებულ B უჯრედებში ხდება და ეს პროცესი ყოველთვის პროდუქტიულია. ვინაიდან სხვადასხვა იზოტიპის იმუნოგლობულინთა ფუნქციები ერთმანეთისაგან განსხვავდება, იზოტიპის გადართვის შედეგად სხვადასხვა დროსა და პირობებში, ერთიდაიმავე ანტიგენზე განსხვავებული სახის იმუნური პასუხი წარმოიქმნება. იმუნოგლობულინის რნმ-ს პროცესინგი ორგვარად შეიძლება განხორციელდეს, რის შედეგად მიიღება ან მემბრანასთან დაკავშირებული იმუნოგლობულინი, რომელიც B-უჯრედის ანტიგენის რეცეპტორს წარმოადგენს, ან სინთეზირებული ანტისხეული. B-უჯრედის რეცეპტორს ისეთივე სპეციფიურობა აქვს, როგორიც ანტისხეულს, რომელიც B-უჯრედის გააქტიურების შედეგად წარმოიქმნება.

T-უჯრედის რეცეპტორის (TCR) მრავალფეროვნების მიზეზები

TCR-ის α და β ჯაჭვების მაკოდირებელი გენის სეგმენტები იმუნოგლობულინის გენის სეგმენტებისმსგავსადაა ორგანიზებული. α ჯაჭვი, იმუნოგლობულინის მსუბუქი ჯაჭვის მსგავსად, გენის V და J სეგმენტებისაგან იწყობა. თუმცა, იმუნოგლობულინის მსუბუქ ჯაჭვთან შედარებით, მასში Jα სეგმენტების რიცხვი მნიშვნელოვნად მეტია (61 სეგმენტი), რასაც TCR-ის მიერ ანტიგენის გამოცნობისათვის უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება. β ჯაჭვს, იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვის მსგავსად, გენის V და J სეგმენტებთან ერთად D სეგმენტებიც აქვს. V-დომენის ეგზონი სეგმენტების რეარანჟირების გზით, T-უჯრედების განვითარების პროცესში თიმუსში წარმოიქმნება.

იმუნოგლობულინისა და TCR-ის განსხვავებული ეფექტორული ფუნქციების საფუძველს მათ მაკოდირებელ გენებს შორის არსებული მთავარი განსხვავება განაპირობებს. B-უჯრედის ეფექტორულ ფუნქციას მისგან წარმოქმნილი ანტისხეულის იზოტიპის კონსტანტური უბანი განსაზღვრავს, T-უჯრედის ეფექტორულ ფუნქციას კი - უჯრედ-უჯრედული ურთიერთობა და ის უშუალოდ TCR-ზე არაა დამოკიდებული. ამ უკანასკნელს მხოლოდ ანტიგენის შეცნობის ფუნქცია აქვს. ამდენად, TCR-ის კონსტანტური უბნის გენები, ანტისხეულებთან შედარებით, გაცილებით მარტივად, მხოლოდ ერთი C_α და ორი C_β გენით არის წარმოდგენილი. მათ პროდუქტებს შორის რაიმე ფუნქციური განსხვავება ნანახი არ არის.

განსხვავებულია, ასევე, იმუნოგლობულინისა და TCR-ის მრავალფეროვნების დიაპაზონი. თუ ანტისხეულთა ლიგანდი განსხვავებული სტრუქტურის ანტიგენთა განუსაზღვრელი რაოდენობაა, TCR-ის ლიგანდი ყოველთვის MHC მოლეკულაა. ამდენად, TCR-ს აუცილებლად უნდა ჰქონდეს შედარებით უცვლელი ფორმა, ხოლო მისი ცვალებადობა ანტიგენურ პეპტიდთან შეკავშირების უბანში - ანტიგენდამაკავშირებელი უბნის ცენტრში უნდა ხდებოდეს.

ანტისხეულის ანტიგენდამაკავშირებელი უბნის ცენტრს მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების კომპლემენტარობის განმსაზღვრელი მესამე უბანი (CDR3) წარმოქმნის, T-უჯრედის რეცეპტორისას კი - A და B ჯაჭვების სტრუქტურულად ეკვივალენტური მარყუჟი, რომელსაც D და J გენის სეგმენტები აკოდირებს. ანტიგენდამაკავშირებელი უბნის პერიფერია V გენის სეგმენტებითაა კოდირებული. T-უჯრედის რეცეპტორისათვის მას A და B ჯაჭვების ის უბნები წარმოქმნის, რომლებიც CDR1 და CDR2 მარყუჟების ეკვივალენტურია. ანტისხეულებისა და T-უჯრედის რეცეპტორის გენებში V სეგმენტების

რაოდენობა თანაბარია. მეტად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ სომატურ ჰიპერმუტაციას მხოლოდ ანტისხეულის არანჟირებული V გენის სეგმენტი ექვემდებარება. T-უჯრედის რეცეპტორის გენებს სომატური ჰიპერმუტაცია არ ახასიათებს. ამდენად, T-უჯრედის რეცეპტორის ცენტრი მნიშვნელოვნად ცვალებადია, ვიდრე პერიფერია.

სომატური მუტაციისამდი B- და T-უჯრედის რეცეპტორთა განსხვავებული დაქვემდებარება ამ უჯრედებს შორის არსებული ძირითადი ფუნქციური განსხვავებით უნდა აიხსნას: 1. T-უჯრედის მთავარი დანიშნულება ჰუმორული და უჯრედული იმუნური პასუხის ჩართვაში მდგომარეობს. ამიტომ, უაღრესად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ იგი საკუთარ ცილებზე არ უნდა რეაგირებდეს. საკუთარ ანტიგენებთან მორეაგირე T-უჯრედები განვითარების პროცესშივე ნადგურდება. სომატური მუტაციის განვითარების შემთხვევაში კი, შესაძლებელი იყო საკუთარი ანტიგენის გამომცნობი მუტანტის წარმოქმნა. ეს შეზღუდვა არ ვრცელდება B-უჯრედებზე, რადგან მათ მიერ ანტისხეულთა წარმოქმნას T-უჯრედის დახმარება სჭირდება.

2. ამ უჯრედებს შორის მეორე მნიშვნელოვანი განსხვავება მათ მიერ ანტიგენის განსხვავებული გზით გამოცნობაში მდგომარეობს. T-უჯრედის რეცეპტორის ლიგანდის უმეტეს ნაწილს საკუთარი კომპონენტი - MHC მოლეკულა წარმოადგენს. ამიტომ მეტად მნიშვნელოვანია, რომ T-უჯრედმა საკუთარი MHC მოლეკულის გამოცნობის უნარი არ დაკარგოს, რაც სომატური მუტაციის შემთხვევაში შეიძლება მოხდეს.

თავი X. T- და B-უჯრედების გააქტიურება

იმუნური პასუხის მთავარ დანიშნულებას დაავადების განვითარებისგან მასპინძლის დაცვა წარმოადგენს. როდესაც უცხო ანტიგენი (ბაქტერია, ვირუსი ან ალოგენური ქსოვილი) ორგანიზმში ხვდება, მის საპასუხოდ

- წარმოიქმნება ანტისხეულები და
- წარმოებს მისი გამანადგურებელი უჯრედების მობილიზება

სირთულისა და კომპლექსურობის მიუხედავად, იმუნური პასუხი სამ თანმიმდევრულ ფაზად შეიძლება დავყოთ: საწყისი, ცენტრალური და საბოლოო.

საწყისი ფაზა:

მოიცავს პერიოდს ანტიგენის ორგანიზმში შეჭრიდან ლიმფოციტების სპეციფიკურ რეცეპტორებთან მის დაკავშირებამდე. ამ ფაზაში გადამწყვეტ როლს ასრულებს: მაკროფაგები, ნეიტროფილები, NK-უჯრედები და ხსნადი ფაქტორები - ლიზოციმი, კომპლემენტი, მწვავე ფაზის ცილები და ინტერფერონი.

ცენტრალური ფაზა:

ამ ფაზის საფუძველი სხვადასხვა სუბპოპულაციის ლიმფოციტებს შორის არსებული უჯრედული კოოპერაციაა. იგი მოიცავს ურთიერთობას ანტიგენს, T- და B-ლიმფოციტებს, მაკროფაგებს, სპეციფიკურ ხსნად ფაქტორებსა და ანტისხეულებს შორის.

ანტიგენ-სტიმულირებული ლიმფოციტების პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის შედეგად ანტისხეულ-წარმომქმნელი უჯრედები და სპეციფიკურად სენსიბილიზებული T-ლიმფოციტები მიიღება. ეს უჯრედები ფუნქციურად შეიძლება იყოს: ეფექტორული ან მეხსიერების.

მეხსიერების უჯრედები მხოლოდ ანტიგენთან განმეორებით შეხვედრის შემთხვევაში აქტიურდება, ეფექტორული უჯრედები კი აქტიურობას ანტიგენისგან დამოუკიდებლად ავლენს.

ეფექტორული უჯრედების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მცირეა (დღეები), მეხსიერების უჯრედებისა კი დიდი (თვეები და წლები).

საბოლოო ფაზა:

ამ ფაზაში დიფერენცირებული B- და T-უჯრედები მონაწილეობს.

ანტისხეულ-წარმომქმნელი უჯრედები ანტისხეულებს გამოჰყოფს, რაც ანტიგენ-დამოუკიდებელი პროცესია.

დიფერენცირებული ეფექტორული T-უჯრედები (ჩვეულებრივ, CD8+ ციტოტოქსიკური T-უჯრედები) ვირუსული ინფექციების დროს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. ამ ფაზაში ანტიგენი მხოლოდ გასანადგურებელი უჯრედის სამიზნის როლს ასრულებს.

T და B-ლიმფოციტების ანტიგენსპეციფიკურ რეცეპტორებთან ანტიგენის დაკავშირების შედეგად ისეთი პროცესები ირთვება, რასაც ამ უჯრედების პროლიფერაცია და დიფერენციაცია მოყვება. ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორის გაღიზიანების შემდეგ T და B-უჯრედებში მსგავსი მოვლენები ვითარდება.

როგორც ვიცით, T და B-უჯრედები ანტიგენს განსხვავებული სახით გამოიცნობს. განსხვავებულია ასევე T და B-უჯრედების გააქტიურების შედეგიც.

B-უჯრედების გააქტიურების შემთხვევაში ანტისხეულები წარმოიქმნება.

T-უჯრედების გააქტიურება უჯრედთა ისეთი პოპულაციების წარმოქმნას განაპირობებს, რომლებიც

- ციტოკინებს გამოიმუშავებს ან
- T-ციტოტოქსიკური უჯრედების სახით მოქმედებს.

CD4+ T უჯრედების გააქტიურება

ანტიგენი ორგანიზმში სხვადასხვა გზით შეიძლება მოხვდეს: კანიდან, სასუნთქი გზებით, ინექციის სახით და სხვ.

ნებისმიერ ადგილას, საიდანაც შეიძლება, რომ ანტიგენი ორგანიზმში მოხვდეს, და ასევე ლიმფურ ორგანოებში, სპეციალიზებული ანტიგენწარმდგენი უჯრედებია (APC) მოთავსებული. მათი ფუნქცია ანტიგენის დაჭერა, გადამუშავება და T-უჯრედებისთვის წარდგენაა. მათ ანტიგენი CD4+ T უჯრედებს უნდა წარუდგინონ. CD4+ T უჯრედები ცილოვანი ანტიგენის საწინააღმდეგო რეაქციაში ცენტრალურ ფიგურას წარმოადგენს.

პირველადი იმუნური პასუხის შემთხვევაში, ანუ გულუბრყვილო (გაუაქტიურებელი, მოსვენებული) T-უჯრედების გასააქტიურებლად განსაკუთრებით ეფექტურია ძვლისტვინოვანი წარმოშობის მიელოიდური ტიპის ანტიგენწარმდგენი უჯრედები და დენდრიტული უჯრედები. ამის მიზეზი ის არის, რომ მათ ზედაპირზე MHC II კლასის მოლეკულები, ისევე როგორც თანამასტიმულირებელი და ადჰეზიური მოლეკულები, კონსტიტუციურად და მაღალი ხარისხით არის ექსპრესირებული.

ლიმფოციტი, რომელიც ანტიგენს უკვე შეხვდა, განსხვავდება გულუბრყვილო (გაუაქტიურებელი, მოსვენებული) ლიმფოციტისგან. ანტიგენთან მისი განმეორებითი შეხვედრა მეორადი იმუნური პასუხის განვითარებას უზრუნველყოფს. სტიმულირებული B-უჯრედი ეფექტური ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედის როლში გამოდის.

T-უჯრედული იმუნური პასუხის ინდუქცია, ჩვეულებრივ, მეორად ლიმფურ ორგანოებში მიმდინარეობს.

მაგ. კანიდან შემოჭრილ ანტიგენს კანის სპეციალიზებული უჯრედები - ლანგერჰანსის უჯრედები დაიჭერს. ანტიგენმტარებელი ეს უჯრედი ლიმფის საშუალებით ლიმფურ კვანძში გადაინაცვლებს, სადაც მიტანილ ანტიგენს სპეციალიზებულ T-უჯრედებს წარუდგენს.

ლიმფურ კვანძში T-უჯრედი მაღალენდოთელიუმიანი ვენულების საშუალებით შემოდის. T-უჯრედების უნარი, გადმოვიდნენ ცირკულაციიდან ლიმფურ კვანძში, T-უჯრედებისა და ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე არსებულ ადჰეზიურ მოლეკულებს შორის არსებულ „ჰომინგ" ურთიერთობებს ემყარება (homing - სახლში დაბრუნებას ნიშნავს). T-უჯრედები ლიმფური კვანძის T-ზონაში ჩერდება, სადაც ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს მასთან შეხვედრისა და მისი გააქტიურების საშუალება აქვს.

გააქტიურებული T- და B-უჯრედების შეხვედრა ლიმფური კვანძის სპეციალიზებულ რეგიონში - ფოლიკულებში ხდება. ანტისხეულების წარმოქმნა ე.წ. ჩანასახოვან ცენტრებში მიმდინარეობს.

MHC II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებულ პეპტიდს ანტიგენსპეციფიკური TCR (T-უჯრედული რეცეპტორი) გამოიცნობს

CD4+ T უჯრედის ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორი MHC II კლასის მოლეკულასა და მის ღარში დაკავშირებულ პეპტიდთან ურთიერთქმედებს. T-უჯრედის TCR-ის მიერ ანტიგენწარმდგენი უჯრედის ზედაპირზე არსებული „MHC-პეპტიდი" კომპლექსის გამოცნობა T-უჯრედის გააქტიურების საწყისი ეტაპია, თუმცა მხოლოდ „MHC-პეპტიდი" კომპლექსისა და T-უჯრედის TCR-ის დაკავშირება საკმარისი არ არის T-უჯრედის გასააქტიურებლად. ამის მიზეზი, შესაძლოა, TCR-ის და „MHC-პეპტიდი" კავშირის დაბალაფინურობა იყოს, რის გამოც ამ კავშირში სხვა მოლეკულების ჩართვაც არის საჭირო.

თანარეცეპტორისა და სხვა ადჰეზიური მოლეკულების დანიშნულება

T-უჯრედზე არსებული CD4 თანარეცეპტორის MHC II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებით TCR-ის და MHC-პეპტიდის კავშირის აფინობა იზრდება. ამდენად, CD4 მოლეკულა CD4+ T უჯრედებთან იმ უჯრედების კავშირს აძლიერებს, რომლებზეც MHC II კლასის მოლეკულებია ექსპრესირებული.

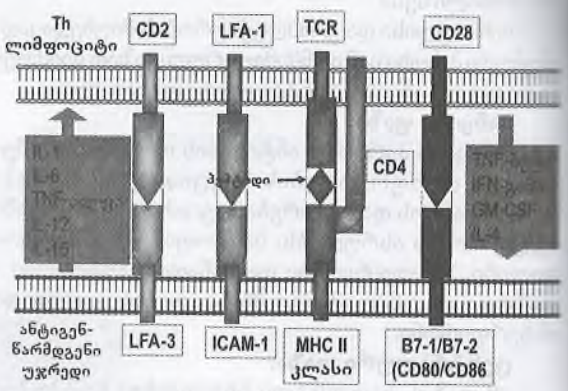
ე.ი. APC - T უჯრედულ ურთიერთობაში CD4 მოლეკულები ადჰეზიური მოლეკულების როლში გვევლინება (სურათი 10.1).

APC - T კოოპერაციის დროს CD4 მოლეკულა სიგნალის გადამცემის ფუნქციასაც ასრულებს და სიგნალს T-უჯრედის შიგნით გადასცემს.

ამდენად, CD4 მოლეკულასა და MHC II კლასის მოლეკულის დაკავშირება ანტიგენსპეციფიკური გააქტიურებას უზრუნველყოფს.

სურათი 10.1

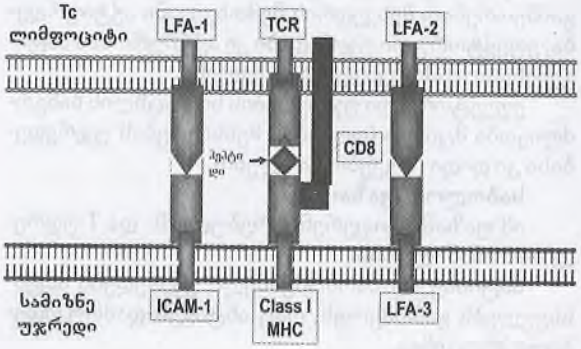
T ჰელპერისა და ანტიგენწარმდგენი უჯრედის ურთიერთობა



ასეთივე ფუნქცია აქვს CD8 მოლეკულას. ის CD8+ T უჯრედებთან იმ უჯრედების კავშირს აძლიერებს, რომლებზეც MHC I კლასის მოლეკულები ექსპრესირდება. ამასთანავე, ის სიგნალის გადაცემაშიც მონაწილეობს (სურათი 10.2).

სურათი 10.2

Tc ლიმფოციტისა და სამიზნე უჯრედის ურთიერთობა



B-უჯრედებში ანალოგიურ ფუნქციას ასრულებს ამ უჯრედებზე ექსპრესირებული CD19, CD20 და CD21 მოლეკულები. ისინი B-უჯრედის ან-

ტოგენსპეციფიკური რეცეპტორის (BCR) თანარეცეპტორებს წარმოადგენენ.

„T-უჯრედი-APC“ ურთიერთობას, თანარეცეპტორული მოლეკულების გარდა, ადჰეზიური მოლეკულების სხვა წყვილებიც აძლიერებს.

ეს წყვილებია:

- CD2 და LFA-3,
- LFA-1 და ICAM-1.

T-უჯრედებზე ექსპრესირებული CD2 და LFA-1 მოლეკულები APC-ზე ექსპრესირებულ მოლეკულებს, შესაბამისად, LFA-3-სა და ICAM-1 უკავშირდება.

ამგვარად, ანტიგენსპეციფიკური და არასპეციფიკური ურთიერთობების კომბინაცია T უჯრედებსა და APC-ს შორის ისეთი ავიდობის ბმას წარმოქმნის, რაც საკმარისია T-უჯრედის გააქტიურებისათვის.

თანამასტიმულირებელი სიგნალის გუნება

T-უჯრედის TCR-ისა და ანტიგენწარმდგენი უჯრედის „MHC-პეპტიდი“ კომპლექსის დაკავშირება T-უჯრედების გასააქტიურებელ პირველ სიგნალს წარმოადგენს. დამატებითი სიგნალები, რომლებიც თანამასტიმულირებელი ან მეორე სიგნალის სახელითაა ცნობილი, საჭიროა T-უჯრედის გააქტიურების პროცესის დასასრულებლად.

თანამასტიმულირებელი კავშირები აუცილებელია გაუაქტიურებელი, გულუბრყვილო T-უჯრედების გასააქტიურებლად. მაგრამ, ადრე გააქტიურებული ან მეხსიერების უჯრედებისთვის ის ნაკლებად მნიშვნელოვანია.

B7 ოჯახის მოლეკულები (B7.1-CD80 და B7.2-CD86) ანტიგენწარმდგენი უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირდება. ისინი T-უჯრედების ზედაპირზე არსებულ CD28 და CTLA-4 მოლეკულებს უკავშირდება.

მოსვენებული T-უჯრედის მიერ IL-2-ის წარმოსაქმნელად, TCR-დან წამოსულ სიგნალთან ერთად, აუცილებელია B7-ის დაკავშირება CD28-თან.

თანამასტიმულირებელი სიგნალის არარსებობის შემთხვევაში IL-2 მცირე რაოდენობით ან საერთოდ არ წარმოიქმნება.

გააქტიურებულ T-უჯრედებზე CTLA-4 მოლეკულა ექსპრესირდება. B7 მოლეკულასთან CTLA-4-ის დაკავშირების შედეგად აღძრული სიგნალი IL-2-ის სინთეზს აჩერებს.

MHC II კლასის მოლეკულები მრავალ უჯრედზე შეიძლება ექსპრესირდეს. თუმცა, ყველა ასეთ უჯრედს თანამასტიმულირებელი მოლეკულები არ გააჩნია.

ამდენად, MHC II კლასის მოლეკულის მქონე ყველა უჯრედი ეფექტური APC ვერ იქნება. მაგ. დენდრიტულ უჯრედებზე თანამასტიმულირებელი B7 მოლეკულა კონსტიტუციურად ექსპრესირდება, რაც მოსვენებულ B-უჯრედებს არ ახასიათებს.

B-უჯრედებზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესია მათ ანტიგენწარმდგენ ფუნქციასთან კორელირებს. როდესაც B-უჯრედი აქტიურდება, მის ზედაპირზე B7 მოლეკულები ექსპრესირდება და, ამდენად, გააქტიურებული B-უჯრედი ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას იძენს.

ლიმფოციტის გააქტიურების შემდგომ უჯრედში განვითარებული პროცესები

ანტიგენით (ან პოლიკლონური გამააქტიურებლით) სტიმულაციიდან რამდენიმე საათში გულუბრყვილო T- და B-უჯრედები ზომაში იმატებს (წარმოიქმნება T ან B-უჯრედის ბლასტები), რასაც საათების ან დღეების შემდეგ მათი პროლიფერაცია და დიფერენციაცია მოჰყვება.

მოვლენები, რომლებიც ლიმფოციტების ზედაპირზე ანტიგენისაგან მომდინარე სიგნალით იწყება, უჯრედების ბირთვში ცვლილებების განვითარებას უზრუნველყოფს.

ყველაზე ადრეული პროცესი, რაც სპეციფიკურ რეცეპტორთან ანტიგენის დაკავშირების შემდგომ ვითარდება (წამების განმავლობაში), რეცეპტორთან ასოცირებული გარკვეული უჯრედული ცილების (მაგ. T-უჯრედების შემთხვევაში ეს ცილები CD3-თან, ხოლო B-უჯრედების შემთხვევაში - Igα– და Igβ -თან არის ასოცირებული) ფოსფორილება და მემბრანული ფოსფოლიპიდების დაშლაა.

ფოსფორილების შედეგად ცილების კასკადი აქტიურდება, მემბრანული ფოსფოლიპიდების დაშლის შედეგად კი უჯრედშიდა კალციუმის დონე იმატებს.

რამდენიმე წუთის განმავლობაში აქტიურდება ტრანსკრიფციული ფაქტორები, რომლებიც უჯრედის ბირთვში გადაინაცვლებს, რაც გარკვეული გენების ტრანსკრიფციას განაპირობებს.

T-უჯრედებში აქტიურდება ისეთი მნიშვნელოვანი გენები, როგორიცაა ციტოკინების და ციტოკინის რეცეპტორების გენები, B-უჯრედებში კი იმუნოგლობულინთა გენების ტრანსკრიფცია იწყება.

დაახლოებით 48 საათის შემდეგ დნმ-ს სინთეზი და უჯრედების გაყოფა იწყება.

T-ლიმფოციტის გააქტიურების შემდგომ უჯრედში განვითარებული პროცესები

„MHC-პეპტიდი“ კომპლექსთან TCR-ის ვარიაბელური უბნების - V_α და V_β-ს დაკავშირების შემდეგ, CD3 კომპლექსი ინფორმაციის ბირთვისკენ გატარებას უზრუნველყოფს. CD3-ის ციტოპლაზმური დომენები ფოსფოთიროზინკინაზების ორ განსხავებულ ოჯახთან ურთიერთქმედებს, რის შედეგადაც მათი უჯრედშიდა ციღოვანი სუბსტრატები ფოსფორილდება.

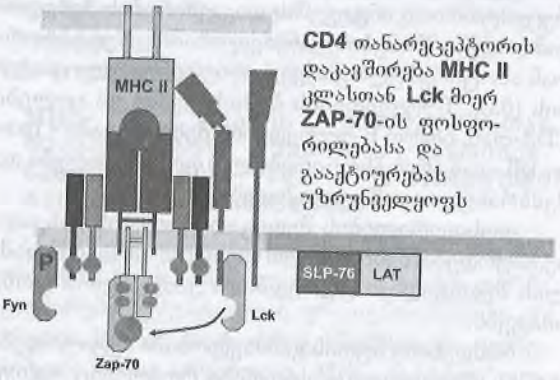
ამგვარად, ერთ-ერთი პირველი პროცესი, რაც

T-ლიმფოციტის გააქტიურების შემდეგ ვითარდება, კინაზების მიერ CD3-ის ციტოპლაზმური კუდის ფოსფორილებაა. ფოსფორილების შედეგად T-უჯრედის სპეციფიკური კინაზა - ZAP-70 T-უჯრედის ზედაპირზე არსებული ცილების კომპლექსს უკავშირდება. ZAP-70 TCR კომპლექსის ჯაჭვებსაც აფოსფორილებს (სურათი 10.3).

როგორც ვიცით, CD4 თანარეცეპტორი T-უჯრედისა და APC-ის კავშირს აძლიერებს. ვინაიდან CD4 მოლეკულის უჯრედშიდა ნაწილი lck კინაზას უკავშირდება, TCR-ის გაღიზიანების შედეგად ფოსფორილების პროცესში სხვა ფოსფორილაზებთან ერთად lck კინაზაც მონაწილეობს. ამდენად, CD4 მოლეკულა სიგნალის გადამცემ მოლეკულადაც გვევლინება.

სურათი 10.3

T უჯრედის გააქტიურება



ცნობილია, რომ უჯრედის ერთ-ერთი მემბრანული ფოსფატაზა - CD45 - მაფოსფორილებელ ფერმენტებს არეგულირებს. მას T-უჯრედის გააქტიურებაში უდიდესი როლი მიუძღვის.

უჯრედი, რომელსაც CD45 არ გააჩნია, ანტიგენზე დეფექტურ პასუხს ავლენს.

ფოსფორილების შედეგად უჯრედშიდა ფერმენტები აქტიურდება. ფოსფოლიპაზა C ერთ-ერთი მთავარი უჯრედული ცილაა, რომელიც ამ დროს აქტიურდება. ის მონაწილეობს მემბრანული ფოსფოლიპიდების რღვევასა და უჯრედშიდა კალციუმის დონის მატებაში, რაც, თავის მხრივ, სხვა ცილების - პროტეინკინაზა C-ს, კალცინეირინის და Ras-ის გააქტიურებას განაპირობებს. ამის შედეგად გააქტიურებული ტრანსკრიფციული ფაქტორები უჯრედის ბირთვში გადაინაცვლებს და, სპეციფიკური გენების მაკონტროლებელ საიტთან დაკავშირებით, გენების ტრანსკრიფციას ააქტიურებს.

მაგ., ტრანსკრიფციული ფაქტორი NF-AT ბირთვში შესვლის შემდეგ IL-2-ის გენის ტროლებელ საიტს უკავშირდება და გენის სკრიფციას ააქტიურებს. მოგვიანებით IL-2 ცეპტორის გენის ტრანსკრიფცია და ტრანს ხდება.

24 საათისთვის უჯრედი ზომაში იმატებ 2-ის სეკრეციას იწყებს.

IL-2 იმავე ან სხვა T-უჯრედზე ექსპრესი IL-2-ის რეცეპტორს უკავშირდება, რაც პროლ ციას განაპირობებს.

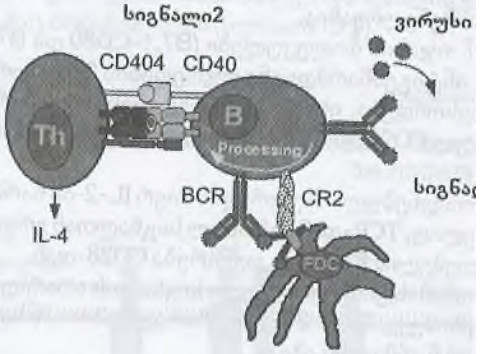
სიგნალი, რომელიც B7-თან დაკავშირებ დეგ T-უჯრედში CD28-დან ვრცელდება, პროდუქციას აძლიერებს.

CTLA-4, რომელიც გააქტიურებული T- დის ზედაპირზე ჩნდება, CD28-ის მსგავსად ის ზედაპირზე B7-თან ურთიერთქმედებს. C სა და B7კავშირი T-უჯრედში უარყოფით სი უშვებს, რაც IL-2-ის სეკრეციას გამორთავს იმუნურ პასუხი სუსტდება და T-უჯრედებ სიერების უჯრედებად დიფერენცირდება.

T-უჯრედის გააქტიურების შემდეგ მათ პირზე CD40L ექსპრესირდება, რაც B-უჯრედ უჯრედებით განპირობებულ იზოტიპის გადა უზრუნველყოფს (სურათი 10.4).

სურა

T ჰელპერის მიერ B უჯრედის სტიმულ



ზემოთჩამოთვლილი მოვლენების გარდა სანიშნავია, რომ გააქტიურებულ T-უჯრედ აღარ ექსპრესირდება ხომინგ რეცეპტორი L–სე ტინი, რომელიც ლიმფურ ორგანოებში მოსვენ ლი T-უჯრედების შესვლას უზრუნველყოფს.

ამდენად, გააქტიურებული T-უჯრედი მე ლიმფურ ორგანოს ტოვებს და ინფექციის კერ გადაინაცვლებს.

გააქტიურებული ლიმფოციტის მოგზაურ (ტრეფიკინგს) ხელს უწყობს მის ზედაპირზე ექს სირებული VLA-4 (CD94d) მოლეკულა, რომელი

ფიცირებული ქსოვილის ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე არსებულ მოლეკულებს უკავშირდება.

ამგვარად, გააქტიურებული T-ლიმფოციტი ცირკულაციის ჩვეულ მიმართულებას იცვლის და გააქტიურების ადგილიდან მოშორებით, ინფექციის კერაში გადაინაცვლებს. აქ ის თავის ეფექტურობას ავლენს.

ციტოკინები

T- და B-უჯრედების გააქტიურებას სრულიად განსხვავებული შედეგები მოყვება.

B-უჯრედების გააქტიურების შედეგად წარმოიქმნება ანტიგენსპეციფიკური ანტისხეულები, რომლებიც ანტიგენს უკავშირდება.

T-უჯრედების გააქტიურების შედეგად კი ანტიგენარასპეციფიკური ხსნადი ფაქტორები - ციტოკინები გამომუშავდება. ყოველ ციტოკინს თავისი სპეციფიკური რეცეტორი აქვს. ციტოკინის რეცეპტორები სხვადასხვა ტიპის უჯრედებზეა ექსპრესირებული.

ამდენად, CD4+ T-უჯრედების გააქტიურების შედეგად გამომუშავებული ციტოკინები მრავალი ტიპის უჯრედეზე ზემოქმედებს. ზოგიერთი ციტოკინი T- ან B-უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენციაციას უზრუნველყოფს, ზოგი კი სხვა ტიპის უჯრედების, მათ შორის მაკროფაგებისა და ძვლის ტვინის უჯრედების გააქტიურებასა და ზრდას იწვევს.

CD4+ T-უჯრედების სუბპოპულაციები

IL-2 მთავარი ციტოკინია, რომელიც მოსვენებული (გულუბრყვილო) CD4+ T-უჯრედების გააქტიურების შედეგად გამომუშავდება.

გააქტიურებული CD4+ T-უჯრედების შემდგომი სტიმულაცია ციტოკინების ფართო სპექტრის სინთეზსა და სეკრეციას განაპირობებს.

წარმოქმნილი ციტოკინების სპექტრის მიხედვით CD4+ T-უჯრედები ორ მთავარ სუბპოპულაციად იყოფა.

CD4+ T-უჯრედების ერთი სუბპოპულაცია, რომელიც Th1 უჯრედების სახელითაა ცნობილი, გამოიმუშავებს IL-2-სა და IFNγ-ს და არ გამოიმუშავებს IL-4-სა და IL-5-ს.

გარემოში IL-12-სა და IFNγ-ს არსებობის შემთხვევაში მოსვენებული CD4+ T-უჯრედების ანტიგენით სტიმულაცია T-უჯრედებიდან Th1 პოპულაციის განვითარებას უზრუნველყოფს.

ციტოკინებს - IL-12-სა და IFNγ-ს, რომლებიც T-უჯრედების ამგვარ დიფერენციაციას განსაზღვრავს, ძირითადად, NK-უჯრედები და მაკროფაგები ვირუსული ან ბაქტერიული სტიმულის საპასუხოდ გამოიმუშავებს.

CD4+ T-უჯრედების მეორე სუბპოპულაცია, რომელიც Th2 უჯრედებად იწოდება, გამოიმუშავებს IL-4, IL-5, IL-6-სა და IL-10-ს და არ გამოიმუშავებს IL-2-სა და IFNγ-ს.

Th2 უჯრედები იმ შემთხვევაში მიიღება, თუ ანტიგენსტიმულაცია IL-4-ის გარემოში მოხდება.

იმუნური პასუხის ადრეულ ფაზაში, T-უჯრედების სტიმულაციამდე, IL-4-ის წარმოქმნის წყაროს, შესაძლოა, პოხიერი უჯრედები წარმოადგენდეს.

Th1 და Th2 ლიმფოციტები საერთო ციტოკინებსაც (მაგალითად, IL-3-სა და გრანულოციტ-მაკროფაგური კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტორს — GM-CSF) წარმოქმნიან.

Th1 და Th2-ის გარდა აღწერილია T-ლიმფოციტების მესამე სუბპოპულაციაც - Th0. შესაძლოა, ის Th1 და Th2-ის წინამორბედს წარმოადგენდეს.

ვინაიდან სხვადასხვა ციტოკინს განსხვავებული სამიზნე უჯრედები აქვთ, Th1 და Th2 უჯრედების გააქტიურების შემთხვევაში განსხვავებული ტიპის იმუნური პასუხი ირთვება.

Th1 უჯრედების მიერ გამომუშავებული IL-2 და IFNγ CD8+ T-უჯრედებს, NK-უჯრედებსა და მაკროფაგებს ააქტიურებს.

Th2 უჯრედების მიერ გამომუშავებული IL-4, IL-5, IL-6 და IL-10 კი B-უჯრედებს ააქტიურებს და ანტისხეულების სინთეზს IgE-კენ გადართავს.

ფუნქციურად განსხვავებული ციტოკინების პროდუქციას უდიდესი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს.

ვირუსების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი და შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები, ძირითადად, Th1 ციტოკინების უპირატესი პროდუქციით მიმდინარეობს. ალერგიისა და პარაზიტული ინფექციების შემთხვევაში Th2 ციტოკინები დომინირებს. შიდსისთვის Th2 ციტოკინების უპირატესი პროდუქციაა დამახასიათებელი.

დადგენილია, რომ CD4+ T-უჯრედების ერთი სუბპოპულაციის მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები მეორე სუბპოპულაციის ფუნქციას თრგუნავს, რითაც Th1 და Th2 მიმართულებით ლიმფოციტების ფუნქციურ დიფერენცირებას აძლიერებს.

მაგ., Th1-უჯრედების მიერ წარმოქმნილი IFNγ თრგუნავს Th2-უჯრედების წარმოქმნას, Th2-უჯრედების მიერ წარმოქმნილი IL-10 კი Th1-უჯრედების წარმოქმნას აფერხებს.

ამ მოვლენას ზოგიერთი პათოგენური აგენტი თავის სასარგებლოდ იყენებენ. მაგ., ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV) IL-10-ის ჰომოლოგიურ ცილას ასინთეზებს, რაც Th1 ტიპის უჯრედების წარმოქმნას თრგუნავს. Th1 უჯრედების მიერ გამომუშავებული ციტოკინები - IL-2 და IFNγ კი, როგორც აღვნიშნეთ, ანტივირუსულ პასუხს ავითარებს. ამ გზით პათო-

გენი თავის საწინააღმდეგოდ მიმართული იმუნური პასუხის ჩართვას აღკვეთს.

ანტისხეულთა წარმოსაქმნელად T-B უჯრედების კოოპერაცია

CD4+ T-უჯრედების ერთ-ერთი მთავარი ფუნქცია მათი B-უჯრედებთან კოოპერაციაა, რასაც ანტიგენთა ძირითადი კლასის მიმართ (ე.წ. თიმუსდამოკიდებული ანტიგენების მიმართ) ანტისხეულების წარმოქმნა მოყვება.

ანტისხეულთა წარმოქმნაში მონაწილე CD4+ T-უჯრედებს T-ჰელპერულ უჯრედებს უწოდებენ. თიმუსდამოკიდებული ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოსაქმნელად B და T-უჯრედების გააქტიურება და მათი ურთიერთქმედება აუცილებელია.

გავიხსენოთ ანტიგენით CD4+ T-უჯრედების გააქტიურების შემდგომ განვითარებული მოვლენები: გააქტიურებული ლიმფოციტის ზედაპირზე ადჰეზიურ მოლეკულებთან ერთად CD40 ლიგანდი (CD40L) და CTLA-4 ექსპრესირდება, ლიმფოციტები პროლიფერირდება და ციტოკინებს გამოიმუშავებს. გააქტიურებული T ლიმფოციტის მიერ გამომუშავებული ბევრი ციტოკინი B-უჯრედებს ააქტიურებს.

B-უჯრედის გასააქტიურებლად ანტიგენ-სპეციფიკური B-უჯრედი თავისი შესაბამისი რეცეპტორით - ზედაპირული იმუნოგლობულინით - ანტიგენს უნდა დაუკავშირდეს.

B და T-უჯრედები ერთიდაიგივე ანტიგენის განსხვავებულ ეპიტოპებს პასუხობს. ამ ორი ეპიტოპის ერთდროული გამოცნობა ანტისხეულთა წარმოქმნას უზრუნველყოფს. ამიტომ, T-B უჯრედების კოოპერაციის ამ ფენომენს ურთიერთდაკავშირებულ (გადაჯაჭვულ, linked) გამოცნობასაც უწოდებენ.

ანტიგენთან დაკავშირებისა და T-უჯრედული ციტოკინების ზემოქმედების შედეგად B-უჯრედები აქტიურდება და ანტისხეულების გამომუშავებას იწყებს.

B-ლიმფოციტის მიერ წარმოქმნილი იმუნოგლობულინის იზოტიპს T უჯრედების მიერ გამომუშავებული ციტოკინების ბუნება განსაზღვრავს.

ანტისხეულწარმოქმნაში T უჯრედების როლს ნათლად ადასტურებს იმ ანტიგენების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის შესწავლა, რომლებიც T უჯრედების დახმარებას არ საჭიროებს.

დადგენილია, რომ ე.წ. T-დამოუკიდებელი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მეხსიერების B-უჯრედები არ წარმოიქმნება და არც B-უჯრედების გადართვა ხდება IgM-დან სხვა რომელიმე იზოტიპზე.

პირველადი იმუნური პასუხის დროს T-უჯრედების გააქტიურების შედეგად, ძირითადად, IL-2 წარმოიქმნება. IL-2 აუცილებელია B-უჯრედების გააქტიურებისა და პროლიფერაციისათვის. შედეგად IgM კლასის ანტისხეულები წარმოიქმნება. მეორადი პასუხის დროს, B-უჯრედებში ზოტიპის დართვის შედეგად, IgG, IgA და IgE კლასის ანტისხეულები წარმოიქმნება.

პირველადი იმუნური პასუხის დროს T-უჯრედებს ყველაზე ეფექტურად ე.წ. „პროფესიული" ანტიგენწარმდგენი უჯრედები (როგორიცაა დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები) ააქტიურებს. ნაკლებად მოსალოდნელია, რომ სამივე ტიპის უჯრედი (T, B, და პროფესიული APC) ერთიდაიმავე დროს ერთიდაიმავე ადგილას აღმოჩნდეს.

ფიქრობენ, რომ თავდაპირველად APC მიერ T უჯრედები აქტიურდება. შედეგად წარმოქმნილი ციტოკინები ანტიგენით გააქტიურებული B-უჯრედების ჩართვას უზრუნველყოფს. B-უჯრედები T უჯრედებთან ახლო მანძილზე იმყოფება, თუმცა მათ შორის უშუალო კავშირი შეიძლება არც დამყარდეს.

მეორადი იმუნური პასუხის დროს ორივე ტიპის შესაბამისი უჯრედები – T- და B-უჯრედები - ანტიგენით უკვე გააქტიურებულია და გამრავლებული. პირველადი იმუნური პასუხისაგან განსხვავებით, ამ დროს T-B კოოპერაცია დენდრიტული უჯრედებისა და მაკროფაგების მონაწილეობის გარეშე შეიძლება განხორციელდეს.

ამ შემთხვევაში B-უჯრედი ანტიგენს სპეციფიკური იმუნოგლობულინური რეცეპტორის საშუალებით იჭერს, რის შემდეგაც ანტიგენ-იმუნოგლობულინის კომპლექსი უჯრედის მიერ შთაინთქმება (ინტერნალიზდება), MHC II კლასის მოლეკულების შემცველ მჟავა-კომპარტმენტებში დეგრადირდება და B-უჯრედის ზედაპირზე უკვე „MHC-პეპტიდი" კომპლექსის სახით ამოდის. ამ სახით ის CD4+ T-უჯრედების TCR-ს წარუდგება.

B-უჯრედის მიერ ანტიგენის წარდგენასთან ერთად T- და B-უჯრედებს შორის სხვა კონტაქტებიც მყარდება. მათგან ყველაზე მნიშვნელოვანია:

- B7 - CD28 კავშირი. გააქტიურებული B-უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული B7 თანამასტიმულირებელი მოლეკულა T-უჯრედის CD28 მოლეკულას უკავშირდება. B7-ის ექსპრესიის ინდუქცია B-უჯრედის ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას აძლიერებს.

- LFA-1 - ICAM-1 ადჰეზიური მოლეკულების კავშირი, რაც T-B ურთიერთობას აძლიერებს.

- B-უჯრედებზე ექსპრესირებული CD40 გააქტიურებულ T-უჯრედებზე ექსპრესირებულ CD40L-ს უკავშირდება, რითაც B-უჯრედებს ააქტიურებს და ანტისხეულის კლასის გადართვას უზრუნველყოფს.

CD40 - CD40L კავშირის არარსებობის შემთხვევაში მხოლოდ IgM კლასის ანტისხეულები წარმოიქმნება.

CD40L-ის ფუნქციური დეფიციტის პირობებში ჰიპერ-IgM იმუნოგლობულინემია ვითარდება. ამ დროს IgM-ის გარდა სხვა არც ერთი იზოტიპი არ წარმოიქმნება.

მეორადი იმუნური პასუხის დროს იმუნოგლობულინის კლასის გადართვას, CD40 - CD40L კავშირის გარდა, T-უჯრედული ციტოკინებიც სჭირდება.

წარმოსაქმნელი ანტისხეულების კლასს გააქტიურებული T-უჯრედების მიერ დასინთეზებული ციტოკინების ბუნება განასაზღვრავს.

მაგ., თუ T-უჯრედები IL-4-ს გამოიმუშავებს, B-უჯრედები, ძირითადად, IgE ანტისხეულთა სინთეზზე გადაერთვება, ხოლო თუ ისინი IFNγ-ს წარმოქმნის, მაშინ IgG კლასის ანტისხეულები მიიღება.

პარაზიტების ანტიგენები და ალერგენები T-უჯრედებიდან IL-4-ის ინდუქციას უზრუნველყოფს, რის შედეგადაც B-უჯრედები IgE ანტისხეულებს ასინთეზებს.

ვირუსების მოქმედებით T-უჯრედები, ძირითადად, IFNγ-ს წარმოქმნის, რასაც IgG-ს სინთეზი მოჰყვება.

ამგვარად, პირველადი და მეორადი იმუნური პასუხის დროს, T და B-უჯრედების ურთიერთობის შედეგად, შემდეგი მოვლენები ვითარდება:

- T-უჯრედების გააქტიურება, რის შედეგადაც ციტოკინები წარმოიქმნება.
- B-უჯრედების გააქტიურება, რის შედეგადაც ადგილი აქვს ანტისხეულების სეკრეციას.

B-უჯრედების გააქტიურება

ზედაპირული იმუნოგლობულინით B-უჯრედების გააქტიურების უჯრედშიდა გზები

ანტიგენსპეციფიკური იმუნოგლობულინური რეცეპტორით (BCR) B-უჯრედების გააქტიურების შემდეგ იმ მოვლენათა მსგავსი კასკადი ირთვება, რასაც ადგილი აქვს TCR-ით T-უჯრედების გააქტიურებისას (სურათი 10.5).

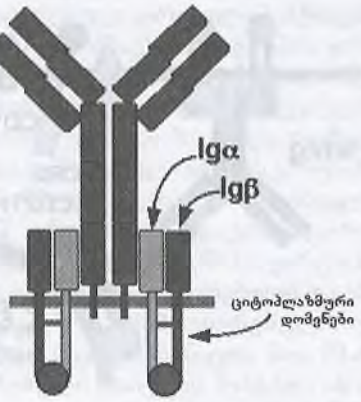
Ig მოლეკულის V_H და V_L უბნებთან ანტიგენის დაკავშირების შემდეგ სიგნალი უჯრედის შიგნით BCR-ის Igα და Igβ ჯაჭვებით იგზავნება. ანტიგენი რეცეპტორს ჯვარედინად უკავშირდება, რაც უჯრედის მემბრანაზე Ig რეცეპტორული მოლეკულების თავმოყრას იწვევს. ამდენად, BCR-ისთვის Igα და Igβ სიგნალის გადამცემ ისეთივე ფუნქციას ასრულებს, როგორსაც CD3 TCR-ისთვის.

Igα და Igβ syk ფოსფოთიროზინკინაზათან ასოცირდება (syk კინაზა მხოლოდ B-უჯრედებში გვხვდება). syk და სხვა კინაზების მიერ უჯრედშიდა სუბსტრატების ფოსფორილების შედეგად ფოსფოლიპაზა C აქტიურდება, რასაც ფოსფოლიპიდების რღვევა და კალციუმის უჯრედშიდა დონის მატება მოჰყვება.

CD19, CD20 და CD21 ზედაპირული მოლეკულები ანტიგენთან B-უჯრედის დაკავშირების შემდეგ სიგნალის გადაცემას აძლიერებს (სურათი 10.6).

სურათი 10.5

B უჯრედის გააქტიურება



ზედაპირული ფოსფატაზა – CD45, რომელიც B-უჯრედის Ig მოლეკულასთანაა ასოცირებული, B-უჯრედის ფოსფოკინაზებს არეგულირებს. CD45 T-უჯრედების TCR-თანაც ასოცირდება და ამ უჯრედების გააქტიურებაშიც ანალოგიურ როლს თამაშობს.

ტრანსკრიფციული ფაქტორები - NF-AT და NF-kB, აღწერილი მოვლენების შედეგად, B-უჯრედის ბირთვში გადაინაცვლებს და სპეციფიკური გენების ტრანსკრიფციას უზრუნველყოფს. ამ გენთაგან უმნიშვნელოვანესს იმუნოგლობულინისა და ციტოკინის რეცეპტორის გენები წარმოადგენს.

ანტიგენის სტიმულაციიდან 12 საათის შემდეგ B-უჯრედები ზომაში იმატებს (წარმოიქმნება B-უჯრედის ბლასტები) და, შესაბამისი სიგნალების მიღების შემთხვევაში, პროლიფერაციასა და პლაზმურ უჯრედებად დიფერენციაციას განიცდის. პლაზმური უჯრედები ანტისხეულთა სეკრეციას აწარმოებს.

CD8+ ციტოტოქსიკური T-უჯრედების გააქტიურება

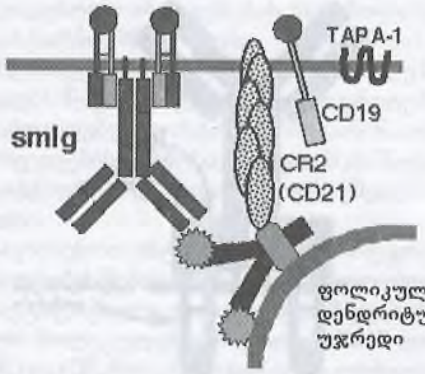
CD8+ ციტოტოქსიკური T-უჯრედების მთავარი ფუნქცია პათოგენით დაინფიცირებული უჯრედების განადგურებაა, რის გამოც ისინი T-კილერის ან ციტოტოქსიკური T-უჯრედის სახელით იწოდება. CD8+ T-უჯრედები გადანერგილი ქსოვილის უცხო უჯრედების მოცილებაშიც მონაწილეობს.

CD8+ T-უჯრედების მიერ დასინთეზებული ციტოკინების რიცხვი, CD4+ T-უჯრედებთან შედარ-

ებით, შეზღუდულია. CD8+ T-უჯრედები IFNγ-სა და TNFβ-ს გამოიმუშავებს.

სურათი 10.6

B უჯრედის თანარეცეპტორული კომპლექსი



IFNg გარკვეულ ვირუსულ და ბაქტერიულ ინფექციებს არეგულირებს, TNFb კი სამიზნე უჯრედების კვლაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

როგორც ვიცით, CD8+ T-უჯრედები MHC I კლასის მოლეკულასთან ასოცირებულ პეპტიდებს შეიცნობს. პეპტიდებს მას ანტიგენწარმდგენი უჯრედები (APC) და სამიზნე უჯრედები წარუდგენს.

TCR-ის მიერ „MHC-პეპტიდი" კომპლექსის შეცნობას CD8+ T-უჯრედების გააქტიურება და, შედეგად, უცხო პეპტიდის წარმდგენი სამიზნე უჯრედის სიკვდილი მოყვება.

CD8+ T-უჯრედების გააქტიურებას ციტოკინების ზემოქმედება სჭირდება. ამ უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენციაციისთვის აუცილებელია მათ ზედაპირზე IL-2-ის რეცეპტორის ექსპრესია და მასთან IL-2-ის დაკავშირება.

ციტოტოქსიკური T-უჯრედების მიერ სამიზნე უჯრედების განადგურება

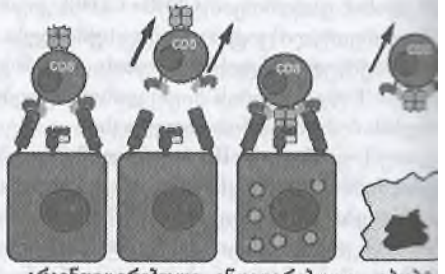
გააქტიურებული ციტოტოქსიკური T-უჯრედი კლავს სამიზნე უჯრედს, რომელთანაც კონტაქტს ის TCR-ისა და სხვა ადჰეზიური მოლეკულების საშუალებით ახორციელებს (სურათი 10.7).

ციტოტოქსიკური T-უჯრედი სამიზნე უჯრედების გასანადგურებლად ორ მთავარ გზას იყენებს:

1. უჯრედების კვლის პირველ გზას T-უჯრედების გრანულებში მოთავსებული ციტოტოქსიკური ნივთიერებების მიერ სამიზნე უჯრედების აპოპტოზი წარმოადგენს.

სურ

**ციტოტოქსიკური ლიმფოციტ
ინფიცირებული უჯრედ**



მკვლელი უჯრედი, სამიზნე უჯრედთან შირების შემდეგ, უშუალოდ ამ უჯრედის რთულებით გრანულების მობილიზებას ახდ ეგზოციტოზის გზით გრანულების შიგთავსს სამიზნე უჯრედისკენ გადმოისვრის (სურათ

სამიზნე უჯრედების აპოპტოზს ციტ სიკური T-უჯრედებისა და NK-უჯრედების ულებში არსებული შემდეგი მოლეკულებ პირობებს:

- გრანზიმები - სერინპროტეაზები,

- პერფორინები. კალციუმის არსებობის ვევაში ისინი სამიზნე უჯრედის მემბრანას შირდება და პოლიმერიზაციის შედეგად, C9-ს სად, მასში რგოლის ფორმის ტრანსმემბრანუ წარმოქმნის.

- სერგლიცინი, რომელიც გრანზიმებისა ფორინების კავშირს უზრუნველყოფს.

სამიზნე უჯრედის მოსაკლავად პერფო და გრანზიმების ერთობლივი მოქმედებაა პერფორინების პოლიმერიზაციის შედეგად დის მემბრანაში წარმოქმნილი არხი უჯრედშ ზიმების შესვლას უზრუნველყოფს. გრან უჯრედში აპოპტოზის პროგრამას რთავ უჯრედის სიკვდილის მიზეზი ხდება (სურათ

ცოტოტოქსიკური T-უჯრედებისა და NK- დებს გარდა, კვლის ამ გზას, შესაძლოა, ის დებიც მიმართავენ, რომლებიც ანტისხეულ კიდებულ უჯრედულ ციტოტოქსიკურობას (ახორციელებენ, რისთვისაც IgG-ით დაფ სამიზნე უჯრედს Fc-რეცეპტორით უკავშირ

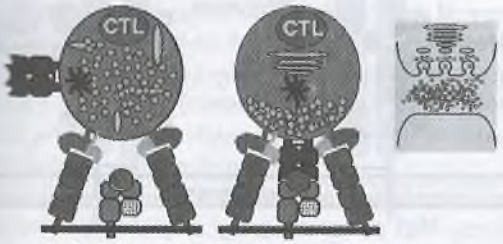
CD8+ T-უჯრედი, ასევე გამოიმუშავებს ციტ TNFβ-ს, რომელსაც ციტოტოქსიკური თვისება

2. უჯრედების კვლის მეორე გზას მკვლ სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირ მოლეკულების კავშირი განაპირობებს. გააქ ბული ციტოტოქსიკური უჯრედების ზედა

რეცეპტორი, ე.წ. Fas ლიგანდი ექსპრე-
ება. Fas ლიგანდის დაკავშირება Fas ცილას-
, რომელიც მრავალი უჯრედის ზედაპირზეა
ესპრესირებული, კასპასების გააქტიურებასა და
სამიზნე უჯრედის აპოპტოზს იწვევს (სურათი 10.9).

სურათი 10.8

ციტოტოქსიკური ლიმფოციტი ეფექტორულ მოლეკულებს სამიზნე უჯრედისკენ მიმართავს



სამიზნე უჯრედის ზედაპირი

ამდენად, კილერის გავლენით სამიზნე უჯრედი თვითმკვლელობას ახორციელებს. რადგან აპოპტოზით კვდომის შედეგად უჯრედის შიგთავსი გარეშოში არ ხვდება, სიკვდილის ეს გზა უჯრედში არსებული ინფექციური ნაწილაკების (ვირუსების) სხვა უჯრედებში გავრცელებას უნდა გამორიცხავდეს. სამიზნე უჯრედის სიკვდილის შემდეგ ციტოტოქსიკური უჯრედი მას სცილდება და ახალ სამიზნე უჯრედს უკავშირდება.

სურათი 10.9

Fas-Fas-ლიგანდური ურთიერთობა

სამიზნე უჯრედი **სამიზნე უჯრედის აპოპტოზი**

CD8+ T-უჯრედების გააქტიურება და სამიზნე უჯრედების კვლა დამოუკიდებელ პროცესებს წარმოადგენს. ეს ნათლად შეიძლება დავადასტუროთ, თუ ვირუსით ინფიცირებული ინდივიდიდან ციტოტოქსიკურ უჯრედებს გამოვყოფთ. ამ უჯრედებს ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების კვლა *in vitro* - ორგანიზმის გარეთაც შეუძლიათ, რისთვისაც რაიმე ფაქტორის დამატება საჭირო არ არის.

მეტად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ვირუსსპეციფიკური Tc-უჯრედი სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე განთავსებულ იმ სპეციფიკურ კომბინაციას გამოიცნობს, რომელიც განსაზღვრულ MHC მოლეკულასთან ასოცირებული ვირუსული პეპტიდებითაა წარმოდგენილი. ეს ნიშნავს, რომ გრიპის ვირუსის პეპტიდისადმი სპეციფიკური Tc-უჯრედი, რომელიც HLA-A2-ის მქონე ინდივიდიდანაა მიღებული, მხოლოდ იმ სამიზნე უჯრედს მოკლავს, რომელზეც HLA-A2-თან დაკავშირებული გრიპის ვირუსის პეპტიდი იქნება წარმოდგენილი. ის არ გაანადგურებს არც HLA-A2 ინდივიდის დაუინფიცირებელ უჯრედს, რომელზეც HLA-A2 გრიპის ვირუსის პეპტიდის გარეშე იქნება ექსპრესირებული და არც იმ უჯრედს, რომელზეც ექსპრესირებული იქნება „MHC-პეპტიდის“ სხვა კომბინაცია, მაგ. HLA-A2-თან დაკავშირებული წითელას პეპტიდი ან იგივე გრიპის პეპტიდი, დაკავშირებული HLA-B3-თან. როლფ ზინკერნაგელისა და პიტერ დოჰერტის მიერ გაკეთებული ეს აღმოჩენა (1996 წელს ორივეს ნობელის პრემია მიენიჭა) საფუძვლად დაედო T-უჯრედული პასუხის MHC-ით შეზღუდვის კონცეფციას, რომლის თანახმადაც T-უჯრედები გამოიცნობს არა მხოლოდ ანტიგენს, არამედ ანტიგენს MHC მოლეკულასთან კომბინაციაში.

როგორც ვიცით, MHC I კლასის მოლეკულები ყველა ბირთვიან უჯრედზე ექსპრესირდება, რასაც უდიდესი ბიოლოგიური მნიშვნელობა აქვს: ინფექციურმა პათოგენმა (ვირუსმა, ბაქტერიამ ან პროტოზოამ) ორგანიზმის ნებისმიერი უჯრედი შეიძლება დააინფიციროს. შეჭრის შემდეგ პათოგენი უჯრედის ციტოპლაზმაში ან ენდოპლაზმურ ბადეში წარმოქმნის უცხო პეპტიდებს, რომლებიც MHC I კლასის მოლეკულებს უკავშირდება. უჯრედის ზედაპირზე უცხო პეპტიდისა და MHC I კლასის მოლეკულის კომბინაციას CD8+ T-უჯრედი გამოიცნობს და, რასაც შედეგად ინფიცირებული უჯრედის კვლა მოყვება. ამდენად, CD8+ T-უჯრედები ნებისმიერი ინფიცირებული უჯრედის განადგურებას უზრუნველყოფს.

აღსანიშნავია, რომ ციტოტოქსიკურ ეფექტს CD4+ T-უჯრედების გარკვეული ნაწილიც ავლენს. ისინი სამიზნე უჯრედებს მის ზედაპირზე ექსპრესირებული MHC II კლასის მოლეკულებთან ასოცირებული პეპტიდებით ცნობენ და მათ კვლას CD8+ T-უჯრედების მსგავსი მექანიზმებით ახორციელებენ. CD4+ T-უჯრედები პერფორინებსა და გრანზიმებს არ შეიცავს. მათ მიერ უკრედეის კვლა Fas ლიგანდითაა გამოწვეული.

მოსვენებული T-უჯრედების გააქტიურების სხვა გზები

წინა თავებში განვიხილეთ T-უჯრედების გააქტიურების პროცესი, რასაც ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორით (TCR-ით) „MHC-პეპტიდი“ კომპლექსის გამოცნობა განაპირობებს. კონკრეტული სპეციფიკურობის TCR ყოველი 10^4 T-უჯრედიდან მხოლოდ ერთზეა ექსპრესირებული. ამდენად, T-უჯრედების მთელ პოპულაციაში, რომელიც დაახლოებით 10^9 უჯრედით არის წარმოდგენილი, ანტიგენსპეციფიკური პასუხის შეფასება მეტად რთულია.

გულუბრყვილო T-უჯრედების გააქტიურება სხვა ალტერნატიული გზებითაც შეიძლება, რაც, ანტიგენსპეციფიკურ T-უჯრედებთან შედარებით, უფრო ფართო პოპულაციის ფუნქციის შეფასების საშუალებას იძლევა.

ანტიგენით ან ალტერნატიული გზებით T-უჯრედების გააქტიურების შემდეგ უჯრედში ერთნაირი მოვლენები ვითარდება, რაც, ძირითადად, ციტოკინების პროდუქციასა და უჯრედების პროლიფერაციაში მდგომარეობს.

სუპერანტიგენები.

სუპერანტიგენები ანტიგენთა ისეთი კლასია, რომელიც Vα მოლეკულისაგან დამოუკიდებლად, გარკვეული სპეციფიკურობის Vβ სეგმენტის (როგორიცაა, Vβ3 და Vβ8) მქონე ყველა T-უჯრედს ააქტიურებს (სურათი 10.10) რადგან გარკვეული სპეციფიკურობის Vβ სეგმენტი T-უჯრედული პოპულაციის დაახლოებით 10%-ზეა ექსპრესირებული, სუპერანტიგენის ზემოქმედებით განსხვავებული სპეციფიკურობის მქონე T-უჯრედების საკმაოდ დიდი ნაწილი აქტიურდება.

სუპერანტიგენს ანტიგენწარმდგენი უჯრედების MHC II კლასის მოლეკულები გადამუშავებისა და პეპტიდურ ღართან დაკავშირების გარეშე წარადგენს.

სუპერანტიგენის წარმოქმნა დაავადების გამომწვევ ბევრ ორგანიზმს შეუძლია. მაგ., სტაფილოკოკს, რომელმაც საკვებისმიერი მოწამვლა და ტოქსიკური შოკი შეიძლება გამოიწვიოს, ასევე ცოფის ვირუსს.

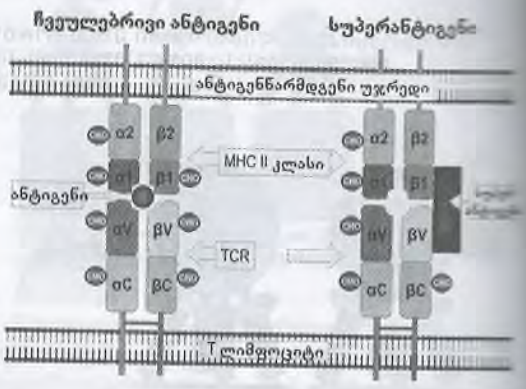
Staphylococcus aureus-ის ტოქსინი სუპერანტიგენს წარმოადგენს და T-უჯრედების დიდ პროცენტს ააქტიურებს. სუპერანტიგენის გავლენით ციტოკინების მასიური გამოთავისუფლება მასპინძელი ორგანიზმის დაზიანებას იწვევს.

მცენარეული ცილები და T-უჯრედის ზედაპირული მოლეკულების საწინააღმდეგო ანტისხეულები.

ბუნებაში არსებულ მრავალ ნივთიერებას T-უჯრედების დიდი ნაწილის გააქტიურება შეუძლია. ასეთ ნივთიერებებს, უჯრედების მიტოზის გამოწვევის უნარის გამო, პოლიკლონური გა... ურებლები ან მიტოგენები ეწოდება.

სურათ...

ანტიგენი და სუპერან...



მცენარეული გლიკოპროტეინები - ... კანავალინი A (ConA) და ფიტოჰემაგლუტინინი (Phy... ამორჩევითად T-უჯრედების მიტოგენებია. ... TCR რეცეპტორის გზით მოქმედებენ.

მცენარეული ლექტინი - ჭიაფერას მიტოგ... (*pokeweed mitogen*) T და B უჯრედებს ააქტიურებ...

ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდი (LPS) თა... B-უჯრედების სპეციფიკურ მიტოგენს წარმოად... გენს.

CD3-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულები ყველ... T-უჯრედის პროლიფერაციას იწვევს.

აღსანიშნავია, რომ T-უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული სხვა მოლეკულების, მაგ. CD2 და CD28 საწინააღმდეგო ანტისხეულებს უჯრედების პროლიფერაციის გამოწვევა დამოუკიდებლად ან სხვა გამააქტიურებელ სიგნალთან კომბინაციაში შეუძლია.

T-დამოუკიდებელი იმუნური პასუხი: B-უჯრედების გააქტიურება T-უჯრედების დახმარების გარეშე

ანტიგენთა უმეტესობა ცილებს წარმოადგენს მათი საწინააღმდეგო პასუხის ჩასართავად T-უჯრედებია აუცილებელი. თუმცა, არსებობს ანტიგენთა მცირე ნაწილი, რომელსაც B-უჯრედების გააქტიურება T-უჯრედის დახმარების გარეშე შეუძლია.

ანტიგენებს, რომლებსაც T-უჯრედებისგან დამოუკიდებლად B-უჯრედების გააქტიურება შეუძლიათ, T-დამოუკიდებელ ანტიგენებს უწოდებენ. მათ ბევრი საერთო თვისება აქვს. კერძოდ:

- ისინი დიდი პოლიმერული მოლეკულებია (მაგ.

პოლისაქარიდები), რომელთაც მრავალი განმეორებადი ანტიგენური დეტერმინანტა აქვთ.

- მიტოგენური თვისება მათ ხშირად სუსტად აქვთ გამოხატული. ამდენად, B-უჯრედების პოლისპეციფიკური გააქტიურება მათ მხოლოდ მაღალი კონცენტრაციის პირობებში შეუძლიათ.

ასეთ ანტიგენებს პოლიკლონურ გამააქტიურებლებს უწოდებენ.

ამ თვისებათა კომბინაცია საკმარისია, რომ ანტიგენმა (მაგ. ლიპოპოლისაქარიდი, დექსტრანი, ფიკოლი) B-უჯრედების პროლიფერაცია და ანტისხეულწარმოქმნა გამოიწვიოს.

მულტივალენტური ანტიგენის მიერ B-უჯრედის გააქტიურება მისი ზედაპირული რეცეპტორების ჯვარედინი დაკავშირების შედეგად ხდება, რასაც ე.წ. კეპინგი (*capping*) ანუ უჯრედის მემბრანის მცირე უბანზე ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორების თავმოყრა მოყვება.

აღსანიშნავია, რომ T-დამოუკიდებელი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მხოლოდ IgM კლასის ანტისხეულები გამომუშავდება. ამ დროს მეხსიერება არ ყალიბდება. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ანტიგენის განმეორებით მოხვედრისას IgM-ის პროდუქციის დონე და იმუნური პასუხის განვითარებისათვის საჭირო დრო არ იცვლება და არც ანტისხეულის სხვა კლასზე გადართვა ხდება. მიუხედავად ამისა, T-დამოუკიდებელი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ დამცავი იმუნური პასუხი მაინც ყალიბდება, რის კლინიკურ მაგალითსაც T-უჯრედული დეფიციტის მქონე ინდივიდები წარმოადგენს. მათ უჯრედგარეთა ბაქტერიების საწინააღმდეგო დამცავი IgM პასუხი უვითარდებათ, თუმცა ვირუსების საწინააღმდეგო დაცვას საერთოდ ვერ უზრუნველყოფენ.

თავი XI. ცენტრალური და პერიფერიული ტოლერანტობა

ორგანიზმში ანტიგენის მოხვედრის შემდეგ მასპინძლის იმუნურმა სისტემამ ორი უმნიშვნელოვანესი გადაწყვეტილება უნდა მიიღოს:

- გაარჩიოს საკუთარი უცხოსგან,
- შეარჩიოს ადეკვატური პასუხი.

საკუთარის და უცხოს გარჩევის შემდგომ იმუნური პასუხი ან განვითარდება, ან არა (ანუ ყალიბდება ტოლერანტობა).

იმუნური პასუხი წარმოადგენს რთულ ფიზიოლოგიურ სისტემას, რომელიც მრავალ დონეზე კონტროლდება. იმუნური პასუხის რეგულაციაში ორი ძირითადი ასპექტი შეიძლება გამოვყოთ:

- იმუნოკომპეტენტურობის ჩამოყალიბება და
- მწიფე ლიმფოციტის პასუხი ანტიგენზე

იმუნური პასუხის რეგულაციის დარღვევას დაავადების განვითარება მოყვება.

ტოლერანტობა ისეთი მდგომარეობაა, როდესაც გარკვეული ანტიგენური ეპიტოპის საწინააღმდეგოდ იმუნური პასუხი არ ვითარდება. ეს ისეთ შემთხვევაში ხდება, როდესაც ანტიგენისა და ანტიგენ-სპეციფიკური ლიმფოციტის ურთიერთობას, ამ უკანასკნელის გააქტიურების ნაცვლად, მისი აქტიურობის დაკარგვა მოყვება. ტოლერანტული მხოლოდ ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედი შეიძლება გახდეს. ტოლერანტობის მდგომარეობის განვითარება უჯრედის ონტოგენეზის იმ საფეხურზე შეიძლება, როცა ანტიგენის რეცეპტორი ექსპრესირებულია.

ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ ლიმფოციტის აქტიურობის დაკარგვა ორი მიზეზით შეიძლება მოხდეს:

- უჯრედების დელეციით - განადგურებით ან
- ანერგიით - ანტიგენის მიმართ მგრძნობელობის დაკარგვით.

დელეციის შემთხვევაში ანტიგენის დაკავშირება ლიმფოციტთან ამ უკანასკნელის განადგურებასა და ელიმინაციას იწვევს, რაც აპოპტოზის გზით ხორციელდება.

ანერგიული მდგომარეობის დროს აქტიურობადაკარგული უჯრედი ფიზიკურად არსებობს, მაგრამ მას ანტიგენის სტიმულზე პასუხის გაცემა არ შეუძლია.

ლიმფოციტის ანტიგენ-სპეციფიკური გააქტიურება რთული, მრავალსაფეხურიანი პროცესია, რომლის საბოლოო შედეგს უჯრედთა პროლიფერაცია და დიფერენციაცია წარმოადგენს. გააქტიურების საფეხურებიდან ერთ-ერთზე ზემოქმედებამ, შესაძლოა, ისე იმოქმედოს უჯრედზე, რომ მან დასახული პროგრამის მხოლოდ ზოგიერთი, და არა ყველა, ეტაპი დაასრულოს. შედეგად, შე… უჯრედი ანერგიული გახდეს.

აღსანიშნავია, რომ ანერგია და დელეცი… ერთგამომრიცხავი მდგომარეობა არ არ… ძლოა, რომ თავდაპირველად ანერგი… უჯრედებმა შემდგომ დელეცია განიცადონ.

ტოლერანტობის ინდუქცია უმწიფარ T- B-ლიმფოციტებში

როგორც ადრე აღვნიშნეთ, T- და B-ლ… ციტების რეცეპტორთა მრავალფეროვნებას … J გენების სეგმენტების რეარანჟირება, ნუ… ოტიდთა ჩამატება და მძიმე და მსუბუქი ჯაჭ… შემთხვევითი შერჩევა განსაზღვრავს.

რეცეპტორთა ასეთი მრავალფეროვნების … ბებში, ბუნებრივია, რომ საკუთარი ანტიგენებ… სპეციფიკური რეცეპტორებიც წარმოიქმნება. ე… ის პირველი პრობლემა, რომლის გადაჭრის გ… საკუთარის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის გ… თარების აღკვეთა შეუძლებელი იქნებოდა.

ამ პრობლემის გადაწყვეტა ინდივიდის … სიცოცხლის განმავლობაში ხდება და ის უმწიფარ… და B-უჯრედების ნეგატიურ სელექციაში მდგომა… ობს.

ნეგატიური სელექცია საკუთარი მოლეკულ… ბისადმი რეაქტიული უჯრედების ფუნქციური აქტ… ურობის დაკარგვას ნიშნავს. T-უჯრედების ნეგატ… ური სელექცია თიმუსში იმ სტადიაზე ხდება, რო… T-უჯრედის რეცეპტორი საბოლოოდ ჩამოყალიბ… ბა. B-უჯრედების ნეგატიური სელექცია ძვლ… ტვინში მიმდინარეობს.

T- და B-უჯრედების ნეგატიური სელექც… ორივე პროცესს მოიცავს - როგორც დელეცია… ასევე ფუნქციური აქტივობის დაკარგვას.

მეტად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ თუ უ… წიფარი T- და B-უჯრედი უცხო ანტიგენს შეხვდა, … გააქტიურების ნაცვლად აქტიურობას კარგავს. … ჩამოყალიბების პროცესში იმუნური სისტემა უცხ… ანტიგენს საკუთრად აღიქვამს და მის მიმარ… ტოლერანტობას აყალიბებს.

ამ გზით იმუნური პასუხის „მოტყუება“ ყვ… ლაზე პირველად ოუენმა დიზიგოტურ ტყუპ ხბო… ბზე ჩატარებული ექსპერიმენტით მოახერხა. მ… მუცლადყოფნის პერიოდში ხბოების სისხლის მიმ… ქცევის სისტემები ერთმანეთს დაუკავშირა. დ… ბადებული ხბოები ერითროციტული ქიმერები აღ… მოჩნდნენ; ყოველ ხბოში საკუთარის გარდა ტყუპის … ცალის ერითროციტები ცირკულირებდა. განსხვავ… ბული კანის ფერისა და სქესის მიუხედავად, ასეთ… ხბოები ერთმანეთის კანის ტრანსპლანტატისადმ… ტოლერანტული იყვნენ.

ოუენის ექსპერიმენტები შემდგომში საფუ…

ულად დაედო მედავარისა და მისი კოლეგების ექსპერიმენტებს, რაც ნობელის პრემიით აღინიშნა.

მათ ერთი ხაზის (A) ნეონატალურ თაგვებს მეორე ხაზის (CBA) თაგვების ელენთის უჯრედები შეუყვანეს. ზრდასრულ ასაკში ეს თაგვები არათანსებადი CBA ხაზის თაგვების კანის ტრანსპლანტატისადმი ტოლერანტული აღმოჩნდნენ, თუმცა ისინი წარმატებით იცილებდნენ CBA-ს გარდა სხვა განსხვავებული ხაზის თაგვის ტრანსპლანტატს.

ამ შრომებმა დაადასტურა, რომ ნეონეატალურ თაგვებში CBA უჯრედების ინექცია უმწიფარ ანტიგენ-სპეციფიკურ უჯრედებს გამორთავს და ტოლერანტობას აყალიბებს.

დიდი მნიშვნელობა ჰქონდა ასევე იმ ფაქტის დადგენას, რომ A ხაზის თაგვებში ამავე ხაზის ნორმალური დონორის ლიმფური უჯრედების შეყვანა ხსნის CBA უჯრედების ინექციით მიღწეულ ტოლერანტობას. ამ გზით ტოლერანტობის მოხსნა იმის სასარგებლოდ მეტყველებს, რომ ტოლერანტობა ბუნებრივად ნეონატალურ სტადიაზე ვითარდება.

ამრიგად, საკუთარისა და უცხოს გარჩევის პროცესი იმუნური სისტემის მომწიფების პერიოდში ხდება და მას ცენტრალური ტოლერანტობა ეწოდება.

ცენტრალური ტოლერანტობის გზით ყველა აუტორეაქტიული ლიმფოციტის ტოლერანტობა არ ვითარდება. აუტორეაქტიული ლიმფოციტები რომ სრულად ნადგურდებოდეს, მაშინ აუტოიმუნური რეაქციების განვითარება შეუძლებელი იქნებოდა.

რატომ ვითარდება აუტოიმუნური რეაქციები და მათ აღსაკვეთად რატომ არ არის საკმარისი ცენტრალური ტოლერანტობა?

- აუტორეაქტიული T-ლიმფოციტები, რომელთა აფინობა ანტიგენისადმი მათი დელეციისთვის აუცილებელ კრიტიკულ ზღვარზე ნაკლებია, ნეგატიურ სელექციას გადაურჩება და პერიფერიაზე გადადის.

- T-ლიმფოციტთა დელეციას მხოლოდ ის ანტიგენები ახდენს, რომლებიც თიმუსის მიკროგარემოში საკმარისი რაოდენობით ხვდება. ის ანტიგენები, რომლებიც თიმუსში არ გვხვდება, ან იქ მცირე რაოდენობითაა, ვერ იქნება გამოცნობილი ლიმფიციტების მიერ და, ამდენად, ანერგიას არ ექვემდებარება.

- ცნობილია, რომ B-უჯრედების ნეგატიური სელექცია T-უჯრედებივით მკაცრად არ ხორციელდება. შესაბამისად, საკუთარი კომპონენტებისადმი რეაქტიული B-უჯრედები უფრო ხშირად გვხვდება.

რადგან საკუთარი ანტიგენის საწინააღმდეგო პასუხის ჩასართავად ერთდროულად ორივე - T- და B-უჯრედია საჭირო, მათი გააქტიურებისა და დამაზიანებელი პასუხის განვითარებისთვის აუტორეაქტიული უჯრედების მხოლოდ არსებობა საკმარისი არ არის. ასეთი ლიმფოციტების გააქტიურებას გარკვეული სათანადო პირობების შექმნა სჭირება.

როგორც ადრე აღვნიშნეთ, ლიმფოციტების გააქტიურებას თანამასტიმულირებელი მოლეკულებიდან და ციტოკინებიდან წამოსული სიგნალები იწვევს.

T- და B-უჯრედების აქტიურობის დაქვეითების მექანიზმები

T-უჯრედების აქტიურობის დათრგუნვა

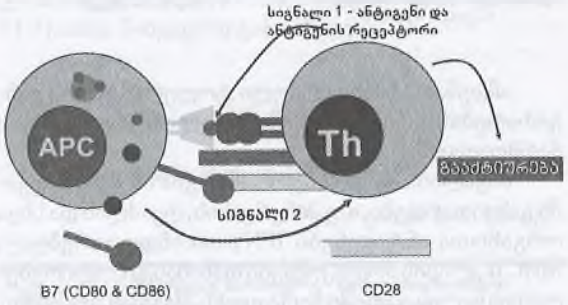
დადგენილია, რომ თუ T-უჯრედის რეცეპტორს ანტიგენი არაეფექტური გზით წარუდგება, პერიფერიული ტოლერანტობა ვითარდება.

როგორც ვიცით, იმისთვის, რომ T-უჯრედმა აქტიური პროლიფერაცია და ციტოკინების პროდუქცია დაიწყოს (სურათი 11.1), საჭიროა:

- TCR-ის მიერ „MHC II-პეპტიდი“ კომპლექსის შეცნობა და
- T-უჯრედის მიერ მეორადი თანამასტიმულირებელი სიგნალების მიღება.

სურათი 11.1

T უჯრედის სტიმულაცია



თანამასტიმულირებელი მოლეკულები ექსპრესირებულია ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე: დენდრიტულ უჯრედებზე, მონოციტებზე, მაკროფაგებზე, B უჯრედებზე

ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე ექსპრესირებული B7 მოლეკულა, რომელიც T-უჯრედის CD28 რეცეპტორს უკავშირდება, ყველაზე კარგად შესწავლილი თანამასტიმულირებელი სიგნალია.

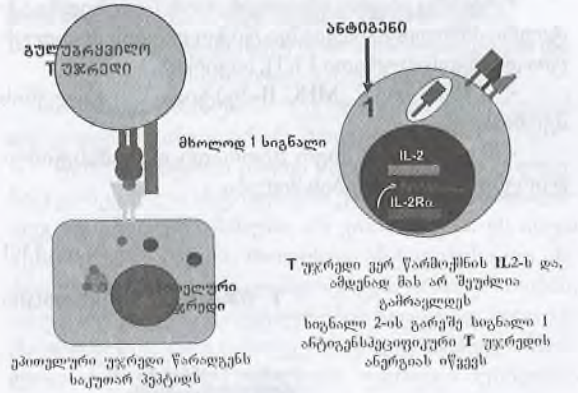
მოსვენებული T-უჯრედის აქტიურ პროლიფერაციას TCR-ის მიერ `MHC-პეპტიდის“ და CD28-ს მიერ B7-ს გამოცნობა იწვევს. თუ თანამასტიმულირებელი მოლეკულა არ არის ან B7-CD28 კავშირი რაიმე მიზეზის გამო იბლოკება, T-უჯრედი ანერგიული ხდება, ე.ი. შემდგომ გაღიზიანებაზე ის პასუხის უნარს კარგავს (სურათები 11.2 და 11.3).

ანერგია შემდეგი მექანიზმით ვითარდება: TCR-

ით მიღებული პირველი სიგნალი ააქტიურებს გარკვეულ ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს, რომელთაგანაც ერთ-ერთი IL2-ის გენის პრომოტორს უკავშირდება და ამ გენის ტრანსკრიფციას იწვევს. თუ TCR-ით ანტიგენის შეცნობას თანამასტიმულირებელი სიგნალი არ მოჰყვა, გააქტიურების პროცესი წყდება და ანერგია ვითარდება, რადგან B7-CD28 კავშირი აუცილებელია IL2-ის მ-რნმ-ს სტაბილიზაციისათვის.

სურათი 11.2

ანერგია



ამდენად, პერიფერიული ტოლერანტობის განვითარების ერთ-ერთ მიზეზს კლონური ანერგია წარმოადგენს.

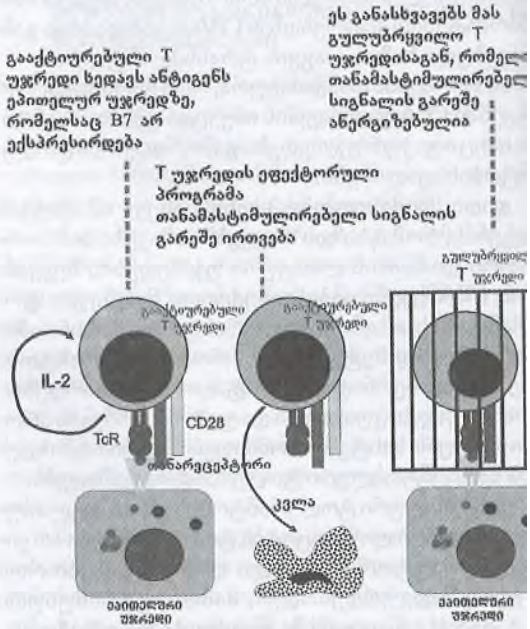
მაგალითად, კლონური ანერგია იმ შემთხვევაში განვითარდება, თუ პანკრეასის, ღვიძლის და სხვა ორგანოთა ანტიგენებს IFNγ-თი ინდუცირებული MHC II კლასის მოლეკულები თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე წარადგენს. მაგრამ თუ ანტიგენის წარდგენა ინფექციის ან სხვა რაიმე პროცესის შედეგად ინდუცირებული მეორე სიგნალის (B7 ან სხვა თანამასტიმულირებელი მოლეკულების) თანხლებით მოხდა, T-უჯრედები გააქტიურდება და ქსოვილებზე იმუნურ შეტევას განახორციელებს, რის შედეგადაც ქსოვილი დაზიანდება. ვინაიდან, ასეთ შემთხვევაში თანამასტიმულირებელი აქტიურობის მქონე ანტიგენწარმდგენი უჯრედი ძირითადად ქსოვილ-სპეციფიკურ ანტიგენს წარადგენს, ის აუტორეაქტიულ T-უჯრედებს ააქტიურებს.

ანერგიული T-უჯრედები IL2-ს არ წარმოქმნის, თუმცა მას სხვა ციტოკინების, მაგ. IL3-ის, პროდუქცია ახასიათებს. ზოგჯერ ანერგიულმა უჯრედმა შეიძლება IL-2 წარმოქმნას, თუმცა მისი რეცეპტორის ექსპრესიას ვერ ახდენს, რის გამოც IL2-ს თვითონ ვერ უპასუხებს.

სურათი

გააქტიურებული და გულუბრყვილო ლიმფოციტი განსხვავებულად მოქმედ

ეფექტორული რეაქცია თუ ანერგია?



B-უჯრედების აქტიურობის დათრგუნვ

B-უჯრედის გააქტიურება და ანტისხეულწ მომქმნელ უჯრედად დიფერენცირება მრავალ თ მიმდევრულ სიგნალს მოითხოვს.

ანტიგენთან Ig-რეცეპტორის დაკავშირე შემდეგ B უჯრედისათვის მთავარ სიგნალს T- რედული ციტოკინები წარმოადგენს (სურათი 11

T-უჯრედის დახმარების გარეშე B-უჯრ უარყოფით სიგნალს იღებს, რაც მისი ფუნქც დათრგუნვას ანუ ანერგიული მდგომარეობის ვითარებას უზრუნველყოფს.

ამდენად, ანტიგენის ისეთი სახით შეყვანა, T-უჯრედის ჩართვას გამორიცხავს (მაგ., დ დოზით, ხსნადი სახით), სპეციფიკური Ig-რეც ტორის საშუალებით B-უჯრედის ნაწილობრივ გ ტიურებას, და თანამასტიმულირებელი სიგნალ ის არარსებობის პირობებში, ტოლერანტობის ჩა ალიბებას იწვევს.

T- და B-უჯრედების ანერგიული მდგომარ უჯრედის სიკვდილს ან მისი რეცეპტორის დაკ ვას ყოველთვის არ გულისხმობს. ანერგ უჯრედში ისეთი ფიზიოლოგიური მდგომარ

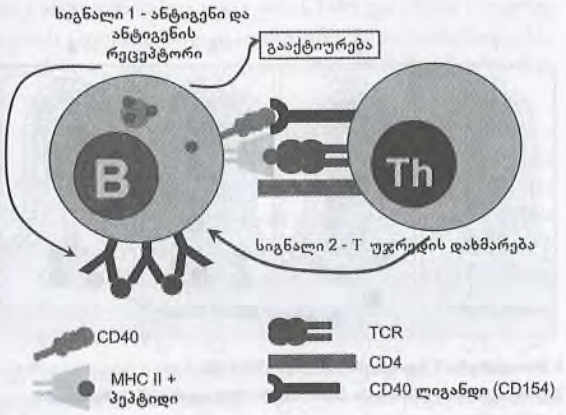
ვითარდება, რაც სპეციფიკური ანტიგენით მის შემდგომ გააქტიურებას აღკვეთს.

უჯრედებით გამოწვეული აქტიური სუპრესია

სუპრესიული უჯრედები უცხო ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აქვეითებს. მათი როლი მეტად მნიშვნელოვანია იმ აუტოაგრესიული უჯრედების დათრგუნვაში, რომლებიც კლონური დელეციისა და კლონური ანერგიის დამცავ მექანიზმებს გადაურჩნენ.

სურათი 11.4

B უჯრედის თანასტიმულაცია T ჰელპერით



ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ გარკვეული ანტიგენებისადმი თაგვებში განვითარებულ ტოლერანტობას დიდი რაოდენობით ნორმალური T-უჯრედების შეყვანაც ვერ ხსნის. გერშონმა ასეთ ცხოველებში ანტიგენ-სპეციფიკური T-უჯრედების ისეთი კლასი აღმოაჩინა, რომელიც ნორმალური T-უჯრედების სუპრესიას იწვევს. მანვე დაადგინა, რომ ასეთი T-უჯრედების გადატანა ტოლერანტული ცხოველიდან ნორმალურ რეციპიენტში აღკვეთს განსაზღვრული ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის განვითარებას. ამ პროცესს მან „ინფექციური ტოლერანტობა“ უწოდა.

აღნიშნული ტიპის ტოლერანტობას მარეგულირებელ ტოლერანტობას ან დომინანტურ იმუნოსუპრესიასაც უწოდებენ.

აქტიური, ანუ ინფექციური ტოლერანტობა, როგორც სპეციფიკური უპასუხობის მექანიზმი, დღემდე ინტენსიური კვლევის საგნად რჩება. აღნიშნული ფენომენი გარკვეულ ექსპერიმენტულ მოდელებში ადვილად დემონსტრირდება. ეს ანტიგენსპეციფიკური T-უჯრედები ანტიგენისადმი სხვა T-უჯრედების პასუხს სპეციფიკურად თრგუნავს, რის გამოც მათ მარეგულირებელ უჯრედებს (T_{reg} უჯრედებს) უწოდებენ.

ცნობილია მარეგულირებელი უჯრედების რამდენიმე ტიპი, რომელთაგან ყველაზე მეტი ინფორმაცია $CD4^+CD25^+$ T-უჯრედების შესახებ გვაქვს (იხ. თავი XIX. აუტოიმუნიტეტი).

CD4+ მარეგულირებელი უჯრედები (T_{reg} უჯრედები)

T უჯრედებს იმუნური პასუხის ჩართვასა და გაძლიერებასთან ერთად მისი დათრგუნვა და გამორთვაც შეუძლიათ.

Tregs გავლენას არ ახდენენ T-უჯრედების საწყის გააქტიურებაზე. ისინი იმუნური პასუხის შენარჩუნებასა და პოტენციური იმუნოპათოლოგიური რეაქციების განვითარებას აღკვეთენ.

CD4+ Tregs პოპულაციები სხვადასხვა გზით წარმოიქმნება და მათ მიერ განხორციელებული სუპრესიის მექანიზმებიც ერთმანეთისგან განსხვავდება. თუმცა, ყველა მათგანს გარკვეული საერთო ნიშანთვისებებიც აქვს. ეს თვისებებია:

- ისინი *in vitro* ანერგიული არიან,
- განსხვავდებიან Th1 და Th2 CD4+ უჯრედებისგან,
- თრგუნავენ უჯრედულ იმუნურ პასუხს.

CD4+ Tregs პოპულაციების წარმოქმნა შესაძლოა მოხდეს თიმუსში ან პერიფერიაზე (იხ.ცხრილი 11.1). ამის მიხედვით განარჩევენ:

ცხრილი 11.1

CD4+ მარეგულირებელი უჯრედები

შედარებითი დახასიათება

	ბუნებრივად წარმოქმნილი თიმუსური CD4+ CD25+ Treg	**პერიფერიაზე ინდუცირებული** CD4+ Treg
განსხვავება	- წარმოიქმნება თიმუსში - ახასიათებს Foxp3-ს ექსპრესია - ახასიათებს მაღალი ხარისხით CD25-ს ექსპრესია - მოქმედებს უჯრედ-უჯრედული კონტაქტის გზით - სუპრესიის განსახორციელებლად საჭიროებს IL-2- ს	- წარმოიქმნება პერიფერიაზე - არ ახასიათებს Foxp3-ს ექსპრესია - არ ახასიათებს CD25-ს ექსპრესია - მოქმედებისთვის არ სჭირდება უჯრედ-უჯრედული კონტაქტი - სუპრესიის განსახორციელებლად არ საჭიროებს IL-2- ს
მსგავსება	- წარმოიქმნებიან სპეციფიკური ანტიგენის საწინააღმდეგოდ - in vitro ანტი CD3 -ზე არ რეაგირებენ	- წარმოიქმნებიან სპეციფიკური ანტიგენის საწინააღმდეგოდ - in vitro ანტი CD3 -ზე არ რეაგირებენ

- ბუნებრივად წარმოქმნილ, თიმუსურ T მარეგულირებელ უჯრედებს - CD4+CD25+Treg და
- პერიფერიაზე ინდუცირებულ CD4+ მარეგულირებელ უჯრედებს (Tr1, Th3).

ბუნებრივად წარმოქმნილი თიმუსური - CD4+CD25+ Treg

თუ იმუნოდეფიციტურ თაგვს CD25+ უჯრედებმოცილებულ T უჯრედებს შევუყვანთ, მას მრავალ ორგანოში აუტოიმუნური დაზიანება განუვითარდება. ამ ექსპერიმენტის შედეგი აუტოაგრესიული რეაქციებისგან დაცვაში CD25+ უჯრედების მნიშვნელოვან როლზე მიუთითებს. ასეთ თაგვებში CD25+ უჯრედების შეყვანა აუტოიმუნური დაავადების განვითარებას აღკვეთს.

ადამიანსა და თაგვში CD4+CD25+ Treg პერიფერიული სისხლის 5-10%-ს შეადგენს. ეს უჯრედები ჭიპლარის სისხლშიც გვხვდება, რაც მათ თიმუსურ წარმომავლობას ადასტურებს.

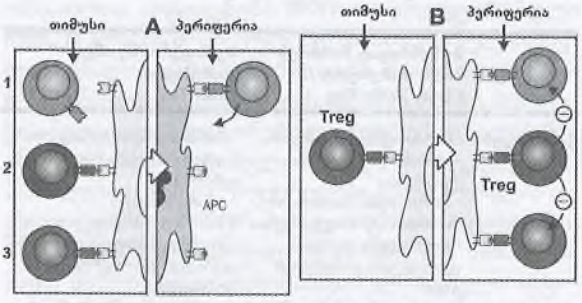
თიმუსიდან გამოყოფილი CD4+CD25+ უჯრედები T უჯრედების პროლიფერაციას თრგუნავს, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ CD4+CD25+ უჯრედები ბუნებრივად წარმოქმნილ განსხვავებულ უჯრედულ ხაზს წარმოადგენს.

თიმუსში უარყოფითი სელექციის პროცესში CD4+CD25+ უჯრედები მარეგულირებელ პოპულაციად ყალიბდება (სურათები 11.5 და 11.6).

CD25 IL-2-ის რეცეპტორის ნაწილია (IL-2R-ის α ჯაჭვი). ამდენად, ლიმფოციტებზე მისი ექსპრესია უჯრედის გააქტიურების მაჩვენებელია.

სურათი 11.5

Treg უჯრედები



A. თუ აუტოიმუნური T უჯრედი (1) თიმუსში არ განადგურდა, ის პერიფერიაზე ქსოვილებს დააზიანებს.

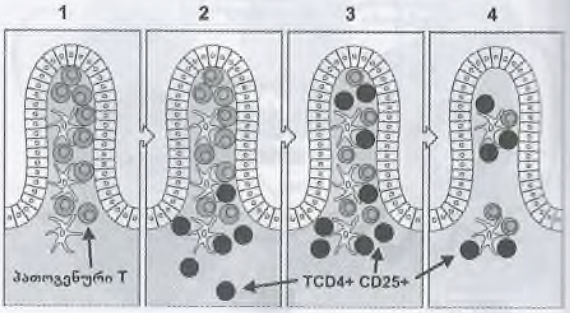
B. საკუთარი ანტიგენისადმი სპეციფიკური T უჯრედი თიმუსში Treg-ად გარდაიქმნება, პერიფერიაზე გადასული Treg სხვა აუტოიმუნურ კლონებს თრგუნავს.

გააქტიურებული CD4+ T უჯრედებისგან განსხვავებით, CD4+CD25+ Tregs ტრანსკრიპციული ფაქტორის - Foxp3-ის ექსპრესია ახასიათებს. Foxp3 გენის მუტაციების წარმოქმნა იმუნური დისრეგულაციის X-თან შეჭიდული სინდრომის - პოლიენდოკრინოენტეროპათიის განვითარებას იწვევს. ამ სინდრომის მქონე პირებს აუტოიმუნური და ანთებითი დაავადებები უვითარდებათ.

Foxp3 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს CD4+CD25+ Tregs-ის განვითარებაში. გულუბრყვილო უჯრედებში (რომლებშიც Foxp3 არ არის ექსპრესირებული) Foxp3-ის ტრანსდუქცია უჯრედთა ზედაპირზე CD25-ის ექსპრესიას ზრდის და უჯრედებს სუპრესორულ ფუნქციას ანიჭებს.

სურათი 11.6

Treg უჯრედების ფუნქცია



1. პათოგენური T უჯრედები ნაწლავს აზიანებს

2. დაავადების მკურნალობა CD4+ CD25+ Treg უჯრედებით შეიძლება

3. CD4+ CD25+ უჯრდები მრავლდება და პათოგენურ უჯრედებს თრგუნავს

4. ანთების ჩამთავრების შემდეგაც CD4+ CD25+ უჯრედები კონტაქტშია დენდრიტულ უჯრედებსა და ეფექტორულ T უჯრედებთან

პერიფერიაზე ინდუცირებული CD4+ მარეგულირებელი უჯრედები

თიმუსში ბუნებრივად წარმოქმნილი T მარეგულირებელი უჯრედების გარდა, ცნობილია სხვა ისეთი CD4+ მარეგულირებელი პოპულაციებიც, რომლებიც პერიფერიაზე წარმოიქნება.

CD4+ მარეგულირებელი უჯრედების (CD4+ Treg) ზოგიერთი პოპულაცია ლიმფოციტის ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ, გარემოში შესაბამისი ციტოკინების თანაარსებობის შემთხვევაში წარმოიქმნება. მაგ., ლიმფოციტთა ერთ-ერთი პოპულაცია ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ IL-10-ის ზეგავლენით Tr1 უჯრედებად დიფერენცირდება. ამ უჯრედებს CD25 და Foxp3-ის ექსპრესია არ ახასიათებს და ისინი სუპრესიას IL-10-ის სეკრეციით ახორციელებენ.

თუ ლიმფოციტი CD4+მარეგულირებელ უჯრე-

დად TGFβ ციტოკინის გარემოში დიფერენცირდება, ასეთი ლიმფოციტი TGFβ-ს სეკრეციას იწყებს, რითაც სუპრესიას ავითარებს.

აუტოიმუნური დაავადებების პრევენციის გარდა CD4+ Tregs იმუნური პასუხით განპირობებული დაზიანებისგან ორგანიზმის დაცვაშიც მონაწილეობენ. ანთების შემცირებას ისინი TH1 ან TH2 პასუხის სუპრესიით ახერხებენ.

CD4+ Treg უჯრედებს ვირუს-სპეციფიკური იმუნური პასუხის სუპრესიაც შეუძლია. ზოგი პათოგენი IL-10 და TGFβ-ს დიდი რაოდენობით გამოიმუშავებს, რაც Treg-ის წარმოქმნას უზრუნველყოფს.

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით, ციტომეგალოვირუსით, მარტივი ჰერპესის ვირუსით გამოწვეული ქრონიკული ვირუსული ინფექციების დროს Treg უჯრედების რაოდენობა მომატებულია, რაც ანტიგენ-სპეციფიკური CD4+ და CD8+ T უჯრედების ფუნქციის დათრგუნვას განაპირობებს. შესაძლოა, ამ დაავადებათა ამგვარ მიმდინარეობას ეს უჯრედებიც იწვევენ.

CD8+ მარეგულირებელი უჯრედები

სუპრესიული მოქმედების განხორციელება CD8+ უჯრედებსაც შეუძლიათ. ანტიგენითა და IL-10-ით CD8+ უჯრედების *in vitro* სტიმულაცია CD8+ Treg-ის განვითარებას იწვევს.

CD4+CD25+ უჯრედების მსგავსად, CD8+ Treg-საც Foxp3-ის ექსპრესია ახასიათებს.

CD8+ Treg თავიანთ მოქმედებას უჯრედ-უჯრედული კონტაქტის საშუალებით ახორციელებს. ისინი დენდრიტული და ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესიას თრგუნავენ. არასაკმარისი თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე ანტიგენის შეცნობა ტოლერანტობის განვითარებას იწვევს.

CD8+ Tregs:

- პირველადი იმუნური პასუხის დროს CD4+ უჯრედების დახმარებით აქტიურდებიან და შემდგომში მეორადი იმუნური პასუხის დათრგუნვას უზრუნველყოფენ,
- თრგუნავენ როგორც Th1, ასევე Th2 პასუხს,
- იმუნური პასუხის სუპრესიას ციტოკინების - IFNγ, IL-6 და IL-10-ის სეკრეციის გზით ახდენენ.

NK T უჯრედები

NK T უჯრედები მარეგულირებელი უჯრედების ერთ-ერთი ტიპს წარმოადგენს. ის CD4 T-უჯრედების პოპულაციაა, რომელიც T_H1-T_H2 პასუხის განვითარებას უნდა არეგულირებდეს. ლიმფოციტების აღნიშნული პოპულაცია თიმუსში და პერიფერიულ ლიმფურ ორგანოებშია ნანახი. მის TCR-ს გლიკოლიპიდური ანტიგენების გამოცნობა შეუძლია. NKT-უჯრედებს ციტოკინების სწრაფი წარმოქმნა ახასიათებს. ისინი დიდი რაოდენობით IL-4-ს, IL-10-სა და IFNγ-ს ასინთეზირებენ. როგორც ჩანს, ამ გზით ისინი მარეგულირებელ ფუნქციას ახორციელებენ.

NK T-უჯრედის ზედაპირზე ერთდროულადაა ექსპრესირებული $_{\alpha\beta}$TCR და NK-უჯრედების ზედაპირული რეცეპტორი. ეს უჯრედები შეიცნობენ CD1 მოლეკულას, რომლის ფუნქციაც ბოლომდე გარკვეული არ არის. ცნობილია, რომ ადამიანს 5 CD1 გენი აქვს (CD1a-e). CD1b მოლეკულა ბაქტერიულ ლიპიდებსა და მიკოლის მჟავას $_{\alpha\beta}$T-უჯრედებს წარუდგენს. დანარჩენ CD1 მოლეკულებს $_{\gamma\delta}$T-უჯრედები შეიცნობს.

იმუნური პასუხის რეგულაციაში NKT-უჯრედების მნიშვნელოვან როლზე კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევების შედეგები მეტყველებს:

- NOD თაგვებს (აუტოიმუნური დიაბეტის ექსპერიმენტული მოდელი) NKT-უჯრედების დეფიციტი აქვთ. ამ ხაზის თაგვებს გარკვეულ ასაკში სპონტანურად უვითარდებათ აუტოიმუნური დიაბეტი. მათში NKT-უჯრედების შეყვანა დიაბეტის განვითარებას აღკვეთს.
- NKT-უჯრედების დეფიციტი აუტოიმუნურ დაავადებებთან ასოცირდება. ეს დაავადებებია: შაქრიანი დიაბეტი, რევმატოიდული ართრიტი, ფსორიაზი, წყლულოვანი კოლიტი, გაფანტული სკლეროზი.

თავი XII. იმუნური პასუხის რეგულაცია

იმუნური პასუხი, ყველა სხვა ბიოლოგიური სისტემის მსგავსად, მრავალი მაკონტროლებელი მექანიზმით რეგულირდება. კონკრეტულ ანტიგენზე განვითარებული იმუნური პასუხის ჩამთავრების შემდეგ ისინი იმუნურ სისტემას მოსვენებულ მდგომარეობაში აბრუნებენ.

იმუნური პასუხის დასასრულს ანტიგენის შემცირებული რაოდენობა IL-2-ის სინთეზსა და მისი რეცეპტორის ექსპრესიას ამცირებს, რაც ანტიგენ-სპეციფიკური T უჯრედების აპოპტოზს უზრუნველყოფს. ამდენად, იმუნური პასუხის დასასრულს ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედების უმეტესობა კვდება. არსებობას განაგრძობს T და B უჯრედების მხოლოდ მცირე პოპულაცია - ხანგრძლივმცხოვრები მეხსიერების უჯრედები.

იმუნურ პასუხზე მრავალი ფაქტორი ზემოქმედებს. მათი ერთი ნაწილი ძალიან სპეციფიკურია, მეორე კი არასპეციფიკური. სპეციფიკური ფაქტორები მხოლოდ რომელიმე კონკრეტული ანტიგენის საწინააღმდეგო პასუხზე მოქმედებს. არასპეციფიკური კი, ყველას თუ არა, ბევრი ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს თრგუნავს ან საერთოდ გამორთავს.

ასაკი

ძალიან ადრეულ ასაკში ინდივიდი ბევრ ანტიგენზე პასუხს ვერ ავითარებს. ჯერ კიდევ ჩამოუყალიბებელი იმუნოკომპეტენტურობის გამო ნაყოფს ზოგიერთი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ მხოლოდ IgM ანტისხეულთა წარმოქმნა შეუძლია. ნაყოფი IgG პასუხს, ძირითადად, ვერ ავითარებს.

გენერალიზებული იმუნოკომპეტენტურობა დაბადებიდან მხოლოდ რამდენიმე თვის შემდეგ ყალიბდება. სწორედ ეს ფაქტორი განაპირობებს იმ ქვედა ასაკობრივი ზღვრის დადგენას, რომლამდეც მთელი რიგი დაავადებების საწინააღმდეგო აცრები არ ტარდება.

ძალიან ასაკოვან პირებში იმუნოკომპეტენტურობის შეზღუდვის გამომწვევი ფაქტორების არსებობა ნაკლებადაა დასაბუთებული. შესაძლოა, ეს მრავალი ორგანოსა და სისტემის, მათ შორის იმუნური სისტემის, ფუნქციის გენერალიზებულ დაქვეითებას უკავშირდებოდეს. აღსანიშნავია, რომ გარკვეული მიკრობების საწინააღმდეგო აცრები სწორედ ხანშიშესულ ასაკშია რეკომენდებული.

ნაკვეგოგა

ასაკის მსგავსად, მრავალი ორგანოს, მათ შორის იმუნურ სისტემის ფუნქციაზე კვების სტატუსიც მოქმედებს.

ცილოვანი დეფიციტის დროს [illegible] ეტაპზევე აღინიშნება მოცირკულირე T-[illegible] ციტების რაოდენობის შემცირება, შენელებული [illegible] ნის რეაქციების შესუსტება. ასევე ითრგუნება [illegible] მპლემენტის სისტემა და ფაგოციტური [illegible] მექანიზმი. აღნიშნული მოქმედებები ანტი[illegible] სპეციფიკურობით არ ხასიათდება.

იმუნური პასუხის რეგულაცია ანტ[illegible]

ანტიგენი იმუნური პასუხის ჩართვის [illegible] ტორს წარმოადგენს. ის ლიმფოციტთა გააქტ[illegible] ბისთვის აუცილებელი პირველი სიგნალია. ამ[illegible] ბუნებრივია, რომ ანტიგენი იმუნური პასუხ[illegible] ეზე მნიშვნელოვნად ზემოქმედებს.

იმუნური პასუხის განვითარებას, მის ტ[illegible] სიძლიერეს ანტიგენის ბუნება, დოზა, მასთან [illegible] ტაქტის სიხშირე, ორგანიზმში შეყვანის გზა გა[illegible] საზღვრავს.

ანტიგენის ბუნება.

ცილოვან ანტიგენთა უმეტესობას ორივე [illegible] და B-ლიმფოციტები გამოიცნობს და მის სა[illegible] ხოდ, შესაბამისად, უჯრედული და ჰუმორულ[illegible] ნური პასუხი ვითარდება. პოლისაქარიდუ[illegible] ლიპიდური ანტიგენები, რომლებიც ანტიგენ-სპე[illegible] ფიკური T-უჯრედების მიერ ვერ ამოიცნობა, მხ[illegible] ლოდ ჰუმორულ IgM პასუხს იწვევს.

ანტიგენის დოზა.

ანტიგენის ოპტიმალური დოზა ოპტიმალურ[illegible] იმუნური პასუხის განვითარებას უზრუნველყოფ[illegible] თუ ანტიგენის დოზა ძალიან დიდია, მის მიმართ[illegible] ტოლერანტობა ვითარდება.

ანტიგენის ორგანიზმში შეყვანის გზა.

აეროგენული, პერორალური და ინტრავენური გზით ორგანიზმში მოხვედრილმა ანტიგენმა შეიძლება ტოლერანტობა გამოიწვიოს. კანში, კანქვეშ ან კუნთში შეყვანილი ანტიგენი ყოველთვის იმუნურ პასუხს აღძრავს.

თუ თაგვს ლიმფოციტური ქორიომენინგიტის ვირუსის (LCMV) პეპტიდს ფრეინდის ადიუვანტთან ერთად კანქვეშ შევუყვანთ, იმუნური პასუხი ვითარდება. პერიტონეუმის ღრუში იგივე პეპტიდის განმეორებითი შეყვანა ტოლერანტობას ავითარებს. ამ ფაქტს პრაქტიკული გამოყენება აქვს.

მაგ. გაფანტული სკლეროზის დროს პაციენტს პერორალურად აძლევენ იმ ანტიგენს (MBP), რომლის მიმართაც აუტოიმუნური პასუხია განვითარებული. რევმატოიდული ართრიტის დროს ავადმყოფს ქათმის კოლაგენს აჭმევენ.

იმუნური პასუხის ინდუქტორის – ანტიგენის ელიმინაციის შემდგომ იმუნური სისტემა მოსვენებულ მდგომარეობას უბრუნდება.

ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედების როლი იმუნური პასუხის რეგულაციაში

ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ ორი სახის რეაქცია შეიძლება განვითარდეს:

- იმუნური პასუხი ან
- ტოლერანტობა.

იმუნური სისტემის მიერ ასეთი არჩევანის გაკეთებას დიდად განსაზღვრავს იმ უჯრედების ბუნება, რომლებიც ანტიგენს თავდაპირველად წარადგენენ.

T-უჯრედების ეფექტური გააქტიურებისთვის აუცილებელია, რომ ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულები იყოს ექსპრესირებული.

თანამასტიმულირებელი მოლეკულები პროფესიულ ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე (დენდრიტული უჯრედები, გააქტიურებული მაკროფაგი) ექსპრესირდება, რის გამოც ისინი T-უჯრედებს ეფექტურად ააქტიურებენ.

თუ მოსვენებულ T-უჯრედს ანტიგენს „არაპროფესიული ანტიგენწარმდგენი უჯრედი" (მოსვენებული B-უჯრედი) წარუდგენს, T-უჯრედი ტოლერანტული ხდება.

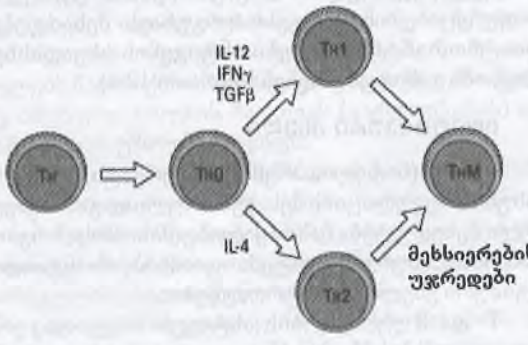
ადიუვანტის მიერ იმუნური პასუხის გაძლიერების მიზეზს ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე MHC და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესიის გაძლიერება წარმოადგენს.

იმუნური პასუხის ტიპს Th უჯრედები განსაზღვრავს

იმუნური პასუხის ტიპს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს T ჰელპერების დიფერენციაცია TH1/TH2 უჯრედებად (სურათი 12.1). TH1 და TH2 უჯრედები განსხვავებულ ციტოკინებს წარმოქმნიან.

სურათი 12.1

CD4+ Th უჯრედების დიფერენციაცია



TH1 ციტოკინების - IFNγ, TNFβ და IL2 -ფუნქციებია, უზრუნველყოს:

- მაკროფაგების გააქტიურება,
- ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა,
- შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობა.

TH2 ციტოკინები: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 და IL-13 ჰუმორული იმუნური პასუხის განვითარებას უზრუნველყოფენ, რისთვისაც შემდეგი პროცესების განვითარებას ახორციელებენ:

- IgG1-დან IgE-ზე იზოტიპის გადართვა,
- მუკოზური იმუნური პასუხის განვითარება,
- პოხიერი უჯრედების სტიმულაცია და ეოზინოფილების ზრდა და დიფერენციაცია,
- IgA სინთეზი.

ამდენად, TH1 პასუხის განვითარება უჯრედებით განპირობებული ანთებითი რეაქციების ჩართვას უზრუნველყოფს, TH2 პასუხთან კი ძლიერი ანტისხეულწარმოქმნა და ალერგიული რეაქციების განვითარება ასოცირდება.

NK უჯრედები იმუნომარეგულირებელ ციტოკინებსა და ქემოკინებს გამოიმუშავებს

NK უჯრედები ინფექციებისა და სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის რეგულაციაში მონაწილეობენ. მათი როლი ციტოკინებისა და ქემოკინების წარმოქმნაში მდგომარეობს.

ადაპტაციური იმუნური პასუხის ჩამოყალიბებაზე და, შესაბამისად, იმუნური პასუხის გამოსავალზე დიდ გავლენას ახდენს იმუნური პასუხის ადრეულ სტადიებზე წარმოქმნილი იმუნომარეგულირებელი ციტოკინები და ქემოკინები.

NK უჯრედები უჯრედშიდა პათოგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხში ადრეულ ეტაპზევე ერთვება. IFNγ-ს წარმოქმნით ის მაკროფაგებს ააქტიურებს და TH1 უჯრედების დიფერენციაციას უზრუნველყოფს.

NK უჯრედების გამააქტიურებელი ციტოკინებია: IFNα/β, IL-15, IL-18 და IL-12.

NK უჯრედების მოქმედებას IL-10 და TGFβ თრგუნავს.

NK T უჯრედები

აუტოიმუნური რეაქციების, პარაზიტული ინფექციებისა და სიმსივნური უჯრედების ზრდის რეგულაციაში NK T უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

უჯრედული რეცეპტორით (TCR) ისინი CD1d-თან ასოცირებულ გლიკოლიპიდებს შეიცნობენ, რის შემდეგაც ციტოკინების წარმოქმნას იწყებენ.

NK T უჯრედებს TH1 (IFNγ) და TH2 (IL-4) ტიპის ციტოკინების წარმოქმნა შეუძლიათ. მის მიერ გა-

მომუშავებული ციტოკინის ტიპს გააქტიურების გარემოში არსებული ციტოკინების პროფილი განსაზღვრავს.

მაგ. გარემოში IL-7-ის არსებობა NK T უჯრედებიდან IL-4-ის პროდუქციას იწვევს, რაც TH2 პასუხის განვითარებას უზრუნველყოფს. IL-4-ის წარმოქმნით NKT უჯრედები აუტოიმუნიტეტის პრევენციას ახდენენ.

ანტისხეულების როლი იმუნური პასუხის რეგულაციაში

ეფექტორული ფუნქციის განხორციელებასთან ერთად, ანტისხეული იმუნური პასუხის რეგულაციაშიც მონაწილეობს.

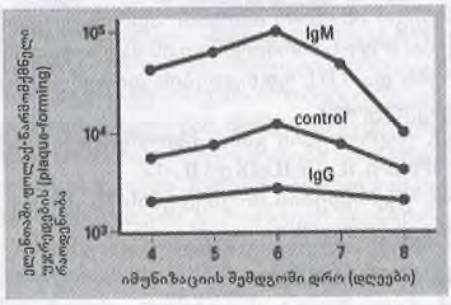
ანტიგენთან ერთად IgM ანტისხეულების შეყვანა ამ ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აძლიერებს, IgG-ის შეყვანა კი პირიქით, აქვეითებს (სურათი 12.2).

ანტისხეულთა მარეგულირებელი ფუნქციის ცოდნას პრაქტიკული მედიცინისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს:

- გარკვეული ვაქცინებით (მაგ. წითელას, ყბაყურას) იმუნიზაცია ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებში არ ტარდება, რადგან დედისგან პასიურად გადმოცემული IgG ექვს თვემდე ასაკის ბავშვებში მაღალი კონცენტრაციითაა. ამ ფონზე ჩატარებული ვაქცინაციის შედეგად ეფექტური იმუნური პასუხი ვერ მიიღება.

სურათი 12.2

ანტისხეულების როლი იმუნური პასუხის რეგულაციაში



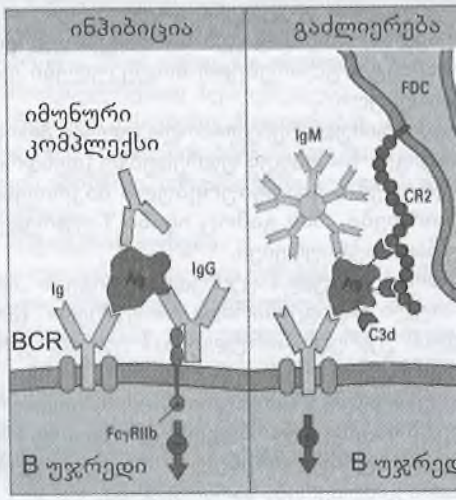
- რეზუს (Rh) შეუთავსებადობის დროს Rh^- დედაში ანტი-RhD ანტისხეულები შეჰყავთ, რაც ნაყოფის Rh^+ სისხლის უჯრედებისადმი დედის პირველად სენსიბილიზაციას აღკვეთს. ამის მიზეზი ანტი-RhD ანტისხეულების მიერ დედის ცირკულაციიდან ნაყოფის ერითროციტების მოშორებაა.

IgM ანტისხეულებით იმუნური პასუხის გაძლიერების მიზეზი შეიძლება იყოს:

- ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედები Fc- და
ცეპტორების საშუალებით IgM-შემცველ
კომპლექსებს შთანთქამს და უფრო ეფექტურ
დაამუშავებს, ვიდრე მარტო ანტიგენს (სურათ

სურა

**იმუნური კომპლექსების როლი იმ
პასუხის რეგულ**



IgG ანტისხეულების მიერ სპეციფიკურ
ნური პასუხის სუპრესია ორი მექანიზმით შე
აიხსნას:

- ანტიგენის დაბლოკვით - პასიურად შ
ლი ანტისხეული ანტიგენს უკავშირდება, რ
უჯრედებთან მის დაკავშირებას აფერხებს.

- რეცეპტორებთან (BCR და Fc-რეცეპტ
ჯვარედინი დაკავშირებით - ერთიდაიგივე B
დის ზედაპირზე იმუნოგლობულინურ რეც
თან (BCR) და Fc-რეცეპტორთან ანტიგენი
დროული, ჯვარედინი დაკავშირება B-უჯ
დიფერენციაციის პროცესს თრგუნავს. შესა
ლია, რომ ანტისხეულები ანტიგენის სხვა
ეპიტოპს გამოიცნობდნენ (სურათი 12.4).

იდიოტიპური ქსელი

იერნემ (ნობელის პრემიის ლაურეატი) ი
პასუხის რეგულაციის შესახებ სრულიად გან
ბული შეხედულება ჩამოაყალიბა. მისი მოსა
თანახმად, იმუნური სისტემა იდიოტიპურ-ან
ოტიპური ქსელით კონტროლდება:

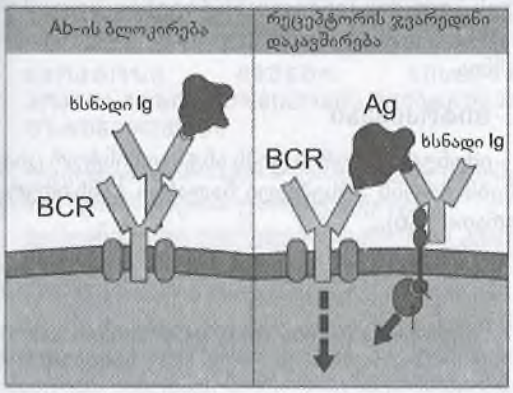
T- და B-უჯრედების ანტიგენ-სპეცი
რეცეპტორების V უბნები (იდიოტიპები) სა
იმუნური სისტემის მიერ ამოიცნობა როგო

ნოგენი. მათი ამოცნობა, კონკრეტულ გარემოებათა შესაბამისად, B-უჯრედებს და/ან T-ჰელპერულ და სუპრესორულ უჯრედებს ააქტიურებს.

იდიოტიპური დეტერმინანტები, რომლებიც ანტისხეულთა ვარიაბელურ (V) უბნებშია მოთავსებული, სხვა ანტიგენთა მსგავსად, მისდამი სპეციფიკური ანტისხეულების პროდუქციას იწვევს. მეორე დონის ასეთ ანტისხეულებს ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები ეწოდება. ანტი-იდიოტიპური ანტისხეული, თავის მხრივ, ანტი-ანტიიდიოტიპურ ანტისხეულებს წარმოქმნის და ა.შ.

სურათი 12.4

B უჯრედის სუპრესია ანტისხეულებით



იერნეს ქსელის თეორიის მიხედვით, ურთიერთობა იდიოტიპებს და ანტი-იდიოტიპებს შორის იმუნური სისტემის მარეგულირებელ მექანიზმს ქმნის.

T- და B-უჯრედებს, რომლებიც შესაბამისი ანტიგენით აქტიურდება, კომპლემენტური იდიოტიპები აქვს. ანტი-იდიოტიპური B-უჯრედები გამოიმუშავებს ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს, რომლებსაც ორიგინალური იდიოტიპების (ანტისხეულების) განეიტრალება ან მარეგულირებელი T-უჯრედების იდიოტიპებთან დაკავშირება შეუძლიათ. ანტი-იდიოტიპები ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს წარმოქმნის და ასე იქმნება ქსელი, რომელიც იმუნური პასუხის ჩართვას (გაძლიერებას) და გამორთვას უზრუნველყოფს.

ამგვარად, იდიოტიპებს და ანტი-იდიოტიპებს შორის ურთიერთობა შეიძლება წარმოვიდგინოთ როგორც ანტისხეულების ან რეცეპტორთა დეტერმინანტების საწინააღმდეგო მიმართული, თვითმარეგულირებელი იმუნური პასუხი.

იდიოტიპ-სპეციფიკური ანტისხეულებისა და უჯრედების რეგულაციაში სამიზნედ V უბნებთან დაკავშირებული უნიკალური დეტერმინანტები - იდიტიპები გვევლინება. იმუნური პასუხის რეცეპტორ-სპეციფიკური რეგულაციის საფუძველს ლიმფოციტთა კლონების ერთმანეთთან დაკავშირება წარმოადგენს, რაც სწორედ ამ მოლეკულების საშუალებით ხორციელდება.

იდიოტიპური ქსელის თეორიის თანახმად, იმუნური სისტემა იდიოტიპთა ქსელის სახით შეიძლება წარმოვიდგინოთ. იმუნურ სისტემას ყოველი უნიკალური რეცეპტორისა და ანტისხეულის გამოცნობა შეუძლია. ე.ი. იმუნური პასუხი ყოველი იდიოტიპური დეტერმინანტას საწინააღმდეგოდ შეიძლება აღიძრას (სურათი 12.5).

ამგვარად, ანტისხეულებსა და რეცეპტორებს ორი ძირითადი ფუნქცია აქვს:

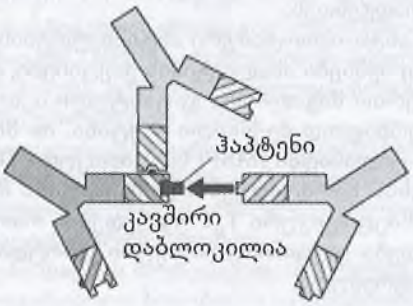
1. დაუკავშირდეს ანტიგენს და
2. თავად გამოვიდეს ანტიგენის როლში.

ანუ, როგორც იერნე ამბობდა, ანტისხეულები „ამოიცნობენ“ და „არიან ამოცნობილი“.

თითოეულ ანტისხეულს რამდენიმე იდიოტიპი აქვს და მათი ერთობლიობა ამ ანტისხეულის იდიოტიპად (Ab_1) იწოდება. ყოველ ანტისხეულს თავისი უნიკალური იდიოტიპური პროფილი აქვს, თუმცა სხვადასხვა ანტისხეულს საერთო იდიოტიპი შეიძლება ჰქონდეს. მაგ. V_H გენის ერთიდაიგივე სეგმენტი განსხვავებულ ანტისხეულებს აკოდირებს. ამ ანტისხეულებს, ბუნებრივია, საერთო იდიოტიპი ექნება, თუმცა მათი ანტიგენ-დამაკავშირებელი სპეციფიკურობა განსხვავებულია. ამ საერთო იდიოტიპურ დეტერმინანტებს ჯვარედინად მორეაგირე იდიოტიპები ეწოდება.

სურათი 12.5

იდიოტიპები



ამდენად, საერთო იდიოტიპების მქონე ანტისხეულებს განსხვავებული სპეციფიკურობა აქვს. ასეთი ტიპის ურთიერთობა, ანტიგენის არარსებობის პირობებში, რთავს მარეგულირებელ პროცესებს, რაც იმუნური უჯრედების კომპლემენტარობაზე დაფუძნებულ კავშირებს ემყარება.

ამგვარად, იმუნური სისტემა შეიძლება წარმოვიდგინოთ, როგორც ანტიგენ-დამოუკიდებელი იდიოტიპ-ანტიიდიოტიპური (Ab_1 - Ab_2) კავშირების ორგანიზებული ქსელი, რომელიც დინამიურ წონასწორობას ინარჩუნებს.

ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულზე (Ab_2) ანტიგენის ეპიტოპის მსგავსი ეპიტოპია ექსპრესირებული. ამდენად, Ab_2-ის დაკავშირებას ლიგანდ-რეცეპტორთან რეცეპტორის-მტარებელი უჯრედის გააქტიურება შეუძლია. ე.ი. Ab_2 ლიგანდის როლში გამოდის.

როგორც ვიცით, იმუნური სისტემა ნორმაში საკუთარი ანტიგენებისადმი ტოლერანტულია. თუმცა, ის საკუთარი იდიოტიპებისადმი ტოლერანტული არ არის, ვინაიდან ორგანიზმში იდიოტიპების რაოდენობა (ანტიგენის დოზა) იმაზე მცირეა, რაც ტოლერანტობის განვითარებისთვის არის აუცილებელი.

იდიოტიპურ-ანტიიდიოტიპური ქსელის რომელიმე რგოლის გარღვევა ჰომეოსტაზის მოშლას იწვევს. ამდენად, ანტიგენის შეჭრა მხოლოდ ერთია იმ მექანიზმთაგან, რითაც ეს სისტემა შეიძლება ჩაირთოს. სისტემაში არსებული წონასწორობის დარღვევა იდიოტიპის ან ანტი-იდიოტიპის-მტარებელ აგენტებსაც (უჯრედები ან ანტისხეული) შეუძლია.

იმუნური სისტემის იდიოტიპური მოდულაციის სისწორე პრაქტიკამაც დაადასტურა:

- აუტოიმუნური დაავადების (სისხლის აუტოიმუნური დაავადებები, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი, იუვენილური დერმატოზი და სხვ.) მქონე პირთა სამკურნალოდ ბევრი დონორიდან მიღებული ანტისხეულების ნარევის ინტრავენური ინექციები გამოიყენება. მისი დადებითი ეფექტის მიზეზს იდიოტიპური ქსელის ხელოვნური აღდგენა უნდა წარმოადგენდეს.

- ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულების საფუძველზე იქმნება ახალი ტიპის ვაქცინები, რომლის ერთ-ერთი მაგალითია გაფანტული სკლეროზის სამკურნალოდ შექმნილი ვაქცინა. ის მიელინის ფუძე ცილისადმი (MBP) სპეციფიკური TCR-ის V_β სექვენსს წარმოადგენს. ვაქცინაციის შედეგად MBP-სპეციფიკური T_H1 უჯრედების რაოდენობა მცირდება. ვაქცინის კლინიკური გამოცდა ჯერ არ დამთავრებულა.

იმუნური პასუხის გენეტიკური კონტროლი

ცნობილია, რომ მოცემული ანტიგენის საწინააღმდეგოდ განვითარებული იმუნური პასუხი სხვადასხვა ინდივიდში განსხვავებულია, რის მიზეზსაც ინდივიდთა გენეტიკური საფუძველი უნდა წარმოადგენდეს.

გავიხსენოთ, რომ MHC I და II კლასის მოლეკულებს აქვთ „ღარი", რომელსაც T-უჯრედებთ
სადგენი პეპტიდები (ანტიგენის პროცესინგ
ეგად მიღებული) უკავშირდება.

ანტიგენურ პეპტიდებთან დამაკავშირ
უბანი დიდი პოლიმორფიზმით ხასიათდება
ძლებელია, რომ მოცემული ინდივიდის MHC
კულას გარკვეული პეპტიდის ეპიტოპის დაკა
ბა არ შეეძლოს. MHC მოლეკულის მნიშვნელო
ლად ჩანს იმ იშვიათი პათოლოგიის დროს, რო
ინდივიდის იმ უჯრედებზე, რომლებიც ნორმ
ტიგენწარმდგენ ფუნქციას ასრულებს, MHC
კულები არ ექსპრესირდება („შიშველი ლიმ
ტის" სინდრომი). ასეთ ინდივიდებში ანტიგ
უჯრედული პასუხი ვერ ვითარდება.

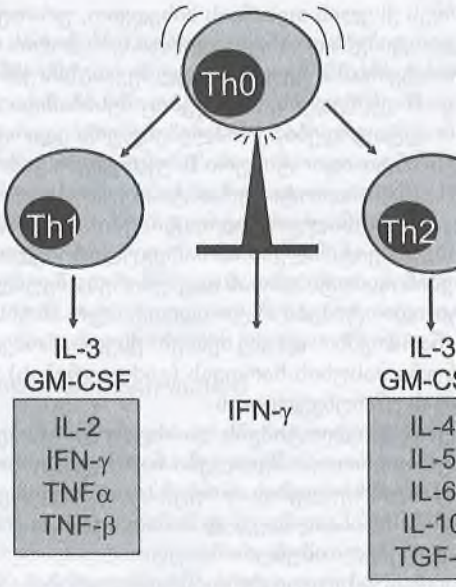
ამდენად, როგორი ძლიერი იმუნოგენ
უნდა იყოს ანტიგენი, ის იმუნურ პასუხს ვერ
წვევს, თუ მასპინძელს ანტიგენის მოცე
ეპიტოპის დამაკავშირებელი MHC ჰაპლოტ
გააჩნია.

ციტოკინები

იმუნური პასუხის ტიპს ანტაგონისტურ
კინებს შორის არსებული ბალანსი განსზღ
(სურათი 12.6).

სურა

**იმუნური პასუხის ტიპს ციტოკინთა ბ
განსაზღ**



ციტოკინები იმუნური უჯრედების მიერ გამოყოფილი პატარა ცილებია, რომლებიც სამიზნე უჯრედებთან სპეციფიკური დაკავშირების შედეგად უჯრედებს შორის აუტოკრინულ და პარაკრინულ კომუნიკაციებს უზრუნველყოფენ.

ციტოკინები, ლიმფოციტების ფუნქციის რეგულაციასთან ერთად, ჰემოპოეზური უჯრედების, პლაციერი უჯრედების, ფიბრობლასტების და ოსტეოკლასტების დიფერენციაციაზეც მოქმედებს.

ამდენად, იმუნური უჯრედების ანტიგენ-ინდუცირებული გააქტიურება ჰემოპოეზურ ჰომეოსტაზზე, ანთებაზე, დაუყოვნებელ ზემგრძნობელობასა და ჭრილობის შეხორცებაზეც ზემოქმედებს.

ციტოკინები იმუნურ პროცესებს ყველა დონეზე აკონტროლებს. კერძოდ, მათი გავლენით ხდება უჯრედების გააქტიურება, დიფერენციაცია, მომწიფება, პროლიფერაცია, აპოპტოზი, ეფექტორული ფუნქციების განვითარება.

აპოპტოზი იმუნურ სისტემაში ჰომეოსტაზის მუდმივობის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს

უჯრედების აპოპტოზური სიკვდილი ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს.

დაზიანებული უჯრედები ნეკროზით კვდება, რაც იმუნური პასუხის აღძვრას იწვევს. აპოპტოზის დროს ადგილი აქვს ბირთვის ფრაგმენტაციას და აპოპტოზურ სხეულაკებში ციტოპლაზმური მემბრანის, ციტოპლაზმისა და ორგანელების კონდენსაციას. ამდენად, ნეკროზისგან განსხვავებით, აპოპტოზის დროს უჯრედშიდა სტრუქტურები უჯრედის შიგნითვე რჩება.

აპოპტოზურ უჯრედებს ფაგოციტები სწრაფადვე შთანთქამენ, რაც ტოქსიკური უჯრედული კომპონენტების ქსოვილებში მოხვედრას და, შესაბამისად, მკვდარი უჯრედებისადმი იმუნური პასუხის განვითარებას გამორიცხავს.

აპოპტოზი უზრუნველყოფს:

- თიმუსში ანტიგენისადმი მაღალავიდური უჯრედების განადგურებას, რაც იმუნური ტოლერანტობის ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

- იმუნურ სისტემაში ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას.

იმუნური პასუხის დასასრულს ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედების უმეტესობა აპოპტოზით კვდება, რაც იმუნურ სისტემაში უჯრედების რაოდენობის მუდმივობის შენარჩუნებასა და არასაჭირო ეფექტორული უჯრედების განადგურებას უზრუნველყოფს.

აპოპტოზით სიკვდილს უჯრედთა მხოლოდ მცირე რაოდენობა გადაურჩება. ეს უჯრედები მეხსიერების უჯრედებია.

აპოპტოზის პროცესს მრავალი ფაქტორი აკონტროლებს. უჯრედის აპოპტოზი მის ზედაპირზე სიკვდილის გამშვები Fas მოლეკულის (CD95) ექსპრესიაზეა დამოკიდებული.

ანტი-აპოპტოზური Bcl-2 მოლეკულის ექსპრესია უჯრედს სიკვდილისგან იცავს. მეხსიერების T უჯრედებზე დიდი რაოდენობით Bcl-2 მოლეკულაა ექსპრესირებული, რაც ამ უჯრედებს რეზისტენტულს ხდის აპოპტოზით კვლისადმი

იმუნურად პრივილეგირებული ზონები

ადგილებს, სადაც ნორმაში იმუნური პასუხი არ ვითარდება, იმუნურად პროვილეგირებულ ზონებს უწოდებენ. ასეთი ზონებია: თავის ტვინი, თვალის წინა საკანი, სათესლე. ამ ზონებში არ ხდება გადანერგილი ქსოვილის მოცილება.

რა იწვევს მათ ასეთ პრივილეგიას? რატომ არ სცილდება ამ ზონებში გადანერგილი ქსოვილი? რატომ არ ვითარდება იმუნური იმუნური პასუხი ამ ზონიდან გამოსული ანტიგენის T უჯრედთან შეხვედრის შემდეგ?

რა უზრუნველყოფს იმუნური შეტევისგან აღნიშნული ზონების დაცვას, საბოლოოდ გარკვეული არ არის. თუმცა, ცნობილია რამდენიმე ფაქტორი, რაც ამ ზონებს ორგანიზმის დანარჩენი უბნებისგან გამოარჩევს:

- პრივილეგირებულ ზონებსა და ორგანიზმს შორის არატიპიური ურთიერთობა არსებობს: 1. უჯრედგარეთა სითხე აღნიშნული რეგიონებიდან, ჩვეულებრივ, ლიმფურ სადინრებში არ მიედინება. 2. ქსოვილოვანი ბარიერის არსებობის გამო (მაგ.ჰემო-ენცეფალური ბარიერი) ამ ზონაში გულუბრყვილო ლიმფოციტები ვერ ხვდება.

- ადგილობრივად წარმოქმნილი მაინჰიბირებელი ციტოკინები - TNFβ და IL-10 - აღნიშნული ზონიდან ანტიგენთან ერთად გადმოდის. ცნობილია, რომ ანტიგენი TNFβ-ს გარემოში ისეთ T უჯრედულ იმუნურ პასუხს აღძრავს, რომელიც ქსოვილს არ აზიანებს (უპირატესად TH2-ს).

- სათესლისა და თვალის უჯრედებზე FasL კონსტიტუციურად არის ექსპრესირებული, რაც ამ ზონაში მოსული Fas-ექსპრესირებული ლიმფოციტების ელიმინაციას უზრუნველყოფს.

ასეთი დაცვის მიუხედავად, იმუნოლოგიურად პრივილეგირებული ზონებიდან სეკვესტრირებული ანტიგენები ხშირად აუტოიმუნური შეტევის სამიზნე ხდება.

მაგ. ერთი თვალის ტრავმული დაზიანების შედეგად, შესაძლოა, თვალის ცილის საწინააღმდეგო აუტოიმუნური პასუხი განვითარდეს (სიმპატიკური ოფთალმია), რაც ორივე თვალს აზიანებს (სურათი 12.7).

ქემოკინები ლიმფოციტთა მიგრაციას არეგულირებენ

ქემოკინები იმუნური პასუხის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

ანთებით კერაში შერჩევითად TH1 და TH2 უჯრედების მოზიდვა პოლარიზებული იმუნური პასუხის შენარჩუნებაში მნიშვნელოვან ფაქტორად გვევლინება.

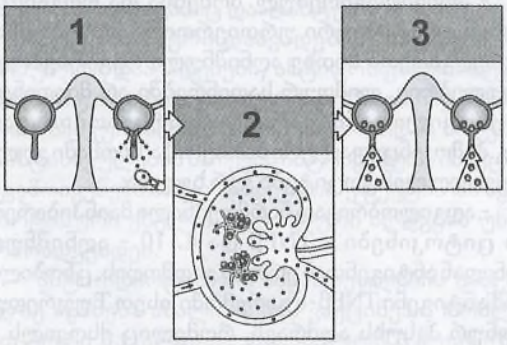
TH1 და TH2 უჯრედებზე განსხვავებული ქემოკინის რეცეპტორებია ექსპრესირებული (TH1-ზე CXCR3 და CXCR5, TH2-ზე - CCR3, CCR4, CCR8), რაც ქემოტაქსისური სიგნალებით ანთების კერაში განსხვავებული T უჯრედების მისვლას განაპირობებს.

ქემოკინების ინდუქცია, რასაც იმუნური პასუხის ტიპის მიხედვით ანთების კერაში წარმოქმნილი ციტოკინები იწვევს, ანთების კერაში განსხვავებული ტიპის უჯრედების მოზიდვას განაპირობებს.

ადგილობრივად მოზიდული T უჯრედები შესაბამისი ეფექტორული უჯრედების მიგრაციას თავადვე იწვევენ. მაგ. TH1 პასუხის დროს CCL2, CCL3, CCL10 და CCL5-ის წარმოქმნა, ანთების კერაში მონონუკლეური უჯრედების მოზიდვას უზრუნველყოფს.

სურათი 12.7

სიმპათიკური ოფთალმია



1. ერთი თვალის ტრავმის შედეგად თვალშიდა ცილოვანი ანტიგენები გამოთავისუფლდება.

2. თვალშიდა ანტიგენები ლიმფურ კვანძებში მოიტანება და თ უჯრედებს ააქტიურებს.

3. ეფექტორული თ უჯრედები სისხლის გზით თვალში ბრუნდება, სადაც ანტიგენს ხვდება.

თავი XIII. ზემგრძნობელობის რეაქციები. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები

ტერმინი ზემგრძნობელობა გაძლიერებული ან არაადეკვატური შეძენილი იმუნური პასუხის გამოვლინებაა. ზემგრძნობელობის რეაქციები დამცავი იმუნური რეაქციებისაგან მხოლოდ იმით განსხვავდება, რომ მათ შედეგად მასპინძლის უჯრედების ზიანდება. მას ანთება და ქსოვილთა დაზიანება მოყვება. ზემგრძნობელობის პროვოცირება ბევრ ანტიგენს შეუძლია და მისი მიზეზი სხვადასხვა ადამიანში განსხვავებულია. იგი, როგორც წესი, ანტიგენთან განმეორებითი კონტაქტის დროს გამოვლინდება.

კუმბსისა და გელის მიერ ზემგრძნობელობის რეაქციების ოთხი ტიპია გამოყოფილი. თუმცა, პრაქტიკაში ისინი ყოველთვის იზოლირებული სახით არ გვხდება. ზემგრძნობელობის პირველი სამი ტიპი ანტისხეულებით, მეოთხე ტიპი კი T-უჯრედებითა და მაკროფაგებითაა განპირობებული.

I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები

I ტიპის (დაუყოვნებელი, ანაფილაქსიური) ზემგრძნობელობის დროს განვითარებულ იმუნურ პასუხში IgE კლასის ანტისხეულები მონაწილეობს. ისინი ჩვეულებრივ „უსაფრთხო" ანტიგენის საწინააღმდეგოდ გამომუშავდება.

ასეთი ანტიგენის როლში შეიძლება მოგვევლინოს: მცენარის მტვერი, ოთახის მტვრის ტკიპა, ცხოველის ქერცლი და სხვ. ანტიგენს, რომელსაც დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის გამოწვევა შეუძლია, **ალერგენს** უწოდებენ.

I ანუ ანაფილაქსიური ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებით განპირობებული ალერგიული დაავადებებია: ალერგიული ასთმა, ალერგიული რინიტი, ალერგიული კონიუნქტივიტი, ატოპიური ეგზემა/ატოპიური დერმატიტი და ანაფილაქსია.

ტერმინი ანაფილაქსია შემოღებულია Portier-isa da Richet-ის (მიენიჭათ ნობელის პრემია) მიერ. ისინი ძაღლებზე ხმელთაშუა ზღვის მცენარის - ანემონის ტოქსინის გავლენას სწავლობდნენ. ტოქსინის თავდაპირველი შეყვანიდან რამდენიმე კვირის შემდეგ, მიღებული იმუნური პასუხის შესამოწმებლად, მათ ძაღლებს ტოქსინის განმეორებითი დოზა შეუყვანეს. ტოქსინისადმი რეზისტენტობის განვითარების ნაცვლად, ზოგ ძაღლს ძლიერი სალივაცია, ფაღარათი, სუნთქვის გაძნელება, უკანა კიდურების დამბლები განუვითარდა, რასაც რამდენიმე წუთში სიკვდილი მოყვა. აღწერილ ფენომენს **Portier da Richet**-მა ანაფილაქსია უწოდეს, რას ბერძნულად დაცვის არაარსებობას (*ana* - შორს, *phylaxis* - დაცვა) ნიშნავს.

ანაფილაქსიური რეაქციის განვითარება სამ ფაზას მოიცავს:

- *ზემგრძნობელობის ფაზა* – ამ ფაზაში ანტიგენის საწინააღმდეგოდ წარმოიქმნება IgE ანტისხეულები, რომლებიც პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების ზედაპირზე სპეციფიკურ რეცეპტორებს უკავშირდება.

- *გააქტიურების ფაზა* –ანტიგენთან განმეორებითი შეხვედრა პოხიერი უჯრედებიდან და ბაზოფილებიდან გრანულების შიგთავსის გადმოსროლას განაპირობებს.

- *ეფექტორული ფაზა* –პოხიერი უჯრედებიდან და ბაზოფილებიდან ფარმაკოლოგიურად აქტიური მრავალი ნივთიერების გადმოფრქვევის შედეგად ანაფილაქსიური პასუხი ვითარდება.

სენსიბილიზაციის ფაზა

IgE ანტისხეულები, რასაც ადრე რეაგინულ ანტისხეულებს უწოდებდნენ, I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის განვითარებას განაპირობებს.

ნებისმიერ ნორმალურ ინდივიდში პარენტერული გზით ორგანიზმში მოხვედრილი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ IgE-ანტისხეულები შეიძლება წარმოიქმნას. პოპულაციის 50% ლორწოვანი ზედაპირებიდან (ცხვირის, ფილტვების, კონიუნქტივის ლორწოვანიდან) შეჭრილ აეროგენულ ანტიგენებზე (ალერგენებზე) IgE პასუხი უვითარდება. თუმცა, ამ ალერგენთა განმეორებით მოხვედრის შემთხვევაში, კლინიკური სიმპტომატიკა (თივის ცხელება) მხოლოდ პოპულაციის 10%-ში გვხვდება. ასეთ კლინიკურ გამოვლინებას ალერგოლოგები „ატოპიურს" უწოდებენ. სიტყვა ატოპია „უჩვეულოს" ნიშნავს.

ატოპია ინდივიდუალური ან ოჯახური მიდრეკილებაა, რაც ალერგენებისადმი ზემგრძნობელობის განვითარებასა და მათ საპასუხოდ IgE კლასის ანტისხეულების გამომუშავებას განაპირობებს. შედეგად, ატოპიურ პირებს, შესაძლოა, ანაფილაქსიური ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებით განპირობებული ალერგიული დაავადებების კლინიკური სიმპტომები განუვითარდეთ.

რატომ უვითარდება გამოკვეთილი კლინიკური ნიშნები პოპულაციის მხოლოდ მცირე პროცენტს, თუ მოცემული პოპულაციის ყველა წევრი თითქმის ერთნაირი სიხშირითაა შეხებაში გარკვეულ ანტიგენთან (ალერგენთან)?

ალერგიისადმი ოჯახური განწყობა დასაბუთებულია. ცნობილია, რომ იმუნურ პასუხს MHC გენები აკონტროლებს ასევე, ლორწოვანი გარსების განსხვავებული შეღწევადობა ზედაპირიდან ორგანიზმში ანტიგენის მოხვედრის ალბათობას განსაზღვრავს.

IgE ანტისხეულების წარმოქმნა T-უჯრედებზეა

დამოკიდებული. ნეონატალური თიმექტომიის შედეგად ექსპერიმენტული ცხოველი IgE ანტისხეულების წარმოქმნის უნარს კარგავს.

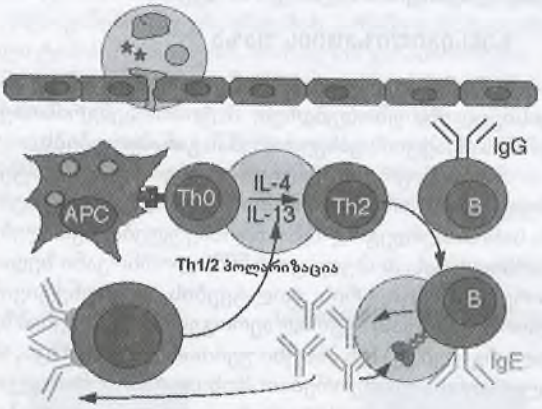
TH2 უჯრედების გააქტიურება

IgE სინთეზს შემდეგი პროცესები განსაზღვრავს:

- CD4 T უჯრედების TH2 სუბპოპულაციად განვითარება და
- TH2 უჯრედების მიერ IL-4-ის წარმოქმნა.

სურათი 13.1

Th2 უჯრედების გააქტიურება



ორგანიზმში ეპითელური ზედაპირიდან შემოსულ ალერგენს დენდრიტული უჯრედები იჭერს და ლიმფურ კვანძში გადააქვს. აქ დენდრიტული უჯრედები გადამუშავებულ ალერგენს T უჯრედებს წარუდგენს (სურათი 13.1), რის შემდეგაც T უჯრედები TH2 ეფექტორულ უჯრედებად დიფერენცირდება. TH2 უჯრედები IL-4-ს გამოიმუშავებს და მისი გავლენით IgE-ზე იზოტიპის გადართვას უზრუნველყოფს. TH2 უჯრედების მიერ წარმოქმნილი IL-5 ეოზინოფილებს ააქტიურებს, IL-13 კი ეპითელური უჯრედებიდან ლორწოს პროდუქციას ასტიმულირებს.

დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციების განვითარებაში TH2 უჯრედების წამყვალ როლს ისიც ადასტურებს, რომ ატოპიურ პირებში ალერგენ-სპეციფიკური TH2 უჯრედების რაოდენობა არაატოპიურ პირებთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალია. ამასთანავე, ატოპიური პირების ალერგენ-სპეციფიკური TH2 უჯრედები IL-4-ს ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნის.

IgE-ს წარმოქმნის სტიმულაციასთან ერთად, TH2 უჯრედები ანთების გვიანი ფაზის გან
ბაშიც მონაწილეობს.

B უჯრედების გააქტიურება IgE-სკენ
პის გადართვა

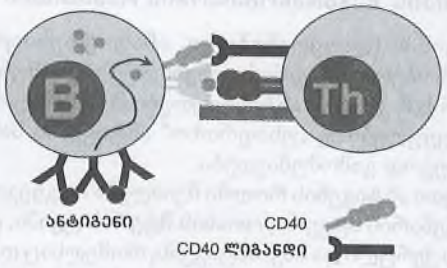
ალერგენისადმი სპეციფიკურ B უჯრედ
უჯრედები ააქტიურებს (სურათი 13.2). CD40
ციტოკინების (უპირატესად TH2 უჯრედებ
წარმოქმნილი IL-4-ის) გავლენით B უჯრედ
ჯაჭვის იზოტიპს IgE-ზე გადართავს (სურათ

ნორმაში IgE-ს შემცველობა 1 მკგ/მლ-
ლებია. ჭიებით ინვაზიისა და მძიმე ატოპიი
მისი დონე მნიშვნელოვნად მატულობს დ
ძლოა 1000 მკლ/მლ-ს გადააჭარბოს.

ცირკულაციაში მყოფი ალერგენ-სპეციფ
IgE ქსოვილებში პოხიერი უჯრედების Fc
ტორებს უკავშირდება. IgE-ს მოცირკულირე
ფილები და ეოზინოფილებიც იკავშირებს.

სურა

**ალერგენისადმი სპეციფიკურ B უჯრე
უჯრედები ააქტ**



ε მძიმე ჯაჭვისადმი მაღალაფინური Fc რ
ტორი - FcεRI - პოხიერ უჯრედებზე, ბაზოფი
და ეოზინოფილებზეა ექსპრესირებული.

ინტერლეიკინ 4 (ილ-4), რომელსაც CD
უჯრედები გამოიმუშავებს, IgE-ს სინთეზს
ვნელოვნად განსაზღვრავს. ილ-4-ის გა
ტრალებელი ანტისხეულები IgE პასუხს თრგ
ისიც ცნობილია, რომ არაალერგიულ პირებშ
დაბალი დონის შენარჩუნებას განაპირობებს ს
სორული T-უჯრედები და გამა ინტერფერონი
რომელიც IgE-ს წარმოქმნას აქვეითებს.

ბუნებრივი პირობები, როგორიცაა ვირუ
ინფექცია, არღვევს ამ ბალანსს და IgE-წარმ
ნელ B-უჯრედებს ასტიმულირებს. ამდენად
ერგიული ზემგრძნობელობა, შესაძლოა, იმ
პასუხის მარეგულირებელი მექანიზმების და
ვის შედეგად განვითარდეს.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ინდივიდი
ბილიზებულია, თუ ორგანიზმში ნებისმიერი

მოხვედრილი ალერგენის საპასუხოდ IgE-ანტისხეულები წარმოიქმნა. IgE ანტისხეულები მცირე რაოდენობით სინთეზდება (სისხლში მისი კონცენტრაცია ყველა სხვა იმუნოგლობულინზე ნაკლებია). იგი პოხიერ უჯრედებსა და ბაზოფილებზე სწრაფად ფიქსირდება და მათი საშუალებით ცირკულირებს.

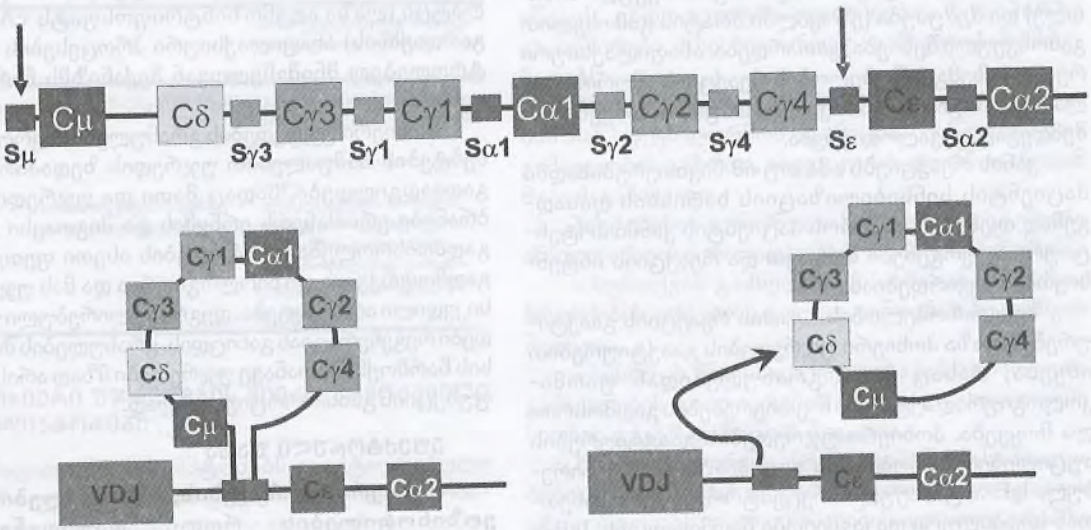
პოხიერი უჯრედები ანაფილაქსიური ტიპის რეაქციების მთავარი ეფექტორული უჯრედებია, რომლებიც ორგანიზმში ფართოდაა გავრცელებული. ისინი სისხლძარღვების ირგვლივმდებარე შემართებელ ქსოვილში, ნაწლავებისა და ფილტვების ამომფენ გარსებში მდებარეობს. პოხიერი უჯრედები დიდი რაოდენობით გრანულებს (მარცვლებს) შეიცავს და ფუძე საღებავით - ტოლუიდინის ლურჯით იღებება. მათი წინამორბედი უჯრედები ქსოვილებში მიგრირებს, სადაც მწიფე პოხიერ უჯრედებად დიფერენცირდება.

პოლინუკლეური გრანულური უჯრედები - ბაზოფილები I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებში პოხიერი უჯრედების მსგავს როლს ასრულებს. პოხიერი უჯრედებისაგან განსხვავებით, ისინი ძვლის ტვინშივე მწიფდება და ცირკულაციაში უკვე დიფერენცირებული ფორმით გვხვდება.

პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების ერთერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფუნქცია სპეციფიკური რეცეპტორებით IgE-მოლეკულების Fc-ფრაგმენტის დაკავშირებაა. შეკავშირებული IgE-მოლეკულა მათ ზედაპირზე კვირების განმავლობაში რჩება. უჯრედები სენსიბილიზებულია მანამ, სანამ მის ზედაპირზე IgE-ა მოთავსებული.

სურათი 13.3

მძიმე ჯაჭვის იზოტიპის გადართვა IgE-ზე



სენსიბილიზაციის მიღწევა პასიურადაც, სპეციფიკური IgE ანტისხეულების შემცველი შრატის გადატანის გზითაც შეიძლება. ამ ფენომენს ემყარებოდა 1921 წ. პრაუსნიტსისა და კიუსტნერის მიერ ალერგიული რეაქციის მექანიზმის პირველი აღწერა (სურათი 13.4) კიუსტნერმა, რომელსაც ალერგია ჰქონდა თევზზე, თავისი შრატი პრაუსნიტს კანში შეუყვანა. მოგვიანებით, ინექციის ადგილას თევზის ანტიგენის შეყვანამ, კანზე დაუყოვნებელი რეაქციის — შეშუპებისა და სიწითლის განვითარება გამოიწვია. ამის საფუძველზე, მათ ალერგიული სუბიექტების შრატში „ატოპიური რეაგინების“ არსებობა ივარაუდეს. 45 წლის შემდეგ იშიზაკამ კოლეგებთან ერთად 'ატოპიური რეაგინი' გამოჰყო და დაადგინა, რომ ის იმუნოგლობულინის ახალ კლასს - IgE-ს წარმოადგენდა.

სურათი 13.4

ალერგიის გადატანა შრატით

გააქტიურების ფაზა

სენსიბილიზებული ინდივიდის კანში ადგილობრივი ანაფილაქსიური რეაქციის გამოწვევა სპეციფიკური ანტიგენის შეყვანით შეიძლება. ალერგენის მთელ ორგანიზმში გავრცელების შემთხვევაში (მაგ. ვენაში შეყვანით) სისტემური ანაფილაქსიური რეაქცია მიიღება.

ალერგენის კანში შეყვანის შემდეგ *ერითემა* (სისხლძარღვთა გაფართოებით გამოწვეული სიწითლე) და *შეშუპება* (ქსოვილში შრატის გამოსვლით გამოწვეული შესიება) ვითარდება. ანაფილაქსიური რეაქცია ზემგრძნობელობის რეაქციებს შორის ყველაზე სწრაფია და ის პიკს 10-15 წუთში აღწევს, რის შემდეგაც უკვალოდ ქრება.

კანის რეაქციებს ამა თუ იმ ნივთიერებისადმი პაციენტის სენსიბილიზაციის ხარისხის დასადგენად იყენებენ. ამ დროს პაციენტის კანში პოტენციური ალერგენები შეჰყავთ და რეაქციის ინტენსივობას აკვირდებიან.

ზემგრძნობელობის I ტიპის რეაქციის გააქტიურების ფაზა პოხიერი უჯრედების გააქტიურებით იწყება, რასაც მათი გრანულებიდან ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გადმოსროლა მოყვება. პოხიერი უჯრედების გააქტიურების აუცილებელ პირობას მის ზედაპირზე ექსპრესირებული IgE-ანტისხეულის რეცეპტორების ერთმანეთთან სტაბილური დაკავშირება წარმოადგენს. IgE-ს Fc-ფრაგმენტის დამაკავშირებელი. რეცეპტორების ჯვარედინ დაკავშირებას ყველაზე ხშირად მულტივალენტური ანტიგენი ახდენს. ის რეცეპტორთან ფიქსირებულ IgE-ანტისხეულებს თავისი ეპიტოპებით უკავშირდება. თუმცა, რეცეპტორთა ასეთი დაკავშირება სხვა გზითაც შეიძლება განხორციელდეს. მაგ. ანტი-IgE-ანტისხეულებით, ლექტინებით.

აღსანიშნავია, რომ ანაფილატოქსინები C3a და C5a, რომლებიც კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად მიიღება, ასევე ისეთი წამლები, როგორიცაა კოდეინი, მორფინი, იოდიზირებული რ
ტრასტული საღებავი, პოხიერი უჯრედებ
ურების გზით, ალერგიულ რეაქციებს
პოხიერი უჯრედების გააქტიურებას ინ
ფიზიკური ფაქტორები, როგორიცაა სიც
წნევა. (ანაფილაქსიური გამონაყარი ზოგ
ვიდში კანის ფხანის შედეგადაც შეიძლ
თარდეს).

რეცეპტორების ჯვარედინი დაკავ
პოხიერი უჯრედების გააქტიურება რთავს შე
პროცესებს, რომელთა დაგვირგვინებასაც
უჯრედების დეგრანულაცია და
კოლოგიურად აქტიური მოლეკულების გა
წარმოადგენს. ფოსფოლიპიდების მეთილ
შედეგად რეცეპტორთა აგრეგაციასა და მ
სიბლანტის შეცვლას Ca^{2+}-ის ინფლუქსი მ
შემდგომ განვითარებულ პროცესებზე მნიშ
ვანად მოქმედებს ციკლური ადენოზინ მონო
ფატისა (cAMP) და ციკლური გუანოზინ მონო
ფატის (cGMP) უჯრედშიდა დონე. ამ სტა
cAMP-ის უჯრედშიდა დონის მატება დეგრ
ლაციის პროცესს ანელებს ან სრულად აჩერებ
დენად, ფერმენტი ადენილატციკლაზა (ა
ლატციკლაზა ადენოზინტრიფოსფატს cAMP
გარდაქმნის) ანაფილაქსიური პროცესების მა
ტროლებელ მნიშვნელოვან მექანიზმს წარმო
გენს.

პოხიერი უჯრედების გრანულები მიკრო
მენტების საშუალებით უჯრედის ზედაპირ
გადაადგილდება, სადაც მათი და უჯრედის
ბრანები ერთმანეთს ერწყმის და შიგთავსი გა
გადმოისროლება. გრანულების ასეთი ფეთქე
გადმოფრქვევა ფიზიოლოგიურია და მას უჯრ
სიკვდილი არ მოჰყვება. დეგრანულირებული უჯ
დები რეგენერაციას განიცდის. გრანულების შიგთ
სის წარმოქმნისთანავე უჯრედები მზად არის იგ
ფუნქციის განსახორციელებლად.

ეფექტორული ფაზა

**პოხიერი უჯრედების, ბაზოფილებისა
ეოზინოფილების როლი დაუყოვნებე
ზემგრძნობელობის რეაქციების განვითარებ**

I ტიპის რეაქციებში ეფექტორულ უჯრედებ
გვევლინება:

- პოხიერი უჯრედები,
- ბაზოფილები და
- ეოზინოფილები.

ამ უჯრედებს, მათთვის დამახასიათებელი
იკალური თვისებების გარდა, საერთო ნიშან-თვი
ბებიც აქვთ. ეს თვისებებია:

- შეიცავენ ციტოპლაზმურ გრანულებს, რ
ლებშიც ალერგიული რეაქციების მთავარი მედ
ტორებია თავმოყრილი,

- წარმოქმნიან ლიპიდურ მედიატორებს, რომლებიც ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ და
- წარმოქმნიან ანთებით ციტოკინებს.

ცხრილი 13.1

პოხიერი უჯრედების მიერ გამომუშავებული მოლეკულები

კლასი	დასახელება	ბიოლოგიური მოქმედება
ბიოლოგიური ამინები	ჰისტამინი, ჰეპარინი	- სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა
ფერმენტები	ტრიპაზა, ქიმაზა	- მიკრობის სტრუქტურის დეგრადაცია - ქსოვილების დაზიანება - ლორწოს სეკრეციის სტიმულაცია
ციტოკინები	IL-4, IL-13	-TH2 პასუხის სტიმულაცია და გაძლიერება
	IL-3, IL-5, GM-CSF	- ეოზინოფილების წარმოქმნისა და გააქტიურების უზრუნველყოფა
	TNFa	- ანთების უზრუნველყოფა - სხვადასხვა უჯრედებიდან ციტოკინების წარმოქმნის სტიმულაცია - ენდოთელიუმის გააქტიურება
ქემოკინი	CCL3	- მონოციტების, მაკროფაგების, ნეიტროფილების მოზიდვა
ლიპიდური მედიატორები	ლეიკოტრიენები C4, D4, E4	- გლუვი კუნთების შეკუმშვა, - სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა, - ლორწოს სეკრეციის სტიმულაცია.
	თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი	- ლეიკოციტების მოზიდვა, - ლიპიდური მედიატორების წარმოქმნის გაძლიერება, - ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, თრომბოციტების გააქტიურება.

პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი მედიატორები

ანაფილაქსიის სიმპტომებს გააქტიურებული პოხიერი უჯრედებიდან გადმოსროლილი ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები განაპირობებს (სურათი 13.5. ცხრილი 13.1). ეს მედიატორები ორ ძირითად კატეგორიად იყოფა. ესენია:

- ადრეწარმოქმნილი მედიატორები (ბიოლოგიური ამინები და გრანულების ცილები და პროტეოგლიკანები) და
- *de novo* წარმოქმნილი ნივთიერებები (ლიპიდური მედიატორები და ციტოკინები).

ადრეწარმოქმნილი მედიატორები, რომლებიც ელექტროსტატიკურ კავშირშია მატრიქსულ ცილებთან, გრანულებშია თავმოყრილი და მათი გამოყოფა იონების, ძირითადად Na^+-ის, ინფლუქსის შედეგია. გრანულებიდან გამოყოფილი ნივთიერებები იწვევს დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციის განვითარებას და ასევე მონაწილეობს ე.წ. გვიანი ფაზის რეაქციებში.

მედიატორთა მეორე კატეგორია *de novo* წარმოქმნილი ნივთიერებები, მემბრანული ლიპიდებისაგან წარმოქმნილი ნივთიერებები და ციტოკინებია. ისინი ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ და გვიანი ფაზის რეაქციებში მონაწილეობენ.

ადრეწარმოქმნილი მედიატორები

ბიოლოგიური ამინები

ჰისტამინი.

ჰისტამინი ამინომჟავა ჰისტიდინის დეკარბოქსილირებით წარმოიქმნება. ის ელექტროსტატიკურ კავშირშია ჰეპარინთან, რომელიც გრანულების მჟავე მატრიქსულ ცილას წარმოადგენს. ჰისტამინი გამოყოფისთანავე სხვადასხვა უჯრედებს უკავშირდება. ეს დაკავშირება ორი ტიპის რეცეპტორით - H1 და H2 - ხორციელდება. ამ რეცეპტორებს ორგანიზმში განსხვავებული განაწილება აქვს.

გლუვი კუნთების ზედაპირზე H1-რეცეპტორთან ჰისტამინის დაკავშირება მათ შეკუმშვას იწვევს. ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე დაკავშირება კი სისხლძარღვთა გამავლობაზე მოქმედებს.

H2-რეცეპტორებთან ჰისტამინის დაკავშირებას თან სდევს ლორწოს სეკრეცია, სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა, ასევე კუჭის ლორწოვანიდან მჟავას გამოყოფა.

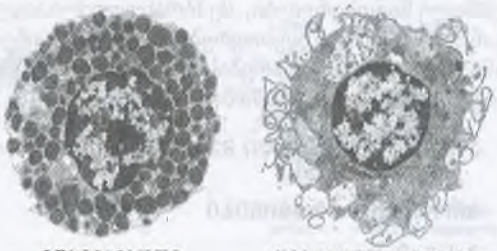
ჰისტამინის აღნიშნული ეფექტები სისტემური ანაფილაქსიის ძირითად სიმპტომებს განაპირობებს:

- სუნთქვის გაძნელება (ასთმა) ან ასფიქსია ბრონქების ირგვლივ გლუვი კუნთების შეკუმშვის შედეგია,
- სისხლის წნევის დაქვეითება სისხლძარღვთა გამავლობის გაძლიერების შედეგად ქსოვილებში სითხის ექსტრავაზაციის შედეგია.

H1-რეცეპტორებს ანტიჰისტამინური საშუალებები (მაგ. სუპრასტინი) პირდაპირი კონკურენციის გზით ბლოკავს. ასეთი წამლების ადრეულ ეტაპზე მიცემა ხელს უშლის ჰისტამინის ეფექტის გამოვლინებას. H2-რეცეპტორებს სხვა წამლები, მაგ. ციმეტიდინი ბლოკავს. აღსანიშნავია, რომ ანტიჰისტამინური წამლები, ზოგჯერ, გლუვი კუნთების შეკუმშვას ვერ აკონტროლებს. ეს უფრო ნელი და გახანგრძლივებულია პროცესი, და მასში ჰისტამინის გარდა სხვა მედიატორებიც მონაწილეობს. ეს დაკვირვება საფუძვლად დაედო ისეთი ნივთიერების აღმოჩენას, როგორიცაა ანაფილაქსიის ნელა მორეაგირე სუბსტანცია (SRS-A), რომელიც დღეს ლეიკოტრიენების ჯგუფში შედის.

სურათი 13.5

პოხიერი უჯრედები



მოსვენებული პოხიერი უჯრედი

დეგრანულირებული პოხიერი უჯრედი

მედიატორები:
ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი, ტრიპტაზა, ქიმაზა, ჰეპარინი, ჰისტამინი, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α

სეროტონინი

სეროტონინი მხოლოდ ზოგიერთი სახეობის (მაგ. მღრღნელების) პოხიერი უჯრედების შემადგენლობაში გვხვდება. მას ისეთივე ეფექტები აქვს, როგორიც ჰისტამინს: იგი გლუვი კუნთების შეკუმშვასა და სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდას იწვევს.

გრანულების ცილები და პროტეოგლიკანები

ტრიპტაზა და ქიმაზა

ტრიპტაზა და ქიმაზა პოხიერი უჯრედების გრანულებში მდებარეობს და დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციების დროს ქსოვილის დაზიანებას იწვევს.

ტრიპტაზა პოხიერი უჯრედების გარდა არც ერთ სხვა უჯრედში არ არის ნანახი. ის ადამიანის ყველა პოხიერ უჯრედში გვხვდება (იხ.თავი II). შესაბამისად, ბიოლოგიურ სითხეებში მისი აღმოჩენა პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის მარკერია.

ქიმაზა მხოლოდ ზოგიერთი ლოკალიზაციის პოხიერ უჯრედებშია და, ამდენად, მისი აღმოჩენა პოხიერი უჯრედების ამ პოპულაციის გააქტიურებაზე მიუთითებს.

ტრიპტაზა ფიბრინოგენის გახლეჩვით კოლაგენაზას ააქტიურებს, რითაც ქსოვილების დაზიანებას იწვევს. ქიმაზა ლორწოს სეკრეციას ასტიმულირებს.

ჰეპარინი

ჰეპარინი გრანულას მარტიქსის შემადგენელი მჟავა პროტეოგლიკანია, რომელსაც ორი მთავარი მედიატორი - ჰისტამინი და სეროტონინი უკავშირდება. პოხიერი უჯრედების მეტაქრომატულ ბუნებას, რომელიც ფუძე საღებავით - ტოლუიდინის ლურჯით შეღებვისას ვლინდება, ჰეპარინი განსაზღვრავს. ჰეპარინი კოაგულაციას აქვეითებს, ... ანაფილაქსიის სიმპტომების პირდაპირ... საზღვრელი არ არის.

***de novo* წარმოქმნილი მედიატორები**

ლეიკოტრიენები

ჰისტამინით გლუვი კუნთის (მაგ. ზ... საშვილოსნოს მილის) დამუშავება მის შ... იწვევს. ჰისტამინის ჩამორეცხვისას რე... სწრაფად ვითარდება. ჰისტამინით დამ... ანტიჰისტამინური პრეპარატის გამოყენება ... მინის შემკუმშავ ეფექტს თრგუნავს. თუ ... პოხიერი უჯრედების სუპერნატანტსაც (უ... და სითხეს) ჩავრთავთ, ჰისტამინით გამ... შეკუმშვის დაუყოვნებელ ეფექტს ანტიჰ... დაბლოკავს, თუმცა კუნთის შენელებული და ... გრძლივებული შეკუმშვა მაინც მოხდება, რ... ვერსიაც პრეპარატის გარეცხვითაც კი ძნელ... სახორციელებელია.

სწორედ ეს დაკვირვება დაედო საფუ... ანაფილაქსიის ნელა მორეაგირე სუბსტანციის (... A) აღმოჩენას. ის პეპტიდთა მეტად ეფექტურ ... ფია, რომელიც არაქიდონის მჟავას მეტაბოლ... წარმოადგენს და ლეიკოტრიენებად იწოდება. ... ძალიან მცირე კონცენტრაციით გამოიყოფა.

ლეიკოტრიენები არაქიდონის მჟავადან ლი... ქსიგენაზური გზით მიიღება. ლეიკოტრიენებ... LTB4, LTC4, LTD4-ის უმნიშვნელო რაოდენობა გ... ვი კუნთების გახანგრძლივებულ შეკუმშვას ი... ასთმის დროს ბრონქოკონსტრიქციის განვითარ... ში მათ მნიშვნელოვანი წვლილი მიუძღვით.

ლეიკოტრიენებს ადამიანში ანტიჰისტამი... რეზისტენტული ასთმის მიზეზად განიხილავენ.

პროსტაგლანდინები

ლეიკოტრიენები არაქიდონის მჟავასაგან წარმ... ნილი ნივთიერებების მხოლოდ მცირე ნაწილია. არა... დონის მჟავა პოლიუჯერი, გრძელჯაჭვიანი ნახშირ... ლია, რომელიც ორი განსხვავებული გზით იჟანგება:

- ლიპოგენაზათი დაჟანგვის გზით ზემოთ... სენებული ლეიკოტრიენები მიიღება და
- ციკლოოქსიგენაზათი დაჟანგვის შედეგად პროსტაგლანდინები წარმოიქმნება.

პროსტაგლანდინები ვაზოდილატაციასა და ბრონქოკონსტრიქციას იწვევენ.

თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (PAF)

თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ლიპიდური მედიატორების მესამე ტიპის წარმოადგენს. ის თრომბოციტების აგრეგაციასა და მათგან მედიატორთა (ჰისტამინის, ზოგ სახეობებში სეროტონინისაც) გამოყოფას იწვევს. არაქიდონის მჟავას მედიატორების გამოყოფა თრომბოციტთა გააქტიურე...

ბამაც შეიძლება გამოიწვიოს, რაც პოხიერი უჯრედების ეფექტს აძლიერებს.

PAF, თავის მხრივ, ბრონქოკონსტრიქციის ერთერთი ყველაზე ძლიერი გამომწვევია. ის ვაზოდილატაციასაც იწვევს, რაც სწრაფადგანვითარებული შოკისმაგვარი სიმპტომების მიზეზი ხდება.

ციტოკინები

პოხიერი უჯრედების (და ბაზოფილების) მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები ალერგიული ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ. ეს ციტოკინებია: TNFα, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF.

პოხიერი უჯრედების გააქტიურება ზემოთჩამოთვლილი ციტოკინების გენების ტრანსკრიფციასა და მათ *de novo* სინთეზს იწვევს, თუმცა ამასთანავე, პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციისას მის გრანულებში მოთავსებული ადრე წარმოქმნილი TNF მყისიერად გამოიყოფა.

პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები უპირატესად გვიანი ფაზის რეაქციების განვითარებას განსაზღვრავენ.

ეოზინოფილების როლი I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებში

ეოზინოფილები დაუყოვნებელი პირის ზემგრძნობელობის რეაქციებში ეფექტორული უჯრედების ფუნქციას ასრულებენ. ისინი გვიანი ფაზის რეაქციების ანთებად ინფილტრატებში ჭარბად არიან წარმოდგენილი და ალერგიული დაავადებების დროს პათოლოგიური პროცესების განვითარებას უზრუნველყოფენ.

ნორმაში ეოზინოფილები პერიფერიული ქსოვილების - რესპირაციული, გასტროინტესტინური, უროგენიტალური ტრაქტის ლორწოვან შრეში გვხვდება.

TH2 ციტოკინები ეოზინოფილებს ააქტიურებს და გვიანი ფაზის რეაქციების დროს ანთების კერაში მოიზიდავს. IL-5 ეოზინოფილების წარმოქმნასა და მის გააქტიურებას უზრუნველყოფს.

ცირკულაციიდან ქსოვილებში ეოზინოფილთა მოზიდვას პოხიერი უჯრედების მიერ გადმოსროლილი მედიატორების მიერ სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა, ასევე ადჰეზიური მოლეკულებისა და ქემოკინების ერთობლიობა განაპირობებს.

ციტოკინები, როგორიცაა გრანულოციტ-მაკროფაგური კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (GM-CSF), IL-3 და IL-5, ეოზინოფილების ზრდასა და დიფერენცირებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. C5a და ლიპიდური მედიატორები PAF და LTB4 ეოზინოფილებს ანთების კერაში მოიზიდავენ.

ეოზინოფილი ანტიგენთან დაკავშირებული IgE-, IgA- და IgG-ანტისხეულების Fc-ფრაგმენტს Fc-რეცეპტორით უკავშირდება. შედეგად ეოზინოფილი აქტიურდება და დეგრანულაციას განიცდის.

ცხრილი 13.2

გააქტიურებული პოხიერი უჯრედების გავლენა ქსოვილებზე

ქსოვილები	ეფექტი	შედეგი
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	- სითხის სეკრეციის გაზრდა - პერისტალტიკის გაძლიერება	- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის შიგთავსის გამოძევება (დიარეა, ღებინება)
სასუნთქი გზები	- დიამეტრის შემცირება - ლორწოს სეკრეციის გაძლიერება	- სასუნთქი გზების ბლოკირება (ხიხინი, ხველა, ლორწოს დაგროვება) - ცხვირის ლორწოვანი გარსების შეშუპება და ლორწოს გაძლიერებული სეკრეცია
სისხლძარღვები	- სისხლის დინების გაძლიერება - სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა	- ქსოვილებში სითხის რაოდენობის გაზრდა, რაც ლიმფური კვანძებისკენ ლიმფის დინებას აძლიერებს - ქსოვილებში უჯრედებისა და ცილის შემცველობის გაზრდა

ეოზინოფილი მიკროორგანიზმს ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის (ADCC) გზის კლავს. მიკრობის კვლას გრანულების შიგთავსი იწვევს.

სხვა გრანულოციტებისგან განსხვავებით, ეოზინოფილის გრანულები ლიზოსომური ჰიდროლაზების გარდა სხვა სპეციფიკურ ცილებსაც შეიცავს. ისინი ჰელმინთებისადმი განსაკუთრებული ტოქსიკურობით გამოირჩევიან. ეს კატიონური პოლიპეტიდებია:

- ძირითადი ფუძე ცილა (MBP). ის მრავალ პარაზიტს ანადგურებს, რასაც მათი მოძრაობის შეზღუდვითა და ზედაპირის დაზიანების წყალობით აღწევს. MBP ტოქსიკურად მოქმედებს ძუძუმწოვართა სასუნთქი სისტემის ეპითელიუმზე.

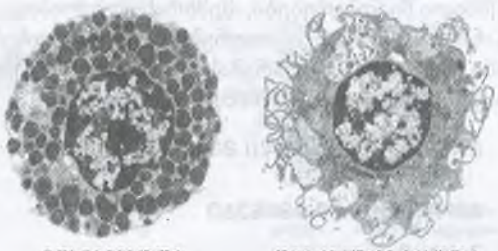
- ეოზინოფილის კათიონური ცილა (ECP) - ძლიერი ნეიროტოქსინი და ჰელმინთოტოქსინი.

პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების მსგავსად, გააქტიურებული ეოზინოფილები ლიპიდურ მედიატორებსაც წარმოქმნიან. ეს მედიატორებია: ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (PAF).

ეოზინოფილების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები - IL-3, IL-5, GM-CSF- ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ.

სურათი 13.5

პოხიერი უჯრედები



მოსვენებული პოხიერი უჯრედი | **დეგრანულირებული პოხიერი უჯრედი**

მედიატორები:
ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი, ტრიპტაზა, ქიმაზა, ჰეპარინი, ჰისტამინი, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α

სეროტონინი

სეროტონინი მხოლოდ ზოგიერთი სახეობის (მაგ. მღრღნელების) პოხიერი უჯრედების შემადგენლობაში გვხვდება. მას ისეთივე ეფექტები აქვს, როგორიც ჰისტამინს: იგი გლუვი კუნთების შეკუმშვასა და სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდას იწვევს.

გრანულების ცილები და პროტეოგლიკანები

ტრიპტაზა და ქიმაზა

ტრიპტაზა და ქიმაზა პოხიერი უჯრედების გრანულებში მდებარეობს და დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციების დროს ქსოვილის დაზიანებას იწვევს.

ტრიპტაზა პოხიერი უჯრედების გარდა არც ერთ სხვა უჯრედში არ არის ნანახი. ის ადამიანის ყველა პოხიერ უჯრედში გვხვდება (იხ.თავი II). შესაბამისად, ბიოლოგიურ სითხეებში მისი აღმოჩენა პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის მარკერია.

ქიმაზა მხოლოდ ზოგიერთი ლოკალიზაციის პოხიერ უჯრედებშია და, ამდენად, მისი აღმოჩენა პოხიერი უჯრედების ამ პოპულაციის გააქტიურებაზე მიუთითებს.

ტრიპტაზა ფიბრინოგენის გახლეჩვით კოლაგენაზას ააქტიურებს, რითაც ქსოვილების დაზიანებას იწვევს. ქიმაზა ლორწოს სეკრეციას ასტიმულირებს.

ჰეპარინი

ჰეპარინი გრანულას მარტიქსის შემადგენელი მჟავა პროტეოგლიკანია, რომელსაც ორი მთავარი მედიატორი - ჰისტამინი და სეროტონინი უკავშირდება. პოხიერი უჯრედების მეტაქრომატულ ბუნებას, რომელიც ფუძე საღებავით - ტოლუიდინის ლურჯით შეღებვისას ვლინდება, ჰეპარინი განსაზღვრავს. ჰეპარინი კოაგულაციას აქვეითებს, თუმცა ანაფილაქსიის სიმპტომების პირდაპირი გან- საზღვრელი არ არის.

de novo წარმოქმნილი მედიატორები

ლეიკოტრიენები

ჰისტამინით გლუვი კუნთის (მაგ. ზღვის გოჭ- საშვილოსნოს მილის) დამუშავება მის შეკუმშვას იწვევს. ჰისტამინის ჩამორეცხვისას რელაქსაცია სწრაფად ვითარდება. ჰისტამინით დამუშავებამდე ანტიჰისტამინური პრეპარატის გამოყენება ჰისტამინის შემკუმშავ ეფექტს თრგუნავს. თუ ამ ცდაში პოხიერი უჯრედების სუპერნატანტსაც (უჯრედზე და სითხეს) ჩავრთავთ, ჰისტამინით გამოწვეულ შეკუმშვის დაუყოვნებელ ეფექტს ანტიჰისტამინი დაბლოკავს, თუმცა კუნთის შენელებული და გახანგრძლივებული შეკუმშვა მაინც მოხდება, რისი რევერსიაც პრეპარატის გარეცხვითაც კი ძნელი განსახორციელებელია.

სწორედ ეს დაკვირვება დაედო საფუძვლად ანაფილაქსიის ნელა მორეაგირე სუბსტანციის (SRS-A) აღმოჩენას. ის პეპტიდთა მეტად ეფექტური ჯგუფია, რომელიც არაქიდონის მჟავას მეტაბოლიტებს წარმოადგენს და ლეიკოტრიენებად იწოდება. ისინი ძალიან მცირე კონცენტრაციით გამოიყოფა.

ლეიკოტრიენები არაქიდონის მჟავადან ლიპოქსიგენაზური გზით მიიღება. ლეიკოტრიენების - LTB4, LTC4, LTD4-ის უმნიშვნელო რაოდენობა გლუვი კუნთების გახანგრძლივებულ შეკუმშვას იწვევს. ასთმის დროს ბრონქოკონსტრიქციის განვითარებაში მათ მნიშვნელოვანი წვლილი მიუძღვით.

ლეიკოტრიენებს ადამიანში ანტიჰისტამინრეზისტენტული ასთმის მიზეზად განიხილავენ.

პროსტაგლანდინები

ლეიკოტრიენები არაქიდონის მჟავასაგან წარმოქმნილი ნივთიერებების მხოლოდ მცირე ნაწილია. არაქიდონის მჟავა პოლიუჯერი, გრძელჯაჭვიანი ნახშირწყალია, რომელიც ორი განსხვავებული გზით იჟანგება:

- ლიპოგენაზათი დაჟანგვის გზით ზემოთხსენებული ლეიკოტრიენები მიიღება და
- ციკლოოქსიგენაზათი დაჟანგვის შედეგად პროსტაგლანდინები წარმოიქმნება.

პროსტაგლანდინები ვაზოდილატაციასა და ბრონქოკონსტრიქციას იწვევენ.

თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (PAF)

თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ლიპიდური მედიატორების მესამე ტიპის წარმოადგენს. ის თრომბოციტების აგრეგაციასა და მათგან მედიატორთა (ჰისტამინის, ზოგ სახეობებში სეროტონინისაც) გამოყოფას იწვევს. არაქიდონის მჟავას მედიატორების გამოყოფა თრომბოციტთა გააქტიურე-

ბამაც შეიძლება გამოიწვიოს, რაც პოხიერი უჯრედების ეფექტს აძლიერებს.

PAF, თავის მხრივ, ბრონქოკონსტრიქციის ერთ-ერთი ყველაზე ძლიერი გამომწვევია. ის ვაზოდილატაციასაც იწვევს, რაც სწრაფადგანვითარებული შოკისმაგვარი სიმპტომების მიზეზი ხდება.

ციტოკინები

პოხიერი უჯრედების (და ბაზოფილების) მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები ალერგიული ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ. ეს ციტოკინებია: TNFα, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF.

პოხიერი უჯრედების გააქტიურება ზემოთჩამოთვლილი ციტოკინების გენების ტრანსკრიფციასა და მათ *de novo* სინთეზს იწვევს, თუმცა ამასთანავე, პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციისას მის გრანულებში მოთავსებული ადრე წარმოქმნილი TNF მყისიერად გამოიყოფა.

პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები უპირატესად გვიანი ფაზის რეაქციების განვითარებას განსაზღვრავენ.

ეოზინოფილების როლი I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებში

ეოზინოფილები დაუყოვნებელი პირის ზემგრძნობელობის რეაქციებში ეფექტორული უჯრედების ფუნქციას ასრულებენ. ისინი გვიანი ფაზის რეაქციების ანთებად ინფილტრატებში ჭარბად არიან წარმოდგენილი და ალერგიული დაავადებების დროს პათოლოგიური პროცესების განვითარებას უზრუნველყოფენ.

ნორმაში ეოზინოფილები პერიფერიული ქსოვილების - რესპირაციული, გასტროინტესტინური, უროგენიტალური ტრაქტის ლორწოვან შრეში გვხვდება.

TH2 ციტოკინები ეოზინოფილებს ააქტიურებს და გვიანი ფაზის რეაქციების დროს ანთების კერაში მოიზიდავს. IL-5 ეოზინოფილების წარმოქმნასა და მის გააქტიურებას უზრუნველყოფს.

ცირკულაციიდან ქსოვილებში ეოზინოფილთა მოზიდვას პოხიერი უჯრედების მიერ გადმოსროლილი მედიატორების მიერ სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა, ასევე ადჰეზიური მოლეკულებისა და ქემოკინების ერთობლიობა განაპირობებს.

ციტოკინები, როგორიცაა გრანულოციტ-მაკროფაგური კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (GM-CSF), IL-3 და IL-5, ეოზინოფილების ზრდასა და დიფერენცირებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. C5a და ლიპიდური მედიატორები PAF და LTB4 ეოზინოფილებს ანთების კერაში მოიზიდავენ.

ეოზინოფილი ანტიგენთან დაკავშირებული IgE-, IgA- და IgG-ანტისხეულების Fc-ფრაგმენტს Fc-რეცეპტორით უკავშირდება. შედეგად ეოზინოფილი აქტიურდება და დეგრანულაციას განიცდის.

ცხრილი 13.2

გააქტიურებული პოხიერი უჯრედების გავლენა ქსოვილებზე

ქსოვილები	ეფექტი	შედეგი
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	- სითხის სეკრეციის გაზრდა - პერისტალტიკის გაძლიერება	- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის შიგთავსის გამოძევება (დიარეა, ღებინება)
სასუნთქი გზები	- დიამეტრის შემცირება - ლორწოს სეკრეციის გაძლიერება	- სასუნთქი გზების ბლოკირება (ხიხინი, ხველა, ლორწოს დაგროვება) - ცხვირის ლორწოვანი გარსების შეშუპება და ლორწოს გაძლიერებული სეკრეცია
სისხლძარღვები	- სისხლის დინების გაძლიერება - სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა	- ქსოვილებში სითხის რაოდენობის გაზრდა, რაც ლიმფური კვანძებისკენ ლიმფის დინებას აძლიერებს - ქსოვილებში უჯრედებისა და ცილის შემცველობის გაზრდა

ეოზინოფილი მიკროორგანიზმს ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის (ADCC) გზის კლავს. მიკრობის კვლას გრანულების შიგთავსი იწვევს.

სხვა გრანულოციტებისგან განსხვავებით, ეოზინოფილის გრანულები ლიზოსომური ჰიდროლაზების გარდა სხვა სპეციფიკურ ცილებსაც შეიცავს. ისინი ჰელმინთებისადმი განსაკუთრებული ტოქსიკურობით გამოირჩევიან. ეს კატიონური პოლიპეტიდებია:

- ძირითადი ფუძე ცილა (MBP). ის მრავალ პარაზიტს ანადგურებს, რასაც მათი მოძრაობის შეზღუდვითა და ზედაპირის დაზიანების წყალობით აღწევს. MBP ტოქსიკურად მოქმედებს ძუძუმწოვართა სასუნთქი სისტემის ეპითელიუმზე.

- ეოზინოფილის კათიონური ცილა (ECP) - ძლიერი ნეიროტოქსინი და ჰელმინთოტოქსინი.

პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების მსგავსად, გააქტიურებული ეოზინოფილები ლიპიდურ მედიატორებსაც წარმოქმნიან. ეს მედიატორებია: ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (PAF).

ეოზინოფილების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები - IL-3, IL-5, GM-CSF- ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ.

დაუყოვნებელი და გვიანი ფაზის რეაქციები

დაუყოვნებელი ზემგრძნობელობის რეაქციები, რომლებიც IgE ანტისხეულებითა და პოხიერი უჯრედების მედიატორებითაა განპირობებული, მოიცავს:

- დაუყოვნებელ რეაქციას, სადაც წამყვანი სისხლძარღვებისა და გლუვი კუნთების რეაქციაა და
- გვიანი ფაზის რეაქციას, რომელიც ლეიკოციტთა მოზიდვითა და ანთებით ხასიათდება.

დაუყოვნებელი ზემგრძნობელობის რეაქციისათვის დამახასიათებელი ადრეული სისხლძარღვოვანი ცვლილებების გამოვლინება ანტიგენის კანში შეყვანით შეიძლება. ანტიგენის შეყვანიდან 5-10 წუთის შემდეგ ინექციის ადგილზე კანის შესიება და სიწითლე ვითარდება.

ცხრილი 13.3

ეოზინოფილების მიერ წარმოქმნილი მოლეკულები

კლასი	დასახელება	ბიოლოგიური მოქმედება
ფერმენტი	ეოზინოფილის ზეჟანგი	- სამიზნე უჯრედზე ტოქსიკური მოქმედება - პოხიერი უჯრედების მიერ ჰისტამინის გამოყოფის სტიმულირება
	ეოზინოფილის კოლაგენაზა	- შემაერთებელქსოვილოვანი მატრიქსის რემოდელირება
ტოქსიური ცილები	ძირითადი ფუძე ცილა MBP	- პარაზიტებსა და ძუძუმწოვართა უჯრედებზე ციტოტოქსიური მოქმედება - პოხიერი უჯრედების მიერ ჰისტამინის გამოყოფის სტიმულირება
	ეოზინოფილის კათიონური ცილა	- პარაზიტებზე ციტოტოქსიური მოქმედება - ნეიროტოქსინი
ციტოკინები	IL-3, IL-5, CM-CSF	- ძვლის ტვინში ეოზინოფილების წარმოქმნის გაძლიერება - ეოზინოფილების გააქტიურება
	CXCL8 (IL-8)	- ლეიკოციტების ინფლუქსის გაძლიერება
ლიპიდური მედიატორები	ლეიკოტრიენები C4, D4, E4	- გლუვი კუნთების შეკუმშვა, - სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა, - ლორწოს სეკრეციის სტიმულაცია.
	თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი	- ლეიკოციტების მოზიდვა, - ლიპიდური მედიატორების წარმოქმნის გაძლიერება, - ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, თრომბოციტების გააქტიურება.

დაუყოვნებელი რეაქციიდან 2-4 საათის შემდეგ გვიანი ფაზის რეაქცია ვითარდება, რომელიც ლეიკოციტების - ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, ბაზოფილების და Th2 უჯრედების აკუმულაციით ხასიათდება. ანთებითი რეაქცია 24 საათის პიკს აღწევს და შემდეგ თანდათან ქრება.

გვიანი ფაზის რეაქციისთვის დამახასიათებ ტიპიური უჯრედები ეოზინოფილები და Th2 უჯ დებია. იგი განსხვავდება შენელებული ტ ზემგრძნობელობის რეაქციებისგან, სადაც წამ უჯრედებს მაკროფაგები და TH1 უჯრედები მოადგენენ.

გვიანი ფაზის რეაქცია, შესაძლებელია, დ ოვნებელი რეაქციის გამოვლინების გარეშე გა თარდეს.

ბრონქული ასთმა და ეგზემა ისეთი დაავა ბებია, რომელთათვისაც ეოზინოფილებისა და უჯრედების აკუმულაციით მიმდინარე ქრონიკ ანთებაა დამახასიათებელი. დაუყოვნებელი რეა ისთვის დამახასიათებელი სისხლძარღვოვანი ც ლებები ამ დროს არ ვითარდება. ასეთი პათო გიების დროს, შესაძლოა, პოხიერი უჯრედების გ ტიურებას მცირე მნიშვნელობა აქვს, ხოლო ციტ ნებს, რომლებიც გვიანი ფაზის რეაქციის გა თარებას იწვევს, უპირატესად TH2 უჯრედები გა იმუშავებს.

I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციე კლინიკური ასპექტები

ალერგენთან განმეორებითი კონტაქ შემთხვევაში პოხიერი უჯრედების ზედაპირზე რეცეპტორთა ჯვარედინი დაკავშირება პოხი უჯრედებიდან მედიატორთა გადმოსროლას იწვ პირველი მედიატორი, რომლის ეფექტიც გამოჩნ ბა, ჰისტამინია (ზოგ სახეობაში სეროტონინი). ჰისტამინი მხოლოდ ლოკალურად გამოიყოფა, ალერგენის კანში შეყვანისას ან კოლოს კბენი ამ ადგილზე ბუშტუკი და ჰიპერემია ვითარდ ამის მიზეზი სისხლძარღვთა გაფართოება და გამავლობის გაზრდაა. თუ ჰისტამინის გამოყო სისტემური ხასიათი აქვს, როგორც ეს ანტიგ ორგანიზმში ფართოდ გავრცელების შემთხვე ხდება, გაცილებით მძიმე შედეგები ვითარდება.

ალერგიული რეაქციების კლინიკურ გა ლინებას გააქტიურებული პოხიერი უჯრედ ლოკალიზაცია განსაზღვრავს

კლინიკური სინდრომი, რომელიც ალერგი რეაქციის შედეგად შეიძლება განვითარდეს, შე ფაქტორებზეა დამოკიდებული:

- ალერგენ-სპეციფიკური IgE-ს რაოდენობ
- ალერგენის ორგანიზმში შესვლის გზა,
- ალერგენის დოზა.

სისტემური ანაფილაქსია

თუ ალერგენი პირდაპირ სისხლში ხვდებ ნაწლავებიდან ძალიან სწრაფად შეიწოვება, შ ძლებელია, ყველა სისხლძარღვთან ასოცირებ შემაერთებელქსოვილოვანი პოხიერი უჯრედ

გააქტიურდეს, რასაც ძალიან საშიში სინდრომის - სისტემური ანაფილაქსიის განვითარება მოყვება.

დისემინირებული პოხიერი უჯრედების გააქტიურებას ბევრი პოტენციურად ფატალური ეფექტი ახასიათებს:

- მთელს ორგანიზმში სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდის შედეგად განვითარებული (პროგრესული პერიფერიული შეშუპების გამო) სისხლის წნევის კატასტროფული დაცემა,
- სასუნთქი გზების კონსტრიქციის შედეგად განვითარებული სუნთქვის გაძნელება,
- ხორხის შეშუპებით გამოწვეული მოგუდვა.

ეს პოტენციურად ფატალური სინდრომი 'ანაფილაქსიური შოკის' სახელითაა ცნობილი.

ანაფილაქსიური შოკი შეიძლება განვითარდეს:

- წამლის შეყვანისას იმ პირებში, ვისაც ამ წამლისადმი სპეციფიკური IgE ანტისხეულები აქვს,
- მწერის შხამისადმი ალერგიის მქონე პირებში მწერის კბენის შემდეგ,
- მგრძნობიარე პირებში ზოგიერთი საკვების მიღების შემდეგ.

ყველაზე ხშირად ალერგიული რეაქცია პენიცილინის ჯგუფის წამლებზე ვითარდება.

აღნიშნული რეაქცია სასიკვდილო შეიძლება აღმოჩნდეს, თუმცა ავადმყოფის გადარჩენა ეპინეფრინის დაუყოვნებლივ შეყვანას შეუძლია, რაც გლუვი კუნთების მოდუნებასა და კარდიოვასკულური ეფექტების შესუსტებას უზრუნველყოფს.

ალერგენის ინჰალაციასთან რინიტის ან ასთმის განვითარება ასოცირდება

ალერგენი ორგანიზმში ყველაზე ხშირად ინჰალაციის გზით ხვდება. შესუნთქულ ალერგენზე განვითარებული სუსტი ალერგიული რეაქცია, რაც ცემინებითა და ცხვირიდან გამონადენის სახით გამოვლინდება, ალერგიული რინიტის სახელით არის ცნობილი. ის მოსახლეობის დიდ ნაწილში გვხვდება.

კონიუნქტივაზე მოხვედრილი აეროგენული ალერგენები კონიუნქტივიტის განვითარებას იწვევს.

ალერგიულ რინიტს და კონიუნქტივიტს, ჩვეულებრივ, ისეთი ალერგენები იწვევს, რომლებიც გარემოში წლის გარკვეულ პერიოდში ჩნდება. მაგ. თივის ცხელება (პოლინოზი) შეიძლება გამოიწვიოს: ამბროზიამ ან სხვა მცენარეთა მტვერმა, სოკოს სპორებმა და სხვ. ისეთი ალერგენები, როგორიცაა კატის ქერცლი, ოთახის მტვრის ტკიპა, დაავადების განვითარებას მთელი წლის განმავლობაში უზრუნველყოფს.

ალერგიული ასთმა

ალერგიული ასთმა სერიოზული სინდრომია, რომელსაც ქვემო სასუნთქი გზების, ალერგენით გააქტიურებული, სუბმუკოზური პოხიერი უჯრედები იწვევს.

პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციიდან წუთების განმავლობაში ვითარდება ბრონქოკონსტრიქცია, ადგილობრივ მატულობს სითხისა და ლორწოს რაოდენობა, რაც სუნთქვის გაძნელებას იწვევს. ასთმას იგივე ალერგენები იწვევს, რაც რინიტსა და კონიუნქტივიტს.

ასთმის დროს სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთება ვითარდება, რისთვისაც ანთების კერაში TH2 ლიმფოციტების, ეოზინოფილების, ნეიტროფილებისა და სხვ. ლეიკოციტების მოზიდვაა დამახასიათებელი. აღნიშნული უჯრედების მოქმედება სასუნთქი გზების პროგრესულ შევიწროვებასა და ლორწოს სეკრეციის მატებას იწვევს (სურათი 13.6).

ასთმისათვის დამახასიათებელია სასუნთქი გზების რემოდელირება, რასაც შემდეგი პროცესები განაპირობებს:

- სასუნთქი გზების გლუვკუნოვანი შრისა და ლორწოს გამოყოფი ჯირკვლების ჰიპერტროფია და ჰიპერპლაზია,
- ფილტვის ქსოვილის ფიბროზი.

მართალია ალერგიული ასთმა სპეციფიკური ალერგენის საპასუხოდ იწყება, ქრონიკული ანთება ალერგენთან კონტაქტის გაწყვეტის შემდეგაც შეიძლება განვითარდეს. სასუნთქი გზების ზემგრძნობელობის ჩამოყალიბების შემდეგ ასთმის შეტევა ალერგენის გარდა სხვა ფაქტორებმაც შეიძლია გამოიწვიოს. მაგ. ასთმიანი ავადმყოფის სასუნთქი გზები ზემგრძნობიარეა სიგარეტის კვამლისადმი. სასუნთქი გზების ვირუსულმა ან ბაქტერიულმა ინფექციამ TH2 ლოკალური პასუხის ჩართვით, შესაძლოა, ასთმის გამწვავება გამოიწვიოს.

ურტიკარია (ჭინჭრის ციება) და ქრონიკული ეგზემა

ალერგენთა უმეტესობისთვის კანი ეფექტურ ბარიერს წარმოადგენს. ეპიდერმისში ან დერმაში ლოკალურად ალერგენის შეყვანის შედეგად (მაგ. მწერის კბენისას) ადგილობრივი ალერგიული რეაქცია ვითარდება. ადგილობრივად პოხიერი უჯრედების გააქტიურების შემდეგ დაუყოვნებელი - შეშუპებითა და სიწითლით გამოვლენილი რეაქცია და მოგვიანებით კი - გვიანი ფაზის რეაქცია ვითარდება.

შეშუპებითა და სიწითლით გამოვლენილი რეაქციის დისემინირებული ფორმა ურტიკარიის ანუ ჭინჭრის ციების სახელითაა ცნობილი. ურტიკარია იმ შემთხვევაში ვითარდება, როცა ალერგენი კანში სისხლიდან ხვდება.

ატოპიურ პირებში კანზე ზოგჯერ გახანგრძლივებული ანთებითი პასუხი ვითარდება, რაც კანზე გამონაყარის - ე.წ. ეგზემის ან ატოპიური დერმატიტის სახით გამოვლინდება.

ალერგიული სიმპტომების გაქრონიკულებას სხვადასხვა ფაქტორი უზრუნველყოფს

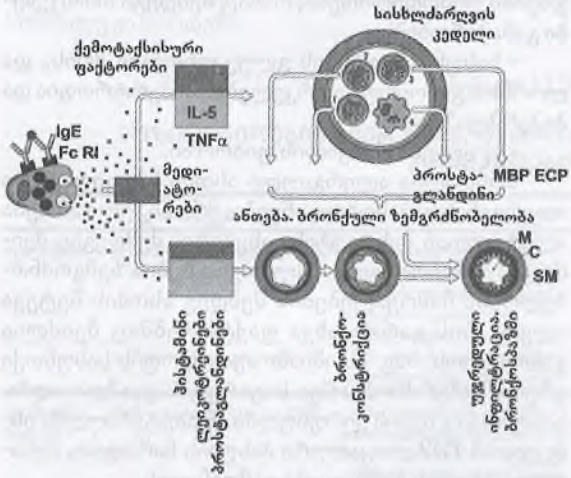
ქრონიკული ანთების განვითარებას ფილტვებ-

ში ასთმის დროს და/ან კანში ატოპიური დერმატიტის დროს მრავალი ფაქტორი უზრუნველყოფს:

- გააქტიურებული პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების ადგილობრივად მოზიდვა ალერგენზე პასუხის გაძლიერებას იწვევს. ეს მექანიზმი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მცენარეთა ყვავილობის დროს პოლინოზის სიმპტომების განვითარებაში.

სურათი 13.6

ასთმის დროს ბრონქებში განვითარებული ანთება



- პოხიერი უჯრედებიდან და ბაზოფილებიდან გამოყოფილი ლეიკოტრიენები, ქემოკინები და ციტოკინები სისხლძარღვთა კედელსა და გლუვ კუნთებზე ზემოქმედებით ადგილობრივად ანთებით უჯრედებს მოიზიდავს.

- TH2 ეფექტორული უჯრედების მიერ გამოყოფილი ციტოკინები ქსოვილებზე პირდაპირ ანთებით ზემოქმედებას ახდენს.

ქრონიკულ ალერგიულ სიმპტომებზე მოქმედი ფაქტორების გამოცალკევება მეტად რთულია.

საკვებისმიერი ალერგია გასტროინტესტინური სიმპტომებით ან სისტემური რეაქციით გამოვლინდება

ალერგენები, რომლებიც საკვებისმიერ ალერგიას იწვევს, პეპსინისადმი მდგრადობით გამოირჩევიან, რაც მათ საშუალებას აძლევს, ინტაქტური სახით მოხვდნენ წვრილი ნაწლავის ლორწოვან გარსებზე.

საკვებთან ერთად მოხვედრილი ალერგენი ძირითადად ორი სახის რეაქციას იწვევს:

- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტთან ასოც[illegible] პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შედ[illegible] დიარეასა და ღებინებას,

- სისხლის გზით კანში მოხვედრილი [illegible] ნით კანსა და კანქვეშა ქსოვილის პოხიერ[illegible] დების დეგრანულაციის შედეგად - ურტ[illegible] (ჭინჭრის ციებას).

პერორალურად მიღებულმა ალერგენმა [illegible] ლოა, გენერალიზებული ანაფილაქსიაც გამო[illegible] რაც კარდიოვასკულური კოლაფსითა და [illegible] სიმპტომებით გამოვლინდება.

ყველაზე ხშირია კვებითი ალერგია მინის [illegible] ზე, ნიგოზზე, თხილზე, მოლუსკზე.

დიაგნოსტიკა

კონკრეტული ალერგენისადმი სენსიბილ[illegible] ის ხარისხს პაციენტის ჩივილებითა და კანის ტ[illegible] ტის საშუალებით ადგენენ.

ძლიერად სენსიბილიზებულ პირებში ანტ[illegible] კანში შეყვანამ მძიმე შედეგები შეიძლება გამ[illegible] წვიოს. გართულებების თავიდან ასაცილებლად [illegible] ნის ჩხვლეტის ტესტს, ე.წ. პრიკ-ტესტს (skin-[illegible] test) მიმართავენ. ამ დროს კანში ანტიგენის უმ[illegible] რესი რაოდენობა ხვდება.

სენსიბილიზაციის დონე კანის ტესტის ხარ[illegible] ხით განისაზღვრება, რასაც ანტიგენის შეყვანიდან 30 წთ-ის შემდეგ აკვირდებიან. რამდენიმე საათის შემდეგ, შესაძლებელია, გვიანი ფაზის რეაქციის გამოვლინდეს, რაც ზოგჯერ 24 სთ გრძელდება.

სენსიბილიზაციის გამოსავლინებლად ორგანიზმში სპეციფიკური IgE ანტისხეულები საზღვრავენ, რისთვისაც რაოდენობრივ ლაბორატორიულ ტესტებს იყენებენ. ტესტის შედეგები კლინიკურ სიმპტომებთან კორელირებს. თუმცა, ეს კორელაცია 100%-იანი არ არის.

რადიოალერგოსორბენტულ ტესტში (RAST) უხსნად მატრიქსზე - ქაღალდის დისკებზე ან ბურთულებზე კოვალენტურად დაკავშირებულ ალერგენებს იყენებენ. ანტიგენით დაფარულ მატრიქსს პაციენტის შრატში ათავსებენ, რათა ალერგენისადმი სპეციფიკური ანტისხეულები მას დაუკავშირდეს. შემდეგ დისკებს რეცხავენ და IgE-ს საწინააღმდეგო, რადიაქტიულად მონიშნულ ანტისხეულებს უმატებენ. ბოლოს, დისკების რადიაქტიულობის მიხედვით ნიმუშში სპეციფიკური IgE ანტისხეულების რაოდენობაზე მსჯელობენ.

დღეისთვის, ავადმყოფთა შრატში სპეციფიკური IgE ანტისხეულების აღმოსაჩენად, რადიაქტიულად მონიშნულ ანტისხეულთა ნაცვლად, ფლუორესცეინით ან ფერმენტით მონიშნულ ანტი-IgE ანტისხეულებს იყენებენ.

მკურნალობა

ალერგიის მკურნალობა ეფუძნება (ცხრილი 13.4):

- IgE ანტისხეულთა წარმოქმნის დათრგუნვას ან
- უჯრედის ზედაპირზე ფიქსირებული IgE ანტისხეულის ჯვარედინი დაკავშირების შედეგად განვითარებული ეფექტორული გზების დათრგუნვას.

ცხრილი 13.4

ალერგიის მკურნალობის თანამედროვე საშუალებები

სამიზნე ფაზა	მკურნალობის მექანიზმი	სპეციფიკური მიდგომა
TH2-ის გააქტიურება	TH2/TH1 ბალანსის რევერსია	-სპეციფიკური ანტიგენის ან პეპტიდეს ინექცია - ციტოკინების შეყვანა, მაგ. IFN-გამმა, IL-10, IL-12, TGF-ბეტა - ადიუვანტით TH1 პასუხის სტიმულაცია
B უჯრედების მიერ IgE-ის წარმოქმნის გააქტიურება	TH2 ციტოკინების ინჰიბიცია თანამასტიმულირებელი სიგნალების ბლოკირებით	- CD40L-ის ინჰიბიცია - IL-4 ან IL-13-ის ინჰიბიცია
პოხიერი უჯრედების გააქტიურება	IgE-ის პოხიერ უჯრედებთან დაკავშირების დათრგუნვა	IgE რეცეპტორების ბლოკირება
მედიატორის ეფექტი	- სპეციფიკურ რეცეპტორებზე მედიატორების ზემოქმედების დათრგუნვა - სპეციფიკური მედიატორების სინთეზის დათრგუნვა	- ანტიჰისტამინური პრეპარატები - ლიპოოქსიგენაზას ინჰიბიტორები
ეოზინოფილ-დამოკიდებული ანთება	ეოზინოფილების მოზიდვისა და გააქტიურების განმაპირობებელი ციტოკინებისა და ქემოკინების რეცეპტორთა ბლოკირება	- IL-5-ის ინჰიბირება - CCR3-ის ბლოკირება

გარემო პირობების შეცვლა.

ზოგ შემთხვევაში ალერგიის მკურნალობის ყველაზე იოლ გზას ალერგენისთვის თავის არიდება წარმოადგენს. თუმცა, ხშირად ეს ვერ ხერხდება. თუ რეაქციას რომელიმე მცენარის მტვერი იწვევს, პაციენტს რეკომენდაცია ეძლევა, ამ მცენარის ყვავილობის პერიოდში გარემო შეიცვალოს. ალერგენისგან თავის დასაცავად ზოგჯერ ნიღბები ან ჰაერის ფილტრებიც გამოიყენება. თუმცა, ძირითადად, ატოპიური პოპულაციისათვის ალერგენისათვის თავის არიდება მეტად რთულია.

ფარმაკოლოგიური საშუალებები.

სადღეისოდ გამოყენებული ფარმაკოლოგიური საშუალებები მეტ-ნაკლები ეფექტურობით მოქმედებს ანაფილაქსიური რეაქციის განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე. ეს წამლებია:

- ნატრიუმის ქრომოგლიკატი, რომელიც უჯრედის მემბრანების სტაბილიზაციით ხელს უშლის Ca^{2+}-ის ინფლუქსს. ამიტომ, თუ მას ორგანიზმში ანტიგენის მოხვედრამდე შევიყვანთ, პოხიერი უჯრედების დეგრანულაცია ითრგუნება ან საერთოდ აღიკვეთება.

- ასევე მოქმედებს თეოფილინი და სხვა ნივთიერებები, რომელთაც უჯრედში cAMP-ის დონის მომატება და შესაბამისად, პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შეფერხება შეუძლია. ისინი ასთმის მქონე პაციენტებს პერორალად ან ინჰალაციის გზით ეძლევათ. მათი მიცემა სასურველია ანტიგენთან კონტაქტამდე.

- კორტიკოსტეროიდები - ძირითადად ადგილობრივი მოქმედების. ეს პრეპარატები არაქიდონის მჟავას მეტაბოლიზმის გზებს თრგუნავს, რითაც ხელს უშლის გვიანი ფაზის რეაქციების განვითარებას. კორტიკოსტეროიდები ძლიერი ანთებისსაწინააღმდეგო მოქმედებით ხასიათდება.

- ანტიჰისტამინური პრეპარატები, რომლებიც ჰისტამინის რეცეპტორისადმი კონკურენციის გზით თრგუნავენ ან აღკვეთენ დაუყოვნებელ სიმპტომებს - ქავილს, ცემინებას, ცხვირიდან გამონადენს და სხვ.

- ეპინეფრინი. ის ყველაზე ეფექტურად მოქმედებს ანაფილაქსიის სისტემურ, სიცოცხლისათვის საშიშ გამოვლინებებზე. ეპინეფრინი გლუვ კუნთებს ადუნებს და სისხლძარღვთა განვლადობას აქვეითებს, რითაც ჰისტამინის ეფექტების რევერსიას უზრუნველყოფს.

იმუნოლოგიური მიდგომა.

დიდი ხანია, რაც ალერგიული დაავადებების მკურნალობის ერთ-ერთ საშუალებად ალერგოლოგები ჰიპოსენსიბილიზაციას მიმართავენ. პაციენტს ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში მზარდი დოზებით უკეთებენ იმ ანტიგენის ინექციებს, რის მიმართაც იგი სენსიბილიზირებულია. პაციენტთა ნაწილის მდგომარეობა უმჯობესდება, რაც სხვადასხვა ფაქტორებით შეიძლება აიხსნას:

- ცნობილია, რომ ასეთი ინექციები ხელს უწყობს ალერგენისადმი სპეციფიკური IgG-ანტისხეულების გამომუშავებას. ეს უკანასკნელი ალერგენს მანამ იკავშირებს, სანამ ის პოხიერი უჯრედების ზედაპირზე IgE ანტისხეულებს დაუკავშირდება. ტერმინის - *მაბლოკირებელი ანტისხეულების* შემოღება სწორედ ამ IgG ანტისხეულებს უკავშირდება. წარმოქმნილი IgG ანტისხეულების ტიტრი

მკაცრ კორელაციაშია კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებასთან.

- ცნობილია ასევე, რომ ჰიპოსენსიბილიზაციის დროს, თავდაპირველად, IgE ანტისხეულები მატულობს, ხოლო ხანგრძლივი თერაპიის შედეგად, ის იკლებს. მისი კლება სიმპტომთა ინტენსივობის კლებასთან კორელირებს. IgE ანტისხეულების კლება, შესაძლოა, შემდეგი მიზეზებით იყოს გამოწვეული: 1. ტოლერანტობის აღძვრით, 2. T უჯრედების Th2-დან Th1-ზე გადართვით, ან 3. T სუპრესორული უჯრედების გაჩენით.

- სუბკლინიკური დოზით ანტიგენის განმეორებითი შეყვანის შედეგად ქვეითდება პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების მგრძნობელობა ანტიგენისადმი.

ამდენად, როგორც ჩანს, იმუნოთერაპიის წარმატება მხოლოდ ზემოთჩამოთვლილი რომელიმე ერთი ეფექტით ვერ აიხსნება.

ჰიპოსენსიბილიზაცია უნდა განვასხვავოთ დესენსიბილიზაციისაგან.

დესენსიბილიზაცია ავადმყოფს მაშინ უკეთდება, თუ მას გადაუდებელი მკურნალობა სწორედ იმ პრეპარატით ესაჭიროება, რის მიმართაც ალერგიულია.

მაგ. შხამიანი გველით დაკბენილ ადამიანს შხამის საწინააღმდეგო ცხენის შრატი უნდა შევუყვანოთ, მას კი ცხენის შრატზე ალერგია აქვს. ასეთ შემთხვევაში სენსიბილიზირებულ პაციენტს მცირე დროის განმავლობაში (საათების) ცხენის შრატის მზარდი, დიდი დოზები ისე უნდა შევუყვანოთ, რომ ყოველი დოზა იმაზე ნაკლები იყოს, რასაც სერიოზული სისტემური რეაქციის გამოწვევა შეუძლია. ამ პერიოდის განმავლობაში შეყვანილი ცხენის ანტიგენის რაოდენობა საკმარისი იქნება პოხიერ უჯრედებში სუბლეტალური ცვლილებების გამოსაწვევად. ამის შემდეგ ანტიტოქსინის თერაპიული დოზით შეყვანა ფატალურ ანაფილაქსიას ვეღარ გამოწვევს.

მძიმე რეაქციის განვითარების რისკი მცირდება ანტიჰისტამინური პრეპარატებისა და სტეროიდების წინასწარი შეყვანითაც. ასეთი წინაწარი მკურნალობა დროებით არეაქტიულ პერიოდს აყალიბებს, რომლის მიზეზიც სენსიბილიზებულ პოხიერ უჯრედებზე IgE ანტისხეულთა გამოფიტვაში (ათვისებაში) მდგომარეობს. გარკვეული ხნის შემდეგ, როდესაც პოხიერი უჯრედები აღდგება და IgE ანტისხეულები თავიდან წარმოიქმნება, ბუნებრივი სენსიბილიზაცია კვლავ განვითარდება.

მოდიფიცირებული ალერგენები (ალერგოიდები).

ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგებმა აჩვენა, რომ ქიმიურად შეცვლილ ალერგენებს (მაგ. შარდოვანათი დენატურირებული ან პოლიეთილენგლიკოლთან დაკავშირებული ამბრო-

ზია) პირველადი ან უკვე ჩამოყალიბებული IgE-
სუხის დათრგუნვა შეუძლია. ამის მიზეზი, შესაძლ
ანტიგენ-სპეციფიკური და იზოტიპ-სპეციფიკ
სუპრესორული T-უჯრედების ინდუქცია იყოს. შ
იფიცირებული ალერგენები ალერგიული დაავად
ის სამკურნალოდ პერსპექტიული უნდა იყოს. კ
უფრო რაციონალურია ალერგენების სპეციფიკ
ეპიტოპების განსაზღვრა და მათ მიმართ სპე
ფიკური ტოლერანტობის აღძვრა.

ცხრილში ალერგიული რეაქციების დაქვეი
ბის შესაძლო მეთოდებია თავმოყრილი. ფარ
კლინიკური გამოყენება მათგან მხოლოდ ორს აქ
ესენია:

- ანტიგენის ინექციით სპეციფიკური დესენ
ბილიზაცია და

- პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი
თებითი მედიატორების სინთეზის ან მათი ეფექ
სპეციფიკური დათრგუნვა.

თავი XIV. ზემგრძნობელობის რეაქციები. II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები

II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებს IgG- და IgM-კლასის ანტისხეულები განაპირობებს.

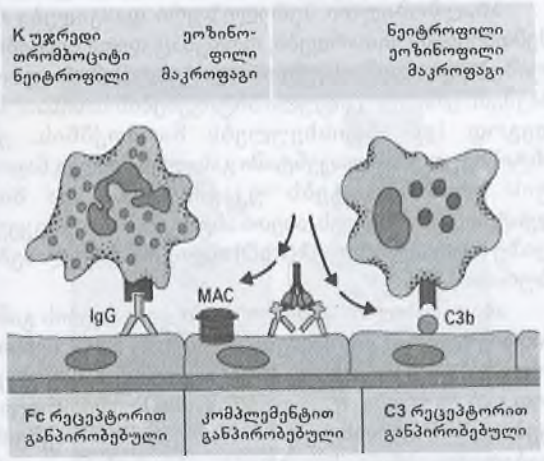
სპეციფიკური ანტისხეული უჯრედის ზედაპირზე მოთავსებულ ანტიგენს უკავშირდება, რაც ამ უჯრედის დაზიანებას იწვევს (სურათი 14.1).

უჯრედის დაზიანება ორი გზით ხდება:

- კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად უჯრედის ლიზისით ან
- Fcγ- ან C3b-რეცეპტორებით განპირობებული ოფსონიზაციით, რის შედეგადაც აღნიშნული რეცეპტორების მტარებელი მაკროფაგები და ნეიტროფილები უჯრედის ფაგოციტოზსა და დესტრუქციას ახორციელებენ.

სურათი 14.1

ანტისხეულდამოკიდებული ციტოტოქსიკურობა

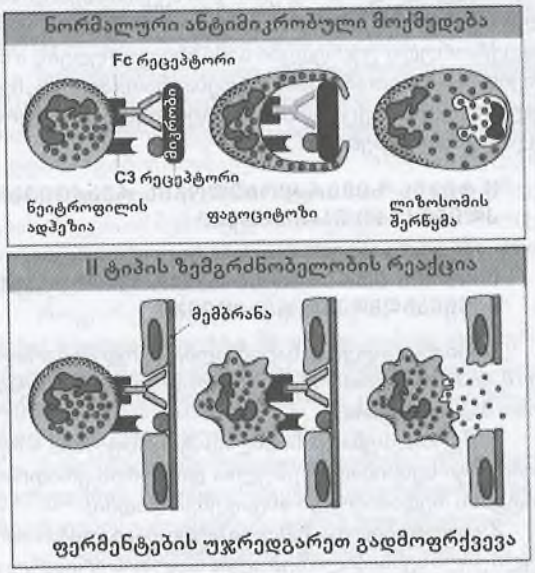


აღნიშნულ ეფექტორულ მექანიზმებს იმუნური სისტემა ჩვეულებრივ ინფექციისგან თავდასაცავად იყენებს. თუმცა, ზოგჯერ ისინი არაინფექციური ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მოქმედებს, რაც ზემგრძნობელობის რეაქციების განვითარებას უზრუნველყოფს.

II ტიპის ზემგრძნობელობის შემთხვევაში ის უჯრედები და ქსოვილები ზიანდება, რომლებზეც შესაბამისი ანტიგენია ექსპრესირებული. პათოგენური ანტისხეულები, როგორც წესი, უჯრედის ზედაპირული ანტიგენების საწინააღმდეგოდაა მიმართული (სურათი 14.2)

სურათი 14.2

ქსოვილთა დაზიანების მექანიზმი



ქსოვილთა დაზიანების მექანიზმები

უჯრედის ზედაპირულ ანტიგენთან დაკავშირებულმა ანტისხეულმა, შესაძლოა, კომპლიმენტის C1 კომპონენტი გააქტიუროს, ე.ი. კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზა ჩართოს:

- კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად წარმოქმნილი ფრაგმენტები (C3a და C5a) ამ არეში მაკროფაგებსა და პოლიმორფონუკლეურ უჯრედებს მოიზიდავს. ამასთანავე, ისინი პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების მიერ ისეთი მოლეკულების წარმოქმნას ასტიმულირებს, რაც, თავის მხრივ, ეფექტორული უჯრედების მოზიდვასა და გააქტიურებას იწვევს.
- კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად წარმოქმნილი C3b, C3bi და C3d ფრაგმენტები სამიზნე უჯრედების მემბრანაზე განლაგდება.
- კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად წარმოქმნილი C5b-9 კომპლექსი სამიზნე უჯრედის მემბრანაში თავსდება.

ეფექტორული უჯრედები - მაკროფაგები, ნეიტროფილები, ეოზინოფილები და NK (კილერული) უჯრედები - ანტისხეულებს Fcγ-რეცეპტორებით, კომპლემენტის ფრაგმენტებს კი C3-რეცეპტორებით უკავშირდება.

ფაგოციტების Fcγ-რეცეპტორთან ანტისხეულების დაკავშირება ანთებაში მონაწილე მოლე-

კულების - ლეიკოტრიენებისა და პროსტაგლანდინების წარმოქმნას ასტიმულირებს. მჭიდროდ დაკავშირებული ეფექტორული უჯრედები სამიზნე უჯრედების მნიშვნელოვან დაზიანებას იწვევს.

ამდენად აღსანიშნავია, რომ მექანიზმები, რომლითაც II ტიპის ზემგრძნობელობის შემთხვევაში ეფექტორული უჯრედები სამიზნე უჯრედებს აზიანებს, არაფრით არ განსხვავდება იმათგან, რაც, ჩვეულებრივ, ინფექციური პათოგენის გასანადგურებლად გამოიყენება.

II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების კლინიკური ვარიანტები

სისხლის უჯრედებისა და თრომბოციტების საწინააღმდეგო რეაქციები

ერითროციტების საწინააღმდეგოდ მიმართული II ტიპის ზემგრძნობელობის რექციების თვალსაჩინო მაგალითებია:

1. შეუთავსებადი სისხლის ტრანსფუზია - რეციპიენტი სენსიბილიზებულია დონორის ერითროციტების ზედაპირული ანტიგენებისადმი;

2. ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება - ორსული ქალი სენსიბილიზებულია ნაყოფის ერითროციტებისადმი;

3. აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია - პაციენტი სენსიბილიზებულია საკუთარი ერითროციტებისადმი.

ტრანსფუზიული რეაქციები.

იმუნური მექანიზმებით განპირობებული ტრანსფუზიული რეაქციების სამი ტიპი არსებობს: ჰემოლიზური რეაქცია, ფებრილური რეაქცია და ალერგიული რეაქცია.

ჰემოლიზური რეაქცია სისხლის გადასხმის ყველაზე სერიოზულ გართულებას წარმოადგენს. მის განვითარებას ძირითადად იწვევს:

- ABO შეუთავსებადობა,
- Rh შეუთავსებადობა და
- სისხლის ჯგუფის სხვა ანტიგენების (როგორიცაა Kell და Duffy ანტიგენების) შეუთავსებადობა.

ძლიერი ჰემოლიზური რეაქცია სისხლის გადასხმიდან რამდენიმე წუთში ვითარდება. მას ახასიათებს ტემპერატურის მომატება, ჰიპოტენზია, ტკივილი ზურგსა და მკერდში, დიფუზური კუნთების ტკივილი, თავის ტკივილი, გულისრევა, ზოგჯერ ღებინება. რეაქციის შედეგად, შესაძლოა, შოკი ან თირკმლის უკმარისობა განვითარდეს.

აღსანიშნავია, რომ დაზიანებული ერითროციტების მიერ სისხლის შემადედებელი ფაქტორების გააქტიურებამ, შესაძლოა, აღნიშნულ ფაქტორთა გამოფიტვა გამოიწვიოს, რის ფონზეც იქმნება გენერალიზებული ჰემორაგიების განვითარების საფრთხე.

ABO სისტემის ანტიგენების სან
ანტისხეულები IgM კლასს მიეკუთვნე
ისინი აგლუტინაციას, კომპლემენტის გ
ბასა და სისხლძარღვშიდა ჰემოლიზს გ
ბენ.

სისხლის სხვა ჯგუფების ანტიგე
ნააღმდეგოდ წარმოიქმნება IgG-ანტი
რომლებიც IgM-თან შედარებით ნაკლებ
აგლუტინაციას. IgG-სენსიბილიზებულ
ღვიძლსა და ელენთაში ფაგოციტირდე

ძლიერი რეაქციის გამოწვევა ას
ერითროციტთა დესტრუქციას, რომელ
მენტის გააქტიურების შედეგად ვ
ერითროციტების დესტრუქციის შედეგა
ვისუფლებულმა კომპონენტებმა (ჰე
მპლექსების ზემოქმედებით), შესაძლოა,
მილაკების მწვავე ნეკროზი გამოიწვიოს.
დაზიანებას დესტრუქციული ეროთროცი
ბრანებით მიკალების დახშობაც იწვევს.

ტრანსფუზიული რეაქცია ერითრ
გარდა სისხლის სხვა კომპონენტების სა
გოდაც შეიძება განვითარდეს. თუმცა,
გები გაცილებით ნაკლებად მძიმეა.

ახალშობილთა ჰემოლიზური დაა

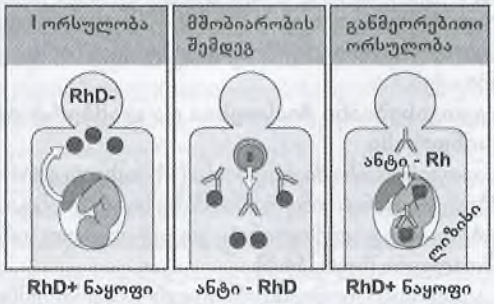
ახალშობილთა ჰემოლიზური დაა
შემთხვევაში ვითარდება, როდესაც დედ
ლიზებულია ბავშვის ერითროციტების მი
ბავშვის ერითროციტული ანტიგენების
დეგად IgG-ანტისხეულებს წარმო
ანტისხეულები პლაცენტაში გასვლის შე
ფის ერითროციტებს უკავშირდება
დესტრუქციას იწვევს. ასეთი ანტიგენის რ
ლაზე ხშირად რეზუს D (RhD) ანტიგენი გ
(სურათი14.3).

ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავა
ვითარების რისკი იზრდება, როდესაც R
ბილიზებული RhD^- დედა RhD^+ ნაყოფით
ბით ორსულდება. ჩვეულებრივ, RhD^+-ერ
ტებით RhD^-დედის სენსიბილიზება Rh
დაბადების პროცესში ხდება. ამ დროს
ერითროციტები პლაცენტის გავლით დედ
ლაციაში ხვდება და დედის იმუნური სისტ
შეიცნობა. ამდენად, რეზუს-შეუთავსებე
ლი ბავშვი, როგორც წესი, არ ზიანდება.

ცნობილია, რომ ახალშობილთა ჰემ
დაავადების განვითარების რისკი ნაკ
შემთხვევაში, თუ დედა და მამა განსხვავე
ჯგუფს მიეკუთვნებიან. ეს იმით შეიძლებ
რომ ABO-შეუთავსებლობის შემთხვევაში
RhD^+-უჯრედებს იმდენად სწრაფად ანა
რომ RhD^+-ანტიგენებისადმი დედის იმუნუ
მის სენსიბილიზება ვერ ესწრება.

სურათი 14.3

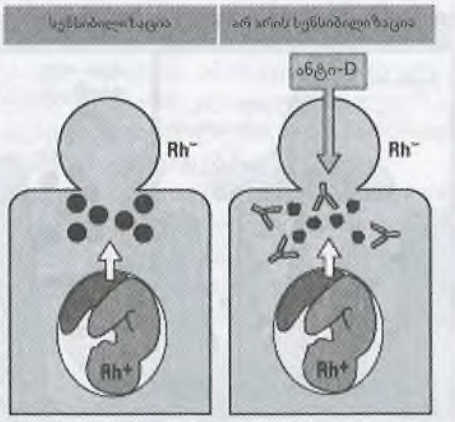
ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება



აღნიშნული ფაქტი საფუძვლად დაედო რეზუს-პროფილაქტიკის განვითარებას, რაც შემდეგში მდგომარეობს: RhD^-დედას RhD^+ბავშვით მშობიარობისთანავე უკეთდება ანტი-RhD ანტისხეულები, რომლებიც ნაყოფის ერითროციტებს სენსიბილიზაციის გამოწვევამდე ანადგურებენ (სურათი 14.4)

სურათი 14.4

რეზუს პროფილაქტიკა



აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის დროს პაციენტი საკუთარი ერითროციტების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს გამოიმუშავებს.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია, როგორც აუტოიმუნური დაავადება, შეიძლება სპონტანურად განვითარდეს ან ის შეიძლება წამალზე რეაქციის შედეგი იყოს.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის განვითარება სამი ტიპის ანტისხეულებს შეუძლია. ესენია:

1. აუტოანტისხეულები, რომლებიც ანტიგენთან 37^0C-ის პირობებში ურთიერთქმედებენ;
2. სიცივეში მორეაგირე აუტოანტისხეულები, რომლებიც ანტიგენთან მხოლოდ 37^0C-ზე დაბალი ტემპერატურის პირობებში მოქმედებენ;
3. ანტისხეულები, რომელთა წარმოქმნაც წამალზე ალერგიული რეაქციის შედეგია.

ზოგიერთი ადამიანი ინფექციური დაავადების ან სხვა დღემდე უცნობი მიზეზის შედეგად საკუთარი ერითროციტების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს გამოიმუშავებს. ეს ანტისხეულები ერითროციტებს უკავშირდება და მათ დესტრუქციას იწვევს. იმ შემთხვევაში, თუ შესაბამისი რაოდენობით ერითროციტების განახლება არ ხდება, პროგრესული ანემია ვითარდება.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ზოგჯერ ამ ანტისხეულთა ეფექტი მხოლოდ დაბალ ტემპერატურაზე გამოვლინდება. ასეთ შემთხვევაში ანტისხეულები ანტიგენებს მხოლოდ კიდურების არეში, ისიც სიცივეში უკავშირდებიან.

წამლის (ან მისი მეტაბოლიტების) მიერ სისხლის უჯრედების საწინააღმდეგო ზემგრძნობელობის რეაქციების განვითარება სამი გზით შეიძლება:

- ანტისხეულები სისხლის უჯრედებზე ადსორბირებული წამლის საწინააღმდეგოდ ვითარდება. ეს ფენომენი პირველად აკროიდმა (Ackroyd) აღწერა. მან თრომბოციტოპენიური პურპურა (თრომბოციტების დესტრუქციის შედეგად განვითარებული ვარდისფერი გამონაყარი) წამლის - სედორმიდის მიღებას დაუკავშირა. აღწერილია ჰემოლიზური ანემიის შემთხვევები, რომელსაც სხვადასხვა წამლის, მათ შორის პენიცილინის, ქვინინების, სულფონამიდების გამოყენება იწვევს.
- ერითროციტების მემბრანაზე „წამალი-ანტისხეულის“ იმუნური კომპლექსები ადსორბირდება. უჯრედების დესტრუქცია კომპლემენტით განპირობებული ლიზისის შედეგია;
- უჯრედის ზედაპირზე ადსორბირებული წამალი საკუთარი ანტიგენისადმი ტოლერანტობის მოხსნას უზრუნველყოფს, რაც T-ჰელპერების სტიმულაციის შედეგი უნდა იყოს. ალფა-მეთილდოფას მიღებისას პაციენტთა 0,3%-ს ერითროციტური ანტიგენების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები უვითარდება.

სისხლის სხვა უჯრედების საწინააღმდეგო რეაქციები. აღნიშნული რეაქციები სისტემურ წითელ მგლურასა და თრომბოციტოპენიასთან ასოცირდება.

სისტემური წითელი მგლურას დროს *ნეიტროფილებისა და ლიმფოციტების* საწინააღმდეგო ანტისხეულები ვითარდება. მათი როლი დაავადების პათოგენეზში მეტად უმნიშვნელოა. ეს იმით შეიძლება აიხსნას, რომ ეს უჯრედები თავიან ზედაპირზე მოთავსებულ ანტისხეულებს სწრაფად იშორებენ.

თრომბოციტების საწინააღმდეგო ანტისხეულები.

იდიოპათური თრომბოციტოპენიური პურპურას დროს ცირკულაციიდან თრომბოციტების მოშორება გაძლიერებულად ხდება. ეს პროცესი, ძირითადად, ელენთის მაკროფაგებით ხორციელდება. შემთხვევათა 70%-ში თრომბოციტების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულებია ნანახი. აღნიშნული მდგომარეობის განვითარებას ხშირად წინ უძღვის ბაქტერიული ან ვირუსული ინფექცია. ზოგჯერ ის აუტოიმუნურ დაავადებასთანაა ასოცირებული (მაგ. სისტემური წითელი მგლურა). თრომბოციტოპენია წამლის ზემოქმედებითაც შეიძლება განვითარდეს.

ქსოვილოვანი ანტიგენების საწინააღმდეგო რეაქციები

ზოგიერთი აუტოიმუნური მდგომარეობის დროს იმუნოპათოლოგიურ დაზიანებას ქსოვილოვანი ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები იწვევს. ისინი II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებს ააქტიურებენ. ეს ანტიგენები უჯრედგარეთ მდებარე სტრუქტურულ ცილებზე ან უჯრედის ზედაპირზეა ექსპრესირებული.

ასეთ დაავადებათა რიცხვს მიეკუთვნება:

- გუდპასჩერის სინდრომი,
- პემფიგუსი,
- ავთვისებიანი მიასთენია,
- გრეივსის დაავადება.

გუდპასჩერის სინდრომი

გუდპასჩერის სინდრომის დროს ნეფრიტის გამომწვევი მიზეზი გლომერულების ბაზალური მემბრანის გლიკოპროტეინის (IV ტიპის კოლაგენის) საწინააღმდეგო ანტისხეულებია. პირველად გუდპასჩერმა აღწერა ამ ტიპის ნეფრიტის კავშირი ფილტვის დაზიანებასთან, რაც თირკმლისა და ფილტვის ბაზალურ მემრანაზე ჯვარედინად-მორეაგირე ანტიგენების არსებობით აიხსნება.

წარმოქმნილი ანტისხეულები გლომერულების ბაზალურ მემბრანას (ზოგჯერ ფილტვის ალვეოლის ბაზალურ მემბრანასაც) უკავშირდება და Fcγ-რეცეპტორების საშუალებით მონოციტებს, ნეიტროფილებს, ქსოვილოვან ბაზოფილებსა და პოხიერ უჯრედებს ააქტიურებს. ამ დროს წარმოქმნილი ქემოკინები გლომერულებში ნეიტროფილების მოზიდვას უზრუნველყოფს, რაც ქსოვილთა მძიმე დაზიანებას განაპირობებს. ქსოვილთა დაზიანებას აუტოანტისხეულების მიერ კომპლემენტის გააქტიურებაც აძლიერებს.

პემფიგუსი

პემფიგუსი (Pemphigus vulgaris) მძიმე დაავადებაა, რომელიც კანსა და ლორწოვან გარსებზე ბუშტუკების წარმოქმნით ხასიათდება. ამ შემთხვევაში აუტოანტიგენად უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულები (დესმოსომის კომპონენტი - de
გვევლინება. აუტოანტისხეულები ეპი
უჯრედების ადჰეზიას აბრკოლებს და ეპი
დაშლას განაპირობებს. დაავადება HLA-D
იშვიათ ჰაპლოტიპთან (DRB1*0402) ასო
რომელსაც დესმოგლეინ-3-ის პეპტიდის ნა
უნარი აქვს.

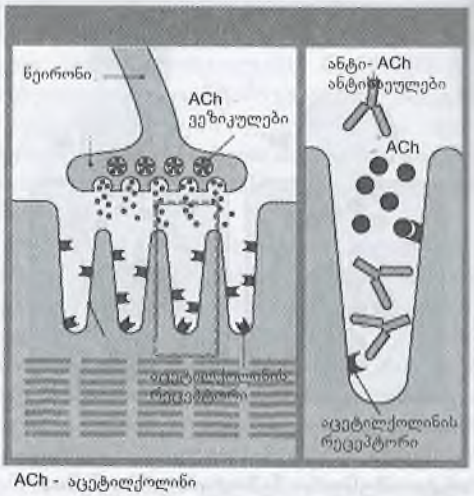
**ავთვისებიანი მიასთენია და ლამბერტ
ნის სინდრომი**

ავთვისებიანი მიასთენიისა (Myasthenia g
ლამბერტ-იტონის სინდრომის მიზეზს აუტოან
ულებით აცეტილქოლინის ეფექტის ბლო
წარმოადგენს (სურ. 14.5).

ავთვისებიანი მიასთენიის დროს წარმო
აუტოანტისხეულები მიმართულია ნერვ-კუნ
კავშირებში ჩონჩხის კუნთის მემბრანაზე ა
ლი აცეტილქოლინის რეცეპტორების საწინააღ
გოდ. ისინი აცეტილქოლინის რეცეპტორებს უ
შირდება და ამ უკანასკნელთა ინტერნალიზა
და უჯრედშიდა დეგრადაციას განაპირობებს, რ
ნერვული იმპულსის გადაცემას ბლოკავს.

სურათი

ავთვისებიანი მიასთ



ACh - აცეტილქოლინი

პაციენტს პოტენციურად ფატალური პროგ
სული სისუსტე უვითარდება, რაც ღეჭვის, ყლაპ
სუნთქვის გაძნელებით გამოვლინდება . სიკვდი
ძირითადად, სუნთქვის უკმარისობითაა გამოწვეუ

ავთვისებიანი მიასთენიით დაავადებული დე
ზოგიერთ შვილს (ახალშობილობის ასაკში) კუნთო
გარდამავალი სისუსტე აღენიშნება, რაც ბავშ
პლაცენტის გზით დედის პათოგენური IgG ანტი

ულების დიდი რაოდენობით გადასვლის შედეგია.

ამ დაავადების განვითარება გარკვეულად თიმუსს უნდა უკავშირდებოდეს. ამ კავშირის სასარგებლოდ ის ფაქტი მეტყველებს, რომ პაციენტთა უმეტესობას თიმომა ან თიმუსის ჰიპერტროფია აღენიშნება და, ამასთანავე, თიმუსის ამოკვეთა ზოგჯერ დაავადების რეგრესიას უზრუნველყოფს. თიმუსის უჯრედებზე (მაგ. თიმოციტებსა და ეპითელურ უჯრედებზე) აცეტილქოლინის რეცეპტორებთან ჯვარედინად-მორეაგირე მოლეკულებია აღმოჩენილი. თუმცა უცნობია, წარმოადგენენ თუ არა ისინი დაავადების განვითარების პირველად სტიმულს. დადგენილია, რომ ავთვისებიანი მიასთენია HLA-DR3-თანაა ასოცირებული.

ავთვისებიანი მიასთენიის მსგავსი მდგომარეობის - ლამბერტ-იტონის სინდრომის დროს კუნთების სისუსტის მიზეზს ნეირონების მიერ აცეტილქოლონის წარმოქმნის დეფიციტი წარმოადგენს. ამ შემთხვევაში აუტო-ანტისხეულები მიმართულია პოტენციალთა სხვაობაზე დამოკიდებული კალციუმის არხების ან სინაფსური ბუშტუკების მემბრანული ცილის - სინაპტოტაგმინის საწინააღმდეგოდ.

ავთვისებიანი მიასთენია და ლამბერტ-იტონის სინდრომი იმ დაავადებათა რიცხვს მიეკუთვნება, სადაც რეცეპტორების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები ამ რეცეპტორთა ნორმალურ ფუნქციას ბლოკავს. თუმცა, ზოგჯერ რეცეპტორების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები საპირისპირო ეფექტს ავლენს. ისინი ამ რეცეპტორთა ფუნქციას ასტიმულირებენ. ამის კლასიკურ მაგალითს გრეივსის დაავადება (თირეოტოქსიკოზი) წარმოადგენს.

გრეივსის დაავადება

გრეივსის დაავადების დროს თირეოიდული უჯრედების ზედაპირული რეცეპტორის - თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) რეცეპტორის წინააღმდეგო აუტოანტისხეულები წარმოიქმნება. რეცეპტორთან მათი დაკავშირება ისეთივე ეფექტს იწვევს, რასაც რეცეპტორთან ჰორმონის დაკავშირება.

ანტისხეულებით რეცეპტორთა ხანგრძლივი სტიმულაცია ფარისებრ ჯირკვალს ასტიმულირებს, რის შედეგადაც ჰიპერთირეოიდიზმის ჩამოყალიბებას უზრუნველყოფს.

გრეივსის დაავადებას ოჯახური განწყობა ახასიათებს. ის HLA-DR3-თანაა ასოცირებული.

დაავადების პათოგენეზში აუტოანტისხეულთა წამყვან როლზე თიროიდმასტიმულირებელი ანტისხეულების ტრანსპლაცენტური გადაცემაც მეტყველებს. თირეოტოქსიკოზიანი დედის შვილებს გარდამავალი ნეონატალური ჰიპერთიროიდიზმი უვითარდებათ, რაც მათში პლაცენტის გზით დედის აუტოანტისხეულების გადასვლის შედეგია.

თავი XV. ზემგრძნობელობის რეაქციები. III ტიპის ზემგრძნობელობის (იმუნური კომპლექსებით განპირობებული) რეაქციები

III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებს ხსნადი ანტიგენები იწვევს. ანტიგენ-ანტისხეულის აგრეგატის ანუ იმუნური კომპლექსების ქსოვილებში ჩალაგების შედეგად პათოლოგიური ცვლილებები ვითარდება.

იმუნური კომპლექსების ფორმირება ანტისხეულთა წარმოქმნის თანმხლები პროცესია. ანტისხეულისა და ანტიგენის შეხვედრისას ყოველთვის იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება. ორგანიზმიდან მათ მოშორებას, რაც კომპლემენტის გააქტიურების შედეგია, მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემა უზრუნველყოფს.

III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების განვითარების მექანიზმები

იმუნური კომპლექსები ანთებითი რეაქციების განვითარებას შემდეგი მექანიზმებით იწვევს:

- იმუნური კომპლექსები კომპლემენტის სისტემის გააქტიურების კლასიკურ გზას რთავს. შედეგად ანაფილატოქსინები – C3a და C5a წარმოიქმნება, რაც პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილებისგან ვაზოაქტიური ამინებისა და ქემოტაქსისური ფაქტორების გადმოსროლას უზრუნველყოფს. C5a, თავის მხრივ, ბაზოფილების, ეოზინოფილებისა და ნეიტროფილებისათვის ქემოტაქსიურ ფაქტორს წარმოადგენს.
- გააქტიურებული მაკროფაგების მიერ გამომუშავებული ციტოკინები (კერძოდ, TNFα და IL-1-ს) ანთების განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.
- იმუნური კომპლექსები Fc-რეცეპტორის საშუალებით ბაზოფილებსა და თრომბოციტებს უკავშირდება. გააქტიურებული უჯრედები ვაზოაქტიური ამინებს გამოყოფს.

ბაზოფილების, თრომბოციტებისა და პოხიერი უჯრედებიდან გამოთავისუფლებული ვაზოაქტიური ამინები ენდოთელური უჯრედების რეტრაქციას იწვევს, რის შედეგადაც სისხლძარღვთა გამავლობას აძლიერებს და სისხლძარღვთა კედელში იმუნური კომპლექსების ჩალაგებას უზრუნველყოფს (სურათი 15.1).

სისხლძარღვთა ბაზალურ მემბრანაზე თრომბოციტების აგრეგაცია, რასაც იმუნური კომპლექსების Fc-ფრაგმენტები განაპირობებს, მიკროთრომბების წარმოქმნას იწვევს. აგრეგირებული თრომბოციტები ვაზოაქტიური ამინების გამოყოფას და ანაფილატოქსინების პროდუქციის სტიმულაციას განაგრძობს. C5a-ს მიერ მოზიდული პოლიმორ
ბირთვიანი უჯრედები აქ განთავსებული იმ
კომპლექსების შთანთქმას ცდილობენ, თუმც
მპლექსების სისხლძარღვის კედელზე დაფიქ
ბა მათ ამის საშუალებას არ აძლევს (სურათი

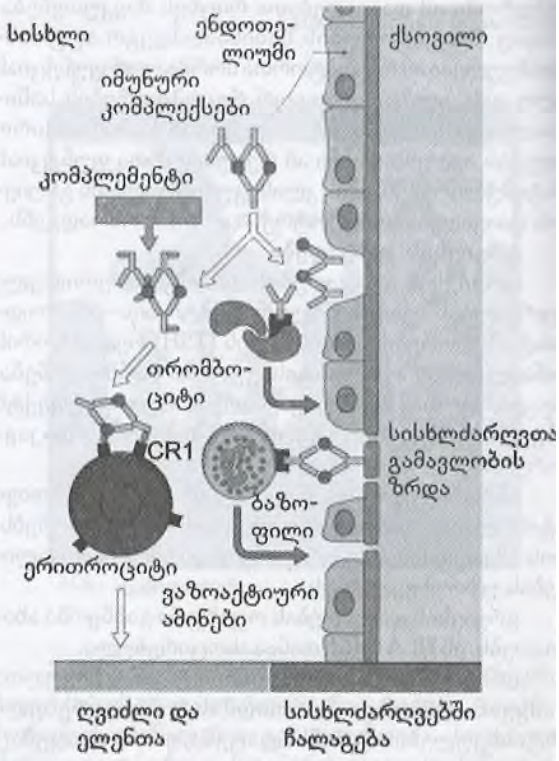
ამდენად, ფაგოციტები თავიანთ ლიზო
ფერმენტებს უჯრედგარეთ გადმოაფრქვევენ,
თაც ირგვლივმდებარე ქსოვილებს აზიანებენ.

III ტიპის ზემგრძნობელობის ადგილობრივი და სისტემური რეაქციები

*III ტიპის ზემგრძნობელობის ადგილობრ
რეაქციის* გამოწვევა სენსიბილიზებული ინდივი
კანში ისეთი ანტიგენის ინექციით შეიძლება,
ლის საწინააღმდეგოდაც IgG-ანტისხეულები
მოიქმნება.

სურათი 15.

იმუნური კომპლექსების მოქმედება სისხლძარღვებზ



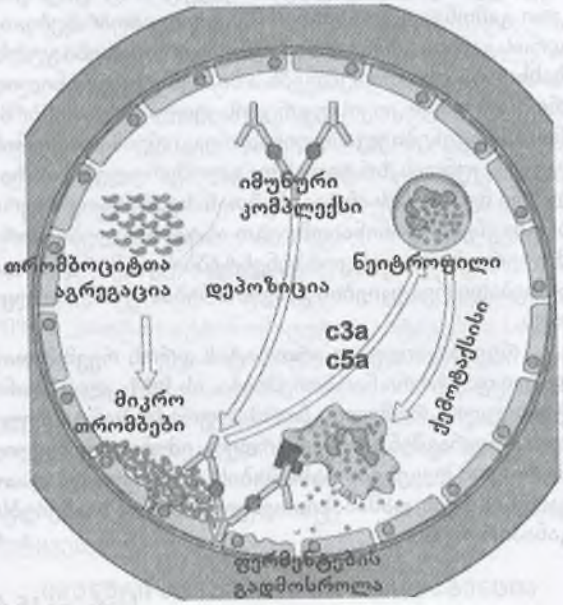
მოცირკულირე IgG-ანტისხეულები ადგილო
ბრივად კანში შეყვანილ ანტიგენთან იმუნურ კომ

პლექსებს წარმოქმნის. ისინი პოხიერი უჯრედებისა და სხვა ლეიკოციტების ზედაპირზე Fc-რეცეპტორებს უკავშირდება, რაც, სისხლძარღვთა განვლადობის გაძლიერების შედეგად, ადგილობრივი ანთებითი რეაქციის განვითარებას უზრუნველყოფს.

ინექციის ადგილას სისხლძარღვთა განვლადობის გაძლიერების შედეგად ადგილობრივი სისხლძარღვებიდან სითხე და უჯრედები (ძირითადად პოლიმორფონუკლეური უჯრედები) გადმოდის. აღნიშნული ფენომენი **არტიუსის რეაქციის** სახელით არის ცნობილი (სურათი 15.3).

სურათი 15.2

იმუნური კომპლექსების ჩალაგება სისხლძარღვის კედელში



იმუნური კომპლექსები კომპლემენტსაც აქტიურებს, რის შედეგადაც C5a წარმოიქმნება. ეს უკანასკნელი ანთების გაძლიერებას უზრუნველყოფს. ის ანთების კერაში ლეიკოციტებს მოიზიდავს და აქტიურებს.

თაგვებს, რომლებსაც პოხიერ უჯრედებზე Fc-რეცეპტორის დეფიციტი აქვთ, არტიუსის ფენომენი არ უვითარდებათ, რასაც ვერ ვიტყვით კომპლემენტ-დეფიციტურ თაგვებზე.

ამდენად, იმუნური კომპლექსების მიერ ანთების რეაქციის განვითარებაში უპირატესობა Fc-რეცეპტორს ენიჭება.

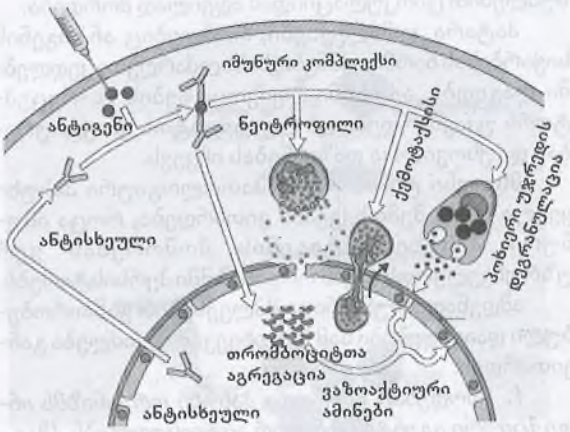
III ტიპის ზემგრძნობელობის სისტემური რეაქცია **შრატისმიერი დაავადების** სახელითაა ცნობილი. მისი გამოწვევა ძნელად კატაბოლიზებადი ანტიგენის ორგანიზმში დიდი რაოდენობით შეყვანით შეიძლება.

ამ რეაქციას შრატისმიერი დაავადება იმიტომ უწოდეს, რომ ის ხშირად უვითარდებოდათ ცხენის შრატით ნამკურნალებ პაციენტებს. ანტიბიოტიკების წინა ერაში პნევმოკოკური პნევმონიის სამკურნალოდ ცხენის შრატიდან მიღებულ ანტიპნევმოკოკურ ანტისხეულებს იყენებდნენ. გველის შხამით იმუნიზებული ცხენის შრატიდან მიღებული გამანეიტრალებელი ანტისხეულები გველით დაკბენილი ადამიანის გადასარჩენად დღესაც გამოიყენება.

შრატისმიერი დაავადება შრატის შეყვანიდან 7-10 დღის შემდეგ ვითარდება. ეს დრო პირველადი იმუნური პასუხის განვითარებასა და უცხო ანტიგენის საწინააღმდეგოდ IgG-ანტისხეულების წარმოქმნას სჭირდება.

სურათი 15.3

არტიუსის რეაქცია



შრატისმიერი დაავადების კლინიკური სიმპტომებია:

- შემცივნება,
- ცხელება,
- გამონაყარი,
- ართრიტი,
- ზოგჯერ გლომერულონეფრიტი.

გამონაყარი ურტიკარიის სახითაა, რაც აღნიშნულ პროცესში ჰისტამინის როლზე მეტყველებს. ჰისტამინი პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შედეგად გამოთავისუფლდება. პოხიერი უჯრედების დეგრანულაცია Fc-რეცეპტორებზე IgG-შემცველი იმუნური კომპლექსების ზემოქმედების შედეგია.

დაავადების გამოვლინება ხსნადი ცილოვანი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ დიდი რაოდენობით ანტისხეულების გამომუშავების პერიოდს ემთხვევა. ორგანიზმში წარმოქმნილი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები კომპლემენტის ფიქსაციას იწვევს. ამასთანავე, Fc- და კომპლემენტის რეცეპტორთან დაკავშირებით ისინი ლეიკოციტებს ააქტიურებს, რაც ქსოვილთა დაზიანებას უზრუნველყოფს.

შრატისმიერი დაავადების კუპირება თავისთავად ხდება, რადგან იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა, თავის მხრივ, ანტიგენის ელიმინაციას უზრუნველყოფს.

შრატის განმეორებითი შეყვანისას კლინიკური სურათი 1-2 დღეში გამოვლინდება.

დღევანდელ პირობებში შრატისმიერი დაავადება, ძირითადად, ორგანოგადანერგილ პაციენტებში იმუნოსუპრესიული აგენტის - ანტი-ლიმფოციტური გლობულინის შეყვანის შედეგად ვითარდება, ან, იშვიათად, მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს თრომბოლიზური აგენტის - სტრეპტოკინაზას (ბაქტერიული ფერმენტის) შეყვანისას.

დიდი იმუნურიკომპლექსები კომპლემენტს იკავშირებს და მონონუკლეური ფაგოციტების საშუალებით ცირკულაციიდან ადვილად შორდება.

პატარა კომპლექსები, რომლებიც ანტიგენის სიჭარბისას წარმოიქმნება, სისხლძარღვთა კედლებში ლაგდება. აქ ისინი ლეიკოციტების Fc-რეცეპტორს უკავშირდება და ლეიკოციტთა გააქტიურებას და ქსოვილთა დაზიანებას იწვევს.

მსგავსი ტიპის იმუნოპათოლოგიური პასუხი ყველა ისეთ შემთხვევაში ვითარდება, როცა იმუნური პასუხი ანტიგენის მოშორებას ვერ უზრუნველყოფს და ის ორგანიზმში პერსისტირებს.

ამდენად, იმუნური კომპლექსებით განპირობებული დაავადებები სამ შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს:

1. როდესაც იმუნური პასუხი ორგანიზმს ინფექციური აგენტისგან ვერ ათავისუფლებს (მაგ., ქვემწვავე ბაქტერიული ენდოკარდიტი, ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტი). ასეთ შემთხვევაში ბაქტერიის ან ვირუსის რეპლიკაცია გრძელდება და სისტემატურად ახალ-ახალი ანტიგენები მიიღება, რაც სპეციფიკური ანტისხეულების წარმოქმნის ფონზე ხდება. შედეგად წარმოქმნილი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები სხვადასხვა ქსოვილებსა და ორგანოებში წვრილ სისხლძარღვებს აზიანებს.

2. აუტოიმუნურ დაავადებათა დროს (მაგ. სისტემური წითელი მგლურას დროს). იმუნური პასუხი საკუთარი ანტიგენის ელიმინაციას ვერ ახდენს. ანტიგენის პერსისტირების შედეგად იმუნური კომპლექსები განუწყვეტლივ წარმოიქმნება და ქსოვილებში ლაგდება, რაც მათ სერიოზულ დაზიანებას განაპირობებს.

3. ანტიგენის განმეორებად[ი] შემთხვევაში. ზოგიერთი ანტიგენის [ა] შედეგად IgE-ს ნაცვლად IgG-ანტისხ[ე]ულ[ე]ბ[ი] მოიქმნება, რისი მიზეზიც ჰაერში ანტ[ი]გ[ე]ნ[ი]ს ლი კონცენტრაცია შეიძლება იყოს. თუ [ა] ინჰალაციური ანტიგენის დიდ დოზას გ[ა]ნ[ა]ბ[ი]ნ შეისუნთქავს, ფილტვის ალვეოლებ[ი]ს იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება. [ა] ალვეოლას კედელში სითხე, ცილები და [წ]ით[ე]ლ[ი] გროვდება, აირთა ცვლა სუსტდება და [ა] ფუნქცია ქვეითდება. ამ ტიპის რეაქცია [ხ]ე თარდება ფერმერებში, რომლებიც სისტ[ე]მ[ა]ტ[უ]რ თივის მტვერს ან სოკოს სპორებს ისუნთ[ქ]ავ[ე]ნ რათი 15.4).

ინფექციასთან ასოცირებული [ი] კომპლექსების დაავადებები

რევმატული ცხელება A ჯგუფის სტრ[ე]პ[ტ]ო კით გამოწვეული ანგინის შედეგად ვითარ[დ]ებ[ა] დროს განვითარებული ანთებითი პროცესე[ბ]ი სახსრებსა და თირკმლებს აზიანებს. დად[გ]ე[ნ]ი რომ სტრეპტოკოკის უჯრედის კედლისა და [მ]ე ნის ანტიგენები ჯვარედინად რეაგირებს ად[ა]მ გულის კუნთის, ხრტილის და გლომერულე[ბ]ი ლური მემბრანის ანტიგენებთან. სტრეპტო[კ]ო ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულ[ე]ბ[ი] მალური ქსოვილის კომპონენტებს უკავშირ[დ]ე[ბ]ა ანთებადი რეაქციების განვითარებას უზრ[უ]ნ ოფს.

რევმატოიდული ართრიტის დროს რ[ე]ვ დული ფაქტორი წარმოიქმნება. ის IgM-კ[ლ]ა[ს]ი ტისხეულია, რომელიც ნორმალური IgG-ან[ტ]ი ლის Fc-ფრაგმენტს უკავშირდება. იმუნოგლ[ო]ბ ნური კომპლექსები სახსრების ანთებასა[ც] ვადებისთვის დამახასიათებელ სხვა დაზ[ი]ა განაპირობებს.

სურ

ალერგიული ალ[ე]

ზოგიერთი *ინფექციური* დაავადების მიმდინარეობის (მალარია, ზოგიერთი ვირუსული ინფექცია, ქუთრი) გარკვეულ პერიოდში ორგანიზმში ერთდროულად გვხვდება დიდი რაოდენობით ანტიგენები და ანტისხეულები. მათ მიერ წარმოქმნილი იმუნური აგრეგატები ორგანიზმის სხვადასხვა უბნებში ლაგდება და ქსოვილებს აზიანებს. ამდენად, ყოველ ასეთ კონკრეტულ შემთხვევაში დაავადების სიმპტომოკომპლექსი III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის კომპონენტსაც მოიცავს.

პროფესიული დაავადებები (ზემგრძნობელობითი პნევმონიტები)

ფერმერთა ფილტვები და *მტრედის მოყვარულთა ფილტვები* პროფესიულ დაავადებათა კლასიკურ მაგალითს წარმოადგენს. მოცირკულირე ანტისხეულები ამ შემთხვევებში სოკოს (დაობებული თივიდან) ან მტრედის ანტიგენების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდება. ორივე შემთხვევაში ანტიგენთან განმეორებითი კონტაქტის პირობებში ალერგიული ალვეოლიტი ვითარდება. აღსანიშნავია, რომ ამ დროს გამომუშავებული ანტისხეულები მიეკუთვნება IgG-კლასს და არა IgE-ს, როგორც ეს ხდება I ტიპის ზემგრძნობელობის შემთხვევაში.

ანტიგენის განმეორებით შესუნთქვისას ადგილობრივად ალვეოლებში იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება, რის შედეგადაც ანთება და ფიბროზი ვითარდება. ფერმერთა ფილტვებით დაავადებულთა 90%-ს შრატში აქტინომიცეტის ანტიგენის საწინააღმდეგო პრეციპიტაციული ანტისხეულები აღმოაჩნდება. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ამ ანტისხეულების აღმოჩენა ჯანმრთელ პირებშიც შეიძლება. ყოველივე ეს დაავადების პროცესში სხვა ფაქტორთა მონაწილეობის (მათ შორის IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებისაც) სასარგებლოდ მეტყველებს.

იმუნური კომპლექსების პერსისტენცია

მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემის მიერ ორგანიზმიდან იმუნური კომპლექსების მოცილება, ძირითადად, ღვიძლსა და ელენთაში მიმდინარეობს. ეს პროცესი შემდეგნაირად ხორციელდება:

C3b-თი ოფსონიზებული იმუნური კომპლექსები ერითროციტების ზედაპირზე ფიქსირდება, რისთვისაც ის ერითროციტზე ექსპრესირებულ C3b-რეცეპტორს - CR1-ს უკავშირდება.

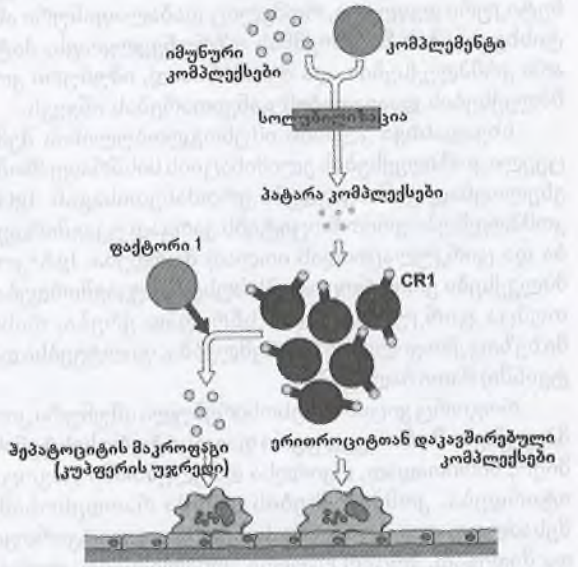
ჩვეულებრივ ერითროციტები პატარა სისხლძარღვების ცენტრში მიედინება და მათ სისხლძარღვის კედელთან შეხება არა აქვთ. ფორმიან ელემენტებს (რომელთა ცენტრში ერითროციტებია განთავსებული) სისხლძარღვის კედლიდან სისხლის პლაზმა გამოჰყოფს. ამდენად, სისხლძარღვის კედელს არც ერითროციტის ზედაპირთან დაკავშირებული იმუნური კომპლექსები ეხება.

კომპლემენტის დეფიციტის შემთხვევაში იმუნური კომპლექსები ერითროციტთა ზედაპირზე ვერ ფიქსირდება და სისხლძარღვის სანათურში თავისუფლად ცირკულირებს. ასეთ შემთხვევაში მას სისხლძარღვის კედელთან პირდაპირი კავშირში შეიძლება ჰქონდეს.

ნორმაში სისხლძარღვის კედელთან უშუალო კონტაქტი ერითროციტებს მხოლოდ ღვიძლისა და ელენთის სინუსოიდებში და ტურბულენსიის ადგილებში აქვს. ღვიძლსა და ელენთაში მიტანილი კომპლექსები ქსოვილოვანი მაკროფაგების მიერ შთაინთქმება. ერითროციტების ზედაპირიდან მათ მოშორებას I ფაქტორი ახორციელებს, რის შემდეგაც კომპლექსები იმ უჯრედების მიერ შთაინთქმება, რომელთა ზედაპირზეც Fc- და კომპლემენტის რეცეპტორებია ექსპრესირებული (სურათი 15.5).

სურათი 15.5

იმუნური კომპლექსების ტრანსპორტი და ელიმინაცია



ორგანიზმიდან იმუნური კომპლექსების მოცილება (ელიმინირება) მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ესენია:

- კომპლემენტის სისტემის მდგომარეობა
- იმუნური კომპლექსების ზომა
- იმუნოგლობულინის კლასი
- ფაგოციტური სისტემის მდგომარეობა

- იმუნოგლობულინის მოლეკულაზე არსებული ნახშირწყლოვანი ჯგუფები.

იმუნური კომპლექსების ხსნად მდგომარეობაში შენარჩუნებას კომპლემენტის სისტემა განაპირობებს. მისი კომპონენტები იმუნურ კომპლექსებს უკავშირდება, რითაც ანტისხეულთან დასაკავშირებელი ანტიგენური ეპიტოპების რაოდენობას ზღუდავს, კომპლექსების ზომას ამცირებს და მათ ხსნადობას უზრუნველყოფს.

კომპლემენტთან დაკავშირებული იმუნური კომპლექსები ერითროციტებს აქტიურად უკავშირდება. ერითროციტთან დაუკავშირებელი კომპლექსების ნაწილი ღვიძლში (და არა ელენთაში) ელიმინირდება, ნაწილი კი ქსოვილებში (კანში, თირკმლებში, კუნთებში) ილექება, სადაც ანთებითი პროცესების განვითარებას იწვევს. ამგვარად, კომპლემენტის დეფიციტი იმუნური კომპლექსების ელიმინაციას აფერხებს.

დიდი იმუნური კომპლექსები ეფექტურად უკავშირდება კომპლემენტს, შემდგომ კი ერითროციტებს, რის გამოც სწრაფად ელიმინირდება, პატარა კი მეტ ხანს რჩება ცირკულაციაში.

ამდენად, იმუნური კომპლექსების ელიმინაციაზე გავლენას ყველა ის ფაქტორი ახდენს, რაც მათ ზომაზე ზემოქმედებს. დადგენილია, რომ გენეტიკური დეფექტი, რომელიც დაბალაფინური ანტისხეულების წარმოქმნას უზრუნველყოფს, პატარა კომპლექსების, და შესაბამისად, იმუნური კომპლექსების დაავადების განვითარებას იწვევს.

სხვადასხვა კლასის იმუნოგლობულინის შემცველი კომპლექსების ელიმინაციის სისწრაფე მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისაგან. IgG-კომპლექსები ერითროციტებს კარგად უკავშირდება და ცირკულაციიდან იოლად შორდება. IgA-კომპლექსები ერითროციტებს სუსტად უკავშირდება, თუმცა ცირკულაციიდან სწრაფად ქრება, რისი მიზეზიც ქსოვილებში (თირკმლებში, ფილტვებსა და ტვინში) მათი ჩალაგებაა.

როგორც ვიცით, ოფსონირებული იმუნური კომპლექსები მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემის მიერ, ძირითადად, ღვიძლსა და ელენთაში ფაგოციტირდება. კომპლექსების დიდმა რაოდენობამ, შესაძლოა, ფაგოციტური სისტემის გადატვირთვა და შედეგად, მოცირკულირე კომპლექსების დონის მატება და ქსოვილებში მათი მოჭარბებული განთავსება გამოიწვიოს.

ფაგოციტური უჯრედების მიერ იმუნური კომპლექსების შთანთქმის ინტენსივობა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული იმუნოგლობულინების ზედაპირზე არსებულ ნახშირწყლოვან ჯგუფებზე. მაგ, რევმატოიდული ართრიტის დროს ამ ნახშირწყლოვან ჯგუფებში განვითარებული ცვლილებები დაავადების აგრავაციას იწვევს.

ქსოვილებში იმუნური [illegible] ჩალაგება

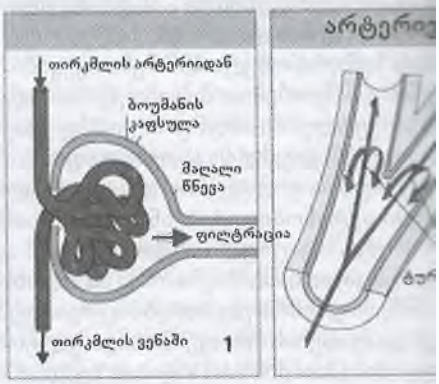
იმუნური კომპლექსები შესაძლ[illegible] დიდი ხნის განმავლობაში ცირკულ[illegible] დამაზიანებელ მოქმედებას მხოლოდ [illegible] ტენცია არ განაპირობებს. პათოლოგ[illegible] ები ქსოვილებში იმუნური კომპლექ[illegible] ბით იწყება. ამ მხრივ ორი საკითხია მნი[illegible]

- რატომ ლაგდება კომპლექსები [illegible]

- რატომ ლაგდება კომპლექსები [illegible] დაავადების დროს სხვადასხვა ქსოვილ[illegible]

ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორ[illegible] ქსოვილებში იმუნური კომპლექსების [illegible] იწვევს, სისხლძარღვთა გამავლობის გა[illegible] იყოს.

იმუნური კომპლექსების [illegible] მოქმედი ჰემოდინამიკური [illegible]



იმუნური კომპლექსები ყველაზე ხშ[illegible] ლი არტერიული წნევის ან ტურბულენსიის [illegible] ში (არტერიათა ბიფურკაცია, სისხლძ[illegible] ფილტრები - ქოროიდული წნული, თვალ[illegible] ული სხეული) ლაგდება (სურათი 15.6). [illegible] რომოლეკულა გლომერულების კაპილა[illegible] ექება, რადგან აქ სხვა კაპილარებთან შ[illegible] წნევა ოთხჯერ მეტია.

გარკვეულ უბნებში კომპლექსების [illegible] მიზეზი სპეციფიკური ქსოვილებისადმი [illegible] აფინობა შეიძლება იყოს. მნიშვნელ[illegible] ჰქონდეს ასევე ანტიგენისა და ანტისხეუ[illegible] საც. მაგ. უფრო სავარაუდოა, რომ დად[illegible] ტის მქონე ანტიგენი და ანტისხეული უა[illegible] დამუხტული გლომერულების ბაზალურ[illegible] განლაგდეს.

ზოგიერთი დაავადების დროს ანტი[illegible]

ტისხეული სამიზნე ორგანოში წარმოიქმნება. მაგ. რევმატოიდული ართრიტის დროს პლაზმური უჯრედების მიერ IgG-ანტისხეულისა და ანტი-IgG რევმატოიდული ფაქტორის წარმოქმნა სინოვიალურ გარსებში ხდება (სურათი 15.7).

იმუნური კომპლექსების ჩალაგების ადგილები, გარკვეულწილად, კომპლექსების ზომასა და იმუნოგლობულინების კლასზეც არის დამოკიდებული.

სურათი 15.7

რევმატოიდული ართრიტი

თავი XVI. ზემგრძნობელობის რეაქციები. IV ტიპის ზემგრძნობელობის (შენელებული ტიპის) რეაქციები

შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობა ანუ IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები, ანტისხეულებით გამოწვეული დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებისაგან განსხვავებით, ანტიგენ-სპეციფიკური ეფექტური T-უჯრედებითაა განპირობებული.

ანტიგენით გააქტიურებული T-უჯრედები ხსნად მედიატორებს - ციტოკინებს გამოჰყოფს. ციტოკინები სხვა მონონუკლეურ უჯრედებს მოიზიდავს და ააქტიურებს. მოზიდული უჯრედები, როგორებიცაა მონოციტები და მაკროფაგები, ანტიგენ-სპეციფიკურობით არ ხასიათდებიან.

ამდენად, ანტიგენ-სპეციფიკურ უჯრედთა მეტად მცირე რაოდენობა ისეთ რეაქციებს რთავს, რომელშიც მთავარ როლს ანტიგენ-არასპეციფიკური მონონუკლეური უჯრედები ასრულებს. რეაქციის შემდგომ მიმდინარეობასა და გამოსავალს სწორედ ეს უჯრედები განსაზღვრავენ.

IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციისგამომწვევა შეუძლია:

- უცხო ქსოვილს (მაგ. რეაქცია ალოტრანსპლანტანტის წინააღმდეგ),
- უჯრედშიდა პარაზიტებს (მაგ. ვირუსები, მიკობაქტერია, ლეიშმანია, სოკოები)
- ხსნად ცილას ან
- ისეთ ქიმიურ ნივთიერებას, რომელსაც კანში პენეტრირების და ორგანიზმის ცილებთან შეკავშირების უნარი აქვს.

დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებისაგან განსხვავებით, რომლებიც სენსიბილიზებული ინდივიდიდან არაიმუნურ ინდივიდში შრატის საშუალებით გადაიტანება, დაყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის გადატანა T-უჯრედების საშუალებით შეიძლება.

დაყოვნებელი ტიპის რეაქციას ადრე ტუბერკულინის რეაქცია ეწოდებოდა. ამის მიზეზი კოხის აღმოჩენა იყო: 1890 წელს კოხმა დაადგინა, რომ *Mycobacterium tuberculosis*-ით დაინფიცირებული პირს კანში მიკობაქტერიის ლიზატის შეყვანის შემდეგ კანზე ანთებითი რეაქცია უვითარდება. მოგვიანებით, იმის გათვალისწინებით, რომ კანის ამ რეაქციის გამოვლენას დრო სჭირდება და მის ინიცირებას T-უჯრედები ახდენს, ყველა ამ ტიპის რეაქციას შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია ანუ უჯრედებით განპირობებული იმუნური პასუხი ეწოდა.

გელისა და კუმბსის კლასიფიკაციით დაყოვნებელი ტიპის რეაქცია IV ტიპის რეაქციას მიეკუთვნება.

შენელებული ტიპის ზემგრ
რეაქციის სამი ვარიანტი არსებობ

კონტაქტური ტიპის - რეაქცია გა
ბა ანტიგენთან კონტაქტიდან 48-72 სა

ტუბერკულინის ტიპის - რეაქცია გა
ბა ანტიგენთან კონტაქტიდან 48-72 სა

გრანულომური ტიპის - რეაქცია გა
დება ანტიგენთან კონტაქტიდან 21-28 დ

ერთიდაიგივე ანტიგენის საპასუხო
სხვა ტიპის რეაქცია შეიძლება განვითარდ
კური თვალსაზრისით გრანულომური ტი
ცია ყველაზე სერიოზულია.

ზემგრძნობელობის რეაქციის ტიპ
მანეთისგან იმ რეაქციის მიხედვით გან
რაც კანთან ანტიგენის უშუალო კონტაქტ
ში მისი შეყვანის შედეგად ვითარდება.

რეაქციის ხარისხი ცხოველებში კან
მიხედვით ფასდება. ადგილობრივად გან
პასუხს, შესაძლოა, თან სდევდეს სისტემ
ნური რეაქციების განვითარება.

კონტაქტური ზემგრძნობელობა

კონტაქტურ ზემგრძნობელობას, როგორ
მაღალრეაქტიული პატარა მოლეკულები იწ
ნი ინტაქტური კანის პენეტრაციის უნარით
რჩევიან. ზოგი მათგანი ქავილს იწვევს, რი
მათი შეღწევა კიდევ უფრო იოლდება. ამ აგ
იმუნოლოგიურად აქტიური ნაწილის - ჰაპ
მოლეკულური წონა ერთ კილოდალტონზე ნა

კონტაქტური ზემგრძნობელობის გამო
შეუძლია ნიკელს, პენტადეკაკატექოლს (poison
ქრომატს.

ზოგიერთი ჰაპტენი, მაგ. დინიტროქლორ
ზინი (DNCB) კონტაქტურ ზემგრძნობელობას
ლა ინდივიდში იწვევს, რის გამოც ის T-უჯრედ
იმუნური პასუხის გამოსაკვლევად გამოიყე
კანთან კონტაქტისას ლიზინის -NH_2 ჯგუფის ს
ალებით DNCB ეპიდერმულ ცილებს უკავშირდ

კანში პენეტრირებული ქიმიკატები ორგან
მის ცილებს უკავშირდება და MHC-მოლეკულე
T-უჯრედებს წარუდგება.

კონტაქტური ზემგრძნობელობის რეაქცი
ორ ფაზას განარჩევენ. ესენია:

- სენსიბილიზაციის ფაზა და
- გამოვლენის ფაზა.

სენსიბილიზაციის ფაზა

სენსიბილიზაციის ფაზა ადამიანში 10-14 დ
გრძელდება. ლანგერჰანსის უჯრედები ანტიგ
იკავშირებს და ის ადგილობრივ ლიმფურ კვან
გადააქვს, სადაც T-უჯრედები აქტიურდება. შე
გად, მეხსიერების T-უჯრედები მიიღება.

გამოვლენის ფაზა

გამოვლენის ფაზა ორგანიზმში მასენსიბილი

ბელი ქიმიური აგენტის განმეორებითი მოხვედრის შედეგად ვითარდება. ანტიგენი დერმაში მეხსიერების T-უჯრედებს წარუდგება (სურათი 16.1). ეს უკანასკნელი წარმოქმნის ციტოკინებს - γ-ინტერფერონსა და ილ-17-ს, რომლებიც კერატინოციტებს ააქტიურებენ. გააქტიურებული კერატინოციტები ისეთ ციტოკინებსა (ილ-1, ილ-6, TNF–α, GM-CSF) და ქემოკინებს (ილ-8) ასინთეზებს, რომლებიც დაზიანების კერაში მაკროფაგებსა და T-უჯრედების მოიზიდავს. ამ უკანასკნელთა მოზიდვა დაზიანების კერაში ანთებით პასუხს აძლიერებს.

კონტაქტური დერმატიტი

კონტაქტური დერმატიტი კლინიკურად ეგზემისმაგვარი რეაქციით გამოვლინდება. კონტაქტიდან 4-8 საათის შემდეგ დაზიანების არეში სისხლძარღვთა ირგვლივ ჩნდება მონონუკლეური უჯრედები, რომლებიც შემდგომში ეპიდერმისში ინფილტრირდებიან. 48 სთ-ის განმავლობაში დერმასა და ეპიდერმაში მაკროფაგები თავსდება. უჯრედებით ეპიდერმისა და დერმის ინფილტრაცია მაქსიმუმს 48-72 საათისთვის აღწევს.

ინფილტრატში ძირითადად CD4-ლიმფოციტებია, მცირეა CD8-უჯრედების რაოდენობა. ანტიგენსპეციფიკური მეხსიერების CD4 TH1-უჯრედები ინფილტრატში არსებულ უჯრედთა 1%-ზე ნაკლებს შეადგენს.

ამდენად, დაზიანების არეში T-უჯრედების მოზიდვის მექანიზმი ანტიგენდამოუკიდებელია.

48-72 სთ-ის შემდეგ რეაქცია ცხრება, რაც შემდეგი მექანიზმებით აიხსნება:

მაკროფაგებისა და კერატინოციტების მიერ წარმოქმნილი პროსტაგლანდინი E (PGE) პროანთებითი ციტოკინების (ილ-1, ილ-2) პროდუქციას თრგუნავს (სურათი 16.1). T-უჯრედები გააქტიურებულ კერატინოციტებს უკავშირდება, ჰაპტენი კი ფერმენტულ და უჯრედულ დეგრადაციას განიცდის.

კონტაქტური ზემგრძნობელობის დასადგენად კანის ტესტი (patch test) გამოიყენება. ზემგრძნობელობაზე საეჭვო ნივთიერებას გამოსაკვლევი ადამიანის კანზე დამწოლი ნახვევით ამაგრებენ. 2-3 დღის შემდეგ კონტაქტის არეში წარმოქმნილი კანის გასქელება (ინდურაცია) და გაწითლება (ერითემა) ზემგრძნობელობის მაჩვენებელია.

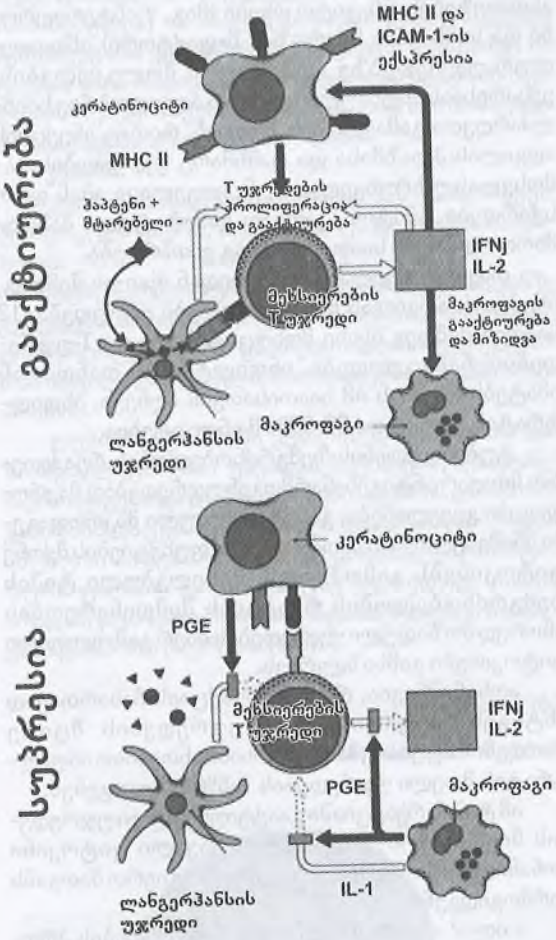
ტუბერკულინის ტიპის ზემგრძნობელობა

ტუბერკულინის ტიპის ზემგრძნობელობას სხვადასხვა მიკროორგანიზმის ხსნადი ანტიგენები იწვევს. ამ ორგანიზმებით სენსიბილიზებული პირების გამოსავლენად კანის ტესტი გამოიყენება. ზემგრძნობელობის ეს ტიპი არამიკრობული ანტიგენების (მაგ. ბერილიუმი, ცირკონიუმი) საწინააღმდეგოდაც შეიძლება განვითარდეს.

სურათი 16.1

კონტაქტური ზემგრძნობელობა

ციტოკინები, პროსტაგლანდინები და უჯრედული ურთიერთობები



ტუბერკულინის ტესტი (კანის ტესტი) შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის პროტოტიპს წარმოადგენს. მისი საშუალებით *Mycobacterium tuberculosis*-ით ინდივიდის ინფიცირების დადგენა შეიძლება.

ტუბერკულინი *M.tuberculosis*-დან მიღებული პეპტიდებისა და ნახშირწყლების ნარევია. ის კანში მისი მცირე რაოდენობით შეჰყავთ. თუ ორგანიზმი ადრე კონტაქტში იყო ამ ბაქტერიასთან - პათოგენურთან ან BCG ვაქცინის (BCG - კალმეტისა და ჯენ-

ერის ვაქცინა - *M.tuberculosis* ატენუირებული ფორმაა) სახით, ინექციიდან 24-72 საათის შემდეგ კანზე ანთებადი რეაქცია ვითარდება.

ტუბერკულინის ტიპის ზემგრძნობელობა T_H1-უჯრედებითაა გამოწვეული. ისინი ანტიგენის ინექციის ადგილას გროვდებიან, ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე MHC II კლასის მოლეკულების მიერ წარდგენილ პეპტიდებს ცნობენ და ციტოკინებს ასინთეზებენ, ეს ციტოკინები (მაგ. γ-ინტერფერონი და სიმსივნის ნეკროზის β-ფაქტორი) ენდოთელურ უჯრედებზე ადჰეზიური მოლეკულების, ექსპრესიას ასტიმულირებენ და ადგილობრივ სისხლძარღვთა გამავლობას ზრდიან, რითაც ინექციის ადგილას პლაზმისა და დამხმარე უჯრედების გამოსვლას უზრუნველყოფენ. ყოველივე ამას დრო სჭირდება. ამიტომ, კარგად გამოხატული პასუხი მხოლოდ 24-48 საათის შემდეგ ვითარდება.

თავდაპირველად, ინექციიდან 4სთ-ის შემდეგ, ინექციის ადგილას ნეიტროფილები გროვდება. 12 საათის შემდეგ ისინი მონოციტებითა და T-უჯრედებით ჩანაცვლდება. ინფილტრატი თანდათან იმატებს და პიკს 48 საათისათვის აღწევს. ინფილტრატის უჯრედთა 80-90% მონოციტებია.

ტუბერკულინის ზემგრძნობელობის რეაქციებში მთავარ ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებად მაკროფაგები გვევლინება. გააქტიურებული მაკროფაგები მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური ფუნქციების მქონე ციტოკინებს გამოჰყოფს. შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის მიმდინარეობას სწორედ მოზიდული უჯრედების მიერ გამოყოფილი ციტოკინები განსაზღვრავს.

აღსანიშნავია, რომ ამ რეაქციის ჩასართავად ანტიგენ-სპეციფიკური T-უჯრედების მცირე რაოდენობაც კი საკმარისია. ისინი ანთებითი ინფილტრატის მთელი უჯრედების 1-5%-ს შეადგენენ.

ამ ტიპის რეაქციაში გააქტიურებული უჯრედების მიერ გამომუშავებული მრავალი ციტოკინი მონაწილეობს. ქვემოთ მხოლოდ ზოგიერთ მათგანს წარმოგიდგენთ:

- ილ-2 - უზრუნველყოფს T-უჯრედების პროლიფერაციასა და გააქტიურებას,
- მაკროფაგის ქემოტაქსისური ფაქტორი — MQF - მოიზიდავს მონოციტებს,
- γ-ინტერფერონი (INF-γ) — ააქტიურებს მონონუკლეურ უჯრედებს,
- სიმსივნის ნეკროზის β-ფაქტორი (TNF-β).

გააქტიურებულ მაკროფაგებს, რომლებიც რეაქციის არეში არსებულ უჯრედთა უმრავლესობას წარმოადგენს, მიკროორგანიზმების შთანთქმისა და კვლის მაღალი აქტივობა აქვთ. ამდენად, უჯრედშიდა მიკროორგანიზმების განადგურებაში ისინი უმთავრეს როლს ასრულებენ.

ტუბერკულინის რეაქცია, ჩვეულებრივ, 5-7 დღეში ქრება. იმ შემთხვევაში, თუ ქსოვილში ტიგენი რჩება და პერსისტირებს, შესაძლ ულომური რეაქცია განვითარდეს.

ტუბერკულინის რეაქციის შედეგად ან ელიმინაციის შემთხვევაში ქსოვილი უმნ ზიანდება. თუ ანტიგენი ფერმენტული დ ისადმი მდგრადია (მაგ. შისტოსომას მიკობაქტერია) და მას გააქტიურებული მა ვერ ანადგურებს, გრანულომური რეა თარდება, რაც ქსოვილთა მნიშვნელოვ ზიანებას იწვევს.

გრანულომური ზემგრძნობელობა

გრანულომური ზემგრძნობელობა IV ტ ზემგრძნობელობის რეაქციებიდან კლინ ყველაზე მნიშვნელოვანი ფორმაა. ის T-უჯრ იმუნური პასუხით მიმდინარე დაავადებების ქსოვილთა დაზიანების მთავარ ფაქტორს წარ გენს.

ტუბერკულოზის, კეთრის, სარკოიდ შემთხვევაში ქსოვილთა რღვევა იმუნური გრ ლობის განვითარების შედეგია.

ტალკის, სილიკონისა და სხვა ნაწილაკებ პასუხად უცხო სხეულით განპირობებული გრ ლომა ვითარდება. არაორგანულ ნაწილაკებს მა ფაგი ვერ ინელებს. იმუნური გრანულომასაგან სხვავებით, ამ შემთხვევაში დაზიანების არეში ფოციტებს ვერ ნახულობენ.

გრანულომური ზემგრძნობელობის არ ეპითელოიდური და გიგანტური უჯრედები გვხვ ბა (სურათი 16.2).

ეპითელოიდური უჯრედები ციტოკინებ ზემოქმედებით მაკროფაგების ხანგრძლივი სტი ულაციის შედეგად მიიღება. მათთვის კარგად გა ვითარებული ენდოპლაზმური ბადეა დამახასიათ ბელი. ეპითელოიდური უჯრედების ფუნქცია ციტ ოკინების სეკრეციაში მდგომარეობს, რაც ანთებ თი პროცესის გაგრძელებას უზრუნველყოფს.

ეპითელოიდური უჯრედების შერწყმით მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედები წარ მოიქმნება.

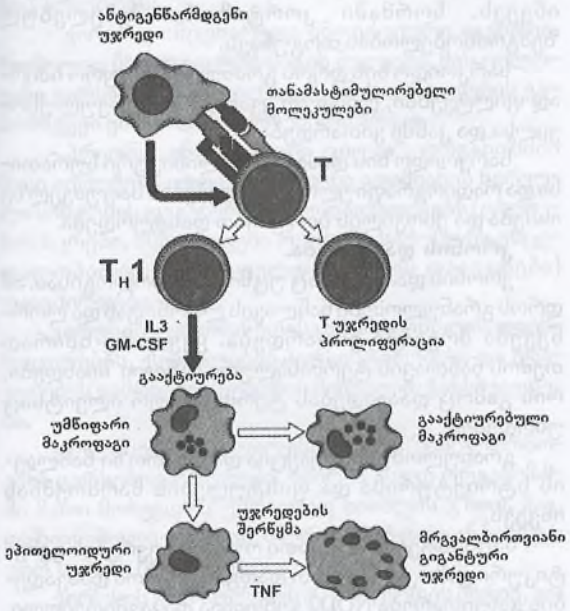
გიგანტურ უჯრედს ბევრი ბირთვი და პატარ ენდოპლაზმური ბადე აქვს. მისი მიტოქონდრიებ და ლიზოსომური აპარატი დეგენერაციას განიცდის გიგანტური უჯრედი მონოციტურ/მაკროფაგურ ხაზის დიფერეციაციის ტერმინალურ სტადიას წარ მოადგენს.

ტიპიური იმუნური გრანულომას ცენტრში ეპითელოიდური უჯრედები და მაკროფაგებია განთავსებული. ზოგჯერ აქ გიგანტური უჯრედებიც გვხვდება. ზოგიერთი დაავადების, მაგ. ტუბერკულოზის დროს გრანულომას ცენტრში კაზეოზური ნეკროზი ვითარდება.

მაკროფაგ-ეპითელოიდური უჯრედებისაგან შემდგარი ცენტრი ლიმფოციტებითაა გარშემორტყმული. აქ, ფიბრობლასტების პროლიფერაციისა და კოლაგენის სინთეზის გაძლიერების შედეგად, ფიბროზი ვითარდება, რაც ქსოვილის დამაზიანებელ აგენტს ჯანსაღი ქსოვილისაგან იზოლაციაში აქცევს.

სურათი 16.2

მაკროფაგების დიფერენციაცია



დაავადებები, რომელთა განვითარებაში გრანულომური ზემგრძნობელობის რეაქციები მონაწილეობს

ბევრია ისეთი ქრონიკული დაავადება, რომლის დროსაც ქსოვილთა დესტრუქციას გრანულომური ზემგრძნობელობა განაპირობებს. მათ რიცხვს მიეკუთვნება:

- კეთრი,
- ტუბერკულოზი,
- შისტომატოზი,
- სარკოიდოზი,
- კრონის დაავადება.

მათ უმეტესობას ინფექციური აგენტი იწვევს, თუმცა, ზოგიერთის ეტიოლოგია დღემდე უცნობია (მაგ. კრონის დაავადება, სარკოიდოზი). ყველა შემთხვევაში პათოლოგიური აგენტი ქრონიკულ, პერსისტენციულ ანტიგენურ სტიმულაციას იწვევს.

ლიმფოციტების მიერ გააქტიურებულ მაკროფაგები, მართალია, ინფექციას ასუსტებს, მაგრამ განუწყვეტელი ანტიგენური სტიმულაციის შედეგად ამავე მაკროფაგების მიერ წარმოქმნილი პროდუქტები ქსოვილებს აზიანებს.

მიუხედავად იმისა, რომ შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობა T-უჯრედების აქტიურობის მახასიათებელია, ის ინფექციისაგან დაცვას ყველა შემთხვევაში ვერ უზრუნველყოფს. ამდენად, ის ფაქტი, რომ ინდივიდს შენელებული ზემგრძნობელობის რეაქცია აქვს, არ ნიშნავს, რომ მას მომავალში დაავადება არ განუვითარდება.

კეთრი.

კეთრის სამ კლინიკურ ფორმას განარჩევენ: ტუბერკულოზურს, შუამდებარეს და ლეპრომატოზურს.

ტუბერკულოზური კეთრის შემთხვევაში კანზე გვხვდება ჰიპოპიგმენტური ლაქები, რომლებიც ლიმფოციტებითა და ეპითელოიდური უჯრედებითაა ინფილტრირებული. მათში მიკროორგანიზმები არ არის.

ლეპრომატოზური კეთრის დროს კანის დაზიანებულ უბნებში უხვადაა ბაცილები, „ქაფიანი" მაკროფაგები და ლიმფოციტები. კეთრის დროს ორგანიზმის დაცვას უჯრედული (და არა ჰუმორული) იმუნური პასუხი უზრუნველყოფს. ლეპრომატოზური ფორმის დროს დამცავ უჯრედულ პასუხს არადამცავი ანტი-*M.leprae* ანტისხეულების წარმოქმნა ჭარბობს (სურათი 16.3).

სურათი 16.3

ლეპრომატოზული კეთრი

შუამდებარე ფორმის კეთრი შენელებული ზემგრძნობელობის რეაქციის საუკეთესო მაგალითია. კეთრის ეს ფორმა ბუნებრივად ან მკურნალობის ფონზე მიმდინარეობს, ამ დროს *M.leprae*-ს შემცველი კანის ჰიპოპიგმენტური არეები შესიებული და ანთებადია, რასაც შენელებული ტიპის რეაქციები განაპირობებს. თუ პროცესი ნერვში განვითარდა, *M.leprae* შვანის უჯრედებში მრავლდება, რაც დაავადების დროს ნერვის დესტრუქციის მთავარი მიზეზია.

M.leprae-ს ანტიგენების საპასუხოდ განვითარებულ კანის გრანულომურ რეაქციას *მისტუდას რეაქცია* ეწოდება.

ტუბერკულოზი.

ტუბერკულოზის დროს გააქტიურებული მაკროფაგები, ერთის მხრივ, ინფექციის მიმდინარეობას აკონტროლებს, მეორეს მხრივ კი ინფიცირებულ ორგანიზმში ქსოვილთა დაზიანებას იწვევს. ფილტვში კავერნებისა და თანმხლები ფიბროზის განვითარება გრანულომური რეაქციის შედეგია. ჰისტოლოგიურად ამ დროს ტიპიური გრანულომური რეაქცია ვითარდება. ცენტრში კაზეოზური (ხაჭოსებური) ნეკროზის უბანი მდებარეობს, რომელიც ეპითელოიდური უჯრედებითაა გარშემორტყმული. მათ შორის გვხვდებაგიგანტური უჯრედები. გრანულომას კიდეები ინფილტრირებულია მონონუკლეური უჯრედებით.

ჰისტომატოზი.

ჰისტოსომიაზს ტრემატოდა შისტოსომა იწვევს. ამ დროს გრანულომური რეაქცია ჭიის კვერცხების საწინააღმდეგოდ ვითარდება. გრანულომის საშუალებით ორგანიზმი ტოქსიკურ კვერცხებს ჯანსაღი ქსოვილისაგან მიჯნავს (სურათი 16.4).

სურათი 16.4

ჰისტოსომიაზი. ღვიძლის ქსოვილის ჰისტოლოგიური სურათი

© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

სარკოიდოზი.

სარკოიდოზი უცნობი ეტიო
ლი დაავადებაა, რომლის დროსაც
ში გრანულომები და ფიბროზი ვითარ

ეს დაავადება ინ ვიტრო და ინ ვი
ლი ზემგრძნობელობის დეპრესიის
თარდება, რაც კლინიკური იმუნოლ
პარადოქსს წარმოადგენს. პაციენტებს
ბერკულინზე ანერგია აქვთ. თუმცა,
ტის ჩატარებისას ტუბერკულინის ანტ
თად კორტიზონსაც შევიყვანთ, ტესტ
ხდება. ეს იმას ადასტურებს, რომ ანერგია
ზონ-მგრძნობიარე T-სუპრესიული უჯ
იწვევს. ნორმაში კორტიზონი შე
ზემგრძნობელობას თრგუნავს.

სარკოიდოზის დროს გრანულომა უ
ად ფილტვებში, ლიმფურ კვანძებში, ნერ
ვილსა და კანში ვითარდება.

სარკოიდოზის დიაგნოზი კლინიკური
სა და რადიოგრაფიული ცვლილებების საფ
ისმება და ქსოვილის ბიოფსიით დასტურდება.

კრონის დაავადება.

კრონის დაავადებაც უცნობი ეტიოლ
დროს გრანულომები ნაწლავის ლორწოვან
წქვეშა შრეებში ვითარდება. ყველაზე
თეძოს ნაწლავის ტერმინალური ნაწილი
რის გამოც დაავადებას ტერმინალურ ი
უწოდებენ.

გრანულომური რეაქცია და ფიბროზი ნა
ის სტრიქტურისა და ფისტულების წარმ
იწვევს.

პაციენტებისა და მათი ოჯახის წევრების გ
ტიკური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ დაა
ბის განვითარება NOD2 გენთანაა დაკავშირებ
ეს გენი უპირატესად მაკროფაგებში ექსპრესი
ბა. მისი მუტაცია ან NOD2 ცილის იშვიათი პოლი
ფული ვარიანტები დაავადების განვითარებას
ასოცირდება.

NOD2 ცილის ფუნქცია დღემდე უცნობია.
ერთი ჰიპოთეზის თანახმად, ის ბაქტერიული
პოპოლისაქარიდის (ლპს) უჯრედშიდა რეცეპტ
და მის გენში ცვლილებების შემთხვევაში პაციე
ნაწლავის ფლორის მიმართ არანორმალური პა
უვითარდება.

არსებობს ალტერნატიული ჰიპოთეზაც,
ლის თანახმადაც NOD2 აპოპტოზის სასიგნალო
ნაწილია. აღსანიშნავია, რომ კრონის დაავადებ
ანთებითი მაკროფაგები იწვევს, რომელთაც და
გული აქვთ აპოპტოზის უნარი.

თავი XVII. მიკრობების საწინააღმდეგო იმუნიტეტი

ვირუსების საწინააღმდეგო იმუნიტეტი

ვირუსები ობლიგატური უჯრედშიდა პარაზიტებია. ისინი ერთმანეთისგან აგებულებისა და რეპლიკაციის სტრატეგიის მიხედვით განსხვავდება. მარტივი აგებულების ვირუსი ცილოვანი გარსისა და მასში მოთავსებული ნუკლეინის მჟავასგან (დნმ ან რნმ) შედგება.

ცოცხალი ორგანიზმის უფრო მარტივი ფორმებიც არსებობს:

- ვიროიდი მცენარეთა ინფექციური აგენტია, რომელიც მხოლოდ რნმ-საგან შედგება. მას ცილოვანი გარსი არ გააჩნია. (ადამიანის დაავადების გამომწვევი ვიროიდი აღმოჩენილი არაა).

- პრიონი „ინფექციური ცილაა“. ორგანიზმში მისი აღმოჩენა ცხოველებისა და ადამიანის ნერვული სისტემის დეგენერაციულ დაავადებებს (ცხვრების სკრეპი, მსხვილფეხა რქოსანი საქონლის ენცეფალოპათია, კრეიცფელდ-იაკობის დაავადება) უკავშირდება.

ვირუსები ერთმანეთისგან მასპინძლის დაინფიცირების, ქსოვილებში პერსისტირებისა და დაავადების გამოწვევის უნარის მიხედვით განსხვავდება.

ყველაზე ხშირად ვირუსი ორგანიზმში ლორწოვანი გარსებიდან ხვდება. ხშირია ასევე ორგანიზმში მათი მოხვედრა უშუალოდ სისხლის გზით. მაგ. დაზიანებული კანიდან, მწერის ნაკბენით ან საინექციო ნემსის ჩხვლეტით.

ვირუსის გამრავლების ტემპი, ერთის მხრივ, ვირუსის სახეობაზე, ხოლო მეორეს მხრივ, მასპინძელი ორგანიზმის მეტაბოლურ სტატუსზეა დამოკიდებული.

ვირუსი, ჩვეულებრივ, ლორწოვან გარსებში მრავლდება, რის შემდეგაც, ზოგიერთ შემთხვევაში, ის სისხლში ხვდება (ვირემია), რაც სხვა ქსოვილებში მათ გავრცელებას უზრუნველყოფს. გამოჯანმრთელების შემდგომ მასპინძელი ორგანიზმი ვირუსისგან სრულად თავისუფლდება, თუმცა ზოგიერთი ვირუსი (კერძოდ, ჰერპესის ვირუსი) მწვავე ინფექციის ჩაცხრობის შემდეგ ორგანიზმში ლატენტური (ფარული, არაინფექციური) ფორმით რჩება (პერსისტირებს). ასეთი ვირუსის გააქტიურების შემთხვევაში ახალი ინფექციური ნაწილაკები წარმოიქმნება.

ზოგიერთი ვირუსი (მაგალითად, B ჰეპატიტის ვირუსი, ლიმფოციტური ქორიომენინგიტის ვირუსი), მასპინძლის იმუნური პასუხის მიუხედავად, ორგანიზმში ინფექციური ფორმით პერსისტირებს.

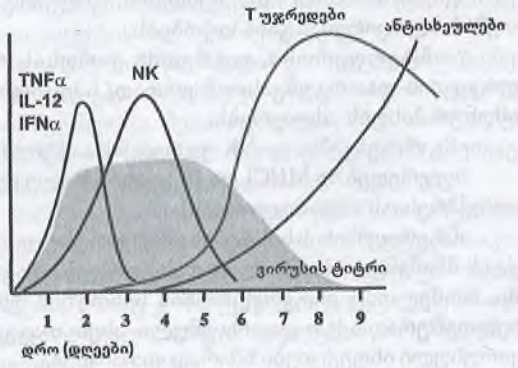
ისეთი დაავადებების დროს, როგორიცაა სკრეპი, კრეიცფელდ-იაკობის დაავადება, დაავადების მწვავე ფორმა საერთოდ არ ვითარდება; დაავადების გამომწვევის ორგანიზმში პერსისტირება ნელი ინფექციის განვითარებას უზრუნველყოფს, რაც ინფიცირებიდან მრავალი წლის გავლის შემდგომ ვლინდება. პრიონული ინფექცია, ვირუსულისგან განსხვავებით, ინტერფერონის ინდუქციას არ იწვევს. მის საწინააღმდეგოდ იმუნური პასუხი არ ვითარდება.

ვირუსის რეპლიკაციის პროცესი უჯრედში მისი შესვლით იწყება, რისთვისაც უჯრედის ზედაპირზე ვირუსის ადჰეზიაა აუცილებელი. მაგ. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (აივ) უჯრედში CD4 რეცეპტორის საშუალებით შედის, ებშტეინ-ბარის ვირუსი -კომპლემენტის რეცეპტორით (CR2, CD21), რინოვირუსი კი - ICAM-1 რეცეპტორით.

ორგანიზმში ვირუსის შეჭრის შემდგომ ანტივირუსულ დაცვაში თავდაპირველად ბუნებრივი იმუნური პასუხი ერთვება, სადაც განმსაზღვრელი როლი ინტერფერონის სისტემას, NK უჯრედებსა და გააქტიურებულ მაკროფაგებს ეკუთვნის (სურათი 17.1).

სურათი 17.1

ანტივირუსული დაცვა ინფექციის ადრეულ ეტაპზე



ინტერფერონები

სამი სახის ინტერფერონი არსებობს: α, β და γ.

- α და β ინტერფერონებს ვირუსით ინფიცირებული უჯრედები გამოიმუშავებს. α-ს - ლეიკოციტები, ხოლო β -ს - ფიბრობლასტები.

– γ-ინტერფერონი გააქტიურებული T-ლიმფოციტების მიერ გამომუშავდება.

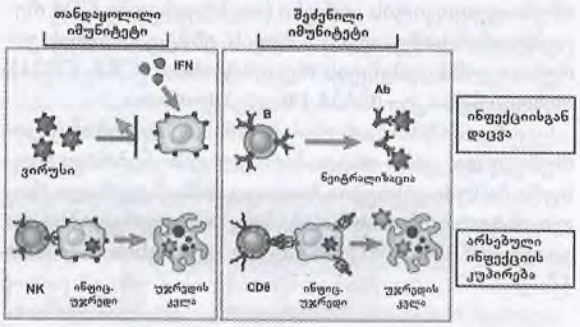
ინტერფერონის ანტივირუსული ეფექტი, ერთის მხრივ, ირგვლივმდებარე არაინფიცირებულ უჯრედებზე მისი ზემოქმედებითაა გამოწვეული: ინტერფერონის გავლენით ინტაქტური უჯრედები

ვირუსით ინვაზიისადმი მდგრადი ხდება (სურათი 17.2).

მეორეს მხრივ, ინტერფერონი ინფიცირებულ უჯრედებზე მოქმედებს და მათში ვირუსის რეპლიკაციას თრგუნავს. ვირუსის რეპლიკაციის დათრგუნვას ინტერფერონი ენდონუკლეაზებისა და პროტეინკინაზების გააქტიურებით აღწევს.

სურათი 17.2

ანტივირუსული დაცვა



ენდონუკლეაზების გააქტიურებას, საბოლოო ჯამში, ვირუსული რნმ-ის დეგრადაცია მოჰყვება, გააქტიურებული პროტეინკინაზები კი ელონგაციური ფაქტორისა (EF) და, შემდგომ, ცილების სინთეზის ბლოკირებას განაპირობებს.

γ-ინტერფერონი, უჯრედში ვირუსის რეპლიკაციის დათრგუნვასთან ერთად, სპეციფიკურ იმუნურ პასუხს აძლიერებს:

- მაკროფაგებსა და NK უჯრედებს ააქტიურებს,
- უჯრედებზე MHCI და II კლასის მოლეკულათა ექპრესიას ასტიმულირებს.

ინტერფერონის სისტემის ანტივირუსული ეფექტის მნიშვნელობა ნათლად დასტურდება თაგვებში, რომელთაც ინტერფერონის სინთეზის უნარი ხელოვნურად აქვთ დათრგუნული. ასეთ თაგვებში ვირუსული ინფექციები ხშირად ვითარდება.

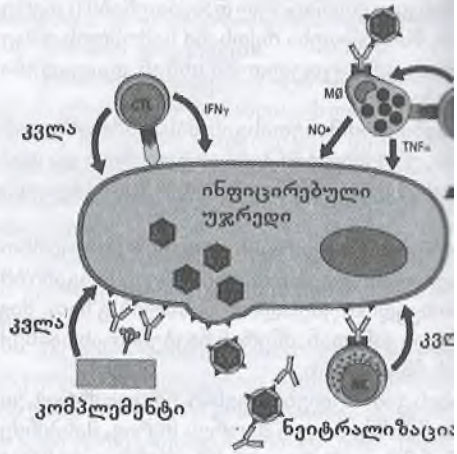
NK-უჯრედები

ბუნებრივი კილერები (NK-უჯრედები) ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს. გააქტიურებული NK-უჯრედები ორგანიზმში ვირუსის შეჭრიდან უკვე II-III დღეს შეიძლება აღმოვაჩინოთ. ცნობილია, რომ NK-უჯრედებით სამიზნე-უჯრედების დაზიანების ინტენსივობა ამ უკანასკნელთა ზედაპირზე MHCI კლასის ანტიგენის ექსპრესიის დონის უკუპროპორციულია. ზოგიერთი ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედზე MHC I კლასის ანტიგენი არ ექსპრესირდება, რაც მათ T-ციტოტოქსიკური უჯრედების ზემოქმედებისადმი რეზისტენტულს ხდის. NK უჯრედის მიერ სამიზნე უჯ
უნარი კი იმ შემთხვევაში ითრგუნება რ
(კვლის ინჰიბირების რეცეპტორი) რეც
I კლასის მოლეკულას უკავშირდება.

ამდენად, MHC I კლასის მოლეკულ
ან მისი არარსებობის შემთხვევაში N
თავის ციტოტოქსიკურ ზემოქმედებას
ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედს ანად

ანტივირუსული ანტისხეულების
შემთხვევაში, NK-უჯრედები ადაპტაც
ნილ) იმუნურ პასუხში მონაწილეობს, რ
სხეულდამოკიდებული უჯრედული
ქსიკურობის (ADCC) გზით ახერხებს (სურ

**ვირუსისა და ვირუსინფიცირებულ
საწინააღმდეგო ეფექტორული მე**



T-ლიმფოციტები

T-ლიმფოციტებს ანტივირუსულ დაც
ერთი განმსაზღვრელი ადგილი უკავია.
თაგვები (nude - უბეწვო თაგვები) ვირუს
ფექციისადმი მეტად მგრძნობიარეა. ასე
ბის კანში მარტივი ჰერპესის ვირუსის (HS
ნა, გენერალიზებული ინფექციის შედეგ
ველთა სიკვდილს იწვევს. ინფიცირების
HSV-სპეციფიკური T-ლიმფოციტების შეყ
ში ანტივირუსულ დაცვას აღადგენს.

T-ლიმფოციტები ვირუსის საწინააღმ
ცვას სხვადასხვა გზით ახორციელებენ.

ანტიგენთა უმეტესობის საწინააღმდე
სხეულების წარმოქმნა თიმუსზეა დამოკი
რადგან იზოტიპის გადართვასა და აფინო
წიფებაში CD4+ T-ლიმფოციტები მონაწილე

და ამისა, ეს უჯრედები ციტოტოქსიკური CD8+ T-ლიმფოციტის ინდუქციაში, ინფექციის კერაში მაკროფაგების მოზიდვასა და მათ გააქტიურებაში მონაწილეობს.

ციტოტოქსიკური CD8+ T-ლიმფოციტი, რომელიც ანტიგენს MHCI კლასის მოლეკულებით შეიცნობს, ანტივირუსული ზედამხედველობის მეტად ეფექტურ და სპეციფიკურ რგოლს წარმოადგენს. ისინი ვირუსის გამრავლების კერაში გროვდება და ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს (სურათი 17.2).

CD4+ უჯრედებს ანტივირუსულ დაცვაში მნიშვნელოვანი ეფექტორული ფუნქცია აქვს. მარტივი ჰერპესის ვირუსის საწინააღმდეგო იმუნურ დაცვაში მათი ეფექტორული როლი განმსაზღვრელია. ანთების კერაში მათ მიერ მოზიდული მაკროფაგები ვირუსის ლიკვიდაციას აჩქარებს. CD4+ უჯრედები, იმუნური პასუხის რეგულაციასთან ერთად, ციტოტოქსიკურ ეფექტსაც ავლენს. მაგ. წითელას დროს ნანახია ციტოტოქსიური CD4+ უჯრედები, რომლებიც MHCII კლასის ანტიგენების საშუალებით გამოცნობილ ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებენ.

ანტივირუსული იმუნური პასუხის ჩამოყალიბებაში დიდია, ასევე, ანტისხეულებისა და კომპლემენტის მნიშვნელობა. ისინი ინფექციური პროცესის გავრცელების აბრკოლებენ და განმეორებით ინფექციას აღკვეთენ.

ანტისხეულები და კომპლემენტი

ანტისხეულები უჯრედებსა და ქსოვილებში ვირუსის გავრცელებას აფერხებენ, რასაც ვირუსის ინფექციურობის განეიტრალებით ახერხებენ (სურათი 17.3). IgA კლასის ანტისხეულები, რომლებიც ლორწოვანი გარსების ლიმფურ ქსოვილში წარმოიქმნება, დაცვის პირველ ხაზს წარმოადგენს და განმეორებით ინფექციას აღკვეთს.

ანტისხეული ნებისმიერი ვირუსული ცილის საწინააღმდეგოდ შეიძლება გამომუშავდეს, მაგრამ ინფექციური პროცესის შეჩერება მხოლოდ ვირუსის გარსზე ან ინფიცირებულ უჯრედებზე ექსპრესირებული გლიკოპროტეინის საწინააღმდეგო ანტისხეულებს შეუძლია.

ანტისხეულები უჯრედშიგა და უჯრედგარეთა ვირუსულ ნაწილაკებს განსხვავებული მექანიზმებით იცილებს.

კომპლემენტი ანტივირუსული დაცვის მთავარ ფაქტორად არ გვევლინება, თუმცა ზოგიერთი უჯრედგარეთა ვირუსის განეიტრალება მისი მონაწილეობით ხდება. კომპლემენტს ვიროლიზისის – ვირუსის გარსის დაზიანების გამოწვევა შეუძლია. ზოგიერთი ვირუსი თვითონ ააქტიურებს კომპლემენტს.

უჯრედგარეთა ვირუსული ნაწილაკების განეიტრალების გარდა, ანტისხეულები ინფიცირებული უჯრედების განადგურებაშიც მონაწილეობს, რასაც კომპლემენტის სისტემის გააქტიურებით ახერხებს.

ინფიცირებული უჯრედების ლიზისი კომპლემენტ-დამოკიდებული ან ანტისხეულ-დამოკიდებული (ADCC) გზით შეიძლება განხორციელდეს.

კომპლემენტ-დამოკიდებული ციტოლიზისი მხოლოდ იმ შემთხვევაში ხდება, თუ ინფიცირებული უჯრედის მემბრანაზე ვირუსული ანტიგენები ძალიან დიდი რაოდენობითაა ექსპრესირებული (დაახლოებით $5x10^6$ უჯრედზე).

ანტისხეულ-დამოკიდებული ლიზისისთვის კი სამიზნე უჯრედთან 10^3 IgG-მოლეკულის დაკავშირებაც საკმარისია.

მასპინძლის იმუნური სისტემის შეტევისგან ვირუსების თავდაცვის გზები

მასპინძლის იმუნური სისტემის შეტევისგან თავის დაცვას ვირუსები სხვადასხვა საშუალებით ახერხებენ.

თავდაცვის ერთ-ერთი ეფექტური მექანიზმი ანტიგენური ვარიაციების არსებობაა. ამ შემთხვევაში იმუნოდომინანტური უბნები იმ ვირუსულ ცილებში იცვლება, რომლებიც ანტისხეულთა სამიზნეებს წარმოადგენენ.

ანტიგენური ცვალებადობა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსსა (აივ) და გრიპის ვირუსს ახასიათებს (სურათი 17.4). ასეთი ვირუსების საწინააღმდეგო ჰუმორული იმუნიტეტი მხოლოდ გამომწვევის ახალი სეროვარიანტის გაჩენამდე მოქმედებს. ამიტომ, ასეთ შემთხვევებში ვაქცინაციის ხანგრძლივი ეფექტის მიღწევა შეუძლებელია.

პლაზმური მემბრანიდან ვირუსული ანტიგენების მოცილება ანტისხეულებს კეპინგის (capping) გზით შეუძლიათ. შესაძლებელია, რომ სწორედ ეს მექანიზმი აბრკოლებს ისეთი ვირუსების გავრცელებას, რომლებიც უჯრედში პერსისტირებენ.

მარტივი ჰერპესის ვირუსი (HSV) და ციტომეგალოვირუსი (CMV) ისეთ გლიკოპროტეინს აკოდირებს, რომელიც IgG-ის Fc-ფრაგმენტს უკავშირდება, რითაც კომპლემენტის გააქტიურებასა და ანტივირუსული ანტისხეულების მოქმედებას აღკვეთს.

ზოგიერთ ვირუსს (ებშტეინ-ბარის ვირუსი) ინტერფერონის ზემოქმედებისგან თავის დაცვა შეუძლია. ასეთი ვირუსები რნმ-ის მოკლე წანაზარდებს წარმოქმნიან. ეს წანაზარდები, პროტეინკინაზასთან კონკურენციის გზით, ამ უკანასკნელის აქტიურობას აქვეითებენ.

მასპინძლის იმუნური ზედამხედველობისაგან თავდაცვას ზოგი ვირუსი (CMV, ადენოვირუსი) მემბრანისკენ MHC I კლასის მოლეკულების ტრანსპორტის დათრგუნვით აღწევს, რაც ინფიცირებულ უჯრედს T-ციტოტოქსიკური უჯრედების შეტევისგან გადაარჩენს.

ვირუსთა ნაწილს ციტოკინის ან მისი რეცეპტორის ჰომოლოგის კოდირების უნარი აქვს. მაგ. EBV IL-10-ის ჰომოლოგს აკოდირებს, სხვები – სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF) ან γ-ინტეფერონის რეცეპტორთა ჰომოლოგებს, რითაც ამ უკანასკნელთა ფუნქციას თრგუნავენ.

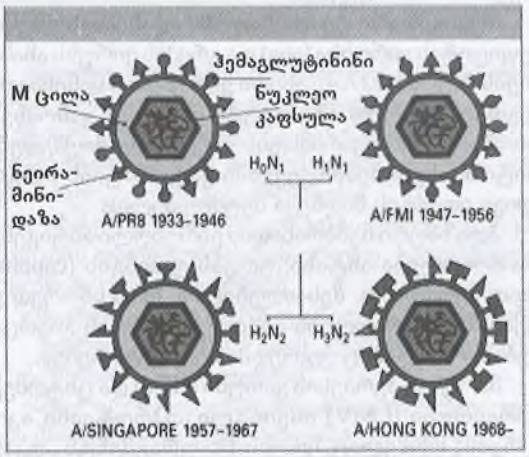
იმუნოპათოლოგია

ზოგჯერ ვირუსის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი ქსოვილთა დაზიანების მიზეზი ხდება.

თუ იმუნური პასუხი ვირუსის ელიმინაციას ვერ უზრუნველყოფს და ვირუსი ორგანიზმში ხანგრძლივად რჩება (ლიმფოციტური ქორიომენინგიტის ვირუსი, ჰეპატიტის ვირუსი), ანტისხეულები გამანეიტრალებელ უნარს კარგავს და წარმოქმნილი იმუნური კომპლექსები სისხლძარღვთა კედლებზე ან თირკმლის გლომერულებში ლაგდება.

სურათი 17.4

გრიპის ვირუსის ანტიგენური ცვალებადობა



იმუნური კომპლექსების ჩალაგება ადგილობრივად ანთების განვითარებასა და ქსოვილთა დაზიანებას განაპირობებს.

განეიტრალების უნარს მოკლებულ ანტისხეულთან ვირუსის დაკავშირებას სხვა პათოლოგიური შედეგიც შეიძლება მოყვეს (მაგ. დენგეს ვირუსის შემთხვევაში): ასეთი იმუნური კომპლექსი Fc-რეცეპტორების საშუალებით მაკროფაგის მიერ შთაინთქმება, რაც ვირუსის ინფექციურობის გაზრდას უზრუნველყოფს.

ქსოვილთა დაზიანებაში T-უჯრედული აქტივობა ნებისმიერი ვირუსული ინფექციის დროს მონაწილეობს.

ისეთ შემთხვევაში, როდესაც ვირ
ძელ უჯრედებზე ციტოპათიურ მო
ახდენს, ქსოვილთა დაზიანების მა
იმუნური პასუხის შედეგად ინფიცირებ
დების განადგურება წარმოადგენს. მაგ. LCM
ფიცირებისას ცნს-ის დაზიანება, ასევე
აქტიური ჰეპატიტის დროს ჰეპატოციტ
ზიანება T-ციტოტოქსიკური უჯრედებით
პირობებული.

ზოგიერთ ვირუსს იმუნოკომპეტენტურ
დების დაინფიცირების უნარი აქვს. მაგ.
ვირუსი, ჰერპეს ვირუსი-6 – T-ლიმფოციტებს
ფიცირებს, ებშტეინ-ბარის ვირუსი - B
ტებს, ციტომეგალოვირუსი – მაკროფაგებს
აივ – T-ლიმფოციტებსა და მაკროფაგებს.

ზოგიერთ ვირუსულ ინფექციას აუტო
პროცესის პროვოცირება შეუძლია. აღ
პროცესი რამდენიმე მიზეზით შეიძლება

**- ვირუსით გამოწვეული ქსოვილ
ზიანების შედეგად** – ზოგიერთი ვირუსით
თა დაზიანებისა და ანთებითი რეაქციის
ვის შედეგად, შესაძლოა, მანამდე „დამალ
უთარი ანტიგენები გამოჩნდეს და მოხდ
წარდგენა იმუნოკომპეტენტური უჯრედებ

- მოლეკულური მიმიკრიის შედეგად –
ნური სისტემა გამოიცნობს ვირუსული ცი
ნომჟავურ თანმიმდევრობას. ეს „უცხო“ ცი
ერთი საკუთარი ცილის ჰომოლოგიური შე
აღმოჩნდეს. ასეთ შემთხვევაში საკუთარი დ
ლი ანტიგენისადმი ტოლერანტობა იხსნ
მასპინძლის ქსოვილების საწინააღმდეგოდ იმ
სისტემის შეტევა ხორციელდება.

ბაქტერიების საწინააღმდეგო იმუნიტ

ბაქტერიული ინფექციების საწინააღმდ
დაცვის მექანიზმები დამოკიდებულია:

- ბაქტერიის სტრუქტურაზე და
- ბაქტერიის პათოგენობის ფაქტორებზე.

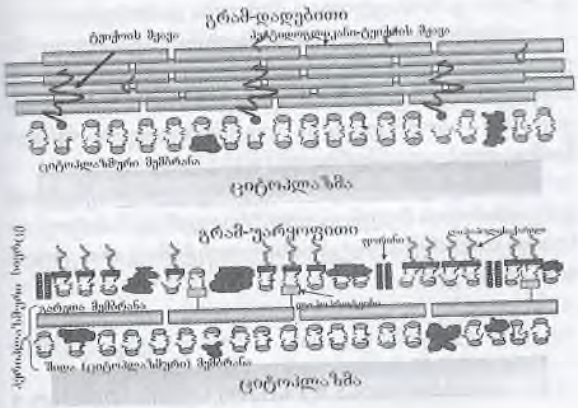
დაცვის იმუნური მექანიზმის ერთ-ერთ გ
მსაზღვრელ ფაქტორს ბაქტერიული უჯრე
ზედაპირის ტიპი წარმოადგენს.

უჯრედის კედლის აგებულების მიხედვით ბ
ტერიების შემდეგ ჯგუფებს გამოყოფენ:

- გრამდადებითი (სურათი 17.5),
- გრამუარყოფითი ბაქტერიები,
- მიკობაქტერიები და
- სპიროქეტები.

გრამუარყოფითი ბაქტერიები მგრძნობია
კომპლემენტით ან ციტოტოქსიკური უჯრედე
განპირობებული ლიზისისადმი. განსხვავებული ა
ბულების უჯრედის კედლის მქონე ბაქტერიე
განადგურება კი ფაგოციტოზის გზით წარმოებს

სურათი 17.5

ბაქტერიის კედლის სტრუქტურა

მიკრობთა ისეთი ზედაპირული სტრუქტურები, როგორიცაა ხაოები, შოლტები ან კაფსულა, კომპლემენტის ზემოქმედებასა და ფაგოციტოზს ხელს უშლის. სამაგიეროდ, ისინი ანტისხეულთა სამიზნე სტრუქტურებად გვევლინება.

ბაქტერიის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის მექანიზმი კონკრეტული აგენტის პათოგენობის ფაქტორებით განისაზღვრება.

ბაქტერიათა პათოგენობის ორი უკიდურესი ფორმაა: ტოქსიკურობა ინვაზიურობის გარეშე და პირიქით - ინვაზიურობა ტოქსიკურობის გარეშე: თუმცა რეალურად ბაქტერიათა უმრავლესობა მათ შორის შუალედურია.

ტოქსემიური ინფექციური აგენტების შემთხვევაში (*Clostridium diphtheriae, Clostridium tetani, Vibrio cholerae*) დაავადებისგან თავდასაცავად ტოქსინის გამანეიტრალებელი ანტისხეულები სრულიად საკმარისია. თუმცა, შესაძლოა, მნიშვნელოვანი იყოს მაბლოკირებელი ანტისხეულებიც, რომლებიც ბაქტერიას უკავშირდებიან, რითაც აღკვეთენ ეპითელიუმზე მათ მიმაგრებას.

ბაქტერიების საწინააღმდეგო დაცვის პირველი ხაზი ანტიგენის გამოცნობას არ უკავშირდება. მას დაცვის ბუნებრივი ბარიერები: კანი, ცხიმოვანი მჟავები, წამწამები, ქსოვილოვანი სითხეები (შარდი, კუჭის წვენი, საშოს სეკრეტი) და კომენსალები ქმნის. კომენსალები, ანტიმიკრობული ცილების წარმოქმნით, პათოგენური ბაქტერიებით ინვაზიას ზღუდავენ. ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ანტიბიოტიკებით ნორმალური ფლორის დარღვევის შედეგად, შესაძლოა, *Candida* ან *Clostridium difficile*-ით გამომწვეული ინფექციები განვითარდეს.

დაცვის მეორე ხაზს სხვადასხვა ბაქტერიისთვის საერთო უჯრედული კომპონენტების გამოცნობა წარმოადგენს. ის B- და T-უჯრედების ანტიგენსპეციფიკურ რეცეპტორზე არაა დამოკიდებული და ფილოგენეზურად დაცვის უძველეს გზად გვევლინება.

ქსოვილებიდან ბევრი ბაქტერიის მოშორება სპეციფიკური იმუნური პასუხის განვითარების გარეშე, სწორედ ამ მექანიზმით ხდება. ამ დროს ბაქტერიის შემდეგი სტრუქტურული კომპონენტები შეიცნობა: პოლიანიონი, ლიპოპროტეინი, ლიპოტეიქოის მჟავა, პეპტიდოგლიკანი, მურამილპეპტიდი და სხვა. მათი გამოცნობის შედეგად შემდეგი პროცესები ვითარდება:

- ირთვება კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიული გზა,
- აქტიურდება ნეიტროფილები, მაკროფაგები და NK-უჯრედები,
- ადგილი აქვს პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას და შედეგად ადგილობრივი კაპილარული სისხლის მიმოქცევის გაძლიერებას,
- სტიმულირდება მოცირკულირე უჯრედებისა და ფიბრინის ადჰეზია ენდოთელიუმზე.

ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურება ზოგიერთ ბაქტერიას ანადგურებს. ეს, პირველ რიგში, გრამუარყოფით ბაქტერიებს ეხება, რადგან მათი გარეთა მემბრანა მგრძნობიარეა მემბრანისშემტევი კომპლექსისადმი (C5b-9).

კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად წარმოიქმნება ასევე C3a და C5a, რაც გლუვკუნთოვანი ბოჭკოების შეკუმშვასა და პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას უზრუნველყოფს. C5a, ამასთანავე, ნეიტროფილებსაც ააქტიურებს.

უჯრედებიდან ჰისტამინისა და ლეიკოტრიენის გამოთავისუფლება სისხლძარღვთა გამავლობას მნიშვნელოვნად აძლიერებს.

C3-ის გახლეჩვის შედეგად მიღებული პროდუქტებით ბაქტერიათა ოფსონიზაცია ვდება, რაც ფაგოციტოზის გაძლიერებას უზრუნველყოფს.

ბაქტერიული პროდუქტებითა და მათ მიერ გააქტიურებული კომპლემენტით გამოწვეული ქემოტაქსისი ანთების არეში ფაგოციტებს მოიზიდავს, რასაც ბაქტერიათა განადგურებისთვის უდიდესი მნიშვნელობა აქვს.

მაკროფაგებისა და ბუნებრივი კილერების მიერ გამომუშავებული ციტოკინები ანთების კერაში ფაგოციტების მოზიდვასა და მათ გააქტიურებაში დიდ როლს თამაშობს.

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF) და IL-1, რომელთაც გააქტიურებული მაკროფაგები წარმოქმნის, ფაგოციტურ უჯრედებს ააქტიურებს და ენდოთელიუმზე მათ მიწებებას აძლიერებს. TNF-ით და IL-12-ით გააქტიურებული NKT-უჯრედები გამოყოფს γ-ინტერფერონს, რომელიც, თავის მხრივ, მაკროფაგებს ააქტიურებს.

ზოგიერთ ბაქტერიულ კომპონენტს ადიუვან-

ტური ეფექტი აქვს (adiuvare-დამხმარე). ადიუვანტი იმუნურ პასუხს აძლიერებს. *Mycobacterium tuberculosis* დახოცილი სუსპენზია ფრეინდის ადიუვანტის სახელითაა ცნობილი. ორგანიზმში ფრეინდის ადიუვანტთან ერთად ხსნადი ანტიგენის შეყვანა იმუნურ პასუხს მნიშვნელოვნად აძლიერებს.

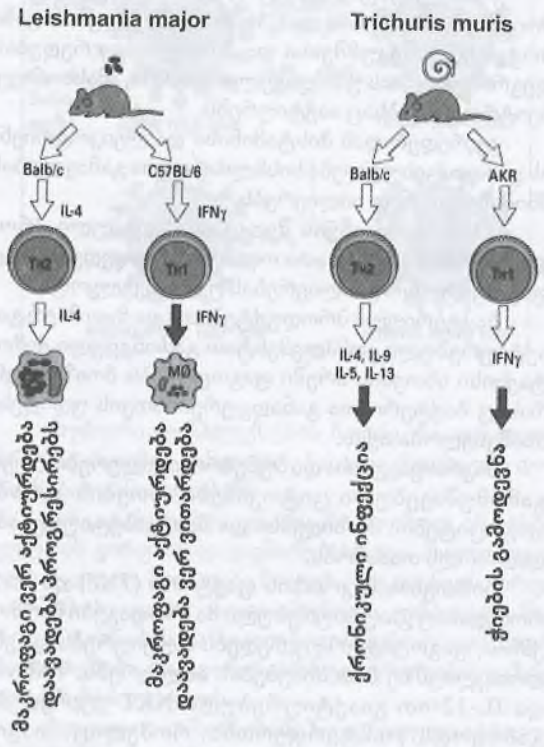
ბაქტერიის „ადიუვანტური" კომპონენტები და მის საპასუხოდ გამომუშავებული ციტოკინები ბაქტერიის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის გზის არჩევაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს.

გამომწვევის ადიუვანტური ეფექტი, ჩვეულებრივ, სასარგებლოა მასპინძელი ორგანიზმისათვის, თუმცა ზოგ მიკრობს მისი წყალობით იმუნური პასუხის (არაადეკვატური) გზით წაყვანა შეუძლია.

პათოგენური უმარტივესით *Leishmania major*-ით დასნებოვნებულ თაგვებზე დაკვირვებამ აჩვენა, რომ T_H1 პასუხის განვითარება ცხოველთა სრულ დაცვას, ხოლო T_H2 გზა კი ლეტალურ გამოსავალს განაპირობებს (სურათი 17.6).

სურათი 17.6

იმუნური პასუხის განვითარება



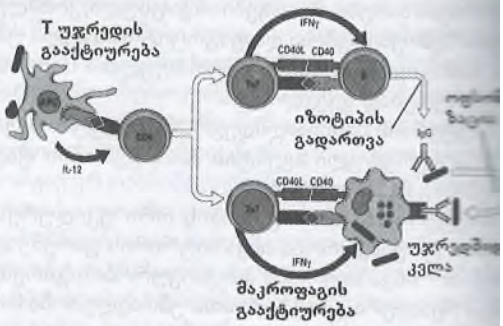
ბაქტერიების ზემოქმედებით ციტო
ცარი და მასიური გამოყოფის შედეგად
დრომი შეიძლება განვითარდეს. ჭარბი
ციტოკინები ქსოვილთა დაზიანებას იწვევ
ტალური გამოსავლითაც შეძლება დამთ

ანტიბაქტერიულ იმუნიტეტში ანტ
ერთ-ერთი განმსაზღვრელი როლი ენ
ანტიგენსპეციფიკურ დაცვას განაპირობ
ეფექტი გამომწვევის პათოგენობის მექ
დამოკიდებული (სურათი 17.7).

გამანეიტრალებელი ანტისხეული
დაკავშირების შედეგად სამიზნე უჯრედთ
ნის დაკავშირებას აღკვეთს, რითაც ამ უკან
ანეიტრალებს.

სურ

**ბაქტერიებისა და სოკოს საწინააღ
უჯრედული**



მაბლოკირებელ ანტისხეულებს ფერმენტ
ბლოკირება შეუძლიათ, შოლტისადმი მიმარ
ანტისხეულები ბაქტერიების იმობილიზა
იწვევს.

სეკრეტორული IgA დაცვის ერთ-ერთ პირ
ხაზს წარმოადგენს, რადგან ის ეპითელურ უჯრ
ბზე ბაქტერიის დაკავშირებას აღკვეთს.

სტრეპტოკოკური ანგინის დროს A ჯგუ
სტრეპტოკოკის M ცილისადმი ანტისხეულ
წარმოქმნა თავდაცვის ეფექტორულ მექანი
წარმოადგენს.

მნიშვნელოვანია ანტისხეულთა როლი არა
ქსიგენური მიკრობებისგან თავდაცვაში.
შემთხვევაში მათი მთავარი ფუნქცია იმაში მდ
მარეობს, რომ ინფექციური აგენტი კომპლემ
ტისთვის რაც შეიძლება ეფექტურ სამიზნედ აქცი
კომპლემენტ-დამაკავშირებელი ყველაზე მაღა
აქტივობა IgG1, IgG3 და IgM ანტისხეულებს აქვ

როგორც ადრე აღვნიშნეთ, გრამუარყოფი
ბაქტერიები, ძირითადად, კომპლემენტით გ

პირობებული ლიზისით კვდება. დანარჩენი ბაქტერიები კი ფაგოციტოზის საშუალებით ნადგურდება.

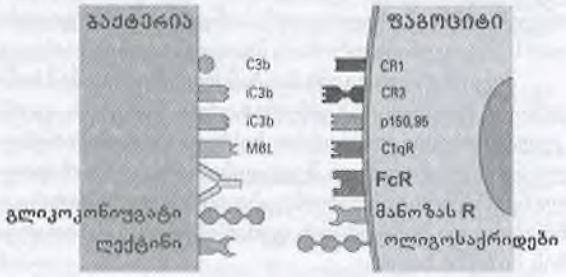
ფაგოციტოზის პროცესი რამდენიმე სტადიისგან შედგება:

- ქემოტაქსისი. ინფექციისა და ანთების კერაში ფაგოციტების მოზიდვა ქემოტაქსისური ფაქტორებით (C5a, f-Met-Leu-Phe, ქემოკინები, ციტოკინები) ხორციელდება.

- ფაგოციტების მიკრობულ უჯრედთან დაკავშირება. ფაგოციტის მიერ მიკრობის შთანთქმა და ლიზისის განმაპირობებელი მექანიზმების შემდგომი გააქტიურება ამ სტადიაზეა დამოკიდებული. მიკრობთან ფაგოციტის დაკავშირება მათ ზედაპირზე არსებული ლექტინებით (მაგ. ბაქტერიაზე - მანოზას დამაკავშირებელი ლექტინი, ფაგოციტზე - CR3, CR4), კომპლემენტის კომპონენტებით ან FcR-ით ხორციელდება (სურათი 17.8).

სურათი 17.8

ბაქტერიისა და ფაგოციტური უჯრედის ურთიერთობა



- შთანთქმა. აღსანიშნავია, რომ ადსორბციას შთანთქმის პროცესი ყოველთვის თან არ სდევს. მიუხედავად იმისა, რომ iC3b-ფრაგმენტი CR3-რეცეპტორთან ურთიერთქმედებს, iC3b-ით დატვირთულ ერითროციტებს მაკროფაგი არ შთანთქავს.

- ბაქტერიოციდული მექანიზმის ჩართვა. მიკრობის განადგურებლად მხოლოდ შთანთქმაც არაა საკმარისი. მაგ. ბაქტერია *Jersinia pseudotuberculosis* ფაგოციტის მიერ შთანთქმას თავადვე უზრუნველყოფს, რის შემდგომაც იმ ფაქტორის სინთეზის დერეპრესიას ახდენს, რომელიც უჯრედში მის განადგურებას უზრუნველყოფს.

ფაგოციტური უჯრედების მიკრობოციდული მოქმედება სხვადასხვა მექანიზმით ხორციელდება. ის შეიძლება იყოს ჟანგბადზე დამოკიდებული ან ჟანგბადისაგან დამოუკიდებელი.

ჟანგბადზედამოკიდებულ ბაქტერიოციდულ მოქმედებას რეაქტიული ჟანგბადისა (სუპეროქსიდანიონი) და აზოტის სახეობები (NO ტოქსიკურია ბაქტერიებისა და სიმსივნის უჯრედებისადმი) განაპირობებს.

არანაკლებ მნიშვნელოვანია ჟანგბადისაგან დამოუკიდებელი კვლის მექანიზმებიც, რასაც ფაგოციტური უჯრედების ანტიბიოტიკისმაგვარი კათიონური ცილები (დეფენსინები - ლიპიდურ ბიშრეში იონ-გამავალი არხების გაჩენით) და სხვა ფაქტორები (pH, ლიზოციმი, ლაქტოფერინი) განაპირობებს.

კომპლემენტისა და ფაგოციტოზისგან ბაქტერიათა თავდაცვის საშუალებები

კომპლემენტის სისტემა და ფაგოციტოზი ბაქტერიათა განადგურებას უზრუნველყოფს. ზოგიერთ პათოგენურ ბაქტერიას მათგან თავის არიდების უნარი აქვს.

ზოგიერთი ბაქტერიის პათოგენობის ფაქტორად კაფსულა და მიკრობის სხვა ზედაპირული სტრუქტურები გვევლინება. კაფსულა ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურებას აღკვეთს. მიკრობის ზედაპირზე არსებული სტრუქტურები ასევე ხელს უშლის კომპლემენტის ეფექტორული ფუნქციის განხორციელებას (მაგ. უჯრედის ზედაპირზე ადსორბირებული კომპლემენტის საკუთარ რეცეპტორთან დაკავშირებას) (სურათი 17.9).

ზოგიერთი გრამუარყოფითი ბაქტერია (*Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas*) C5b-C9-კომპლექსს (მემბრანისშემტევ კომპლექსს – MAC) იკავშირებს, მაგრამ სწრაფადვე იშორებს, ზოგი კი მას უჯრედის მემბრანისგან მოშორებით ისე იკავშირებს, რომ MAC მემბრანის დაზიანებას ვეღარ ახერხებს.

მიკრობთა ნაწილი მემბრანაზე ფიქსირებული კომპლემენტის ფრაქციის ფერმენტულ დეგრადაციას ახდენს, ბაქტერიათა ნაწილის გარეთა მემბრანა კი თავად არის რეზისტენტული ლიზისური კომპლექსისადმი.

ზოგჯერ მიკრობის მემბრანაზე ვერ ხდება კომპლემენტის ფიქსაცია, რადგან ამ მიკრობის მიერ წარმოქმნილი ცილა თავად უკავშირდება კომპლემენტს.

პათოგენური ბაქტერიები ფაგოციტოზისაგან თავდაცვას სხვადასხვა გზით ახერხებს:

- ზოგიერთი მიკრობის მიერ გამოყოფილი ტოქსინები ქემოტაქსისს თრგუნავს,
- კაფსულა ხელს უშლის ფაგოციტის ბაქტერიასთან დაკავშირებას,
- ზოგი ბაქტერიის ეგზოტოქსინი ფაგოციტებს კლავს.

კვლის პროცესის აღკვეთა ზოგიერთ პათოგენურ ბაქტერიას ფაგოციტის მიერ მისი შთანთქმის შემდეგაც შეუძლია:

- ზოგი მათგანი ლიზოსომის ფაგოსომასთან

შერწყმას თრგუნავს (*M.tuberculosis*), ან ფაგოსომაში pH-ის დაქვეითებას უზრუნველყოფს.

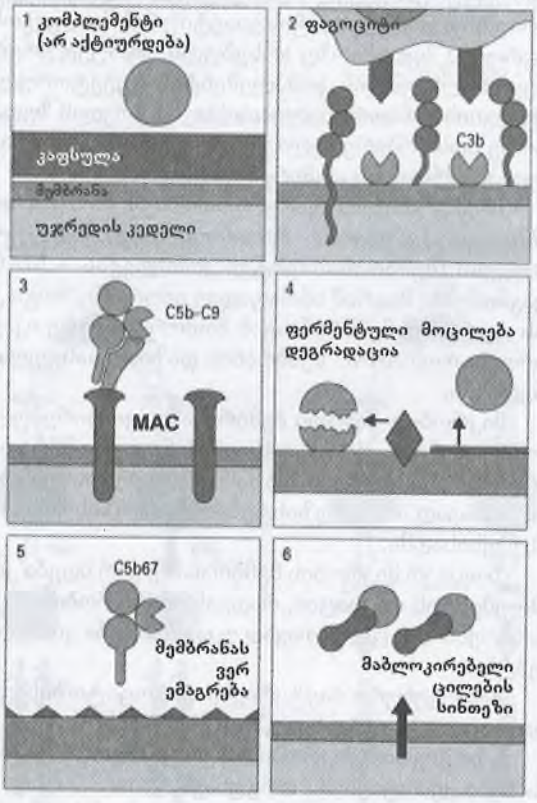
- ზოგიერთი ბაქტერია მის მიერვე გამოყოფილი კატალაზათი ფაგოციტურ უჯრედებში წარმოქმნილ წყალბადის ზეჟანგს შლის.

- მიკობაქტერია გამა ინტერფერონით მაკროფაგების გააქტიურებას აღკვეთს.

- ზოგიერთი ბაქტერია ჟანგბადურ აფეთქებას თრგუნავს (*Staphylococcus*) ან ფაგოსომის მემბრანის ლიზისს ახდენს და შემდეგ ციტოპლაზმაში მრავლდება (მაგ. *Listeria monocytigenes*).

სურათი 17.9

კომპლემენტით განპირობებული დაზიანებისგან თავის არიდების გზები



ამასთანავე, ბაქტერიით დაინფიცირებულმა ფაგოციტმა, შესაძლოა, ანტიგენის წარდგენის უნარიც დაკარგოს.

მასპინძლის უჯრედებს შიგნით მცხოვრები ბაქტერიები უჯრედიდან გამოსვლამდე დაცულია ფაგოციტოზის ან სხვა ბაქტერიოცი... მების ზემოქმედებისგან. ორგანიზმი... ილება ციტოტოქსიკური T-უჯრედები... ება.

...T-უჯრედები ინფიცირებული ... დაშლაში მონაწილეობს. ისინი ბაქტ... გენის საპასუხოდ მრავლდება. ამ უჯრ... ერთი სუბპოპულაცია ამორჩევითად ე... ფარშია განსახლებული. ამიტომ ვარაუ... ისინი ანტიმიკრობულ იმუნიტეტში მნ... როლს ასრულებენ, თუმცა სადღეისოდ ... ცია ბოლომდე გარკვეული არ არის.

ანტიმიკრობული პასუხით გან... ლი ქსოვილების იმუნური დაზიან...

ბაქტერიის საწინააღმდეგო იმუნური რ... ზოგჯერ თვითონ ხდება მასპინძლის ქსო... დაზიანების მიზეზი.

სეპტიცემიის დროს ბაქტერიული პრო... ბის გავლენით ცირკულაციაში ჭარბი რაოდ... ციტოკინები ხვდება, რამაც შესაძლოა, **ენ... ქსემიური (სეპტიცემიური) შოკი** გამოინ...

შოკს, როგორც წესი, გრამუარყოფი... ტერიის ენდოტოქსინი – ლიპოპოლისაქარი... იწვევს. თუმცა, ანალოგიური სინდრომი გრამ... ითი სეპტიცემიის დროსაც შეიძლება განვით...

შოკი წარმოადგენს მასპინძლისთვის სა... დრომს, რომელიც ტემპერატურის მატებით, კულატორული კოლაფსით, სისხლის დისემინი... ლი სისხლძარღვშიდა შედედებითა და ჰემორ... ლი ნეკროზით გამოვლინდება. ეს პროცესები ... ნოებისა და სისტემების უკმარისობის განვი... ბის მიზეზი ხდება.

ციტოკინების ჭარბი პროდუქციის შე... განვითარებული ადგილობრივი რეაქცია **შვა... ნის რეაქციის** სახელითაა ცნობილი.

თუ ცხოველს კანში გრამუარყოფითი ბაქ... ის სუსპენზიას შევუყვანთ, ხოლო 24 საათის... დეგ იგივე მიკრობს ვენაში შევიყვანთ, ცხო... კანზე ჰემორაგიული ნეკროზი განუვითარდე...

თუ მიკრობს ორივეჯერ ვენაში შევიყ... სისტემური რეაქცია განვითარდება, რაც, ... ლებრივ, ცირკულაციური კოლაფსითა და თირ... ქერქოვანი შრის ნეკროზით გამოვლინდე... ფენომენი შვარცმანის სისტემური რეაქციის სა... თაა ცნობილი. აღნიშნული ფენომენის დროს ნ... ზი ზოგჯერ პანკრეასში, ჰიპოფიზში, თირკმელ... ჯირკვალსა და ნაწლავებშიც ვითარდება. მის... სისხლის მწვავე სისხლძარღვშიდა შედედები... თრომბოზის განვითარებაა დამახასიათებელი...

დღეისათვის ცნობილია, რომ კანის ამგვ... „მომზადება“ სხვა ინფექციურ აგენტებსაც ... ძლია: სტრეპტოკოკს, მიკობაქტერიებს, კორინ...

ტერიებს და სხვ. საბოლოო ეფექტს კი ენდოტოქსინის ვენაში შეყვანა იწვევს. ამ მოვლენის განმაპირობებელი კრიტიკული მედიატორებია: TNFα, IFNγ, IL-12, IL-1.

ბავშვებში მენინგოკოკური მენინგიტის დროს კანზე ჰემორაგიული გამონაყრის გაჩენა აღნიშნული ფენომენით შეიძლება აიხსნას. ციტოკინით სენსიბილიზებული ანთებითი უბნები სეპტიცემიის პირველი ეპიზოდის შემდგომ ყალიბდება. სწორედ ამ უბნებში ვითარდება ნეკროზი მეორე ეპიზოდის დროს.

კოხის ფენომენი.

M.tuberculosis ანტიგენების საპასუხოდ განვითარებული ნეკროზული რეაქცია რობერტ კოხმა ტუბერკულოზით დაინფიცირებულ ზღვის გოჭებზე დაკვირვებისას აღწერა. ამ ფენომენს საფუძვლად შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია უდევს. დაზიანებას, ძირითადად, T-უჯრედებით ინდუცირებული ციტოკინები განაპირობებს.

სტაფილოკოკის, სტრეპტოკოკის, მიკოპლაზმასა და ზოგ სხვა ბაქტერიებს ე.წ. სუპერანტიგენები (მაგ. სტაფილოკოკური ტოქსიკური შოკის სინდრომის ტოქსინი - TSSS) აქვთ. ისინი ციტოკინების პროდუქციასა და, შესაბამისად, ქსოვილების დაზიანებას ანტიგენის პროცესინგისა და წარდგენის გვერდის ავლით იწვევენ.

ბაქტერიები, მასპინძლის უჯრედების მსგავსად, სტრესულ ცილას - HSP (Heat Shock Protein) წარმოქმნიან. HSP სტრესის პირობებში ცილის სტრუქტურის სტაბილიზაციას განაპირობებს. ბაქტერიისა და ადამინის HSP-ს შორის ძლიერი მსგავსებაა, რაც ზოგჯერ აუტოიმუნური პროცესის განვითარებას უზრუნველყოფს. ასეთი მსგავსების მიუხედავად, მთელი რიგი ინფექციური აგენტებისგან თავდაცვისას ისინი სამიზნე ანტიგენებს წარმოადგენენ.

„ჰიგიენური ჰიპოთეზა“

განვითარებულ ქვეყნებში სულ უფრო მატულობს იმ დაავადებათა რიცხვი, რომლებიც იმუნური სისტემის რეგულაციის დარღვევით ხასიათდება. ასეთი დაავადებებია:

- ალერგია,
- ნაწლავების ანთებითი დაავადებები (კრონის დაავადება და წყლულოვანი კოლიტი) და
- გაფანტული სკლეროზი და ზოგიერთი სხვა აუტოიმუნური დაავადება.

აღნიშნულ დაავადებათა განვითარებას სხვადასხვა ფაქტორები იწვევს. თუმცა, „ჰიგიენური ჰიპოთეზა“ ადასტურებს, რომ არსებობს მჭიდრო კორელაცია იმუნური დისრეგულაციის ზრდასა და გარემოს მიკროორგანიზმებითან მასპინძელი ორგანიზმის კონტაქტის შეზღუდვას შორის (სურათები 17.10 და 17.11).

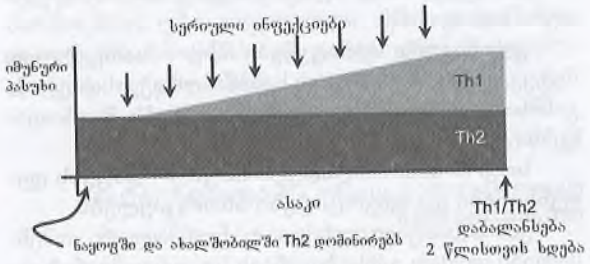
მიკროორგანიზმებთან კონტაქტის შეზღუდვის მიზეზები შეიძლება იყოს:

- მაღალჰიგიენური პირობები,
- ვაქცინებისა და ანტიბიოტიკების გამოყენება.

თუმცა, ბოლოდროინდელი მონაცემები გვიჩვენებს, რომ აღნიშნული ჰიპოთეზა ყოველთვის არ მართლდება. ზოგიერთი ვირუსული ინფექცია (გრიპი, რესპირატორულ სინციტიური ვირუსი) პირიქით, ხელს უწყობს ალერგიისა და ასთმის განვითარებას.

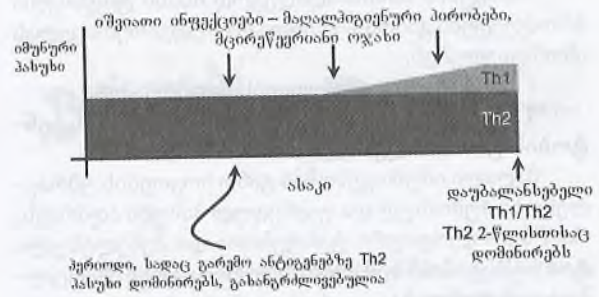
სურათი 17.10

იმუნური სისტემის მომწიფება



სურათი 17.11

იმუნური სისტემის მომწიფების შეფერხება



სოკოების საწინააღმდეგო იმუნიტეტი.

სოკოების საწინააღმდეგო იმუნიტეტის მექანიზმები ნაკლებადაა შესწავლილი. მიიჩნევენ, რომ ისინი ანტიბაქტერიული დაცვის მექანიზმების მსგავსია.

სოკოებს სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციების გამოწვევა შეუძლიათ. 70000-მდე სოკოს სახეობიდან მხოლოდ მცირე ნაწილია ადამიანისთვის პათოგენური.

სოკო შეიძლება იყოს:

- ერთუჯრედიანი - საფუარის, რომელიც იოლად ფაგოციტირდება და

- დატოტვილი ჰიფების სახით, რაც უჯრედგარეთა კვლას ექვემდებარება.

ზოგიერთი პათოგენური სოკო დიმორფულია. მის ორივე ფორმას მნიშვნელოვანი ვირულენტური დეტერმინანტები აქვს, რაც იმუნური სისტემის განსხვავებულ რეაგირებას საჭიროებს.

მძიმე სოკოვანი ინფექციები ხშირად ვითარდება იმუნოდეფიციტურ პირებში:

- უმკურნალები შიდსის დროს,

- კიბოთი დაავადებულ პირებში ქიმიოთერაპიის ფონზე,

- ორგანოგადანერგილ პირებში იმუნოსუპრესიული თერაპიის ფონზე,

- ზოგჯერ ხანგრძლივი კორტიკოსტეროიდული თერაპიის ფონზე.

კლინიკური მონაცემები იმის სასარგებლოდ მეტყველებს, რომ სოკოს საწინააღმდეგო დაცვაში განმსაზღვრელი როლი ნეიტროფილებს, მაკროფაგებსა და TH1 უჯრედულ პასუხს ეკუთვნის.

სოკოს საწინააღმდეგო იმუნურ დაცვას დეფენსინები და ფაგოციტები ახორციელებს

კანის დამცავი ფუნქცია და ნორმალური კომენსალები დიდად განსაზღვრავს სოკოსადმი რეზისტენტობას.

დეფენსინებს ანტიბაქტერიულთან ერთად ანტიფუნგური მოქმედებაც აქვს.

ფაგოციტები - ნეიტროფილები და მაკროფაგები სოკოს კვლაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ:

- ჰიფების საწინააღმდეგოდ ისინი ტოქსიკურ პროდუქტებს გამოჰყოფენ და უჯრედგარეთა კვლას ახორციელებენ,

- საფუარსა და კონიდიებს შთანთქამენ.

T უჯრედული პასუხი სოკოსადმი რეზისტენტობის განმსაზღვრელია

მაღალი იმუნოგენობის გამო სოკოების უმრავლესობა ჰუმორულ და უჯრედულ პასუხს აღძრავს, რაც სეროლოგიური ტესტებითა და შენელებული ტიპის (IV ტიპის) ზემგრძნობელობის კანის რეაქციებით დასტურდება.

ზოგიერთი მიკოზის დროს ჩატარებული კლინიკური კვლევები სოკოს საწინააღმდეგო დაცვაში TH1 პასუხისა და მაკროფაგების გააქტიურების განმსაზღვრელ როლს ადასტურებს.

მაგ. პარაკოკციდიოიდომიკოზის მსუბუქი ფორმის დროს TH1 იმუნური პასუხი დომინირებს, მძიმე დისემინირებული ინფექცია კი TH2 ციტოკინებისა (IL-4, IL-10) და ეოზინოფილების მაღალ მაჩვენებელთან კორელირებს.

იმუნური ზედამხედველობისგან სოკოს თავის დაღწევის მექანიზმები

მასპინძლის იმუნური სისტემასგან თავდაცვას სოკოები სხვადასხვა გზით ახერხებენ:

- *Cryptococcus neoforman* პოლისაქარიდულ სულას წარმოქმნის, რაც ფაგოციტოზს თრგ

- *Histoplasma capsulatum* უჯრედშიდა პა ტური პათოგენია, რომელიც მაკროფაგებში ლის შემდეგ ფაგოსომის წარმოქმნას თრგუნა

- დერმატოფიტები მასპინძლის T უჯრ პასუხს აქვეითებენ, რითაც უჯრედებით პირობებულ დესტრუქციას თრგუნავენ.

პარაზიტების (პროტოზოების და ჭიე საწინააღმდეგო იმუნიტეტი

ინფექციურ დაავადებათა ტერმინოლ მიხედვით, ტერმინი პარაზიტული ინფექცია ველთა პარაზიტებთან (პროტოზოების, ჭიებ ექტოპარაზიტების) დაკავშირებული ინფექც შემთხვევაში იხმარება. მათ მიერ გამოწვეული დობა და სიკვდილობა მნიშვნელოვნად აღემა სხვა კლასის ინფექციური აგენტებით გამოწვ დაზიანებებს, განსაკუთრებით განვითარებად ნებში. დადგენილია, რომ მსოფლიოს მოსახლ 30% ინფიცირებულია პარაზიტებით. მარტო ლარიით 100 მილიონი ადამიანია დაავადებუ აქედან 1 მილიონი ყოველწლიურად კვდება.

პარაზიტების უმეტესობას განვითარების რ ლი ციკლი ახასიათებს. მათი განვითარების რ ლიღაც პერიოდი ადამიანში (ან სხვა ხერხემლი მიმდინარეობს. გარკვეულ პერიოდში კი ისინი ალედურ მასპინძელში (მწერი, ტკიპა, მოლუსკ თარდებია. ადამიანი, როგორც წესი, შუალედ მასპინძლის კბენით ან მასთან ერთ გარემოში ნის შედეგად ინფიცირდება. მაგ. მალარია და პანოსომიაზი მწერის კბენით გადადის, შისტოს აზით დაინფიცირება კი იმ წლიდან ხდება, სა ინფიცირებული მოლუსკები ბინადრობენ.

პარაზიტული ინფექციების უმეტესობა ქრ კულად მიმდინარეობს. დაავადების ასეთი დინარეობის მიზეზია:

- სუსტი თანდაყოლილი იმუნური პასუხი

- პარაზიტების უნარი, თავი აარიდონ ადა ციურ იმუნურ პასუხს.

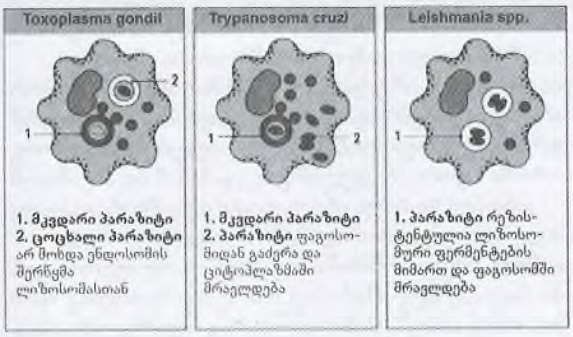
თანდაყოლილი იმუნური პასუხი

პროტოზოებისა და ჭიების უმეტეს თანდაყოლილი იმუნური პასუხის რომელიმე რგ რთავს. თუმცა, ამ მექანიზმების მოქმედების რეზისტენტულობის გამო, ისინი კარგად ახერხ თავის გადარჩენას და მასპინძელ ორგანიზმში მ ლდებიან.

ფაგოციტოზი პროტოზოების საწინააღმდ დაცვის მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგ თუმცა პარაზიტების უმეტესობა რეზისტენტუ ფაგოციტური კვლისადმი, რის გამოც მაკროფ გამრავლება შეუძლიათ (სურათი 17.12).

სურათი 17.12

ლიზოსომური ფერმენტებისაგან პროტოზოას თავდაცვის გზები



ფაგოციტოზი ჭიების საწინააღმდეგო დაცვის ფაქტორიცაა: ფაგოციტები მიკრობოციდული ნივთიერებების გარეთ გადმოფრქვევით ფაგოციტოზისათვის მნიშვნელოვნად დიდი ზომის ჭიის კვლასაც ახერხებენ. თუმცა ბევრი ჭია, თავისი სქელი გარსის წყალობით, მდგრადია ნეიტოფილებისა და მაკროფაგების კვლის მექანიზმისადმი.

ზოგიერთი ჭია კომპლემენტს ალტერნატიული გზით ააქტიურებს, თუმცა კომპლემენტით განპირობებული კვლისადმი ისისნი ხშირად რეზისტენტობას ავლენენ.

ადაპტაციური იმუნური პასუხი

პროტოზოები და ჭიები დიდად განსხვავდებიან თავიანთი სტრუქტურის, ბიოქიმიური თვისებების, სასიცოცხლო ციკლის და პათოგენური მექანიზმების მიხედვით. ამდენად, სხვადასხვა პარაზიტი განსხვავებულ ადაპტაციურ იმუნურ პასუხს აღძრავს.

რადგან პათოგენური პროტოზოების უმეტესობა მასპინძლის უჯრედში ცხოვრობს, მათგან დამცავი იმუნური პასუხი ისეთივეა, როგორიც სხვა უჯრედშიდა მიკრობების (ვირუსების და ბაქტერიების) შემთხვევაში.

ჭიები უჯრედგარეთა ქსოვილებში პარაზიტობს. მათ განადგურებას ანტისხეულთა სპეციალური ტიპი განაპირობებს.

მაკროფაგში მოპარაზიტე პროტოზოების საწინააღმდეგო იმუნური დაცვა TH1 ციტოკინებით გააქტიურებული მაკროფაგებით ხდება.

Leishmania major-ით ინფიცირებულ თაგვებზე დაკვირვებამ ცხადყო, რომ ინფექციისადმი რეზისტენტულ თაგვებში *Leishmania*-სპეციფიკური TH1 უჯრედები აქტიურდება. მათ მიერ წარმოქმნილი გამა ინტერფერონი მაკროფაგებს ააქტიურებს, გააქტიურებული მაკრიფაგი კი პარაზიტის უჯრედშიდა დესტრუქციას ახდენს. პროტოზოას მიერ TH2 უჯრედების გააქტიურებას საპირისპირო შედეგი მოჰყვება: TH2 ციტოკინების, კერძოდ IL-4-ის მიერ მაკროფაგების სუპრესია და პარაზიტის აქტიური გამრავლება.

ჭიების საწინააღმდეგო ეფექტურ იმუნურ დაცვას TH2 უჯრედების გააქტიურება განაპირობებს, რის შედეგადაც IgE ანტისხეულები წარმოიქმნება და ეოზინოფილები აქტიურდება.

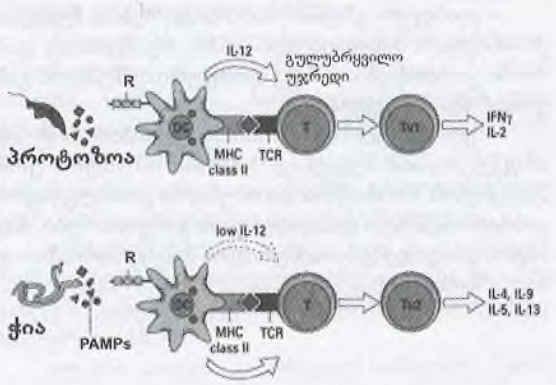
ჭიებით ინვაზიისთვის დამახასიათებელია:

- ჭიების საწინააღმდეგო სპეციფიკური IgE ანტისხეულების წარმოქმნა და
- ეოზინოფილია.

ასეთი პასუხი ჭიების მიერ TH2 პასუხის ჩართვით არის გამოწვეული. TH2 უჯრედები IL-4 და IL-5-ს გამოიმუშავებენ. IL-4 IgE-ანტისხეულების წარმოქმნას უზრუნველყოფს, IL-5 კი ეოზინოფილების წარმოქმნასა და გააქტიურებას ასტიმულირებს (სურათი 17.13).

სურათი 17.13

პროტოზოებისა და ჭიების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი



ჭიის კვლის თვალსაზრისით ეოზინოფილი, სხვა ლეიკოციტებთან შედარებით, გაცილებით ეფექტურია. მის ეფექტურობას გრანულებში არსებული ძირითადი ფუძე ცილა განსაზღვრავს. ეს უკანასკნელი ჭიაზე გამოხატულ ტოქსიკურ ზემოქმედებას ახდენს.

IgE-ანტისხეულები ჭიის ზედაპირს უკავშირდება. ეოზინოფილები Fc რეცეპტორების საშუალებით IgE ანტისხეულებით დაფარულ ჭიებს უკავშირდება, რის შედეგადაც თავისი გრანულების შიგთავსს გადმოაფრქვევს. ძირითადი ფუძე ცილა (MBP), რაც ამ გრანულების მთავარი შემადგენელი კომპონენტია, ჰელმინთების ზედაპირს ფარავს და მათ

სიკვდილსა და, შემდგომ, ორგანიზმიდან გამოდევნას უზრუნველყოფს.

ეოზინოფილის დეგრანულაციის შედეგად ძლიერი ნეიროტოქსინი და ჰელმინთოტოქსინი - ეოზინოფილის კათიონური ცილაც (ECP) თავისუფლდება.

პარაზიტის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხით განპირობებული ქსოვილების დაზიანება

პარაზიტის საწინააღმდეგო ადაპტაციურმა იმუნურმა პასუხმა, შესაძლოა, ქსოვილების დაზიანებაც გამოიწვიოს.

- ზოგიერთი პარაზიტი ან მისი პროდუქტი გრანულომატოზურ პასუხს აღძრავს, რასაც ფიბროზის განვითარება მოყვება. მაგ. *Schistosoma mansoni*-ს კვერცხები ღვიძლში CD4 უჯრედებს ასტიმულირებს, რაც შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის განვითარებას იწვევს. კვერცხების ირგვლივ გრანულომა ვითარდება. გრანულომა ტოქსიკურ კვერცხებს ირგვლივმდებარე საღი ქსოვილისგან გამოჰყოფს. ქრონიკული IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის შედეგად კი მძიმე ფიბროზი ვითარდება, რასაც საბოლოოდ პორტული ჰიპერტენზია და ღვიძლის ციროზის ჩამოყალიბება მოჰყვება.

- ლიმფურ გზებში პარაზიტირების შედეგად ქრონიკული შენელებული ტიპის რეაქცია და ფიბროზი ვითარდება, რასაც ლიმფური შეშუპების განვითარება მოჰყვება.

- ქრონიკული და პერსისტიული პარაზიტული ინფექციების შედეგად ხშირია იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა და იმუნური კომპლექსებით განპირობებული დაავადებების განვითარება. მაგ. ასეთი დაავადებები აღწერილია შისტოსომიაზის და მალარიის დროს.

თავი XVIII. სიმსივნის იმუნოლოგია

ავთვისებიანი სიმსივნეები განვითარებულ ქვეყნებში, ინფექციურ და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებთან ერთად, სიკვდილობის გამომწვევ უმთავრეს მიზეზს წარმოადგენს.

სიმსივნე არანორმალური ქსოვილოვანი მასაა, რომლის ზრდის სიჩქარე, ნორმალური ქსოვილოვანი ზრდისაგან განსხვავებით, გადაჭარბებული და არაკოორდინირებულია. ამ სახის პათოლოგიური ზრდა მუდმივია და მაშინაც კი გრძელდება, როცა ამ პროცესის გამომწვევი სტიმულები აღარ არსებობს.

კლინიკურად აღმოჩენადი სიმსივნე უჯრედთა ჰეტეროგენურ პოპულაციას წარმოადგენს, თუმცა, მისი განვითარება ერთი დასაბამი უჯრედიდან იწყება. ეს უჯრედი გარკვეული მიზეზების გამო სიმსივნურ უჯრედად ტრანსფორმირდა. ეს ნიშნავს, რომ ავთვისებიან სიმსივნეთა უმეტესობა მონოკლონურია. სიმსივნური უჯრედები არასტაბილურობით გამოირჩევა.

კლონური გაფართოების პროცესში უჯრედები მიდრეკილებას ავლენენ სპონტანური მუტაციებისადმი და, ამასთანავე, ქსოვილოვან უკვდავებას ინარჩუნებენ. შემთხვევითი მუტაციებისა და გარემო ფაქტორების (მათ შორის იმუნური) ზემოქმედების შედეგად მიმდინარეობს სელექციის პროცესი და სიმსივნურ უჯრედთა პოპულაციაში ის უჯრედები რჩება, რომლებიც გარემოს კარგად შეეგუენ და ინვაზირება და მეტასტაზირება მოახერხეს.

ამგვარად, სიმსივნის პროგრესირებასთან ერთად ახალი, განსხვავებული სუბკლონები წარმოიქმნება.

იმუნური სისტემა სიმსივნურ უჯრედებს გამოიცნობს და ანადგურებს. მხოლოდ ის სიმსივნური უჯრედები გადარჩება, რომლებიც იმუნური ზედამხედველობის თავიდან აშორებას მოახერხებენ.

ამდენად, სიმსივნის განვითარება მასპინძლისა და სიმსივნის ურთიერთობის ხანგრძლივ პერიოდს მოიცავს, რომლის განმავლობაშიც მასპინძელი სიმსივნის თავიდან მოშორებას ცდილობს, სიმსივნე კი – მასპინძლის ზემოქმედების თავიდან აცილებას. ამ ურთიერთობის შედეგად სიმსივნე ეფექტორული უჯრედებისადმი რეზისტენტობას იძენს და მიკროგარემოს ეგუება.

ჩამოყალიბებული სიმსივნე მრავალი ინდივიდუალური კლონის ერთობლიობას წარმოადგენს. ყოველი კლონი მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელი გენეტიკური ცვლილებების შედეგად მიიღება და თითოეულ მათგანს მასპინძლის სიმსივნის საწინააღმდეგო დაცვითი მექანიზმებისადმი გამოხატული რეზისტენტობა ახასიათებს.

სიმსივნეებზე იმუნური ზედამხედველობის იდეა ბერნეტს ეკუთვნის. მან შექმნა კონცეფცია, რომლის მიხედვითაც სიმსივნე იმუნური სისტემის ზედამხედველობის ქვეშ იმყოფება.

თანამედროვე შეხედულებით გასათვალისწინებელია არა მხოლოდ ის ფაქტი, რომ მასპინძლის იმუნურ სისტემას სიმსივნური უჯრედის აღმოჩენისა და განადგურების უნარი აქვს, არამედ ისიც, რომ სიმსივნეს იმუნური ზედამხედველობიდან თავის დაღწევის გარდა მასპინძლის იმუნურ სისტემაზე ზემოქმედებაც შეუძლია. სწორედ ეს ზემოქმედება შეიძლება იყოს კიბოს საწინააღმდეგო თანამედროვე იმუნოთერაპიის შეზღუდული წარმატების მიზეზი.

სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის არსებობა 1943 წელს გროსმა აღმოაჩინა. მან იმუნოკომპეტენტურ სინგენურ (გენეტიკურად იდენტურ) თაგვებს კანში სიმსივნური უჯრედები გადაუნერგა. გადანერგილი უჯრედებისაგან წარმოქმნილი კვანძები, გარკვეულ პერიოდში ზრდის შემდეგ, რეგრესირდა. იგივე თაგვებში იდენტური სიმსივნური უჯრედების გადანერგვის შემდეგ სიმსივნური კვანძები საერთოდ აღარ წარმოიქმნა. მიღებული შედეგი თაგვში სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის განვითარებით ახსნეს.

ანტიგენებს, რომლებიც ექსპერიმენტულად გამოწვეული სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აღძრავდა, **სიმსივნე-სპეციფიკური ტრანსპლანტაციური ანტიგენები** (tumor-specific transplantation antigens - TSTAs) უწოდეს. ასეთი ანტიგენების არსებობა ადამიანში განვითარებული ბევრი სიმსივნისთვისაც დადასტურებულია.

ექსპერიმენტული კვლევებით დადგენილია, რომ თაგვებში სიმსივნეების განვითარება ქიმიური კანცეროგენების შეყვანით ან დასხივებით შეიძლება (სურათი 18.1).

თუ ერთ თაგვში გამოწვეულ სიმსივნეს მეორე თაგვს გადაუნერგავენ, სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი მის მოშორებას განაპირობებს.

თუ სიმსივნეზე რეციპიენტი-თაგვისათვის უცხო MHC მოლეკულებია ექსპრესირებული, იმუნური სისტემა სიმსივნურ უჯრედებს დაუყოვნებლივ გამოიცნობს და გაანადგურებს.

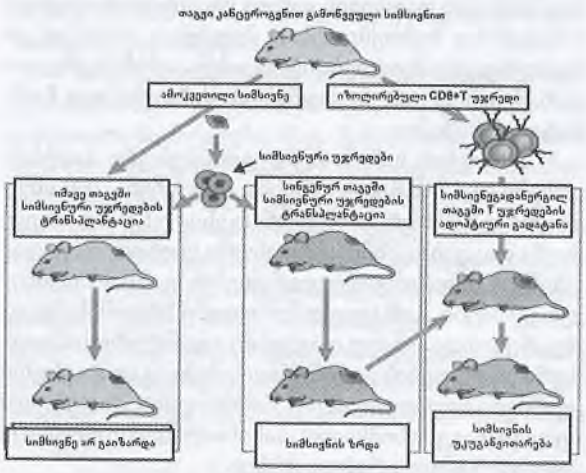
ამდენად, სიმსივნის საწინააღმდეგო სპეციფიკური იმუნური პასუხი მხოლოდ სინგენურ (გენეტიკურად იდენტურ) თაგვებში შეისწავლება.

სინგენურ თაგვში გადანერგილ სიმსივნეთა უმრავლესობა პროგრესულად იზრდება და მასპინძელს კლავს. თუმცა, თუ თაგვს ისეთ სიმსივნურ უჯრედებს გადავუნერგავთ, რომლებსაც გამრავლების უნარი დაკარგული აქვთ (დასხივებულ), მაშინ სიმსიენის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი ვითარდება. თუ შემდგომში იგივე თაგვს სიცოცხლისუ-

ნარიან იგივე სიმსივნურ უჯრედებს გადავუნერგავთ, იმუნური პასუხი ამ უკანასკნელთა გამრავლებას აღკვეთს.

სურათი 18.1

კანცეროგენით გამოწვეული სიმსივნე თაგვებში



T-დეფიციტურ თაგვებში დასხივებული სიმსივნური უჯრედების შეყვანის შედეგად ასეთი დამცავი ეფექტი არ ვითარდება. თუმცა, იმუნური თაგვიდან აღებული T-უჯრედების ადოპტიური გადმოტანა მათ ანალოგიურ დაცვას განაპირობებს.

ამდენად, სიმსივნის საწინააღმდეგო დაცვაში T-უჯრედებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება.

სიმსივნე-სპეციფიკური ტრანსპლანტაციური ანტიგენები, ჩვეულებრივ, მხოლოდ რომელიმე ინდივიდუალური სიმსივნისადმია სპეციფიკური. ამიტომ არის, რომ A სიმსივნიდან აღებული, დასხივებული უჯრედების შეყვანა თაგვს მხოლოდ ამ A (და არა B) სიმსივნის განვითარებისგან იცავს.

სიმსივნის ანტიგენები

მალიგნიზებული უჯრედის ზედაპირზე მრავალი ანტიგენი ექსპრესირდება.

ზოგიერთი მათგანი სიმსივნური უჯრედისთვის უნიკალურია, ისინი ნორმალურ უჯრედებზე არ გვხვდება. ასეთ ანტიგენებს სიმსივნე-სპეციფიკურ ტრანსპლანტაციურ ანტიგენებს (TSTAs) ან უბრალოდ სიმსივნე-სპეციფიკურ ანტიგენებს (TSAs) უწოდებენ.

დანარჩები სიმსივნური ანტიგენები საერთოა ნორმალური და სიმსივნური უჯრედისათვის:

- ზოგ შემთხვევაში ისინი ნორმალურ უჯრედზე „შენიღბულ“ მდგომარეობაშია და მხოლ
სივნურ უჯრედებზე „გამოჩნდება“,
- ზოგჯერ სიმსივნურ უჯრედებში
ბად ექსპრესირდება,
- ხოლო ზოგ შემთხვევაში მათი ექსპრ
ლოდ ფეტალური ან ემბრიონული
თვისაა დამახასიათებელი.

ნორმალური და სიმსივნური უჯრ
საერთო ანტიგენებს **სიმსივნესთან ას
ანტიგენებს** (TAA) უწოდებენ.

სიმსივნური ანტიგენები სიმსივნური
ცილების იმ პეპტიდებს წარმოადგენენ, რომ
MHC-მოლეკულები T-უჯრედებს წარ
პეპტიდები, შესაძლოა, სიმსივნე-სპეციფ
უჯრედული პასუხის სამიზნე გახდეს.

სამწუხაროდ, დღემდე ვერ მოხერ
დამტკიცება, რომ ადამიანის სიმსივნურ ან
სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის წა
ბება შეუძლია. მიუხედავად ამისა, დაავად
აგნოზირებისა და მკურნალობის ახალი სა
ბის შექმნის თვალსაზრისით მათ აღმოჩენა
მნიშვნელობა აქვს.

სიმსივნის ანტიგენების შემდეგი სახეე
ბობს:

1. სიმსივნე-სპეციფიკური ანტიგენებ

ეს ანტიგენები წერტილოვანი მუტაცი
გენის რეარანჟირების (გადაწყობის) შედეგა
ბა (სურათი 18.2). მუტაციების წარმოქმნას
ქიმიური და ფიზიკური ფაქტორები იწვევს.
კანცეროგენებით გამოწვეული სიმსივნეები
გენები ჯვარედინ რეაქტიულობას არ ავლენ
ელ სიმსივნეს მხოლოდ მისთვის დამახასიათ
უნიკალური ანტიგენური სპეციფიკურობა აქ
ერთო ანტიგენები მხოლოდ ერთი ტრანსფორ
ბული უჯრედიდან წარმოქმნილ სიმსივნურ
დებზეა ექსპრესირებული.

**ერთიდაიგივე კანცეროგენის მიერ გა
ული სიმსივნეებიც კი ანტიგენურად ერთმა
საგან განსხვავდება.**

მაგ. თუ კანცეროგენი მეთილქოლანტ
თაგვის ორ სხვადასხვა კიდურზე კანს დავ
ვებთ და სარკომას გამოვიწვევთ, თითოეუ
დურზე უნიკალური ანტიგენურობის მტარ
სიმსივნე განვითარდება, მათ ჯვარედინი რ
ულობა არ ექნებათ.

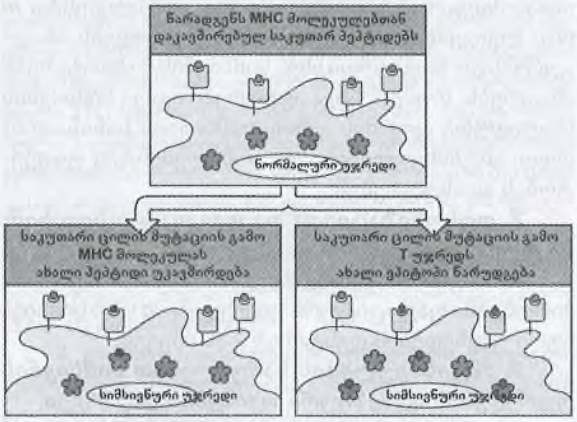
იგივე შეიძლება ითქვას ფიზიკური ფაქ
ბით (ულტრაიისფერი გამოსხივებით ან რადი
გამოწვეულ სიმსივნეებზეც. ჯვარედინი რეა
ლობის არარსებობა ქიმიური და ფიზ
კანცეროგენებით გამოწვეული შემთხვევითი
დომ) მუტაციებით უნდა აიხსნას.

ვინაიდან ფიზიკური და ქიმიური კან
გენებით გამოწვეული სიმსივნეების ანტიგ

ჯვარედინი რეაქტიულობა არ ახასიათებთ, მათი დიაგნოსტიკის, პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით იმუნური მეთოდების გამოყენება შეუძლებელია.

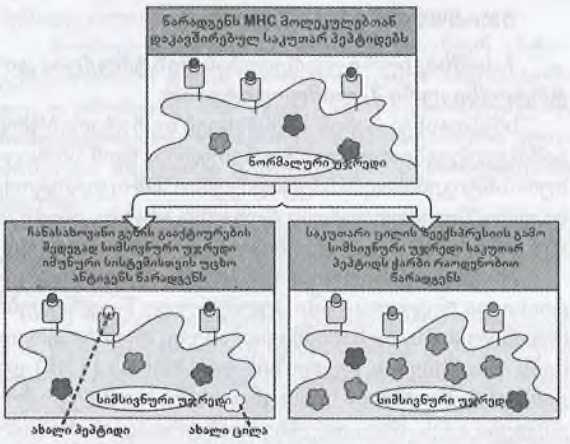
სურათი 18.2

ნორმალური და სიმსივნური უჯრედები



სურათი 18.3

ნორმალური და სიმსივნური უჯრედები



2. ანტიგენები, რომელთა მაკოდირებელი გენები ნორმაში მხოლოდ ჩანასახოვან ან ემბრიონულ უჯრედებში ექსპრესირდება *(სურათი 18.3).*

ჩანასახოვან უჯრედებზე MHC მოლეკულები ექსპრესირებული არ არის. ამდენად, ამ გენებით კოდირებული მათი პეპტიდები T-უჯრედებს ვერ წარუდგება. საერთოდ, სიმსივნურ უჯრედებს გენების ექსპრესიის დარღვევა ახასიათებს. თუ მათში ჩანასახოვანი გენი გააქტიურდა, დასინთეზებული ცილები T-უჯრედებს წარუდგება. ეს ცილები სიმსივნის სპეციფიკურ ანტიგენებს წარმოადგენს.

ამ ტიპის ანტიგენებს მიეკუთვნება **ონკოფეტალური ანტიგენები** - მადიფერენცირებელი ანტიგენები, რომლებიც მხოლოდ ნაყოფის განვითარების პროცესში ექსპრესირდება.

მაგ. ალფა-ფეტოპროტეინი (AFP), რომელიც ნაყოფის და დედის შრატში მაღალი კონცენტრაციითაა, მაგრამ ნორმაში შრატში საერთოდ არ გვხვდება. ზოგიერთი კიბოს უჯრედი (ღვიძლის კიბო, სათესლის ტერატოკარცინომა) ალფა-ფეტოპროტეინს წარმოქმნის და, შესაბამისად, ავადმყოფის შრატში ამ ცილის აღმოჩენა სიმსივნური პროცესის მაჩვენებელია.

კარცინო-ემბრიონული ანტიგენი მემბრანული გლიკოპროტეინია, რომელიც დიდი რაოდენობით ნახშირწყლებს შეიცავს. ნორმაში ორსულობის პირველ ორ ტრიმესტრში ეს მოლეკულები ნაწლავის, პანკრეასისა და ღვიძლის ქსოვილებში ჭარბად ექსპრესირდება. მცირე რაოდენობით მისი აღმოჩენა მოზრდილი ჯანმრთელი ადამიანის მსხვილ ნაწლავში და ლაქტაციის პერიოდის სარძევე ჯირკვალში შეიძლება. კარცინო-ემბრიონული ანტიგენის ექსპრესია კოლინჯის, პანკრეასის, კუჭის და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს მატულობს.

3. მადიფერენცირებელი ანტიგენები, რომელთა მაკოდირებელი გენები მხოლოდ განსაზღვრული ტიპის ქსოვილებში ექსპრესირდება.

სიმსივნურ უჯრედთა უმეტესობა ერთი უჯრედის შთამომავლობას წარმოადგენს და ამ ტიპის უჯრედები ნორმაში მცირე რაოდენობითაა. ასეთ სიმსივნურ უჯრედებზე ექსპრესირებულია ის ანტიგენები, რომლებიც ნორმაში მეტად მცირე რაოდენობით გვხვდება, რადგან მათი მატარებელი უჯრედზე ძალიან ცოტაა. მაგ.

- მელანოციტებსა და მელანომას უჯრედებზე ექსპრესირებული მადიფერენცირებელი ანტიგენები, რომლებიც შავი პიგმენტი მელანინის წარმოქმნაში მონაწილე ცილებს წარმოადგენენ;

- მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის საერთო ანტიგენი - CALLA ან CD10, რომელიც ნორმაში მხოლოდ B-უჯრედების წინამორბედებზე ანუ ლიმფობლასტებზეა (ძვლის ტვინის უჯრედების 1%-ზე ნაკლებზე) ექსპრესირებული.

4. ანტიგენები, რომელთა ექსპრესიის ხარისხი სიმსივნურ უჯრედებზე ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალია *(სურათი 18.3).*

ასეთი ანტიგენის მაგალითია NER-2/neu - თირო-ზინკინაზას რეცეპტორი (ეპიდერმული ზრდის ჰორ-

მონის ანალოგი), რომელიც ჭარბად ექსპრესირდება ადენოკარცინომის შემთხვევაში (მაგ. ძუძუსა და საკვერცხის კიბოს დროს) და ცუდი პროგნოზის მაჩვენებელია.

5. ანტიგენები, რომლებიც პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის შედეგად ჩნდება.

ასეთი ანტიგენი - გლიკოლიზებული მუცინი - MUC-1, ძუძუსა და პანკრეასის კიბოსათვისაა დამახასიათებელი.

6. ანტიგენები, რომელთაც ვირუსული ონკოგენები აკოდირებს.

ვირუსის როლი ადამიანის ზოგიერთი სიმსივნის განვითარებაში დღეისთვის დადასტურებულია.

ცნობილია, რომ ებშტეინ-ბარის ვირუსმა ბერკიტის ლიმფომა, ნაზოფარინგეული კარცინომა, იმუნოსუპრესიულ პირებში კი სხვა ლიმფომები შეიძლება გამოიწვიოს, ჰეპატიტის B და C ვირუსები ღვიძლის კიბოს იწვევს, ადამიანის პაპილომავირუსები (HPV 16, 18 და სხვ.) - საშვილოსნოს ყელის კიბოს, ადამიანის T-ლეიკემიის ვირუსი (HTLV-1) - მოზრდილთა T-უჯრედულ ლეიკემიას, ადამიანის ჰერპეს ვირუსი 8 (HHV 8) - კაპოშის სარკომას.

დნმ ან რნმ ონკოგენური ვირუსებით გამოწვეულ სიმსივნეებს გამოხატული იმუნური ჯვარედინი რეაქტიულობა ახასიათებთ.

ყოველი კონკრეტული ონკოგენური ვირუსი სიმსივნურ უჯრედებზე ერთიდაიგივე ანტიგენების ექსპრესიას იწვევს, რაც არც ცხოველის სახეობაზე და არც ქსოვილის ბუნებაზე არ არის დამოკიდებული.

მაგ. დნმ ვირუსებით - პოლიომა ვირუსი, SV40 და პაპილომა ვირუსი - გამოწვეული სიმსივნეები ვირუსის ერთი ჯგუფის შიგნით ჯვარედინი რეაქტიულობით ხასიათდება. ლეიკემოგენური ბევრი ვირუსის (მაგ. რაუსის სარკომის ვირუსი) მიერ გამოწვეული სიმსივნეები ჯვარედინ რეაქტიულობას ვირუსის ჯგუფებს შორისაც კი ავლენენ.

ვირუსინდუცირებული სიმსივნის ზოგიერთი ანტიგენი, მართალია, ვირუსით კოდირდება, მაგრამ ის ვირიონის ანტიგენებისგან განსხვავდება, რის გამოც მათ **სიმსივნესთან ასოცირებულ ანტიგენებს** (tumor-associated antigens – TAA) მიაკუთვნებენ. ისინი ონკოგენურ პროცესებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. მათ, როგორც ორგანიზმისთვის უცხოს, T-უჯრედული პასუხის აღძვრა შეუძლიათ.

სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი

მასპინძლისა და სიმსივნის ურთიერთობაში იმუნური პასუხი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. *in vitro* სიმსივნის განადგურება შემდეგი ჰუმორული და უჯრედული ეფექტორული მექანიზმებით ხორციელდება:

ჰუმორული მექანიზმები:

1. ანტისხეულითა და კომპლ... პირობებული ლიზისი.

დადგენილია, რომ *in vitro* ან... და IgG) და კომპლემენტი სიმსივნურ... დესტრუქციას იწვევენ.

in vivo მათი მოქმედების შესახებ... რაში განსხვავებული მონაცემები გ... ბობს შრომები, რომლის მიხედვითაც ... ინააღმდეგო ანტისხეულები და კომპ... *vivo* ლეიკემიისა და ლიმფომის უჯრ... გურებს და ზოგიერთი სხვა სიმსივნის ... ამცირებს. თუმცა, სხვა ავტორები ი... სოლიდური ფორმის დროს სიმსივნის ... დეგო ანტისხეულებისა და კომპლემენტ... ტობას ადასტურებენ.

2. ოფსონიზაციითა და ფაგოციტ... სივნური უჯრედების განადგურება.

სიმსივნის-საწინააღმდეგო შრატის ... პირობებში ფაგოციტური უჯრედები *in v*... ნური უჯრედების დესტრუქციას იწვევს.

3. ანტისხეულების საშუალებით ... უჯრედების ადჰეზიური თვისების დაკარ...

ცნობილია, რომ გარკვეული სახის ს... მეტასტაზური აქტიურობა ერთმანეთთან ... ლივმდებარე ქსოვილებთან სიმსივნური უ... ის ადჰეზიის უნარს უკავშირდება. ანტისხ... საშუალებით უჯრედთა ადჰეზიის უნარის ... ვა სიმსივნის მეტასტაზურ აქტივობას ... აქვეითებდეს.

უჯრედული მექანიზმები:

1. სიმსივნური უჯრედების დესტრუქ... ტოტოქსიკური T-ლიმფოციტებით.

სხვადასხვა სახის სიმსივნეებზე ჩატარ... გამოკვლევებით დადასტურებულია, რომ ს... ნური ანტიგენისადმი სპეციფიკური CD8+ ციტო... სიკური T-ლიმფოციტები როგორც *in vitro*, ას... *vivo* სიმსივნური უჯრედების დესტრუქციას იწ...

ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების ინ... ციასა და რეგულაციაში ჰელპერული T-უჯრ... მონაწილეობს. აღსანიშნავია, ასევე, რომ ციტო... ნებს - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორსა (TNF) ... გამა-ინტერფერონს სიმსივნის საწინააღმდეგო ... ქმედება აქვს. სხვა ეფექტებთან ერთად ისინი ... სივნურ უჯრედებზე MHC მოლეკულების ექს... სიას ზრდიან.

2. ანტისხეულებით განპირობებული უჯრ... დული ციტოტოქსიკურობა (ADCC).

ამ მექანიზმით სამიზნე უჯრედების განად... გურება შემდეგ ეტაპებს მოიცავს:

ა. სიმსივნის ზედაპირზე სიმსივნის საწინააღ... დეგო ანტისხეულების დაკავშირება;

ბ. ანტისხეულებთან იმ ეფექტური უჯრედების დაკავშირება (გრანულოციტები, მაკროფაგები, NK უჯრედები), რომელთა ზედაპირზეც ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტისადმი რეცეპტორებია ექსპრესირებული;

გ. ეფექტური უჯრედებიდან გამოყოფილი ნივთიერებებით სიმსივნური უჯრედების დესტრუქცია.

3. გააქტიურებული მაკროფაგებით სიმსივნური უჯრედების დესტრუქცია.

ციტოკინებით (განსაკუთრებით გამა-ინტერფერონით) გააქტიურების შედეგად მაკროფაგი მაღალაქტიურ ციტოტოქსიკურ თვისებას იძენს. გამა-ინტერფერონს სიმსივნური ანტიგენით გააქტიურებული TH1-ლიმფოციტები გამოჰყოფს. გააქტიურებული T-ლიმფოციტების მიერ გამომუშავებული სხვა ციტოკინები ანტიგენის არეში მაკროფაგთა მოზიდვას უზრუნველყოფს. გააქტიურებული მაკროფაგების დამაზიანებელ ან გამანადგურებელ აქტივობას მათ მიერ გამოყოფილი პროდუქტები - ლიზოსომური ფერმენტები, სიმსივნის ნეკროზის ალფა ფაქტორი (TNF-α) განაპირობებს.

4. ლიმფოკინით გააქტიურებული მკვლელი (კილერული) უჯრედების (lymphokine-activated killer – LAK) მიერ სიმსივნის დესტრუქცია.

ლიმფოკინით გააქტიურებული კილერული უჯრედები პაციენტიდან გამოყოფილი სიმსივნეს სპეციფიკური მკვლელი უჯრედებია. უჯრედების in vitro კულტივაციას ინტერლეიკინ-2-ის გარემოში ახდენენ და შემდეგ მათ ისევ პაციენტის ორგანიზმში აბრუნებენ. ეს უჯრედები ლიმფოციტთა ჰეტეროგენურ პოპულაციას წარმოადგენს, რომლის შემადგენლობაში NK-უჯრედებიც შედის.

მიუხედავად იმისა, რომ სიმსივნურ ანტიგენებს *in vitro* და/ან *in vivo* სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის გამოწვევა შეუძლია, ჩამოყალიბებული სიმსივნის სპონტანური ელიმინაცია მხოლოდ გამონაკლის შემთხვევებში ხდება.

რატომ პროგრესირებს სიმსივნე, რომელზეც ორგანიზმი იმუნურ ზედამხედველობას ახორციელდებს?

ამ უმნიშვნელოვანეს კითხვაზე პასუხის გაცემას რომ შევეცადოთ, სიმსივნისა და იმუნური უჯრედების ურთიერთობა იმ მიკროგარემოში უნდა განვიხილოთ, სადაც სიმსივნე იზრდება. ეს ურთიერთობა ინფექციის დროს ეგზოგენური პათოგენისა და მასპინძლის ურთიერთობას შეიძლება შევადაროთ.

ინფექციის შემთხვევაში მიკრობული ანტიგენი „საშიშ სიგნალად" აღიქმება და მის საწინააღმდეგოდ ძლიერი იმუნური პასუხი ვითარდება.

სიმსივნესთან ასოცირებული ანტიგენები (TAA) კი, რომლებიც სიმსივნისა და მასპინძლისთვის საერთოა, „საკუთარი" ანტიგენის როლში გამოდის და, ბუნებრივია, ამ დროს სუსტი იმუნური პასუხი ყალიბდება. TAA-ს უმეტესობა სუსტი იმუნოგენი ან უბრალოდ ტოლეროგენია. ტოლერანტობა საკუთარისადმი ხელს უშლის TAA-ს საწინააღმდეგო ეფექტური იმუნური პასუხის ჩამოყალიბებას.

კიბოთი დაავადებულებს, რომლებსაც ქიმიო- ან სხივური თერაპია არ ჩატარებიათ, ვირუსული ან ბაქტერიული ანტიგენებისადმი ნორმალური იმუნური პასუხი აქვთ.

საკუთარი ანტიგენებისადმი ტოლერანტობა არ არის ის ერთადერთი მიზეზი, რის გამოც სიმსივნიან პაციენტებში სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტური იმუნური პასუხი არ ვითარდება.

არაეფექტური იმუნური პასუხის განვითარების მეორე მთავარი მიზეზი სიმსივნის მიკროგარემოა. ეს უკანასკნელი იმუნოსუპრესიული ფაქტორების არსებობითა და მზარდი სიმსივნის მიერ წარმოქმნილი ანტიგენების სიჭარბით ხასიათდება.

სიმსივნე იმუნოსუპრესიული ფაქტორების ფართო სპექტრს წარმოქმნის, რაც გავლენას ახდენს სიმსივნის საწინააღმდეგო როგორც ადგილობრივ, ისე სისტემურ იმუნურ პასუხზე (სურათები 18.4 და 18.5).

ზოგიერთი სიმსივნე ისეთ მოლეკულებს ასინთეზებს (მაგ. კოლაგენი, ფიბრინი), რომლებიც, სიმსივნის ირგვლივ ფიზიკურ ბარიერს წარმოქმნის, და სიმსივნეს ეფექტორული ლიმფოციტებისგან იზოლაციაში აქცევს.

ზოგი სიმსივნური უჯრედი MHC I კლასის მოლეკულას კარგავს და, ამდენად, ის სპეციფიკური CD8 ციტოტოქსიკური უჯრედისთვის გამოუცნობი ხდება. თუმცა, ასეთ შემთხვევაში, NK უჯრედების მიმართ მათი მგრძნობელობა იზრდება.

ზოგიერთი სიმსივნური უჯრედის დაბალი იმუნოგენობის მიზეზს სიმსივნის არეში თანამასტიმულირებელი სიგნალის არარსებობა წარმოადგენს.

ამდენად, სიმსივნის მიერ მასპინძლის იმუნური ზედამხედველობის თავიდან აცილების მრავალი გზა არსებობს, რაც განაპირობებს იმას, რომ სიმსივნიან პაციენტებში ანტისიმსივნური იმუნური პასუხი სუსტია, უეფექტო, ან ზოგჯერ საერთოდ არ აღინიშნება.

სიმსივნის მიკროგარემოს იმუნური უჯრედები

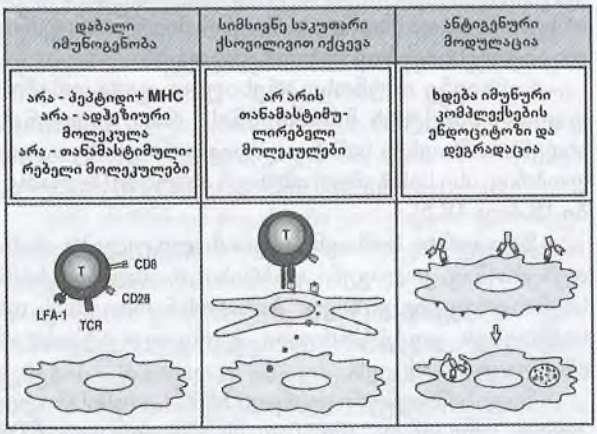
ადამიანის სხვადასხვა ფორმის კიბოს პისტოლოგიური შესწავლით დადგენილია, რომ მათ უმეტესობას ანთებადი უჯრედების გამოხატული ინფილტრაცია ახასიათებს.

ინფილტრაციული უჯრედების უმრავლესობა ლიმფოციტები და მაკროფაგებია. ინფილტრატში ასევე გვხვდება დენდრიტული უჯრედები, გრანულოციტები და პოხიერი უჯრედები.

არასპეციფიკური ან სიმსივნე-სპეციფიკური სიგნალების საპასუხოდ ეს უჯრედები მრავალ ფაქტორს, მათ შორის ციტოკინებსა და ანტისხეულებს გამოიმუშავებს. თეორიულად, ამ ფაქტორთა სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება უშუალო კავშირშია ინფილტრატში არსებული ეფექტორული უჯრედების სიმსივნეზე ზემოქმედებასთან. თუმცა, ინფილტრაციის მიუხედავად, უმეტეს შემთხვევაში, სიმსივნე პროგრესულად იზრდება და მეტასტაზებს წარმოქმნის.

სურათი 18.4

სიმსივნის მიერ იმუნური დაცვიდან თავის არიდების გზები

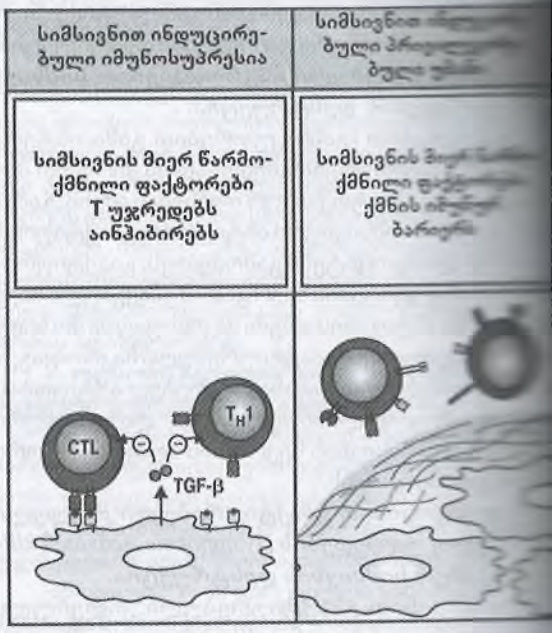


ინფილტრატში არსებულ უჯრედთა შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას T-უჯრედები იქცევს. ადამიანის კიბოს ყველა ფორმის დროს ისინი სიმსივნური ინფილტრატის უმთავრეს კომპონენტს წარმოადგენენ. სიმსივნის მიკროგარემოში ნანახ CD_4 და CD_8 T-უჯრედებს ფუნქცია დარღვეული აქვს. შესაძლოა, მათი დისფუნქციის ხარისხი დაავადების გამოსავლის პროგნოზირებისთვის იქნეს გამოყენებული.

ინფილტრატში მცირე რაოდენობითაა NK უჯრედები. აღსანიშნავია, რომ სიმსივნური უჯრედების უმეტესობა NK-უჯრედების მიერ გამოწვეული ლიზისისადმი რეზისტენტულია.

სიმსივნურ ინფილტრატში ყოველთვის არის დენდრიტული უჯრედები. ისინი, როგორც T-უჯრედებისადმი სიმსივნური ანტიგენების წარმდგენი უჯრედები, სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტორული T-უჯრედების წარმოქმნაში მეტად მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

სიმსივნის მიერ იმუნური დაც



თუმცა, დადგენილია, რომ სიმსივნურ დებთან შეხებაში მყოფი დენდრიტული უჯ იოლად განიცდის აპოპტოზს და ბოლომდ მწიფდება.

სიმსივნისგან მიღებული ფაქტორები (მაგ გლიოზიდები) *in vitro* დენდრიტული უჯრედ წარმოქმნასა და ფუნქციას აქვეითებს. დენდ ტული უჯრედებით სიმსივნის ინფილტრაცია პროგნოზული მაჩვენებელია.

სიმსივნურ ინფილტრატში მაკროფაგ ყოველთვის გვხვდება. მათ სიმსივნესთან ასოც ბულ მაკროფაგებს უწოდებენ. თუ ჩვეულებრივ როფაგები, როგორც ანტიგენწარმდგენი უჯრ ბი, ინფექციის კონტროლში მნიშვნელოვან თამაშობენ, სიმსივნესთან ასოცირებული მაკრ გების მოქმედება ლიმფოციტთა ფუნქციის რგუნვისკენაა მიმართული. ამას ისინი სპეციფ ციტოკინების, პროსტაგლანდინებისა და ჟანგბა აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით ახ ციელებენ.

ფიქრობენ, რომ სიმსივნის მიკროგარემოში როფაგების ქცევის შეცვლა სიმსივნის მიერ გააქტიურების შედეგია. ცნობილია, რომ სიმსი ინვაზიურობა პირდაპირ კავშირშია სიმსივნეში მოჩენილ მაკროფაგთა რაოდენობასთან.

სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგთა იმუნოსუპრესიული აქტიურობა, რაც ოქსიდაციურ სტრესს ან სუპრესიული ციტოკინების (მაგ. IL-10) პროდუქციას უკავშირდება, იმუნური უჯრედების მოქმედებისთვის განსაკუთრებით არახელსაყრელ გარემოს ქმნის.

მარეგულირებელი იმუნური უჯრედები

დიდი ხანია ცნობილია, რომ სიმსივნიანი პაციენტების ორგანიზმში ცირკულირებს მასუპრესირებელი ლიმფოციტები, რომლებიც სხვა იმუნური უჯრედების ფუნქციას თრგუნავენ. ამუჯრედებს დღეს „მარეგულირებელ“ უჯრედებს უწოდებენ. ფენოტიპურად ისინი $CD4^+CD25^+$T უჯრედებს წარმოადგენენ. თაგვებში ამ უჯრედების მოცილების შემთხვევაში აუტოიმუნური დაავადება ვითარდება.

სიმსივნე-ასოცირებული ლიმფოციტები $CD4^+CD25^+$ T უჯრედებს შეიცავს. ისინი სუპრესიულ ციტოკინებს – TGFβ-ს და IL-10-ს გამოიმუშავებენ. მექანიზმი, რომლითაც T-უჯრედები სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს თრგუნავს, შესწავლის პროცესშია. ფიქრობენ, რომ ამ უჯრედების გაჩენას დენდრიტული უჯრედები უზრუნველყოფს.

იმუნოთერაპია

სიმსივნური ანტიგენების საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები

სიმსივნური უჯრედების გასანადგურებლად, შესაძლოა, სიმსივნური ანტიგენების საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები იქნას გამოყენებული (სურათი 18.6).

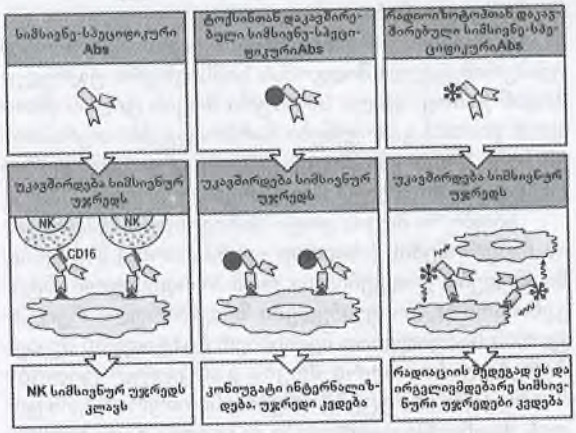
კლინიკაში მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენების ზოგიერთ შემთხვევაში დამაიმედებელი შედეგებია მიღებული. თუმცა, მკურნალობის ეს მეთოდი მხოლოდ სხვა საშუალებებთან კომბინაციაშია რეკომენდებული.

„გაადამიანებული“ მონოკლონური ანტისხეული ტრასტუზუმაბი ანუ ჰერცეპტინი ძუძუს კიბოს დროს გამოიყენეს. მის სამიზნეს ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი – HER-2/neu წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი ძუძუს კიბოთი დაავადებულთა 1/4-ში ჭარბადაა ექსპრესირებული. HER-2/neu ცუდ პროგნოზთან ასოცირდება. ფიქრობენ, რომ ჰერცეპტინი აღნიშნულ რეცეპტორსა და მის ბუნებრივ ლიგანდს შორის კავშირს აფერხებს და რეცეპტორის ჭარბ ექსპრესიას აქვეითებს. ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში გამოყენებისას ანტისხეულის ეფექტი ძლიერდება.

მეორე ანტისხეული, რომელიც შესაძლოა არაჰოჯკინის B-უჯრედული ლიმფომის სამკურნალოდ იყოს გამოყენებული, რიტუქსიმაბია. ის CD-20-ს უკავშირდება და ლიმფოციტში აპოპტოზის სიგნალს უშვებს. რადიოიზოტოპთან დაკავშირებული ეს ანტისხეული სიმსივნის ვიზუალიზაციისათვის გამოიყენება.

სურათი 18.6

იმუნოთერაპიული მიდგომები



B-უჯრედული ლიმფომის დროს მონოკლონური ანტისხეულებით მკურნალობას მართალია რემისია მოჰყვა, მაგრამ შემდგომში სიმსივნემ უკვე მუტანტური ფორმით იჩინა თავი, რის გამოც იგივე ანტისხეულით მკურნალობა უეფექტო აღმოჩნდა. ეს მაგალითი სიმსივნის გენეტიკურ არასტაბილურობას ადასტურებს.

მონოკლონური ანტისხეულებით მკურნალობას სხვა პრობლემებიც უკავშირდება. მათ შორის შეიძლება დავასახელოთ:

- ანტისხეულებთან დაკავშირების შემდეგ სიმსივნური უჯრედების არაეფექტური კვდომა და
- სიმსივნის მასაში ანტისხეულების ცუდი შეღწევადობა.

პირველი პრობლემის გვერდის ავლა ანტისხეულის ტოქსინთან დაკავშირებით მოხერხდა. ამ გზით მიღებულ რეაგენტს იმუნოტოქსინი ეწოდება. ტოქსინად, ძირითადად, რიცინ A ჯაჭვი და *Pseudomonas* ტოქსინი გამოიყენება. წარმატებული იმუნოტოქსინის მაგალითია რეკომბინაციული Fv ანტი-CD22 ანტისხეულის შერწყმა *Pseudomonas* ტოქსინის ფრაგმენტთან. თმიან-უჯრედული ლეიკემიით დაავადებულთა 2/3-ში ამ პრეპარატით მკურნალობამ სრული რემისია გამოიწვია.

მონოკლონურ ანტისხეულებს ტოქსინის გარდა ქიმიოთერაპიულ წამლებს (მაგ. ადრიამიცინს) ან რადიოიზოტოპურ პრეპარატსაც უკავშირებენ, რაც

მიზანმიმართული ქიმიოთერაპიის ან რადიოთერაპიის ჩატარების საშუალებას იძლევა.

სიმსივნის იმუნოგენობის გაზრდა კიბოს მკურნალობის პერსპექტიული მეთოდია

სიმსივნურ ანტიგენებზე დამყარებული ვაქცინების შექმნა კიბოს იმუნოთერაპიის იდეალურ გზას წარმოადგენს. თუმცა, ასეთი ვაქცინების შექმნა მეტად რთულია. დღემდე კიბოს საწინააღმდეგო ვაქცინათა უმეტესობაში ვაქცინის ანტიგენის წყაროდ ცალკეული პაციენტიდან ამოკვეთილი სიმსივნე გვევლინება.

სიმსივნის საწინააღმდეგო ვაქცინაციის ახალ ექსპერიმენტულ მიდგომას სიმსივნური უჯრედებიდან გამოყოფილი სითბური შოკის ცილის (heat-shock protein) გამოყენება წარმოადგენს. თერაპიის ეს სახე სითბური შოკის ცილის ერთ-ერთ ფიზიოლოგიურ მოქმედებას ემყარება.

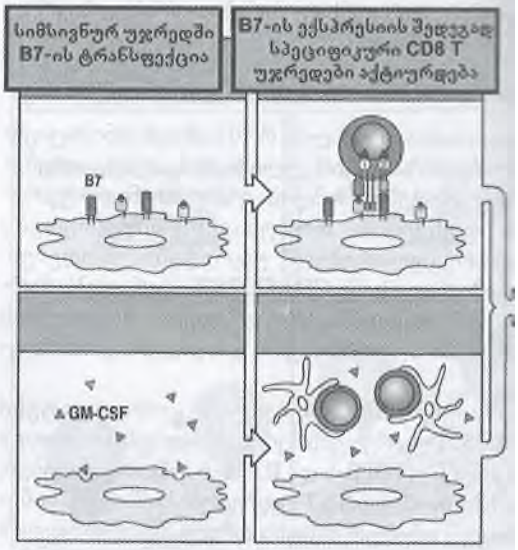
სითბური შოკის ცილა ანტიგენური პეპტიდების ჩაპერონების (chaperon -კომპანიონი) მსგავსად მოქმედებს. დადგენილია, რომ პროფესიული ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედები ზედაპირული რეცეპტორის საშუალებით ნებისმიერ პეპტიდთან შეკავშირებულ სითბური შოკის გარკვეულ ცილებს შთანთქამს. ამ რეცეპტორებით სითბური შოკის ცილის შთანთქმა თანმხლები პეპტიდის გადამუშავებასა და MHC I კლასის მოლეკულისათვის მის შემდგომ წარდგენას უზრუნველყოფს.

ამ ექსპერიმენტული ტექნიკის უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ ის სიმსივნის ტრანსპლანტაციური ანტიგენების ბუნების ცოდნას არ მოითხოვს.

სიმსივნის ვაქცინაციის შემდგომი ექსპერიმენტული ხერხი თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ან ციტოკინების გენების სიმსივნურ უჯრედებში გადატანაა, რაც სიმსივნის იმუნოგენობის გაზრდას უზრუნველყოფს (სურათი 18.7).

სინგენური თაგვების სიმსივნურ უჯრედებში თანამასტიმულირებელი მოლეკულის - B7-ის გენი გადაიტანეს. B7-დადებითმა უჯრედებმა სიმსივნესპეციფიკური მოსვენებული T-უჯრედები გააქტიურა და ისინი ეფექტორულ უჯრედებად გარდაქმნა. ეფექტორული T-უჯრედების სამიზნე სიმსივნური უჯრედები გახდა.

სიმსივნეში ციტოკინის გენის შეყვანის მიზანი სიმსივნური უჯრედების მიერ ისეთი ციტოკინების პროდუქციაა, რომლებიც სიმსივნის არეში ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს მოიზიდავს. სადღეისოდ ყველაზე ეფექტურ ექსპერიმენტულ სიმსივნურ ვაქცინად (თაგვებში) სიმსივნის ისეთი უჯრედები ითვლება, რომლებიც გრანულოციტ-მაკროფაგურ კოლონიამასტიმულირებელ ფაქტორს - GM-CSFF ასინთეზებს. ეს უკანასკნელი ჰემოპოეზური წინამორბედი უჯრედების დენდრიტულ უჯრედებად გარდაქმნას უზრუნველყოფს.



საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ძვლის ტვი
მიღებულ დენდრიტულ უჯრედებზე გაცილ
მეტი თანამასტიმულირებელი მოლეკულაა ექ
სირებული, ვიდრე B7-გადატანილ სიმსივნურ უ
დებზე. ამასთანავე, სიმსივნურ უჯრედს არა
დენდრიტული უჯრედის სპეციფიკური თვი
მოახდინოს მიგრაცია ლიმფური კვანძის T-ზო
სადაც მოსვენებული T-უჯრედებია თავმოყ
და, ამდენად, მათი გააქტიურებისთვის საუკე
პირობებია შექმნილი.

შექმნილია ასევე ექსპერიმენტული მოდ
სადაც ციტოტოქსიკური T-უჯრედების სტიმულ
ისთვის აუტოლოგიურ, ანტიგენმტარებელ
დრიტულ უჯრედებს იყენებენ.

დამუშავების პროცესშია ვაქცინა, სადაც
დრიტულ უჯრედებში *ex vivo* სიმსივნური ან
ნის მაკოდირებელი დნმ ან საინფორმაციო რნ
ყავთ.

როგორც ირკვევა, სიმსივნეების ვაქცინა
სათვის დენდრიტული უჯრედების გამოყ
ძალიან პერსპექტიულია. ზოგიერთი ასეთი ვა
დღეს უკვე კლინიკური შესწავლის პირველ
ხურს გადის. თუმცა, გამორიცხული არ არის,
სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტ
იმუნოთერაპიამ იმ ნორმალური ქსოვილის
ნააღმდეგო აუტოიმუნური პასუხი გამოიწ
საიდანაც სიმსივნე განვითარდა. იმედია, არც ე

ჩნდება ის დაუძლეველი პრობლემა, რომელიც ველს შეუშლის კიბოს წარმატებულ იმუნოთერაპიას.

ამდენად, კიბოს იმუნოთერაპიისთვის დღემდე ადაულახავ პრობლემად პაციენტის ორგანიზმში არსებული სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტორული უჯრედების დისფუნქცია და მათი სიკვდილია. თუ ადრე კიბოს სამკურნალოდ მთელი ყურადღება იმუნური უჯრედების გააქტიურებასა და მათი სიმსივნისსაწინააღმდეგო მოქმედების გაძლიერებას ექცეოდა, სადღეისოდ უფრო აქტუალურად სიმსივნის მიკროგარემოში არსებული დამთრგუნველი და არახელსაყრელი ფაქტორებისგან იმუნური უჯრედების დაცვას მიიჩნევენ.

ყოველივე ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობის სამომავლო სტრატეგია ასე გამოიყურება:

- ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტებისა და სიმსივნის საწინააღმდეგო არასპეციფიკური ეფექტორული უჯრედების გააქტიურება და ამ აქტიურობის შენარჩუნება,
- სიმსივნის მიკროგარემოში ლიმფოციტებისა და დენდრიტული უჯრედების ფუნქციის ოპტიმიზაცია,
- *in vivo* დენდრიტული უჯრედების მიერ სიმსივნური ეპიტოპების ეფექტური წარდგენის უზრუნველყოფა,
- იმუნოსუპრესიის პრევენცია,
- სიმსივნის სუპრესიული ფაქტორების პროდუქციისა და აქტიურობის დათრგუნვა,
- $CD4^+CD25^+$-მარეგულირებელი უჯრედების წარმოქმნისა და ფუნქციური აქტიურობის დათრგუნვა,
- დაავადების ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა.

თავი XIX. აუტოიმუნური დაავადებები

ამ თავში აღწერილია ზოგიერთი ძირითადი კლინიკური აუტოიმუნური სინდრომი და ის მიზეზები, რაც აუტოტოლერანტობის დაკარგვასა და აუტორეაქტიული ლიმფოციტების გამრავლებას იწვევს. ამ პროცესის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმები იმ მექანიზმების მსგავსია, რასაც იმუნური სისტემა ორგანიზმში შემოჭრილი ინფექციური აგენტის გასანადგურებლად იყენებს.

იმუნური პასუხი, რომელიც არაინფექციური ანტიგენის საწინააღმდეგოდ აღიძვრება ანალოგიური მექანიზმებით მიმდინარეობს და, როგორც ვიცით, ხშირად სერიოზული დაავადების მიზეზი ხდება. ამის მაგალითს ალერგიული დაავადებები და ზემგრძნობელობის სხვა რეაქციები წარმოადგენს.

აუტოიმუნური დაავადების შემთხვევაში ანტიგენი, რომელიც იმუნურ პასუხს აღძრავს, ზემოხსენებული შემთხვევებისგან განსხვავებით, საკუთარია. ბუნებრივია, მისი განადგურების მცდელობა საკუთარი ქსოვილის დაზიანებით მთავრდება. ამასთანავე, საკუთარი ცილის ელიმინაცია იგივე ტიპის ანთებად სიგნალებს არ წარმოშობს, რასაც პათოგენი.

ზოგიერთი აუტოიმუნური დაავადების განვითარებაში (მაგ. სისტემური წითელი მგლურა) მნიშვნელოვან როლს თამაშობს აუტოანტისხეულები, რომლებიც დაზიანებას კომპლემენტისა და Fc-რეცეპტორთა სისტემის გზით ახორციელებენ.

საკუთარი ქსოვილის საწინააღმდეგო T-ლიმფოციტები საკუთარ უჯრედებს ისევე ანადგურებს, როგორც ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედებს. ასე ნადგურდება დიაბეტის დროს პანკრეასის β–უჯრედები.

ვინაიდან აუტოანტიგენი სხეულის განუყოფელ კომპონენტს წარმოადგენს, აუტოიმუნური დაავადების დროს იმუნური სისტემის ეფექტორული მექანიზმები საკუთარი ქსოვილის საწინააღმდეგოდაა მიმართული: შეძენილი იმუნური პასუხი აუტოანტიგენის მოშორებას ვერ ახორციელებს, რის გამოც იმუნური პასუხი პერსისტირებს. შედეგად ახალ-ახალი აუტოანტიგენები წარმოიქმნება, რაც იმუნურ პასუხს კიდევ უფრო აძლიერებს. ამ მხრივ გამონაკლისია I ტიპის დიაბეტი, რომლის დროსაც აუტოიმუნური პასუხი სამიზნე უჯრედებს მთლიანად ანადგურებს.

ქსოვილთა დაზიანება როგორც T, ასევე B უჯრედების ეფექტორული მოქმედების შედეგია. თუმცა, T-უჯრედები პათოგენური აუტოანტისხეულების წარმოქმნაში თითქმის ყოველთვის მონაწილეობს.

პათოლოგიის სახეს და დაავად[illegible] გამოვლინებას შემდეგი ფაქტორები [illegible]

- ანტიგენი ან ანტიგენთა [illegible] წინააღმდეგოდაც აუტოიმუნური პა[illegible] ბა და
- ის მექანიზმი, რომლითაც ანტ[illegible] ბელი ქსოვილი ზიანდება.

აუტოიმუნური დაავადებების [illegible] ცია

აუტოიმუნური დაავადებები, აუტო[illegible] ლოკალიზაციის მიხედვით, შეიძლება [illegible] ფად დაიყოს. ესენია:

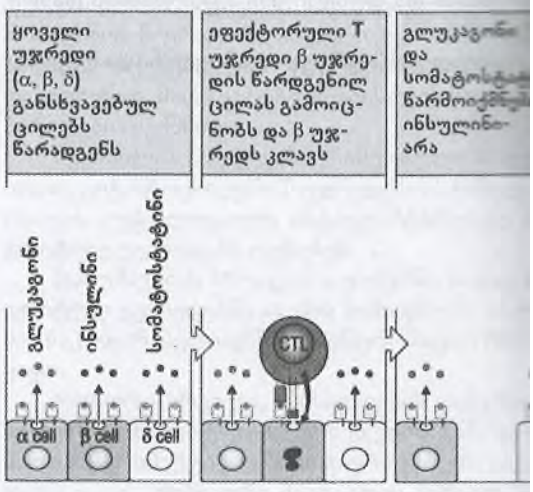
- **ორგანოსპეციფიკური** და
- **ორგანოარასპეციფიკური** დაავად[illegible]

ორგანოსპეციფიკური დაავადების [illegible] გენი ერთ ან რამდენიმე ორგანოშია ლო[illegible] ლი და იმუნური პასუხის სამიზნესაც [illegible] ორგანოები წარმოადგენს.

ორგანოსპეციფიკური დაავადების [illegible] ბია ჰაშიმოტოს და გრეივსის დაავადება, [illegible] დროსაც ფარისებრი ჯირკვალი ზიანდება. [illegible] ტიპის შაქრიანი დიაბეტი, როცა იმუნური [illegible] ინსულინწარმომქმნელი β–უჯრედების [illegible] აღმდეგოდაა მიმართული (სურათი 19.1).

სურათ[illegible]

I ტიპის შაქრიანი [illegible]



სისტემური ანუ ორგანოარასპეციფიკური [illegible] ვადების დროს აუტოიმუნური პასუხი ორგანი[illegible] ფართოდ გავრცელებული ანტიგენის საპასუ[illegible] ვითარდება. მაგ. სისტემური წითელი მგლურას დ[illegible]

...ავარ სამიზნეს ქრომატინი წარმოადგენს (სურა... 19.2). ამ დროს მრავალი ორგანო ზიანდება და ...ცესი ქრონიკულად მიმდინარეობს, რადგან აუ...ანტიგენის ორგანიზმიდან მოშორება შეუძლებე...ლია.

სურათი 19.2

სისტემური წითელი მგლურა

საფიქრებელია, რომ ორგანოსპეციფიკურ და ორგანოარასპეციფიკურ დაავადებებს რამდენადმე განსხვავებული ეტიოლოგია აქვს, რაც დაავადებათა ამგვარ დაყოფას გარკვეულად ამართლებს.

ასევე ცნობილია, რომ ორგანოსპეციფიკური რამდენიმე დაავადება ერთ პიროვნებაში და ერთი ოჯახის წევრებში ერთდროულად გვხვდება. მაგ. აუტოიმუნური თირეოიდიტი და აუტოიმუნური დეპიგმენტაციური დაავადება (ვიტილიგო). ანალოგიურად, აღინიშნება ორგანოარასპეციფიკური დაავადებების, მაგ. სისტემური წითელი მგლურასა და შეგრენის დაავადების თანხვედრა ერთ პიროვნებაში ან ოჯახის წევრებში.

თუმცა, ისიც აღსანიშნავია, რომ აუტოიმუნურ დაავადებათა ამგვარ დაყოფას გარკვეული უხერხულობაც ახლავს. ყველა დაავადების ამ კლასიფიკაციაში მოქცევა შეუძლებელია. მაგ. აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია ზოგჯერ ორგანოსპეციფიკური დაავადების სახით მიდის, სხვა შემთხვევაში კი სისტემურ წითელ მგლურასთან არის ასოცირებული და სისტემური დაავადების ნაწილად აღიქმება.

იმუნური სისტემის უმთავრესი ფუნქცია საკუთარი და სხვისი ანტიგენის ერთმანეთისგან გარჩევაა. მის მძლავრ ეფექტურ მექანიზმებს მრავალი პათოგენის განადგურება შეუძლია.

იმუნოლოგიის განვითარების ადრეულ ეტაპზევე იცოდნენ, რომ საკუთარი ქსოვილის საწინააღმდეგოდ იმუნური მექანიზმების ამოქმედების შემთხვევაში დაავადება ვითარდებოდა.

ორგანიზმში საკუთარი ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულების არარსებობას პაულ ერლიხმა „აუტოტოქსიკურობის შიში" (horror autotoxicus) უწოდა.

თუ აუტორეაქციები სწორად ვერ რეგულირდება, ქრონიკული სინდრომები ვითარდება. ისინი სიმძიმის, სამიზნე ქსოვილებისა და დამაზიანებელი ეფექტორული მექანიზმების მიხედვით მეტად მრავალფეროვანია.

მძიმე აუტოიმუნური დაავადებები ძალიან გავრცელებული პათოლოგია არ არის, რაც იმით აიხსნება, რომ საკუთარი ქსოვილების დაზიანებას იმუნური სისტემა მრავალი მექანიზმით აღკვეთს. ყველა ამ მექანიზმის საფუძველს საკუთარისა და უცხოს გარჩევის უნარი წარმოადგენს. თუმცა, ძალიან ხშირად ეს განსხვავება მეტად უმნიშვნელოა.

პათოგენი და ადამიანი, ძირითადად, ერთიდაიგივე ცილებისა და მოლეკულებისგან შედგება. სამგანზომილებიანი ეპიტოპები, რასაც B-უჯრედები შეიცნობს, პათოგენსა და ადამიანში ერთმანეთის მსგავსია. პათოგენის ანტიგენის გადამუშავების შედეგად მიღებული პეპტიდები შეიძლება საკუთარი პეპტიდების იდენტური იყოს.

როგორც ვიცით, საკუთარი ანტიგენისადმი მაღალი აფინობის მქონე T- და B-უჯრედები ნორმალური იმუნური სისტემით ელიმინირდება და კონტროლდება.

საიდან იცის ლიმფოციტმა მოლეკულურ დონეზე რომელია „თავისი"? რაიმე განსაკუთრებული მოლეკულური მარკერი ამისთვის არ არსებობს. სწორედ ამიტომ, ანტიგენის გამომცნობი სისტემა უცხოს საკუთარ ანტიგენთან კომბინაციაში (MHC+პეპტიდი) უჯრედულ დონეზე სცნობს.

საკუთარისა და უცხოს გარჩევა ცენტრალური და პერიფერიული ტოლერანტობის მრავალი მექანიზმით კონტროლდება. მასში თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური პასუხი ერთნაირად მონაწილეობს.

აუტოიმუნური დაავადება აუტოანტიგენის მიერ აუტორეაქტიული ლიმფოციტების სპეციფიკური გააქტიურების შედეგია.

ექსპერიმენტულ ცხოველში აუტოიმუნური დაავადების გამოწვევა შეიძლება, თუ მას გენეტიკურად იდენტური თაგვიდან აღებულ „საკუთარ"

ქსოვილს ბაქტერიულ ადიუვანტთან ერთად შევუყვანთ. ეს იმას ადასტურებს, რომ აუტოიმუნიტეტი შეძენილი სპეციფიკური იმუნური პასუხია, რომელიც საკუთარი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ ვითარდება.

ბუნებრივია, ეს ექსპერიმენტი ხელოვნურადაა შექმნილი, ადამიანში კი აუტოიმუნიტეტი სპონტანურად ვითარდება. ამდენად, ჩვენ არ ვიცით, თუ რა იწვევს ამ პროცესის ინიცირებას. იმ შემთხვევებშიც კი, როდესაც აუტოიმუნურ თაგვებში „სამიზნე (საკუთარი) ანტიგენი" ცნობილია, ძნელია იმის მტკიცება, რომ დაავადების ინიცირება სწორედ ამ ანტიგენმა გამოიწვია.

მარეგულირებელი T-უჯრედები

ტოლერანტობადაკარგული აუტორეაქტიული უჯრედები იმუნური სისტემის ნორმალური რეგულაციის პირობებში დაავადების განვითარებას არ იწვევს, რაც ორი ძირითადი გზით მიიღწევა:

- **სპეციფიკური მარეგულირებელი T-უჯრედების საშუალებით** და

- **გააქტიურებული ლიმფოციტების მაღალი მგრძნობელობით აპოპტოზის მიმართ.**

ჯერ კიდევ გასული საუკუნის 70-იანი წლებიდან მეცნიერები „T-სუპრესორული" უჯრედების არსებობას ვარაუდობდნენ. ისინი თვლიდნენ, რომ ეს უჯრედები აუტოიმუნური პასუხის სუპრესიაში წამყვან როლს ასრულებენ. ინტერესი ამ უჯრედების მიმართ 1980-1990 წლებში ერთგვარად მინელდა, რადგან სუპრესიის მექანიზმი და გენეტიკური საფუძველი ვერ აიხსნა.

იმუნოლოგიაში გამოყენებული თანამედროვე, მაღალი მგრძნობელობის ტექნოლოგიების წყალობით დღეისათვის სუპრესორული უჯრედების კვლევა ახალ დონეზე ავიდა. ეს უჯრედები დღეს მარეგულირებელ T-უჯრედებად (Treg) იწოდება.

მარეგულირებელი T-უჯრედების რამდენიმე ტიპი არსებობს. მათგან ყველაზე კარგად შესწავლილ უჯრედებზე CD_4 და CD_{25} მოლეკულებია ექსპრესირებული. მარეგულირებელ T უჯრედებს ისეთი იმუნოპათოლოგიური სინდრომების აღკვეთაც შეუძლია, როგორიცაა ტრანსპლანტანტი მასპინძლის წინააღმდეგ და ტრანსპლანტანტის მოცილება.

CD4+CD25+ Treg უჯრედები საკუთარი ანტიგენიდან მიღებული სუსტი სიგნალის საპასუხოდ თიმუსში წარმოიქმნება. საკუთარი ანტიგენის გამომცნობი აუტორეაქტიული ლიმფოციტები პერიფერიაზე გადადის. აღნიშნული სიგნალი იმდენად სუსტია, რომ ნეგატიურ სელექციას (ცენტრალური ტოლერანტობის განვითარებისათვის) ვერ იწვევს, თუმცა, დადებითი სელექციის გამოწვევისთვის საკმარისია.

პერიფერიაზე გადასული CD4+CD25+ T
რედები საკუთარ ანტიგენთან შეხვედრ
ვევაში მაინჰიბირებელ ციტოკინებს, მაგ.
TGF_β-ს წარმოქმნის. აღნიშნული ციტოკინებ
ლივმდებარე ყველა აუტორეაქტიული T-
ფუნქციას თრგუნავს. ეს ტოლერანტობის
ტური ფორმაა, რაც იმაში მდგომარეობს,
უჯრედს სხვა მრავალი უჯრედის რეგულა
ძლია. ტოლერანტობის ამ ტიპს მარეგულ
ტოლერანტობას ან დომინანტურ იმუნურ
სიას უწოდებენ.

ამ ტიპის ტოლერანტობის უმთავრეს
განსხვავებული სპეციფიკურობის მრავალ
რეაქტიული ლიმფოციტის სუპრესიის უნარ
მოადგენს. განსხვავებული აუტოანტიგენებ
ქსოვილზე ან ერთიდაიგივე ანტიგენზარ
უჯრედზეა ექსპრესირებული.

მეცნიერები იმედოვნებენ, რომ მარეგულ
ბელი უჯრედები აუტოიმუნური დაავადების
ნალობაში მნიშვნელოვან ადგილს დაიკავებს.

$_{CD4CD25}$T უჯრედების გარდა სხვა მარეგულ
ბელი უჯრედებიც არსებობს. მათ შორის არის
ნეგატიური T-უჯრედები. მუკოზურ იმუნურ სი
მაში ნანახია T_H^3 და $T_R^1(T_{regulatory})$-უჯრედები.

T_H^3 უჯრედები IL-4, IL-10 და TGF_β-ს ასინთე
ისინი T_H^2-უჯრედებისაგან TGF_β-ს პროდუქციი
არით განსხვავდებიან.

მსგავსი პოპულაცია, რომელიც TGF_β-ს ასი
ზებს, მაგრამ IL-4-ს არ წარმოქმნის, T_R^1-უჯრ
ბად იწოდება. ამ უჯრედების ბუნება უცნობია.
რობენ, რომ ისინი მუკოზურ იმუნურ სისტემაში
ნური პასუხის სუპრესიას უზრუნველყოფენ. ამ
რედთა დეფიციტი ნაწლავის აუტოიმუნურ დ
დებასთანაა ასოცირებული.

ცხოველებისთვის დიდი რაოდენობით საკ
რი ანტიგენის პერორალური გზით მიცემა ე.წ.
ლურ ტოლერანტობას აღძრავს, რაც ზოგჯერ ა
ანტიგენის სხვა გზით შეყვანის შემთხვევაშიც
ლერანტობას განაპირობებს. ორალური ტოლე
ტობის განვითარებას თანხვდება T_R^1 და/ა
უჯრედების წარმოქმნა და გამრავლება.

მარეგულირებელი აქტივობა, CD_4 უჯრედ
გარდა, ზოგ შემთხვევაში NK-, NKT-, CD8- დ
უჯრედებსაც ახასიათებს (იხ. თავი XI. ცენტრალ
და პერიფერიული ტოლერანტობა).

აუტოიმუნიტეტის განმაპირობებე
გენეტიკური და გარემო ფაქტორები

ტოლერანტობის მექანიზმების დარღვევ
აუტოიმუნური დაავადების გამოწვევა გენეტიკ
და გარემო ფაქტორების ერთობლივ მოქმედ
შეუძლია.

ცნობილია, რომ ზოგიერთ ინდივიდს აუტო

ნური დაავადებისადმი გენეტიკური განწყობა აქვს. NOD (non-obese diabetic) ხაზის თაგვებს იოლად ემართებათ დიაბეტი. ამასთანავე, მდედრ თაგვებს უფრო იოლად, ვიდრე მამრებს. ბევრი აუტოიმუნური დაავადება მამაკაცებზე ხშირად ქალებს ემართებათ. *ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი აუტოიმუნური დაავადება, მაგ. ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი* (იდშდ), ერთი ოჯახის წევრებს ემართებათ, მემკვიდრულად მიღებული გენის როლზე მეტყველებს. ხშირია ამ დაავადების გამოვლენა იდენტურ ტყუპებში.

აუტოიმუნური დაავადებისადმი განწყობას ზოგჯერ ერთი გენის ცვლილება, ზოგჯერ კი ბევრი გენის ერთდროული მოქმედება განაპირობებს.

აუტოიმუნიტეტისადმი მგრძნობელობის განმსაზღვრელ გენთა შორის MHC-გენებს უმნიშვნელოვანესი ადგილი უკავია. ადამიანის ბევრი აუტოიმუნური დაავადება HLA-ტიპთან ასოცირდება (სურათი 19.3).

MHC-გენოტიპთან დაავადების ასოცირების დადგენა პაციენტებსა და ნორმალურ პოპულაციაში სხვადასხვა ალელის გამოვლენის სიხშირის მიხედვით ხდება.

იდშდ HLA-DR3 და HLA-DR4 გენებთანაა ასოცირებული. MHC II კლასის HLA-DR2 ალელს კი ამ მხრივ დამცველობითი ეფექტი აქვს. HLA-DR2 ალელის მქონე ინდივიდებს, მათაც კი, ვისაც მგრძნობელობის განმაპირობებელი ალელები (DR3 და DR4) აქვთ, იშვიათად უვითარდებათ დიაბეტი.

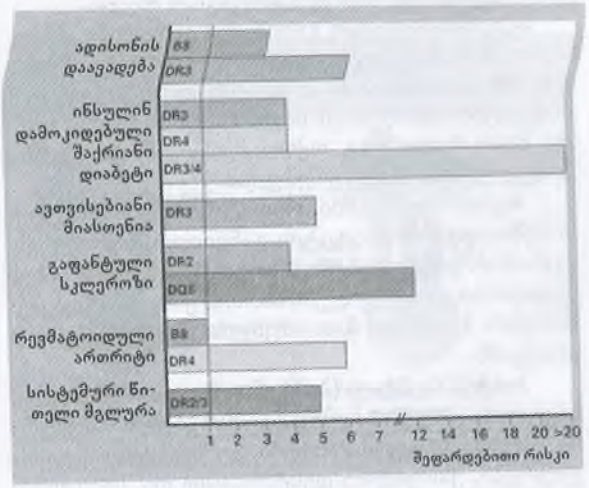
აუტოიმუნური დაავადების ასოცირება MHC-გენოტიპთან სრულიად ბუნებრივია, ვინაიდან კონკრეტულ ანტიგენზე აუტოიმუნურ რეაქციებში ჩართული T-უჯრედების პასუხი MHC-გენოტიპზეა დამოკიდებული. MHC-მოლეკულების სხვადასხვა ალელური ვარიანტი აუტორეაქტიულ T-უჯრედებს განსხვავებულად წარუდგენს პეპტიდს.

ამდენად, MHC-მოლეკულების გარკვეული ალელური ვარიანტები აუტოიმუნური დაავადებისადმი მგრძნობელობას განაპირობებენ.

MHC-გენების გარდა, აუტოიმუნური დაავადებისადმი განწყობას სხვა გენებიც განაპირობებს. ეს გენები იმუნური პასუხის რეგულაციაში მონაწილეობენ. ზოგი მათგანი ორგანიზმიდან ანტიგენის მოცილებას უზრუნველყოფს, ზოგი აპოპტოზის პროცესს აკონტროლებს, ზოგიც ლიმფოციტების გააქტიურებაზე მოქმედებს. თუმცა, მეცნიერების განვითარების დღევანდელ ეტაპზე შეუძლებელია იმის ახსნა, თუ რატომ უწყობს ხელს აუტოიმუნური პროცესის განვითარებას ამ გენებში მუტაციების წარმოქმნა.

სურათი 19.3

HLA და აუტოიმუნური დაავადებები



აუტოიმუნური დაავადებისადმი განწყობის განმაპირობებელი გენების იდენტიფიკაცია ძალიან მნიშვნელოვანია. ეს შეიძლება დაგვეხმაროს:

- დაავადების დიაგნოსტიკასა და პროგნოზირებაში,
- მაღალი რისკის მქონე პირთა განსაზღვრაში,
- მკურნალობის ახალი სტრატეგიის შემუშავებაში.

მკურნალობის ასეთი მიდგომა, მართალია, დღეს პრაქტიკაში არ ხორციელდება, მაგრამ ექსპერიმენტულ მოდელებში ბევრი პერსპექტიული მეთოდია შემუშავებული. მათ შორის აღსანიშნავია:

- თანამასტიმულირებელი სიგნალის ბლოკადა,
- IL-1-ით განპირობებული T-უჯრედების აქტიურობის სუპრესია,
- ორგანოსპეციფიკური აუტოიმუნიტეტის დროს მარეგულირებელი T-უჯრედების ინდუქცია და სხვ.

წამლებსა და ტოქსინებს აუტოიმუნური სინდრომის გამოწვევა შეუძლია

აუტოიმუნიტეტის განვითარებაში გარემო ფაქტორთა როლის თვალსაჩინო მაგალითია აუტოიმუნური რეაქციები, რაც პაციენტთა მცირე ნაწილს ზოგიერთი წამლის გვერდითი ეფექტის სახით უვითარდება.

მაგ. პროკაინამიდს, რომელიც არითმიების სამკურნალოდ გამოიყენება, შეუძლია მგლურას მსგავსი აუტოანტისხეულების წარმოქმნა, თუმცა ეს უკანასკნელი იშვიათადაა პათოგენური.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის განვითარება ბევრ წამალს შეუძლია. ამ დროს ერითროციტების ზედაპირული კომპონენტებისადმი წარმოქმნილი ანტისხეულები ერითროციტებზე შეტევას ახორციელებს და მათ დესტრუქციას იწვევს.

აუტოიმუნიტეტის გამოწვევა გარემოში არსებულ ტოქსინებსაც შეუძლია. თუ რომელი მძიმე მეტალი განაპირობებს ადამიანში აუტოიმუნიტეტის ინდუქციას, დისკუსიის საგანს წარმოადგენს, თუმცა, მათი როლი (მაგ. ოქრო, მერკური) ცხოველთა მოდელებში დადასტურებულია.

ზუსტი მექანიზმი, რითაც წამლები და ტოქსინები აუტოიმუნიტეტის განვითარებას იწვევს, უცნობია. ფიქრობენ, რომ ზოგიერთი წამალი სახეს უცვლის საკუთარ ცილებს მათთან ქიმიურად დაკავშირების შედეგად. მათ იმუნური სისტემა უცხოდ აღიქვამს.

ჰაპტენიზებული (ჰაპტენთან დაკავშირებული) საკუთარი ცილებისადმი განვითარებულმა იმუნურმა პასუხმა შესაძლოა ანთება, კომპლემენტის გააქტიურება, ქსოვილთა დესტრუქცია და, საბოლოო ჯამში, ორიგინალური, შეუცვლელი, საკუთარი ცილებისადმიც კი იმუნური პასუხის განვითარება გამოიწვიოს.

აუტოიმუნური დაავადება ინფექციის შედეგად შეიძლება განვითარდეს

ინფექციის თანმხლები ანთება ქსოვილების დესტრუქციისა და ანთების ხსნადი მედიატორების - ციტოკინებისა და ქემოკინების პროდუქციას იწვევს. ანთებითი მედიატორების კომბინაციამ და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების მომატებულმა ექსპრესიამ, შესაძლოა, გავლენა იქონიოს ახლომყოფ უჯრედებზე - მოცემული ინფექციური აგენტისადმი არასპეციფიკურ ლიმფოციტებზე. ასეთ გარემოში, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ ქსოვილთა დესტრუქციას აუტოანტიგენის მომატებული რაოდენობით წარმოქმნა მოჰყვება, შეიძლება აუტორეაქტიული ლიმფოციტები გააქტიურდეს.

მრავალი პათოგენი იმუნური სისტემის რეგულაციის მოშლას სპეციფიკური მექანიზმებით არღვევს. ეს შეიძლება იყოს:

- ლიმფოციტთა აპოპტოზის პრევენცია,
- საკუთარი ციტოკინების პროდუქცია, რაც იმუნურ სისტემაში არსებულ ნორმალურ ბალანსს არღვევს.

ყველა ასეთ შემთხვევაში ინფექციას აუტოიმუნიტეტის ინიციაცია შეუძლია. ეს პროცესები, უმეტეს შემთხვევაში, გარდამავალია და ინფექციის ჩათავებასთან ერთად წყდება. თუმცა, გენეტიკურად განწყობილ პირებში ეს პროცესები შესაძლოა უმართავი გახდეს.

საკუთარ მოლეკულებსა და პათოგენის უცხო მოლეკულებს შორის ჯვარედინად რეაქტიულობამ აუტოიმუნური დაავადება შეიძლება გამოიწვიოს

ზოგიერთ პათოგენზე შეიძლება მასპინძლის მოლეკულების მსგავსი ცილოვანი ან ნახშირწყლოვანი ანტიგენები იყოს ექსპრესირებული. ეს ფენომენი მოლეკულური მიმიკრიის სახელითაა ცნობილი. ასეთ შემთხვევებში ანტისხეულები, რომლებიც პათოგენის ეპიტოპის საწინააღმდეგოდ წარმოიქმნა, ჯვარედინად საკუთარ ცილასთანაც რეაგირებს (სურ. 19.4).

თუ პათოგენის პეპტიდი მასპინძლის პეპტიდის იდენტურია, პათოგენის მიერ აღძრული T-უჯრედული პასუხი საკუთარ ქსოვილებზეც მოქმედებს.

სურათი 19.4

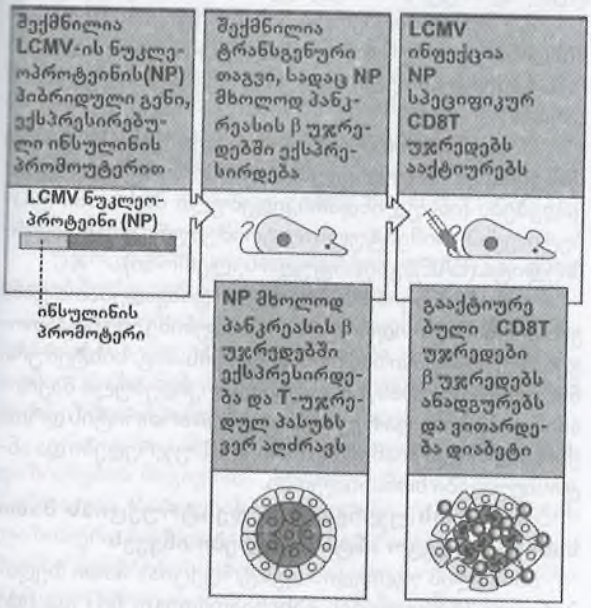
ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები

მოლეკულური მიმიკრიის სადემონსტრაციო მოდელი ტრანსგენურ თაგვებში შექმნილია. ასეთი თაგვების პანკრეასში ვირუსული ანტიგენის ექსპრესიას ახდენენ. ჩვეულებრივ, ვირუსული ბუნების ამ „საკუთარი“ ანტიგენის საწინააღმდეგოდ იმუნური პასუხი არ ვითარდება. თუმცა, თუ თაგვს იმ ვირუსით დააინფიცირებენ, რომელიც ტრანსგენური ანტიგენის წყარო იყო, დიაბეტი განვითარდება. ვირუსის მიერ გააქტიურებული T-უჯრედები „საკუთარ“ ვირუსულ ანტიგენთან ჯვარედინად რეაგირებენ (სურათი 19.5).

რატომ ვერ ანადგურებს ან ვერ თრგუნავს აუტოტოლერანტობის მექანიზმები აუტორეაქტიულ T- ან B-უჯრედებს? ინფექციის თანამდევი ძლიერი ანთებითი სტიმული პერიფერიაზე მყოფ ანერგიულ T- და B-უჯრედებსაც კი ააქტიურებს და ამ მდუმარე უჯრედებს იმუნურ პასუხში რთავს. ამასთანავე, ანტიგენს, რომელიც ლიმფოციტს აქამდე ვერ ააქტიურებდა, პათოგენი საკმარისი დოზითა და იმუნოგენური ფორმით წარადგენს.

სურათი 19.5

მოლეკულური მიმიკრიის მოდელი



ჩვეულებრივ, მოსვენებული აუტორეაქტიული T-უჯრედები არ აქტიურდება, რადგან

- „პროფესიული“ ანტიგენწარმდგენი უჯრედები ანტიგენს დაბალი კონცენტრაციით წარადგენს ან

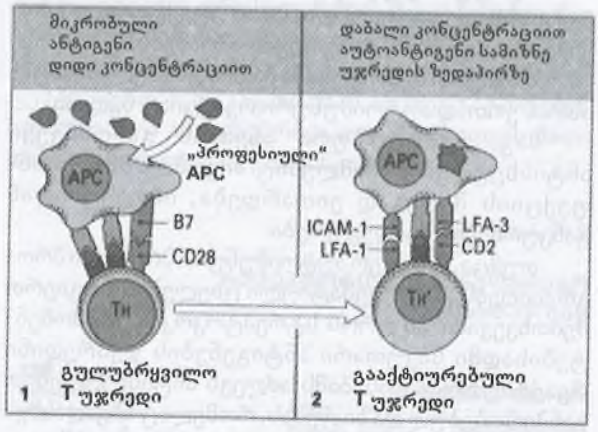
- ანტიგენი ისეთი „არაპროფესიული“ ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მიერ არის წარდგენილი (მაგ. პანკრეასის β უჯრედები ან ფარისებრი ჯირკვლის ეპითელური უჯრედები), რომელთაც თანამასტიმულირებელი მოლეკულები არ გააჩნიათ.

როდესაც ინფექციის გამომწვევ მიკრობს მასპინძლის საკუთარ ანტიგენთან ჯვარედინად მორეაგირე ეპიტოპები აქვს, პროფესიული ანტიგენწარმდგენი უჯრედები მიკრობის ანტიგენს ისეთი კონცენტრაციით წარადგენს, რაც მოსვენებული T-უჯრედების გასააქტიურებლად სრულიად საკმარისია. გააქტიურებული T-უჯრედები კი არაპროფესიულ ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე საკუთარი ეპიტოპის გამოსაცნობად და მასზედ საპასუხოდ თანამასტიმულირებელ სიგნალებს აღარ საჭიროებენ (სურათი 19.6).

ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენი, რომელსაც საკუთარი მოლეკულების მსგავსი B-უჯრედული ეპიტოპი აქვს, ტოლერანტობის მოხსნას განსხვავებული გზით ახერხებს.

სურათი 19.6

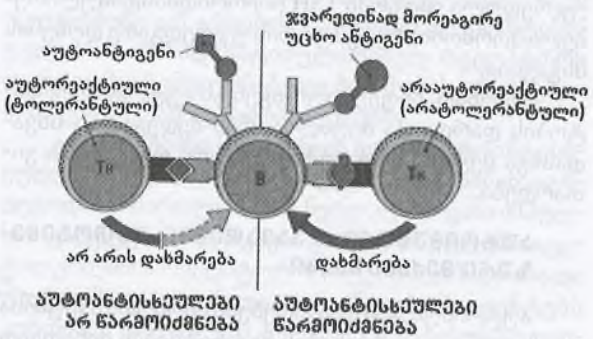
ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები აუტოიმუნურ T უჯრედებს ააქტიურებს



ბევრი აუტორეაქტიული B-უჯრედი CD4+ ჰელპერული T-უჯრედების დახმარების გარეშე ვერ აქტიურდება. ამდენად, თუ T-ჰელპერები ტოლერანტულობის გამო არ აქტიურდება, ასეთი B-უჯრედები მხოლოდ იმ შემთხვევაში გააქტიურდება, თუ ისინი ჯვარედინადმორეაგირე ანტიგენის „უცხო“ T-უჯრედულ ეპიტოპს წარუდგენენ სხვა, არააუტორეაქტიულ T-ჰელპერულ უჯრედს და მათგან შესაბამის სიგნალს მიიღებენ (სურათი 19.7).

სურათი 19.7

ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები აუტოანტისხეულთა ინდუქციას იწვევს



აუტორეაქტიული ტოლერანტული T_H-უჯრედების გვერდის ავლის სხვა მექანიზმიც არსებობს. ზოგიერთი ანტიგენი აუტორეაქტიულ ეფექტორულ უჯრედებს თვითონვე რთავს.

მაგ. ლიპოპოლისაქარიდი ან ებშტეინ-ბარის ვი-

რუსი B-უჯრედებს თვითონ ასტიმულირებს. ამ გზით გააქტიურებული უჯრედების ზოგიერთი კლონი აუტორეაქტიული შეიძლება აღმოჩნდეს, რის შედეგადაც აუტოანტისხეულები წარმოიქმნება.

თუ აუტორეაქტიული ლიმფოციტები ამა თუ იმ მექანიზმით გააქტიურდა, მათი ეფექტორული მოქმედება საკუთარ ქსოვილებს აზიანებს.

ზოგიერთ შემთხვევაში პათოგენის ელიმინაციასთან ერთად აუტოიმუნური რეაქციაც წყდება.

მაგ. ჰემოლიზური ანემიის გამომწვევი ანტისხეულები, რომლებიც მიკოპლაზმური ინფექციის შედეგად ვითარდება, ინფექციიდან განკურნების შემდეგ ქრება.

თუმცა, ზოგჯერ აუტოიმუნური პროცესი პროგრესირებს. მაგ. რევმატიული ცხელების ზოგიერთ შემთხვევაში. ამ დროს სტრეპტოკოკის კომპონენტებისადმი საკუთარი ანტიგენების ჯვარედინი რეაქტიულობა დასაბამს აძლევს ანტისხეულებით განპირობებულ დაზიანებას, რომელიც სხვადასხვა ქსოვილებში, მათ შორის გულის სარქველებში ვითარდება. რევმატიული ცხელება ხშირად გარდამავალ ხასიათს ატარებს, განსაკუთრებით ანტიბიოტიკებით მკურნალობისას, თუმცა, ზოგჯერ მან ქრონიკული ხასიათი შეიძლება მიიღოს. ასევეა ლაიმის დაავადების შემთხვევაში, როცა სპიროქეტა *Borrelia burgdorferi*-ით ინფიცირების შემდგომ აუტოიმუნური პასუხი ვითარდება, რომლის მექანიზმი ბოლომდე გარვეული არ არის.

მაანკილოზებელი სპონდილიტის განვითარებას კლებსიელას ზოგიერთ სახეობებსა და HLA-B27-ს შორის არსებულ ჯვარედინ რეაქტიულობას უკავშირებენ. ჯვარედინი რეაქტიულობა ახასიათებს ასევე სითბური შოკის ცილასა და DR4-ს, რაც რევმატიული ართრიტის განვითარებასთან ასოცირდება. დადგენილია, რომ *Yersenia enterocolitica*-ს B-უჯრედული ეპიტოპი TSH (თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონი) რეცეპტორის უჯრედგარე დომენის მსგავსია.

ამდენად, ინფექციურ აგენტს აუტოტოლერანტობის დარღვევა შეუძლია, რის შედეგადაც სხვადასხვა მექანიზმით აუტოიმუნური რეაქციები ვითარდება.

აუტოიმუნური დაავადების პათოგენეზური მექანიზმები

აუტოიმუნური დაავადებები იმუნური პასუხისა და ქსოვილთა დაზიანების მექანიზმების მიხედვით შემდეგნაირად შეიძლება დავაჯგუფოთ:

1. ზემგრძნობერლობის რეაქციების II ტიპით მიმდინარე.

ამ დროს უჯრედის ზედაპირული ან მატრიქსის ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები წარმოიქმნება (აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია, აუტოიმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა, გუდპასჩერის სინდრომი, ვულგარული პემფიგუსი, მწვავე რევმატიული ცხელება, გრეივსის დაავადება, ავთვისებიანი მიასთენია, ინსულინრეზისტენტული დიაბეტი, ჰიპოგლიკემია)

2. ზემგრძნობერლობის რეაქციების III ტიპით მიმდინარე - იმუნური კომპლექსების დაავადებები (სისტემური წითელი მგლურა, რევმატოიდული ართრიტი)

3. ზემგრძნობერლობის რეაქციების IV ტიპით მიმდინარე - T-უჯრედებით განპირობებული დაავადებები (ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი, ექსპერიმენტული აუტოიმუნური ენცეფალომიელიტი (EAE), გაფანტული სკლეროზი).

აღსანიშნავია, რომ უმეტეს დაავადებათა განვითარებაში ერთდროულად რამდენიმე იმუნოპათოგენეზური მექანიზმი მონაწილეობს. მაგ. სისტემური წითელი მგლურას, ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტისა და რევმატოიდული ართრიტის დროს ქსოვილთა დაზიანებაში ორივე - T-უჯრედები და ანტისხეულები მონაწილეობს.

სისხლის უჯრედების დესტრუქციას მათი საწინააღმდეგო ანტისხეულები იწვევს

სისხლის უჯრედის დესტრუქციას მათი ზედაპირული ანტიგენების საწინააღმდეგო IgG და IgM ანტისხეულები იწვევს. მაგ. აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის დროს ანემიას ერითროციტული ანტიგენების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები იწვევს.

ერითროციტთა დესტრუქცია შესაძლოა ორი გზით განხორციელდეს:

1. IgG და IgM ანტისხეულებთან დაკავშირებული ერითროციტები Fc- ან კომპლემენტის რეცეპტორების საშუალებით ფაგოციტურ უჯრედებს უკავშირდება და მათ მიერ შთაინთქმება. ეს პროცესი ძირითადად ელენთაში ხდება.

2. ანტისხეულებით სენსიბილიზებულ ერითროციტთა ჰემოლიზს კომპლემენტის შემტევი კომპლექსი ახორციელებს.

აუტოიმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურას დროს თრომბოციტოპენიას თრომბოციტების ზედაპირული ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები იწვევს, რაც ჰემორაგიების მიზეზი ხდება.

ნეიტროფილების საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამოწვეული თრომბოციტოპენია პიოგენური ბაქტერიებისადმი ორგანიზმის მგრძნობელობას ზრდის.

ვინაიდან ბირთვიანი უჯრედები კომპლემენტის შეტევისგან კარგად არის დაცული, მათი ზედაპირული სტრუქტურების საწინააღმდეგო ანტისხეულები თავიანთ დესტრუქციულ მოქმედებას ძირითადად, ფაგოციტური სისტემის გზით ახორციელებენ.

სისხლის უჯრედების საწინააღმდეგო აუტოიმუნური პასუხის შემთხვევაში ერთ-ერთ თერაპიულ მიდგომას ელენთის ამოღება წარმოადგენს, ვინაიდან ერითროციტების, თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების მოცილება ორგანიზმიდან სწორედ ამ ორგანოში ხდება.

მკურნალობის კიდევ ერთ გზას დიდი რაოდენობით არასპეციფიკური IgG-ის (IVI -ინტრავენური იმუნოგლობულინის) ორგანიზმში შეყვანა წარმოადგენს, რაც ბლოკავს ანტისხეულებით დაფარული უჯრედების Fc-რეცეპტორთან დაკავშირებას და, შესაბამისად, ფაგოციტების მიერ უჯრედების შთანთქმას.

უჯრედებზე კომპლემენტის ფიქსაცია ქსოვილებში ძლიერ ანთებას იწვევს.

უჯრედებთან მათი საწინააღმდეგო IgG- და IgM-ანტისხეულების დაკავშირება ქსოვილებში ანთებით დაზიანებას იწვევს. დაზიანება სხვადასხვა მექანიზმით შეიძლება განვითარდეს.

ერთ-ერთი მექანიზმი, სისხლის უჯრედების დაზიანების მსგავსად, კომპლემენტის ფიქსაციაა. მართალია, ბირთვიანი უჯრედები კომპლემენტის ლიზისური მოქმედებისადმი მდგრადია, მათ ზედაპირზე მემბრანისშემტევი კომპლექსის წარმოქმნა შემდეგი პროცესების განვითარებას იწვევს:

- ციტოკინების პროდუქცია,
- სუნთქვითი აფეთქება,
- მემბრანული ფოსფოლიპიდებიდან პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების (ანთების ლიპიდური მედიატორების) წინამორბედის - არაქიდონის მჟავას წარმოქმნა.

უჯრედთა უმეტესობა ქსოვილებში დაფიქსირებულია. მათთან ანთებადი უჯრედების მიზიდვა ქემოკინებით ხორციელდება. ერთ-ერთ ასეთ მოლეკულას კომპლემენტის C5a ფრაგმენტი წარმოადგენს. ის აუტოანტისხეულით გააქტიურებული კომპლემენტისგან მიიღება.

ანთებადი ლეიკოციტების შემდგომ გააქტიურებას მათ ზედაპირზე ექსპრესირებულ Fc-რეცეპტორთან აუტოანტისხეულების, ხოლო კომპლემენტის რეცეპტორთან ქსოვილის უჯრედებზე ფიქსირებული კომპლემენტის C3b-ფრაგმენტის დაკავშირება იწვევს.

ქსოვილთა დაზიანებას გააქტიურებული ლეიკოციტების პროდუქტები ან NK-უჯრედების ანტისხეულ-დამოკიდებული ციტოტოქსიკურობა განაპირობებს.

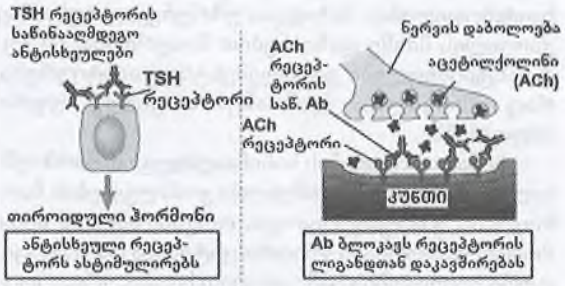
აუტოიმუნიტეტის ამ ტიპის მაგალითს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი წარმოადგენს. ამ დროს აუტოანტისხეულები ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სპეციფიკური ანტიგენების – თირეოგლობულინის ან თიროიდპეროქსიდაზას საწინააღმდეგოდ ვითარდება. თუმცა, შესაძლოა, ამ პროცესში T-უჯრედული ციტოტოქსიკურობაც იყოს ჩართული.

რეცეპტორთა საწინააღმდეგო ანტისხეულები დაავადებას რეცეპტორთა სტიმულაციის ან დათრგუნვის გზით იწვევენ (სურათი 19.8).

II ტიპის ზემგრძნობელობის სპეციალური ტიპის რეაქციების დროს უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორის საწინააღმდეგოდ მიმართული მოლეკულები წარმოიქმნება. აუტოანტისხეულების რეცეპტორებთან დაკავშირებამ ამ რეცეპტორების სტიმულაცია ან ბუნებრივი ლიგანდისათვის მათი დაბლოკვა შეიძლება გამოიწვიოს.

სურათი 19.8

რეცეპტორთა საწინააღმდეგო ანტისხეულები



გრეივსის დაავადების დროს თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონის რეცეპტორის საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები თიროიდული ჰორმონის ჭარბწარმოქმნას იწვევს. ნორმაში თიროიდული ჰორმონის წარმოქმნა უკუკავშირით კონტროლდება; თიროიდული ჰორმონის მაღალი დონე ჰიპოფიზში თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონის პროდუქციას თრგუნავს. გრეივსის დაავადების დროს ეს უკუკავშირი არ არსებობს, რადგან აუტოანტისხეულები თიროიდმასტიმულირებელ რეცეპტორს თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონის არარსებობის შემთხვევაშიც ასტიმულირებს.

ავთვისებიანი მიასთენიის დროს აუტოანტისხეულები აცეტილქოლინის რეცეპტორის საწინააღმდეგოდაა მიმართული, რაც ნერვ-კუნთოვანი იმპულსის გადაცემას ბლოკავს. ეს ანტისხეულები აცეტილქოლინის რეცეპტორის ინტერნალიზაციასა და უჯრედშიდა დეგრადაციას იწვევს. პაციენტებს კუნთების ფატალური პროგრესული სისუსტე უვითარდებათ.

ამგვარად, აუტოანტისხეულებს უჯრედული რეცეპტორებისადმი აგონისტური ან ანტაგონისტური დამოკიდებულება აქვს.

ექსტრაცელულური ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები ანთებად დაზიანებას

II და III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებით იწვევენ.

ექსტრაცელულური მატრიქსული მოლეკულების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს მძიმე დაზიანების გამოწვევა შეუძლია. გუდპასჩერის სინდრომის დროს ბაზალური მემბრანის კოლაგენის (IV ტიპის კოლაგენი) საწინააღმდეგო ანტისხეულები წარმოიქმნება. ისინი თირკმლის გლომერულების, ზოგ შემთხვევაში კი ფილტვის ალვეოლების ბაზალურ მემბრანასაც უკავშირდებიან, რაც მკურნალობის გარეშე ფატალური გამოსავლით მთავრდება. ბაზალურ მემბრანასთან დაკავშირებული ანტისხეულები Fc-რეცეპტორების საშუალებით მონოციტებს, ნეიტროფილებს, ბაზოფილებსა და პოხიერ უჯრედებს ააქტიურებს. გააქტიურებელი უჯრედების მიერ გამოყოფილი ქემოკინები გლომერულებში ნეიტროფილების მიზიდვას უზრუნველყოფს, რაც ქსოვილის მძიმე დაზიანებით მთავრდება. ეს აუტოანტისხეულები კომპლემენტსაც ააქტიურებს, რაც ქსოვილთა დაზიანებას კიდევ უფრო აძლიერებს.

ხსნადი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ წარმოქმნილი ანტისხეულები იმუნური კომპლექსების წარმოქმნას უზრუნველყოფს. ორგანიზმიდან მათი მოშორება ნორმაში ერითროციტებისა და ფაგოციტური უჯრედების საშუალებით ხდება. ერითროციტები ამას კომპლემენტის რეცეპტორის საშუალებით, ფაგოციტური უჯრედები კი კომპლემენტისა და Fc-რეცეპტორების საშუალებით ახორციელებს.

იმუნური კომპლექსებისაგან ორგანიზმის გაწმენდის შეფერხება პათოლოგიური პროცესების განვითარებას უზრუნველყოფს, რაც სამ შემთხვევაში შეიძლება მოხდეს:

1. ორგანიზმში დიდი რაოდენობით ანტიგენის შეყვანისას. ამ დროს ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნილი იმუნური კომპლექსების ორგანიზმიდან მოშორება ვერ ხერხდება. ამის მაგალითს შრატისმიერი დაავადება წარმოადგენს.

2. ქრონიკული ინფექციების შემთხვევაში, როცა იმუნური პასუხი მიკრობისაგან ორგანიზმის განთავისუფლებას ვერ უზრუნველყოფს. მიკრობული ანტიგენების განუწყვეტელი პროდუქცია იმუნური კომპლექსების ჭარბწარმოქმნას განაპირობებს, რაც სხვადასხვა ორგანოში, მაგ. თირკმელსა და კანში პატარა სისხლძარღვების დაზიანებას იწვევს.

3. აუტოიმუნური დაავადების შემთხვევაში. სისტემური წითელი მგლურას პათოგენეზში, გარკვეულწილად, იმუნური კომპლექსებისაგან ორგანიზმის გაწმენდის დეფიციტიც მონაწილეობს. ამ დროს ორგანიზმში ფართოდგავრცელებული, ყველა ბირთვიან უჯრედში არსებული ანტიგენების საწინააღმდეგო IgG-ანტისხეულები წარმოიქმნება. უჯრედულ კომპონენტებს შორის სამი ძირითადი ანტიგენი გამოირჩევა. ესენია: ნუკლეოსომა, სმ... სოსომა და ციტოპლაზმური რიბონუკლეოპროტეინის პატარა კომპლექსი, რომელიც 2 ცილას (Ro და La) შეიცავს. იმუნური კომპლექსების შესაქმნელად აუტოანტიგენები უჯრედგარეთ უნდა მოხვდეს. ისინი დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოიყოფა სისტემური წითელი მგლურას დროს სისტემურად წარმოიქმნება დიდი რაოდენობით იმუნური კომპლექსები. ისინი თირკმლის გლომერულების წვრილი სისხლძარღვების კედლებში, გლომერულების ბაზალურ მემბრანაში, სახსრებსა და სხვა ორგანოებში ლაგდება და Fc-რეცეპტორების საშუალებით ფაგოციტურ უჯრედებს ააქტიურებს. დაზიანებული ქსოვილებიდან კიდევ უფრო მეტი ნუკლეოპროტეინული კომპლექსები გამოიყოფა, რაც მეტი იმუნური კომპლექსის წარმოქმნას უზრუნველყოფს.

აუტორეაქტიულ T უჯრედებს ქსოვილების დაზიანება შეუძლია. ანტისხეულების პასუხის შენარჩუნებაში ისინი გარკვეულ როლს ასრულებენ.

„MHC+საკუთარი პეპტიდი" კომპლექსისადმი სპეციფიკური გააქტიურებული ეფექტორული უჯრედები ადგილობრივ ანთებას მაკროფაგების გააქტიურებით ან ქსოვილის პირდაპირი დაზიანებით იწვევენ.

ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის რევმატოიდული ართრიტის, გაფანტული სკლეროზისა და, შესაძლოა, სისტემური წითელი მგლურას დროსაც T-უჯრედების ასეთ მოქმედებას აქვს ადგილი. დაზიანებული ქსოვილები ჭარბადაა ინფილტრირებული T-ლიმფოციტებითა და მაკროფაგებით. ამ დროს ქსოვილთა დაზიანებას საკუთარი MHC-მოლეკულებით წარდგენილი აუტოანტიგენებისადმი სპეციფიკური T-უჯრედები იწვევს.

ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის დროს ინსულინწარმომქმნელი β-უჯრედები სპეციფიკური T-უჯრედებით ამორჩევითად ნადგურდება. დიაბეტიანი პაციენტი იდენტური ტყუპიდან ნახევარი პანკრეასის გადანერგვის შემთხვევაში გადანერგილ β-უჯრედებს სწრაფადვე ანადგურებს. ამ პროცესის შეფერხება შესაძლებელია იმუნოსუპრესიული წამლის - ციკლოსპორინ A-ს გამოყენებით, ეს უკანასკნელი T-უჯრედთა აქტიურობას თრგუნავს.

დადგენილია, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს პანკრეასის β–უჯრედების განადგურებას სპეციფიკური CD8 T-უჯრედები იწვევს, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ პათოგენური CD8 T-უჯრედები მიერ გამოცნობილი პეპტიდის წყაროს β-უჯრედების სპეციფიკური ცილა უნდა წარმოადგენდეს.

ექსპერიმენტული კვლევებით დადგინდა, რო

პათოგენური CD8 T-უჯრედები თვითონ ინსულინის პეპტიდებს ცნობენ, ანუ დიაბეტის მოდელში ინსულინი ერთ-ერთ აუტოანტიგენად გვევლინება.

ამგვარად, დაავადება აუტოიმუნურია იმ შემთხვევაში, თუ ქსოვილთა დაზიანება საკუთარი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ განვითარებული შეძენილი იმუნური პასუხით არის გამოწვეული.

დაავადების აუტოიმუნური ბუნება ერთი ინდივიდიდან მეორეში მისი გადატანის შესაძლებლობით დასტურდება. დაავადებული ორგანიზმიდან აღებული იმუნური პასუხის აქტიური კომპონენტების (აუტოანტისხეულების ან აუტორეატიული T-ლიმფოციტების) შეყვანა რეციპიენტში იგივე დაავადების განვითარებას იწვევს.

თავი XX. იმუნოდეფიციტური დაავადებები. პირველადი იმუნოდეფიციტები

იმუნური სისტემის ერთი ან მეტი კომპონენტის დეფიციტის შემთხვევაში იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა ვითარდება. იმუნოდეფიციტი შეიძლება იყოს **პირველადი** (თანდაყოლილი) და **მეორადი** (შეძენილი).

პირველადი იმუნოდეფიციტი იმუნური პასუხის აღძვრასა და გააქტიურებაში მონაწილე გენის მუტაციის შემთხვევაში ვითარდება.

პირველადი იმუნოდეფიციტების უმრავლესობა ბავშვთა ასაკში შებრუნებითი ან მძიმე ინფექციების სახით გამოვლინდება. თუმცა, მცირე მემკვიდრულმა ანომალიამ, შესაძლოა, კლინიკური გამოვლინება მხოლოდ ცხოვრების მოგვიანებით ეტაპებზე მოგვცეს.

მეორადი იმუნოდეფიციტი სხვა რაიმე დაავადების და გარემო ფაქტორების ზემოქმედების (მაგ. შიმშილი) შედეგად ან სამედიცინო ჩარევის არასასურველი ეფექტის სახით ვითარდება.

იმუნოდეფიციტის კლინიკური გამოვლინება, როგორც წესი, ერთიდაიგივე ან მსგავსი პათოგენით გამოწვეული შებრუნებითი ინფექციების სახით ხდება. ინფექციის ტიპის მიხედვით ვხვდებით, თუ იმუნური სისტემის რომელი რგოლია დეფექტური.

მაგ. პიოგენური ბაქტერიებით გამოწვეული შებრუნებითი ინფექციების მიზეზი ანტისხეულების, კომპლემენტის ან ფაგოციტების ფუნქციის დეფიციტია, რაც აღნიშნული ინფექციის საწინააღმდეგო დაცვაში იმუნური სისტემის ზემოთჩამოთვლილი კომპონენტების როლზე მეტყველებს. კანის პერსისტირებადი სოკოვანი ინფექცია, კანის კანდიდოზი ან შებრუნებითი ვირუსული ინფექციები, ძირითადად, T-ლიმფოციტების დეფიციტის ფონზე ვითარდება.

პირველადი (თანდაყოლილი) იმუნოდეფიციტები

პირველადი იმუნოდეფიციტების კლასიფიკაციის საფუძველს იმუნური მექანიზმის ის ტიპი წარმოადგენს, რომლის მოშლაც კონკრეტული გენის დეფექტმა გამოიწვია.

ლიმფოციტთა ფუნქციის დარღვევით მიმდინარე დაავადებები (სურათი 20.1) სამ ძირითად ჯგუფად იყოფა:

- ანტისხეულთა დეფიციტის დროს, რაც ასევე B-უჯრედულ ან ჰუმორულ იმუნოდეფიციტად იწოდება, გენეტიკური დარღვევა ამორჩევითად აფერხებს ანტისხეულთა წარმოქმნას და უჯრედულ იმუნურ პასუხს არ ეხება.

- უჯრედული იმუნოდეფიციტის დროს [illegible] ქით - ანტისხეულთა წარმოქნა ძირითადად [illegible] ლურია, უჯრედული ეფექტორული მექანიზმ [illegible] დარღვეული.

- კომბინირებული იმუნოდეფიციტის [illegible] ვაში სპეციფიკური იმუნური პასუხის ორივე [illegible] ტორული რგოლი ზიანდება. იმუნოდეფიციტ [illegible] კატეგორიას ეკუთვნის მძიმე კომბინირებული [illegible] ნოდეფიციტი (severe combined immunodeficiency, SCID), როდესაც ლიმფოციტდამოკიდებული [illegible] ფიკური პასუხი საერთოდ არ არის.

პირველადი იმუნოდეფიციტების კიდევ [illegible] დიდი ჯგუფი არსებობს:

- **ფაგოციტური ფუნქციის დეფექტები**
- **კომპლემენტის დეფიციტები**.

იმუნოდეფიციტის ყველა ფორმისთვის [illegible] ციისადმი გაზრდილი მგრძნობელობაა დამახასიათებელი. იმუნოდეფიციტის დიაგნოზი მით უფრო [illegible] ქრებელია, რაც უფრო ხშირი ან სერიოზული [illegible] ფექციები, რომლებიც სტანდარტულ თერაპიას [illegible] ექვემდებარება ან ოპორტუნისტული ორგანიზმ [illegible] ბითაა გამოწვეული.

იმუნოდეფიციტის ყველა ფორმას გარკვეული [illegible] ჯგუფის ინფექციური აგენტებისადმი მომატებული [illegible] მგრძნობელობა ახასიათებს. თუმცა, ანტისხეულ [illegible] ბისა და უჯრედული იმუნოდეფიციტის ან [illegible] რომელიმე სახის იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტებში ინფექციის გამოწვევა ერთიდაიგავე ტიპის მიკრობებსაც შეუძლია.

ანტისხეულის დეფიციტი

გესტაციის ბოლო პერიოდში ადამიანის ნაყოფში იმუნოგლობულინ (Ig) G-ის დონე მოზრდილის დონეს უტოლდება. სიცოცხლის მე-6 თვიდან მე-[illegible] თვემდე, ენდოგენური IgG-ის პროდუქციის დაბალთან ერთად, IgG-ის დონე თანდათან იკლებს, რასაც აღნიშნულ პერიოდში ინფექციების გაძლიერება შეიძლება მოჰყვეს.

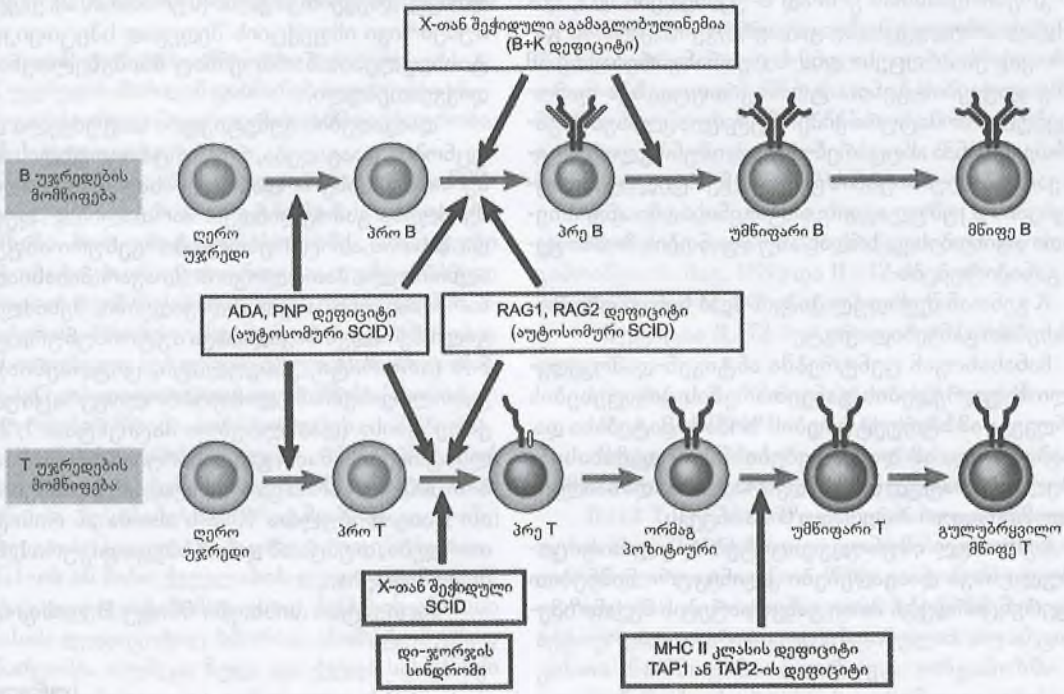
ადრეულ ბავშვობაში ყველაზე ხშირად რესპირაციული ტრაქტის ბაქტერიული ინფექციები [illegible] თარდება. თუმცა ამ პერიოდში ასევე ადგილი აქვს [illegible] სხვა ორგანოთა სისტემების ბაქტერიული [illegible] ფექციების, სეფსისისა და ენტეროვირუსული [illegible] ფქციების განვითარებას.

ანტისხეულების დეფიციტებს მიეკუთვნება:

- X-გენთან შეჭიდული აუტოსომურ რეცესიული აგამაგლობულინემია;
- IgA-ს დეფიციტი;
- IgG სუბკლასის დეფიციტი;
- ახალშობილთა გარდამავალი ჰიპოგამაგლობულინემია;
- სპეციფიკური ანტისხეულების დეფიციტი.

სურათი 20.1

თანდაყოლილი იმუნოდეფიციტები



ანტისხეულთა დეფიციტისთვის დამახასიათებელი ინფექციური გართულებები ისეთი კომბინირებული იმუნოდეფიციტების დროსაც გვხვდება, როგორიცაა ვისკოტ-ოლდრიჩის სინდრომი, ატაქსია-ტელეანგიექტაზია, ჰიპერ-IgM სინდრომი.

B უჯრედებისა და შრატის იმუნოგლობულინების დეფექტის მქონე პაციენტებში ხუთი სახის გენეტიკური დაზიანებაა ნანახი. მათგან ყველაზე ხშირია X-გენთან შეჭიდული აგამაგლობულინემია.

X-გენთან შეჭიდული აგამაგლობულინემია

X-გენთან შეჭიდული აგამაგლობულინემია (XLA - X-linked agammaglobulinemia, ბრუტონის აგამაგლობულინემია, თიროზინკინაზას დეფექტი) ყველა დეფიციტის 80-90%-ს შეადგენს. ეს პირველი თანდაყოლილი იმუნოდეფიციტია, რომელიც 1952 წელს ბრუტონმა ვაჟებში აღწერა. დღეისათვის ცნობილია, რომ მის განვითარებას B ლიმფოციტის თიროზინკინაზას (Btk) გენის დეფექტი იწვევს. Btk პრე-B უჯრედში რეცეპტორიდან მიღებული სიგნალის ტრანსდუქციაში მონაწილეობს, რაც B უჯრედის შემდგომი მომწიფებისთვისაა საჭირო.

X-გენთან შეჭიდული აგამაგლობულინემიის მქონე პაციენტების შრატში Ig-ის დონე არ ისაზღვრება, პერიფერიულ სისხლსა და ლიმფურ ქსოვილში B უჯრედები არ არის ან მათი რიცხვი მკვეთრადაა შემცირებული, ლიმფურ კვანძებში არ არის ჩანასახოვანი ცენტრები, ქსოვილებში კი - პლაზმური უჯრედები, T უჯრედების რაოდენობა და ფუნქცია ნორმალურია.

ბრუტონის აგამაგლობულინემიის კლინიკური გამოვლინება იმ პერიოდიდან იწყება, როდესაც ბავშვში დედიდან პასიურად მიღებული Ig-ის რაოდენობა მცირდება.

B უჯრედებისა და შრატის იმუნოგლობულინების დეფექტის სხვა შემთხვევებში ასევე შეიძლება შეგვხვდეს მუტაციები IgM-ის მძიმე β–ჯაჭვის გენში, გენებში რომელიც აკოდირებს სუროგატი მსუბუქი ჯაჭვის კომპონენტებს, B-უჯრედული რეცეპტორის Ig-α კომპონენტს.

საინტერესოა, რომ ყველა ეს დეფექტი B-უჯრედის განვითარებას ძვლის ტვინში პრე-B-უჯრედულ სტადიაზე ბლოკავს.

ჰიპერ-IgM სინდრომი

ჰიპერ-IgM სინდრომი (IgG და IgA-ს დაბალი დონე და IgM-ის ნორმალური ან მომატებული დონე) მძიმე ჰიპოგამაგლობულინემიის ერთ-ერთი ფორმაა. ის იმ ფერმენტის დეფექტის გამო ვითარდება, რომელიც მხოლოდ B-უჯრედებში გვხვდება და რომ-

ლის ფუნქციაც იმუნოგლობულინთა კლასების გადართვა და სომატურ ჰიპერმუტაციაში მონაწილეობაა. პირველადი ანტისხეულების პასუხის დროს B-უჯრედები IgM-ს წარმოქმნის. იმუნური პასუხის პროგრესირებასთან ერთად B-უჯრედები IgG, IgA და IgE-ს პროდუქციაზე გადაერთვება (კლასის გადართვა). ეს პროცესი დნმ-ს რეარანჟირებამდე ამ მძიმე ჯაჭვების გენთა ტრანსკრიფციაზეა დამოკიდებული. სომატური ჰიპერმუტაცია კლასების გადართვასთანაა ასოცირებული. ის იმუნოგლობულინის ვარიაბელური უბნის გენებში წერტილოვანი მუტაციების აკუმულაციით ანტიგენისადმი ანტისხეულთა აფინობის გაზრდას ანუ აფინობის მომწიფებას განაპირობებს.

X გენთან შეჭიდულ ჰიპერ–IgM სინდრომს მოგვიანებით განვიხილავთ.

ჩანასახოვან ცენტრებში ანტიგენ-დამოკიდებული B-უჯრედების განვითარების პროცესების დარღვევა ამ სტრუქტურების ზომაში მატებასა და, შესაბამისად, ამ დაავადებებისთვის დამახასიათებელ გამოხატულ ლიმფადენოპათიასა და ნაწლავთა ლიმფოიდურ ჰიპერპლაზიას იწვევს.

ჰუმორულ იმუნოდეფიციტებად კლასიფიცირებული სხვა დაავადებები კლინიკური ნიშნებით დიფერენცირდება. მათი განვითარების მექანიზმები მოლეკულურ დონეზე დღემდე შეუსწავლ

ჩვეული ვარიაბელური იმუნოდეფიც

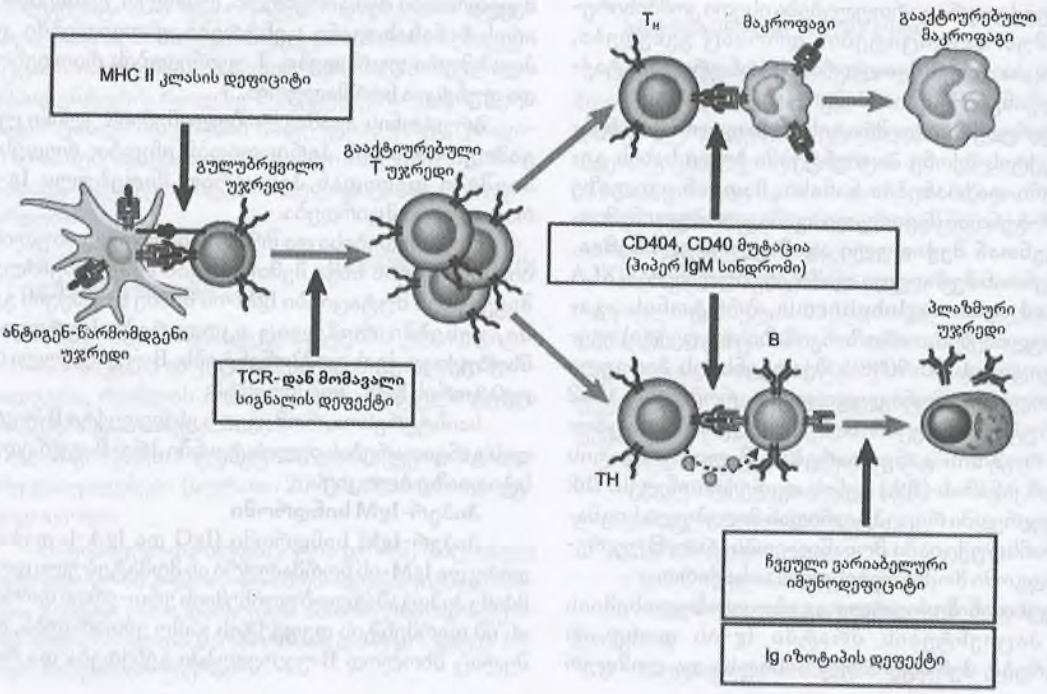
ჩვეული ვარიაბელური იმუნოდეფიციტი შემთხვევაში შრატში IgG-ის დონე (ხშირად დონეც) დაქვეითებულია (სურათი 20.2). ვაქც ბუნებრივი ინფექციის შედეგად სპეციფიკუ ტისხეულების წარმოქმნაც მნიშვნელოვნა დაქვეითებული.

დაავადების გენეტიკური საფუძველი დ უცნობია. დაავადება, როგორც სიცოცხლის ად პერიოდში, ისე ზრდასრულ ასაკში, მრავალწ შეიძლება გამოვლინდეს. მართალია Ig დეფ და მასთან ასოცირებული პიოგენური ინფექ აღნიშნული პათოლოგიის მთავარ მახასიათ წარმოადგენს, ასეთ ინდივიდებში, შესაძლო გილი ჰქონდეს სხვადასხვა აუტოიმუნური ფ ნის (ართრიტი, ვასკულიტი, ციტოპენია), კეთილთვისებიანი ლიმფოპროლიფერაციულ ვადებებისა (დაახლოებით პაციენტთა 1/3- ლიმფომების (მათი განვითარების რისკი დაა ბით 300-ჯერ არის გაზრდილი) განვითარებას ით დაავადებულთა 10%-ს ასთმა ან რინიტ თარდება, თუმცა ამ დროს სპეციფიკური IgE მომუშავდება.

პაციენტთა სისხლში მწიფე B ლიმფოც

სურათი

თანდაყოლილი იმუნოდეფიციტ



ულირებს, თუმცა ლიმფურ ქსოვილში პლაზ-
უჯრედები არ გვხვდება, რაც ანტისხეულ-
მქმნელ უჯრედებად B უჯრედების დიფერ-
აციის ბლოკირებაზე მეტყველებს. B უჯრედე-
დიფერენციაციის შეწყვეტის მიზეზი შეიძლება

ავად B უჯრედში არსებული დეფექტი,
T უჯრედის მხრიდან დახმარების დეფექტი ან
სუპრესორული" უჯრედების ჭარბი აქტიურობა.

IgA-ს დეფიციტი

ში-ს თეთრკანიან მოსახლეობაში ყოველი 700-
დაახლოებით ერთს შრატში IgA-ს დაფიციტი
შნება. მათ უმეტესობას რაიმე კლინიკური
ტომატიკა არ უვითარდება. თუმცა, ასეთი
ლაციისთვის რესპირაციული ინფექციების —
ტების, ბრონქო-პნევმონიის — გახშირებაა
ასიათებელი. IgA დეფიციტური მოსახლეობის
ს IgG_2-ის დეფიციტიც აღენიშნება (ასიმპტო-
ფორმების 8%-ში, სიმპტომურის — 31%-ში).
დამიანის IgG-ის 4 ქვეკლასი — IgG1, 2, 3, და 4
ში მათი უპირატესი შემცველობის მიხედვითაა
რილი. შესაბამისად, შრატში IgG1 ყველაზე
, ხოლო IgG_4 ყველაზე მცირე რაოდენობითაა.

IgG1-ის ან მისი ქვეკლასის დეფიციტი

IgA-ს დეფიციტის მსგავსად, IgG1-ის ან მისი
ასის დეფიციტიც ხშირად ასიმპტომურად
ინარეობს. თუმცა, ზედა და ქვედა სასუნთქი
ის ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციები
პოპულაციაში მეტი სიხშირით გვხვდება. IgG
ასის დეფიციტის ზოგიერთ შემთხვევაში,
ლოა, **სპეციფიკური ანტისხეულების წარმო-
ს დეფიციტიც** აღინიშნოს. ეს ყველაზე ხშირ-
ლისაქარიდული ანტიგენების მიმართ გვხვდე-
გ. პნევმოკოკის კაფსულის ანტიგენებისადმი)
უპირატესად IgG_2-ის დეფიციტისთვისაა დამახა-
ებელი.

**ახალშობილთა გარდამავალი ჰიპოგამა-
ბულინემია**

ახალშობილთა გარდამავალი ჰიპოგამაგლობუ-
მიისთვის IgG_2-ის დაბალი დონე და უპირატე-
სასუნთქი სისტემის შებრუნებითი ბაქტერიუ-
და ვირუსული ინფექციების განვითარებაა დამა-
ათებელი. დაახლოებით 4 წლის ასაკისთვის ეს
მარეობა თავისით სწორდება. პაციენტთა უმე-
ობას სპეციფიკური ანტისხეულების სინთეზის
ი სრულიად ნორმალური აქვს და სერიოზული
ექციები მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში ვი-
დება.

რესპირაციული ტრაქტის შებრუნებითი ინ-
ციების მქონე ზოგ პაციენტს IgG, IgA, IgM და
-ის ქვეკლასების ნორმალური დონის ფონზე,
ციფიკურ ანტისხეულთა წარმოქმნის დეფიცი-
აღენიშნებათ. ამ მდგომარეობას ნორმალური
იმუნოგლობულინების ფონზე განვითარებულ **სპეციფიკურ ანტისხეულთა დეფიციტს** უწოდე-
ბენ.

უჯრედული იმუნოდეფიციტები

ცნობილია ბევრი ისეთი გენეტიკური დეფექტი, რომლის დროსაც უჯრედული ეფექტორული რგოლი ამორჩევითად ზიანდება და ანტისხეულთა წარმოქმნა ხელშეუხებელი რჩება. ასეთ შემთხვევებში გენეტიკური დეფექტი შეიძლება T, NK, ან სხვა მონონუკლეურ უჯრედებს შეეხოს.

სხვადასხვა სახის გენეტიკურმა დაზიანებამ ერთიდაიგივე ციტოკინების დეფიციტი შეიძლება გამოიწვიოს. მაგ. IFNγ და IL-12-ის დეფიციტს ქვემოთ ჩამოთვლილი მუტაციები იწვევს:

- მუტაცია IL-12 ჰეტეროდიმერის P40 სუბერთეულში
- მუტაცია IL-12 რეცეპტორის β1 ჯაჭვში
- მუტაცია IFNγ-ს α და β ჯაჭვებში
- მუტაცია IFNγ-ს რეცეპტორის სიგნალის გადაცემაში მონაწილე STAT-1 მოლეკულაში.

IL-12 T_H1-ტიპის T-უჯრედებისა და NK-უჯრედების მიერ IFNγ-ს პროდუქციის მთავარი მასტიმულირებელი ციტოკინია. IFNγ კი მონონუკლეური უჯრედების ციტოტოქსიკური მექანიზმების გამააქტიურებელი კრიტიკული სტიმულია. თუ ამ ციტოკინთა წარმოქმნა დაირღვა, ორგანიზმი მაღალმგრძნობიარე ხდება ისეთი ინფექციებისადმი, რომელთა გამომწვევი ორგანიზმებიც უჯრედშიგნით მრავლდება.

NK დეფიციტი

NK-უჯრედების დეფიციტი განმეორებითი ინფექციებით გამოვლინდება. NK- დეფიციტის განვითარება CD16 (FcγRIII) მოლეკულაში წარმოქმნილმა მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს.

კომბინირებული დეფიციტები

მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი — (SCID – severe combined immunodeficiences)

SCID სპეციფიკური იმუნიტეტის ყველაზე მძიმე დაზიანებაა (სურათი 20.1). ის ხშირად ლიმფოციტების ფუნქციის სრული მოშლით ხასიათდება. მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი კლინიკურად ყველაზე ხშირად ქრონიკული დიარეის, შებრუნებითი და ქრონიკული რესპირაციული ინფექციების, ოპორტუნისტული და დისემინირებული ინფექციების სახით გამოვლინდება.

ავადმყოფთა ნაწილს, T-უჯრედების სრული გაქრობის ფონზე, შესუსტებული ფუნქციის მქონე B-უჯრედების ნორმალური რაოდენობა აღენიშნება. ამას T^-B^+ SCID ეწოდება. ასეთ პაციენტებში ერთმანეთის მსგავსი ოთხი სახის მუტაციაა ნანახი. ყვე-

ლაზე ხშირია მუტაცია IL-2R გენში. ეს გენი აკოდირებს ცილას, რომელსაც ამჟამად ციტოკინის რეცეპტორის საერთო გამა-ჯაჭვი ეწოდება. აღნიშნული მუტაცია X-გენთან შეჭიდული SCID-ის საფუძველია. საერთო γ-ჯაჭვი ექვსი განსხვავებული ციტოკინების (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 და IL-21) რეცეპტორის შემადგენელი კომპონენტია. მისი ფუნქცია JAK 3 თიროზინკინაზასთან დაკავშირების შედეგად უჯრედში სიგნალის გადაცემაში მდგომარეობს. ამდენად, JAK 3-ის მუტაციებიც მსგავსი ფენოტიპის განვითარებასთან ასოცირდება. T^-B^+SCID პაციენტთა მცირე ნაწილში მუტაციები იმ გენში ვითარდება, რომლებიც IL-2 ან IL-7-ის α–ჯაჭვს აკოდირებს.

SCID პაციენტთა მეორე ჯგუფში ალიმფოციტოზი აღინიშნება. ამ მდგომარეობას T^-B^-SCID-ს უწოდებენ. პაციენტთა ნახევარში მუტაციას ერთი ან ორი ისეთი გენი განიცდის, რომლებიც T- და B-უჯრედების განვითარების პროცესში იმუნოგლობულინების და T-უჯრედების სომატურ რეკომბინაციას არეგულირებს. ესენია: რეკომბინაზას გამააქტიურებელი გენი 1 და 2 (RAG1/2). RAG1 და RAG 2-ის გარეშე მწიფე Ig (BCR) და T-უჯრედული რეცეპტორი (TCR) ვერ აინყობა და ლიმფოციტის განვითარება ადრეულ სტადიაზე ჩერდება.

ადენოზინ დეამინაზას დეფიციტი (ადა, ADAD) SCID-ის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. მას აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრება ახასიათებს. ის SCID -ის 15%-ში გვხვდება. გაცილებით იშვიათია ადა-ს მსგავსი ფერმენტის — პურინ ნუკლეოზიდ ფოსფორილაზას დეფიციტი (PNPD). ორივე შემთხვევაში ირღვევა ნუკლეოტიდთა ბიოსინთეზი. ამ დროს T- და B-ლიმფოციტების განვითარება ფერხდება და მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა მცირდება.

MHC I კლასის დეფიციტი

MHC I კლასის მოლეკულის ექსპრესია იმ შემთხვევაში ითრგუნება, თუ ანტიგენური პეპტიდების ორი ტრანსპორტერიდან (TAP1/2) ერთ-ერთი არ არსებობს. ამ ცილების საშუალებით ციტოზოლური პეპტიდები ენდოპლაზმურ ბადეში ხვდება, სადაც MHC I კლასის მოლეკულებს უკავშირდება. პეპტიდებთან დაკავშირების გარეშე MHC I კლასის მოლეკულა არასტაბილურია და უჯრედის ზედაპირს ვერ აღწევს. აღნიშნული მოლეკულა ანტიგენწარმდგენ და სამიზნე უჯრედებთან $CD8^+$T-უჯრედების დაკავშირებას უზრუნველყოფს. MHC I კლასის მოლეკულის არარსებობის შემთხვევაში $CD8^+$ T-უჯრედების შერჩევითი დეფიციტი ვითარდება.

MHC II კლასის დეფიციტი

(იხ. სურათი 20.1)

MHC II კლასის დეფიციტი ცუდი პროგნოზის მქონე SCID-ის განვითარებას იწვევს. იმუნოდეფიციტის ამ სახეს შიშველი ლიმფოციტის სინდრომ უწოდებენ. B-ლიმფოციტებზე, მაკროფაგებსა დენდრიტულ უჯრედებზე MHC II კლასის მო კულები არ ექსპრესირდება. ასეთ პაციენტებ ოთხი გენის დეფექტია ნანახი. ყოველი მათგანი M II კლასის გენების ექსპრესიისათვის აუცილებე ტრანსკრიფციული კომპლექსის კომპონენტ აკოდირებს. თუ ამ კომპლექსის რომელიმე კომპ ნენტი არ არსებობს, ის ვერ იფუნქციებს და MHC კლასის მოლეკულა ვერ წარმოიქმნება. MHC II კლ სის მოლეკულა ანტიგენწარმდგენ უჯრედებთან B-უჯრედებთან $CD4^+$T-უჯრედების კავშირს უზრუ ველყოფს. MHC II კლასის დეფიციტი $CD4^+$ T-უჯრ დების შერჩევით დეფიციტთან ასოცირდება.

X გენთან შეჭიდული ჰიპერ-IgM სინდრომი

X გენთან შეჭიდული ჰიპერ-IgM სინდრომი ი ვიათი დაავადებაა და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტო რის ოჯახის (tumor necrosis factor superfamily member – TNFSF5) გენში განვითარებული მუტაციის შედ გად ვითარდება. ეს გენი CD40-ის ლიგანდს (CD40 აკოდირებს. CD40L B-ლიმფოციტისა და ანტიგენ წარმდგენი უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირ ბულ CD40 მოლეკულას უკავშირდება, რაც, ანტიგენ წარმდგენი უჯრედების მიერ დამატებითი ფუნ ქციების შესრულებასა და T-კოოპერაციის შედეგად ანტისხეულთა სინთეზს უზრუნველყოფს. ამ კავ შირის გარეშე T-უჯრედი, ანტიგენური გაღ ზიანების მიუხედავად, არასაკმარისად სტიმუ ლირდება და B-უჯრედებში კლასის გადართვას ვე იწვევს. ასეთ ავადმყოფებს IgM-ის ნორმალური მომატებული დონის ფონზე IgG და IgA-ს დონი შემცირება აღენიშნებათ.

სხვა თანდაყოლილ დაავადებათა ასოცირებული იმუნოდეფიციტები

ზოგიერთი თანდაყოლილი დაავადების დრო ფართო სპექტრის ანომალიები ვითარდება, რა მრავალ ორგანოს აზიანებს. გარკვეული მათგანი და B უჯრედულ იმუნოფეციტსაც მოიცავს. ასეთ დაავადებებია: ვისკოტ-ოლდრიჯის სინდრომ ატაქსია-ტელანგიექტაზია, დი-ჯორჯის სინდრომ

ვისკოტ-ოლდრიჯის სინდრომი

X-გენთან შეჭიდულ ვისკოტ-ოლდრიჯის სინ დრომს კლასიკური ტრიადა ახასიათებს:

- ეგზემა
- თრომბოციტოპენია
- იმუნოდეფიციტი (ბაქტერიული ინფექციები სადმი ზემგრძნობელობა)

ცილა, რომელიც ამ დროს მუტაციას განიცდის ვისკოტ-ოლდრიჯის ცილის (WASP) სახელითაა ცნო ბილი. აღსანიშნავია, რომ ამ ცილის მუტაცია X-გენ თან შეჭიდული თრომბოციტოპენიის მქონე პაციენ ტებშიც ვითარდება. ვისკოტ-ოლდრიჩის ცილა ი

პატარა ცილას უკავშირდება, რომელიც აქტინის მიკროფილამენტების ორგანიზაციას არეგულირებს და T და B უჯრედების ურთიერთობაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს.

ატაქსია-ტელანგიექტაზია

ატაქსია-ტელანგიექტაზია იმუნოდეფიციტთან ასოცირებული მრავალსისტემური თანდაყოლილი დაავადებაა. მისთვის დამახასიათებელია:

- იმუნოდეფიციტი,
- ცერებრალური ატაქსია და
- ოკულოკუტანური ტელანგიექტაზიები.

ასეთი პაციენტები მგრძნობიარენი არიან მაიონიზებელი რადიაციისადმი და მათ ავთვისებიანი ზრდის მაღალი რისკი აქვთ (განსაკუთრებით მაღალია ლიმფომის ან ლეიკემიის განვითარების რისკი). ამ დროს მუტაციას განიცდის გენი, რომელიც დნმ-ს ორმაგი ჯაჭვის აღდგენაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. მისი დეფექტის შემთხვევაში ირღვევა უჯრედული ციკლის ნორმალური მიმდინარეობა, რაც დნმ-ს დაზიანების შემთხვევაში უჯრედის გაყოფის შეჩერებას იწვევს. რადიაციისადმი ავადმყოფთა მომატებული მგრძნობელობის მიზეზს სწორედ დაზიანებული დნმ-ს აღდგენის დეფექტი წარმოადგენს. ამავე მიზეზით ირღვევა ლიმფოციტთა ნორმალური განვითარება, რაც Ig და TCR გენების აწყობის პროცესის მოშლითაა განპირობებული.

დი-ჯორჯის სინდრომი

დი-ჯორჯის სინდრომს არჩევითად T-უჯრედული დეფიციტის განვითარება ახასიათებს. დაავადება ემბრიონის მე-3 და მე-4 სალაყუჩე ჯიბის განვითარების დეფექტის შედეგად ვითარდება. ამ დროს თიმუსისა და ფარისებრახლო ჯირკვლების განუვითარებლობასთან ერთად იმ სტრუქტურების დეფექტიც აღინიშნება, რომლებიც იგივე სალაყუჩე ჯიბეებიდან ვითარდება.

დი-ჯორჯის სინდრომი 22q11 ქრომოსომაში განვითარებულ დელეციასთან ასოცირდება. დაავადების განვითარებაზე პასუხისმგებელი გენი დღემდე უცნობია. დაავადებას (სურათი 20.3) ახასიათებს:

- თიმუსის არარსებობა ან განუვითარებლობა,
- კარდიალური ანომალიები,
- ჰიპოპარათირეოიდიზმი,
- სახის დისმორფიზმი.

თიმუსის არარსებობის დროს SCID-ის მსგავსი ფენოტიპი ყალიბდება. უფრო ხშირია თიმუსის განუვითარებლობა.

პერიფერიული სისხლიდან T-ლიმფოციტები ქრება ან მათი რიცხვი მკვეთრადაა შემცირებული. ანტისხეულთა დონე მნიშვნელოვნად არ იცვლება. პაციენტებში ხშირია ვირუსული, სოკოვანი და მიკობაქტერიებით გამოწვეული ინფექციები. პაციენტთა 95%-ს შრატში α–ფეტოპროტეინის დონე მომატებული აქვს.

სურათი 20.3

დი-ჯორჯის სინდრომი

დი-ჯორჯის სინდრომთან ასოცირებული იმუნოდეფიციტის კორექცია ნაყოფის თიმუსის ან HLA-იდენტური ძვლის ტვინის გადანერგვით შეიძლება. თუმცა, ასეთი მკურნალობა, ჩვეულებრივ, საჭირო არ არის, რადგან T-უჯრედების ფუნქცია ასაკთან ერთად უმჯობესდება და ხუთი წლისთვის ნორმასაც კი აღწევს. ასაკთან ერთად თიმუსის ფუნქციის გაუმჯობესების მიზეზი შეიძლება იყოს თიმუსის ქსოვიმფოციტების მომწიფების დღემდე უცნობი თიმუსგარეთა ზონის არსებობა. ასევე შესაძლებელია ვიფიქროთ, რომ რადგან პაციენტის მდგომარეობა სიცოცხლესთან შეუთავსებადი არ არის, თიმუსის ქსოვილი მათში სადმე სხვაგან, ექტოპიურ ზონაში ვითარდება.

ფაგოციტების დეფექტი

ფაგოციტური უჯრედების დისფუნქციის ტიპიურ ფორმას **ქრონიკული გრანულომური დაავადება** (chronic granulomatous disease - CGD) წარმოადგენს. ის ან X გენთანაა შეჭიდული (შემთხვევათა 75%-ში), ან აუტოსომურ-რეცესიული ფორმით მიმდინარეობს.

ნებისმიერ შემთხვევაში მუტაცია ფაგოციტის ოქსიდაციური კომპლექსის იმ ელემენტებს აზიანებს, რომლებიც მიკრობოციდული ნივთიერებების – წყალბადის ზეჟანგისა და სუპეროქსიდრადიკალების - წარმოქმნაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

კლინიკური გამოვლენის თვალსაზრისით, მეტად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ *S.aureus* და *Aspergillus*-სადმი ასეთ ავადმყოფებს უკიდურესად მაღალი მგრძნობელობა აღენიშნებათ. ამ პათოლოგიის დროს გრანულომური ანთებებით ნებისმიერი ორგანო შეიძლება დაზიანდეს.

ჩედიაკ-ჰიგაშის სინდრომი

ჩედიაკ-ჰიგაშის სინდრომი (Chediak-Higashi) ისეთი მუტაციის შედეგია, რომელიც ლიზოსომურ სატრანსპორტო ცილას აზიანებს. ეს დეფექტი ხელს უშლის ფაგოლიზოსომის წარმოქმნას. პერიფერიული სისხლის ნაცხში ნეიტროფილებს დამახასიათებელი გიგანტური ლიზოსომები აქვს. აღნიშნული სინდრომისათვის იმუნოდეფიციტის გარდა ნაწილობრივი ალბინიზმი, თრომბოციტების ფუნქციის დარღვევა და ასევე, სხვადასხვა სახის ნევროლოგიური დეფექტებია დამახასიათებელი.

ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფიციტი

ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფიციტის (leukocyte adhesion deficiency - LAD) ორი ფორმა არსებობს. ერთი მათგანი CD18 ანუ β_2 ინტეგრინის მაკოდირებელი გენის მუტაციის შედეგია. ეს მოლეკულა სამი ჰეტეროდიმერული სტრუქტურისგან შედგება. ეს სტრუქტურებია:

- ლეიკოციტის ფუნქციური ანტიგენი 1 - LFA-1
- კომპლემენტის რეცეპტორი 3 – CR3 და
- კომპლემენტის რეცეპტორი 4

LFA-1, რომელიც უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულა 1-ის (ICAM-1) ლიგანდს წარმოადგენს, ენდოთელურ უჯრედებზე ლეიკოციტების ადჰეზიას განაპირობებს, რაც დიაპედეზის წინა ეტაპს წარმოადგენს. LFA-1-ის გარეშე ცირკულაციაში მყოფი ლეიკოციტი ინფექციის არეში ვერ აღმოჩნდება.

ასეთ ავადმყოფს კანსა და სხვა ორგანოებში აბსცესები უვითარდება. სისხლში ლეიკოციტთა რაოდენობა 100000 უჯრედი/მმ^3-ში აღწევს.

კომპლემენტის დეფიციტი

დღეისთვის კომპლემენტის მრავალი კომპონენტის დეფიციტია აღწერილი.

კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზის ადრეულ ეტაპებზე მოქმედი კომპონენტების დეფექტი (C1q, C1r, C2 და C4) სისტემური წითელი მგლურას მსგავს აუტოიმუნურ პათოლოგიას იწვევს. მემბრანის შემტევი კომპლექსის (C5-C9) კომპონენტების დეფექტის დროს ავადმყოფს *Neisseria*-ს სახეობებისადმი განსაკუთრებული მგრძნობელობა აღენიშნებათ.

კომპლემენტის ცენტრალური კომპონენტის - C3-ის დეფექტი ანტისხეულების დეფიციტის მსგავსად პიოგენური ბაქტერიებით გამოწვეული შებრუნებითი ინფექციების განვითარებით ხასიათდება. C3-ის დეფიციტთან მემბრანოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის და ვასკულიტების (იმუნური კომპლექსების დაავადება) განვითარებაც ასოცირდება

კომპლემენტის მარეგულირებელი C1-ესთერაზას ინჰიბიტორის დეფიციტის შემთხვევაში თანდაყოლილი ანგიონევროზული შეშუპება ვითარდება. ამ დაავადებას აუტოსომურ დომინანტური დამემკვიდრება ახასიათებს. ის განმეორებითი სუბეპითელური შეშუპებებით გამოვლინდება. შეშუპება შეიძლება განვითარდეს გენიტალიებში ან სხეულის წარზიდულ ნაწილებში, ასევე ნაწლავის ლორწოვანსა და ხორხში, რაც ფატალურად შეიძლება დამთავრდეს (სურათი 20.4).

სურათი 20.4

თანდაყოლილი ანგიონევროზული შეშუპება

იმუნოდეფიციტების მკურნალობა

იმუნოდეფიციტების მკურნალობის მიზანია:

- ინფექციების შემცირება და კონტროლი
- დეფექტური ან არარსებული კომპონენტის ჩანაცვლება ადოპტიური გადატანით (ტრანსფერით) ან გადანერგვით.

აგამაგლობულინემიისა და ჩვეული გარდამავალი იმუნოდეფიციტის მკურნალობის ძირითად მეთოდს ვენაში ან კანქვეშ ადამიანის გაწმენდილი იმუნოგლობულინის შეყვანა წარმოადგენს. ინტრავენური იმუნოგლობულინი გამოიყენება ისეთი კომბინირებული იმუნოდეფიციტების სამკურნალოდაც, როგორიცაა ვისკოტ-ოლდრიჯის სინდრომი, ატაქსია-ტელანგიექტაზია, ჰიპერ-IgM სინდრომი. მისი შეყვანა აუცილებელია SCID მქონე პირებშიც, სანამ მათ სხვა სახის მკურნალობას ჩაუტარებენ.

ანტისხეულების ან კომბინირებული იმუნოდეფიციტის მქონე ბევრი პაციენტი ბაქტერიული ინფექციების მკურნალობის მიზნით პერიოდულად ანტიბიოტიკოთერაპიის ჩატარებას საჭიროებს.

უჯრედული იმუნოდეფიციტის შემთხვევაში არანაირი „ჩანაცვლებითი" თერაპია არ არსებობს. ამ ავადმყოფებისათვის მიზანშეწონილია პროფილაქტიკური მკურნალობა ან, ინფექციური გართულებების შემთხვევაში, აგრესიული მკურნალობის ჩატარება.

INFγ-ს რეცეპტორის (INFγR) ნაწილობრივი დეფიციტის, ან IL-12 ან IL-12R-ის დეფიციტის შემთხვევაში ზოგჯერ კარგ შედეგს იძლევა INFγ-ს კანქვეშა ინექციები.

დღემდე SCID მქონე ავადმყოფთა გადარჩენის ერთადერთი საშუალება ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციაა.

ძვლის ტვინის გადანერგვა წარმატებით გამოიყენება ასევე ქრონიკული გრანულომური დაავადების, MHC II კლასის დეფიციტის, ვისკოტ-ოლდრიჯის სინდრომის, ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფიციტის დროს.

აღსანიშნავია, რომ X-თან შეჭიდული SCID-ის მქონე რამდენიმე პაციენტში გენური თერაპია წარმატებით განხორციელდა.

თავი XXI. იმუნოდეფიციტური დაავადებები. მეორადი (შეძენილი) იმუნოდეფიციტები

იმუნოდეფიციტი ხშირად რაიმე გენეტიკური დეფექტის გარეშე, ცხოვრების მანძილზე განვითარებული დარღვევევის შედეგად ვითარდება. შეძენილი იმუნოდეფიციტების განვითარებას საფუძვლად ორი ძირითადი პათოგენეზური მექანიზმი უდევს:

- სხვა დაავადების ფონზე განვითარებული იმუნოდეპრესია და
- ე.წ. იატროგენური იმუნოდეფიციტი, რომელიც სხვა დაავადების მკურნალობის გართულებაა.

კვების დეფიციტი, ნეოპლაზმები და ინფექციები - ეს ის პათოლოგიური მდგომარეობებია, რომელთა ფონზეც, ჩვეულებრივ, იმუნოფიციტი ვითარდება.

კვების დეფიციტი

საკვების ნაკლებობის ფონზე განვითარებული ცილოვანი დეფიციტი ძალიან ხშირად გვხვდება განვითარებადი ქვეყნების მაცხოვრებლებში და ის უჯრედული და ჰუმორული იმუნური პასუხის დათრგუნვასთან ასოცირდება. ასეთ პირთა ავადობისა და სიკვდილობის მთავარ მიზეზს ინფექციები წარმოადგენს. ცილების, ცხიმების, ვიტამინებისა და მინერალების დეფიციტი მნიშვნელოვნად მოქმედებს იმუნური სისტემის უჯრედების მომწიფებასა და ფუნქციაზე.

ნეოპლაზმები

მეტასტაზების მქონე სიმსივნიანი პაციენტები ინფექციებისადმი მგრძნობიარენი არიან, რადგან მათ მიკრობებისადმი იმუნური პასუხი დაქვეითებული აქვთ.

ლეიკემიის დროს მნიშვნელოვნადაა შეცვლილი ნორმალური ლიმფოციტებისა და ლეიკოციტების ზრდა და განვითარება. აღსანიშნავია ისიც, რომ სიმსივნური ქსოვილი თავად წარმოქმნის ნივთიერებებს, რომლებიც ლიმფოციტთა განვითარებასა და ფუნქციაზე ზემოქმედებს.

ინფექცია

გარკვეული ტიპის ინფექცია იმუნოსუპრესიის განვითარებას თავად იწვევს. მაგ. წითელას ვირუსი და ადამიანის T უჯრედის ლიმფოტროპული ვირუსი 1 (HTLV-1 human T cell lymphotropic virus 1). ორივე მათგანი ლიმფოციტებს აინფიცირებს, რაც იმუნოსუპრესიის განვითარებას უზრუნველყოფს. HTLV-1, აივ-ის მსგავსად, რეტროვირუსია, რომელსაც CD4+ T უჯრედებისადმი ტროპიზმი ახასიათებს. თუმცა, ის T ჰელპერების კვლის ნაცვლა
ტრანსფორმაციას და შედეგად T-უჯრე
ავთვისებიანი დაავადების - მოზრდილ
უჯრედული ლეიკემია/ლიმფომის (ALT - adu
leukemia/lymphoma) განვითარებას იწვევს. ასეთ
მყოფებს ძლიერი იმუნოსუპრესიის ფონზე
ტუნისტული ინფექციები უვითარდებათ.

მიკობაქტერიებითა და სოკოებით გამონ
ქრონიკული ინფექციების დროს ხშირად მრ
ანტიგენისადმი ანერგია ვითარდება. იმუ
პრესიის გამოწვევა ქრონიკულ პარაზიტუ
ფექციებსაც შეუძლია. მაგ. ცნობილია, რომ ქ
კული მალარიის მქონე აფრიკელ ბავშვებში T-
დის ფუნქციის დათრგუნვის ფონზე EBV-თა
ცირებული ავთვისებიანი სიმსივნე ვითარდე

იატროგენული იმუნოსუპრესია

იატროგენული იმუნოსუპრესია ყველაზ
რად ისეთი პრეპარატებით თერაპიის ფონ
თარდება, რომლებიც ლიმფოციტებს კლავს ა
ქციას უკარგავს. ეს წამლები ანთებითი დაავა
ბის სამკურნალოდ ან გადანერგილი ქსოვილ
ცილების საპროფილაქტიკოდ ინიშნება.

ანთებისსაწინააღმდეგო და იმუნოსუპრ
ლი წამლებიდან ყველაზე ხშირად კორტიკ
როიდები და ციკლოსპორინი გამოიყენება.

ქიმიოთერაპიული პრეპარატები ციტ
ქსიკურ გავლენას ახდენენ მწიფე და განვი
ბად ლიმფოციტებზე, გრანულოციტები
მონოციტების წინამორბედებზე. ამდენად,
საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიას ყოველთვი
სდევს იმუნოსუპრესია, რაც ინფექციის განვი
ბის საფრთხეს ქმნის. იგივე ითქმის რადიოთე
აზე, რომელიც კიბოს სამკურნალოდ გამოიყ

შეძენილი იმუნოდეფიციტის კიდევ
მიზეზს ელენთის ამოკვეთა წარმოადგენს. ე
რაცია ელენთის ტრავმის გამო ან სისხლის გარ
ლი დაავადებების მკურნალობის მიზნით ტარ
ასეთ ავადმყოფებს ელენთის ფუნქციის გამ
ვის გამო ზოგიერთი ორგანიზმებისადმი მომა
ლი მგრძნობელობა აქვთ.

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი და შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდ

ბოლო 20 წლის მანძილზე მსოფლიოში პ
მიური გავრცელების გამო აივ- ინფექციამ და
ნილი იმუნოდეფიციტის სინდრომმა პოლიტ
და ეკონომიკური დატვირთვა მიიღო.

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მო
მებით, დღეისთვის მსოფლიოში ადამიანის ი
დეფიციტის ვირუსით 40 მილიონზე მეტი ადა
ინფიცირებული, 20 მილიონზე მეტი ავადმ
უკვე გარდაცვლილია.

განსაკუთრებული სისწრაფით ვირუსი აფრიკაში ვრცელდება. 2001 წელს აღნიშნულ რეგიონში 4 მილიონი ახალი ინფექცია დაფიქსირდა.

ვირუსის ასეთი სწრაფი გავრცელება იმ გეოგრაფიულ არეში აღინიშნება, სადაც ინფექციის მკურნალობისა და პრევენციის ინფრასტრუქტურა ნაკლებადაა განვითარებული. აივ აფრიკაში სიკვდილობის მთავარი მიზეზია. მსოფლიოში კი ამ მხრივ ის მეოთხე ადგილზეა.

აივ სისხლითა და სქესობრივი გზით გადადის. მისი გავრცელების ძირითადი გზებია:

- სქესობრივი კავშირი,
- დედიდან ბავშვზე ვერტიკალური გადაცემა,
- კონტამინირებული სისხლის ან მისი კომპონენტების გამოყენება,
- კონტამინირებული ვენის ნემსის გამოყენება.

დაავადების განვითარების მაღალი რისი აქვთ:

- ინფიცირებულთა სქესობრივ პარტნიორებს,
- აივ-ინფიცირებული დედისგან დაბადებულ ბავშვებს,
- ინტრავენურ ნარკომანებს (ინფიცირებული ნემსის გამოყენების გამო),
- შეუმოწმებელი სისხლის პროდუქტების მიმღებ პირებს

შიდსის პირველი დიაგნოზი აშშ-ში პნევმოცისტური პნევმონიის მქონე ჰომოსექსუალს დაესვა. ***Pneumocystis carini***-ით გამოწვეული პნევმონია მანამდე მხოლოდ მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის მქონე ბავშვებში ან კიბოს მქონე იმ პირებში აღმოჩნდებოდა, ვისაც ქიმიოთერაპიის ფონზე იმუნიტეტი სრულად ჰქონდათ დათრგუნული.

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (HIV)

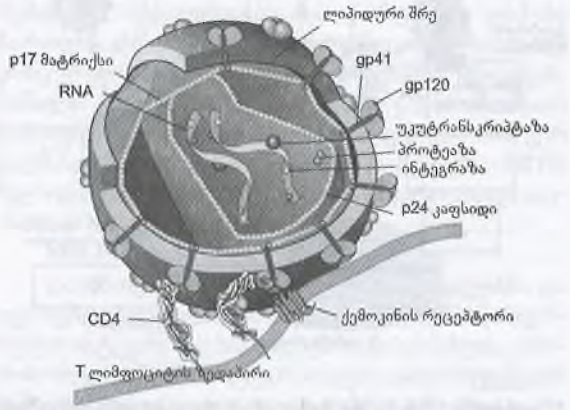
ფიქრობენ, რომ ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი მაიმუნის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (**SIV**) სახეცვლილებაა და მაიმუნიდან ადამიანზე მე-20-ე საუკუნის II ნახევარში გადმოვიდა.

აივ რეტროვირუსებს მიეკუთვნება. მისი ვირიონი რნმ-ს ორ კოპიას შეიცავს (სურათი 21.1). ინფიცირებულ უჯრედში რნმ-ს უკუტრანსკრიფციით დნმ მიიღება, რომელიც მასპინძელი უჯრედის ქრომოსომაში ინტეგრირდება. ინტეგრირებული ვირუსული დნმ-გან მიღებული ტრანსკრიპტები ერთის მხრივ, მრნმ-ს ფუნქციას ასრულებენ (ვირუსული ცილების სინთეზს უზრუნველყოფენ), მეორეს მხრივ კი ახალი ვირუსული ნაწილაკების რნმ გენომს წარმოადგენენ. ახლადწარმოქმნილი ვირუსული ნაწილაკები უჯრედიდან დაკვირტვით გამოდიან (სურათი 21.2).

აივ რეტროვირუსების ჯგუფს - ლენტივირუსებს მიეკუთვნება. „lentus“ ლათინურად „ნელს“ ნიშნავს. მათ ეს სახელი გამოწვეული დაავადების ნელი, დუნე მიმდინარეობის გამო ეწოდათ. ლენტივირუსები დაავადების სიმპტომების გამოვლინებამდე დიდი ხნით ადრე ხვდებიან ორგანიზმში, მრავალი წლის განმავლობაში პერსისტირებენ და მრავლდებიან.

სურათი 21.1

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი



ლენტივირუსები სხვადასხვა სახეობებს განსხვავებული ვირულენტობით აინფიცირებენ.

დღეისათვის აივ-ის ორი სახეობაა ცნობილი: **აივ-1** და **აივ-2**. აივ-2 ნაკლებად არის გავრცელებული და ნაკლებპათოგენურია. ეს ტიპი ენდემიურია დასავლეთ აფრიკისათვის და ამჟამად ინდოეთში ვრცელდება. აივ-1 მსოფლიოში შიდსის ძირითადი გამომწვევია. აივ-1-ის სხვადასხვა ჯგუფებსა და ქვეტიპებს განსხვავებული გეოგრაფიული გავრცელება ახასიათებს.

HIV ვირიონის სტრუქტურა

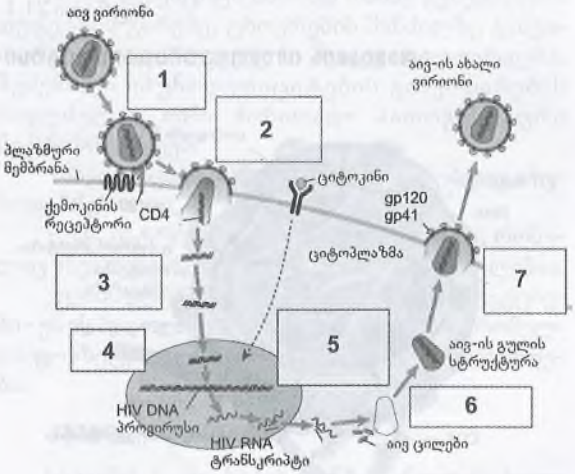
აივ-ის სტრუქტურა სხვა რეტროვირუსების მსგავსია. იგი დაფარულია მასპინძლისგან მიღებული ლიპიდური გარსით. გლიკოპროტეინი (gp) 120 ლიპიდურ გარსს გასჭოლავს და მასში gp41-ის სახით თავსდება (სურათი 21.1).

ვირუსის რეპლიკაცისთვის აუცილებელი ფერმენტები და ცილები ვირუსის გენომთან ერთად გარშემორტყმულია სტრუქტურული ცილებით.

გენომი ორი იდენტური ხაზოვანი რნმ-საგან შედგება (სურათი 21.3). ის დაახლოებით 10000 ნუკლეოტიდს და ყველა რეტროვირუსისთვის დამახასიათებელ gag, pol და env გენებს მოიცავს. gag გულის სტრუქტურულ ცილებს აკოდირებს, env - გარსის ცილებს — gp120 და gp41, რომელთა ფუნქცია უჯრედთან მიმაგრება და მასში შესვლაა, pol კი ვირუსულ ფერმენტებს: უკუტრანსკრიპტაზას (RT), ინტეგრაზასა და პროტეაზას.

სურათი 21.2

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) გამრავლება



1. ვირიონი CD4-სა და ქემოკინის რეცეპტორს უკავშირდება.
2. აივ-ის მემბრანა უჯრედის მემბრანას ერწყმის, ვირუსის გენომი ციტოპლაზმაში ხვდება.
3. უკუტრანსკრიპტაზა პროვირუსულ დნმ-ს ასინთეზებს.
4. პროვირუსი უჯრედის გენომში ინტეგრირდება.
5. უჯრედის ციტოკინთ გააქტიურება, აივ-ის გენომის ტრანსკრიპცია, ციტოპლაზმაში რნმ-ის ტრანსპორტი.
6. აივ-ის ცილების სინთეზი, ვირიონის გულის აწყობა.
7. უჯრედის ზედაპირზე gp120/gp41-ის ექსპრესია. მწიფე ვირიონის გამოსვლა უჯრედიდან დაკვირტვის გზით.

ვირუსის რეპლიკაციაში კიდევ ორი გენი მონაწილეობს: **tat** და **rev**. რეპლიკაციაში მონაწილეობს ასევე დამატებითი გენები, რომლებიც მხოლოდ ლენტივირუსებისთვისაა დამახასიათებელი და ონკოგენურ რეტროვირუსებში არ გვხვდება. ესენია: **nef**, **vpu**, **vpr** და **vif**.

ვირუსის უჯრედში შეღწევა

აივ CD4 T-უჯრედებს, მაკროფაგებსა და დ
დრიტულ უჯრედებს აინფიცირებს. უჯრედში
ვირუსის გარსზე მოთავსებული, ერთმანეთთან ა
კოვალენტურად დაკავშირებული ორი ვირუსუ
გლიკოპროტეინით - gp120 და gp 41-ით შედის. gp
CD4 მოლეკულასთან მაღალაფინურ ბმას წარმო
ნის, თუმცა უჯრედში ვირუსის შესასვლელად მ
ლოდ ეს კავშირი საკმარისი არ არის. ამისათ
gp120 მოლეკულა მასპინძელი უჯრედის მ
ბრანაზე ექსპრესირებულ თანარეცეპტორს უ
დაუკავშირდეს. თანარეცეპტორებად ქემოკი
რეცეპტორები გვევლინებიან. ესენია:

- CCR5, რომელიც უპირატესად დენდრიტ
უჯრედებზე, მაკროფაგებსა და CD4 T-უჯრედებ
ექსპრესირებული და
- CXCR4, რომელიც გააქტიურებულ T-უჯრე
ბზე ექსპრესირდება.

რეცეპტორთან და თანარეცეპტორთან gp1
ის ერთდროული დაკავშირება მასპინძელი უჯრე
პლაზმურ მემბრანასთან ვირუსის გარსის შერწყ
უზრუნველყოფს, რის შედეგადაც ვირუსის გენ
მასთან ასოცირებულ ვირუსულ ცილებთან ერ
ციტოპლაზმაში ხვდება (სურათი 21.4).

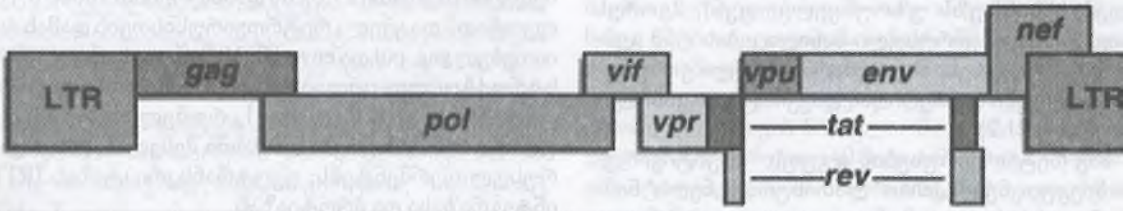
მასპინძელ უჯრედთან ვირუსის შერწყმის პ
ცესი ერთ-ერთ თერაპიულ სამიზნედ გამოიყენ
შერწყმის პროცესის დაბლოკვა gp41-ის კარბო
ტერმინალური პეპტიდის ანალოგებს შეუძლი
მაგ. აივ-ინფიცირებულებისთვის ერთ-ერთი ას
პეპტიდის - T-20-ის მიცემა პლაზმაში აივ რნ
დონეს 20-ჯერ აქვეითებს.

აივ-ის განსხვავებული ვარიანტები არსებო
ის, თუ რომელ ქემოკინის რეცეპტორს დაუკავშ
დება ვირუსი, დიდად განსაზღვრავს იმ უჯრედ
ტიპს, რომელსაც მოცემული ვირუსი დააინფიც
ებს.

აივ-ის ვარიანტები, რომლებიც პირველად ინ
ცირებას იწვევენ, უჯრედში შესასვლელად CCR
იყენებენ. ეს ვარიანტები *in vivo* დენდრიტულ უჯ

სურათი 2

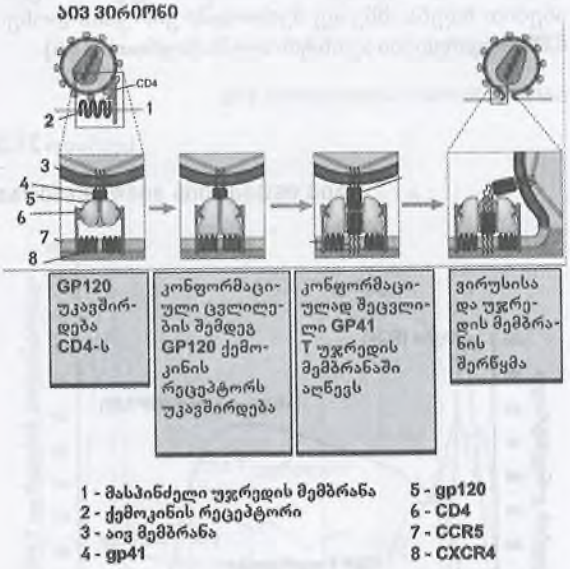
აივ-ის გენ



დებს, მაკროფაგებსა და T უჯრედებს აინფიცირებენ (*in vitro* T-უჯრედულ ხაზებს არ აინფიცირებს). მათ 'მაკროფაგურ' ვარიანტებს ('macrophage-tropic') ან „R5" ვირუსებს უწოდებენ, განსხვავებით 'ლიმფოციტური' ვარიანტებისაგან ('lymphocyte-tropic') ანუ 'R4" ვირუსებისაგან, რომლებიც *in vivo* CXCR4-ის საშუალებით მხოლოდ CD4 T-უჯრედებს აინფიცირებენ.

სურათი 21.4

აივ-ის შესვლა უჯრედში



ახლადდაინფიცირებული პირებისგან ძირითადად R5 ვირუსი გამოიყოფა. პირველადი რეზერვუარიდან ვირუსის გავრცელება დაინფიცირებული დენდრიტული უჯრედებითა და მაკროფაგებით ხდება. მუკოზური ქსოვილი ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

უკუტრანსკრიპტაზა

უჯრედზე ვირუსის მიმაგრების შემდეგ ეტაპს პენეტრაცია წარმოადგენს. ვირუსის ლიპიდური გარსი ერწყმის სამიზნე უჯრედის ლიპიდურ გარსს, რაც ვირიონის შიგთავსს უჯრედის ციტოპლაზმაში შესვლის საშუალებას აძლევს.

ციტოპლაზმაში ადგილი აქვს ვირუსის რნმ-ას უკუტრანსკრიპციას 2-ჯაჭვიან დნმ-ად, რაც ვირუსის ფერმენტის - უკუტრანსკრიპტაზას საშუალებით ხორციელდება.

უკუტრანსკრიპტაზას (RT) ინჰიბიტორები

უკუტრანსკრიპტაზაზე ანტირეტროვირუსული აგენტები მოქმედებენ. RT-ინჰიბიტორები ორ კლასად იყოფა:

- ნუკლეოზიდ და ნუკლეოტიდ RT-ინჰიბიტორები (NRTIs) და
- არანუკლეოზიდ RT-ინჰიბიტორები (NNRTIs).

პირველი ანტი-აივ წამლები, რომლებიც დღესაც კლინიკაში გამოიყენება, NRTIs კლასს მიეკუთვნება. ისინი უჯრედში ფოსფორილების შემდგომ აქტიურდება და ვირუსულ დნმ-ში ჩართვის დროს ენდოგენური ნუკლეოტიდების კონკურენტად გვევლინება. მათ 3'ჰიდროქსი-ტერმინალი არ გააჩნიათ, რის გამოც დნმ-ში მათი ჩართვის შემდგომ ფოსფოდიესთერული ბმა ვერ ყალიბდება და დნმ-ს წარმოქმნა წყდება. NRTIs უჯრედშიდა ფოსფორილებას არ საჭიროებს და აივ-ის RT-ს პირდაპირ უკავშირდება.

ინტეგრაცია

დასინთეზებული ვირუსული დნმ, ცილებსა და ფერმენტებთან ერთად, ბირთვში გადადის და ფერმენტი ინტეგრაზას საშუალებით მასპინძლის ქრომოსომულ დნმ-ში ინტეგრირდება. აივ-ინფექციის სამკურნალოდ კიდევ ერთ სამიზნეს სწორედ ფერმეტი ინტეგრაზა წარმოადგენს. ინტეგრაზას ინჰიბიტორების შემუშავება ამჟამად მიმდინარეობს.

ვირუსის რეპლიკაცია და აწყობა

ვირუსის დნმ, როგორც მასპინძელი უჯრედის გენეტიკური მასალის განუყოფელი კომპონენტი, რნმ-დ ექსპრესირდება. ვირუსული რნმ ტრანსკრიპტები სპლაისინგის შემდეგ ტრანსლაციისთვის ციტოპლაზმაში გადაიტანება, შემდეგ ვირუსი იწყობა და უჯრედიდან დაკვირტვის გზით გამოდის. ამ პროცესში ფერმენტი აივ-პროტეაზა მონაწილეობს, რომელიც ვირუსულ პოლიპროტეინს ფუნქციურ პეპტიდებად ჭრის. ამდენად, აივ-პროტეაზა ვირუსის მომწიფების პროცესში მოლეკულური მაკრატლის როლს ასრულებს და ისიც ერთ-ერთ თერაპიულ სამიზნედ გვევლინება.

პროტეაზას ინჰიბიტორები (PIs) ამ ფერმენტის მოქმედების დათრგუნვით სიცოცხლისუუნარო არაინფექციური ვირიონების წარმოქმნას უზრუნველყოფს.

აივ ინფექციის მიმდინარეობა

მწვავე ინფექცია მოზრდილებში

მოზრდილებში ინფექციის გადაცემა ყველაზე ხშირად სქესობრივი გზით ხდება. ლორწოვანი ზედაპირის გადაკვეთის შემდეგ ვირუსი იმ მგრძნობიარე უჯრედებს აინფიცირებს, რომელთა ზედაპირზეც CD4 მოლეკულაა ექსპრესირებული. ესენია: დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები და T-უჯრედები.

ორგანიზმში ვირუსი სხვადასხვა გზით ვრცელდება:

- დენდრიტული უჯრედების ადჰეზიურ მოლეკულურ კომპლექსთან gp120-ით დაკავშირებული ვირუსი ადგილობრივ ლიმფურ კვანძში მიიტანება, სადაც უჯრედ-უჯრედული კონტაქტით $CD4^+$ T-უჯრედები ინფიცირდება;

- ლორწქვეშა მაკროფაგები და $CD4^+$T-უჯრედები თავისუფალ ვირუსთან უშუალო კონტაქტის გზით ინფიცირდება.

აღსანიშნავია, რომ ადგილობრივი ეპითელური ბარიერი ეფექტურად იცავს ორგანიზმს აივ-ით ინფიცირებისაგან: აივ-ინფიცირებულთან სქესობრივი კონტაქტის შედეგად 400-დან მხოლოდ 1 პირი ინფიცირდება. ინფექციის რისკი ქალებში უფრო მაღალია, ვიდრე მამაკაცებში. თანმხლები ინფექციები, რაც ლორწოვანის დაწყლულებას იწვევს (მაგ. მარტივი ჰერპესი ან სხვა ბაქტერიული გენეზის ინფექცია), მნიშვნელოვნად ზრდის სქესობრივი გზით ინფექციის გადაცემის შანსს.

ლორწოვანი ბარიერის დაზიანება ვირუსის ორგანიზმში შეჭრას აიოლებს. ადგილობრივი ანთების შედეგად T-უჯრედების გააქტიურება კი ვირუსის ინტეგრაციას და რეპლიკაციას აძლიერებს.

ინფიცირებული დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები და $CD4^+$ T-უჯრედები 3-5 დღის განმავლობაში ადგილობრივ ლიმფურ ქსოვილებში გადაინაცვლებს. 14 დღის განმავლობაში ლიმფური კვანძის ჩანასახოვან ცენტრებში ვირუსი ინტენსიურად რეპლიკაცირდება, რაც ვირუსმტარებელ უჯრედებთან მაკროფაგების და $CD4^+$T-უჯრედების უშუალო კონტაქტით აიხსნება.

ამ პერიოდში ვირემიის მწვავე ფაზა ვითარდება, რასაც სხვა ლიმფურ ქსოვილებსა და ორგანოებში ვირუსის დისემინაცია მოჰყვება. ამ პერიოდის კლინიკური გამოვლინება ცვალებადია და ის უსიმპტომოდან მძიმე ფორმამდე მერყეობს.

მწვავე პერიოდი ორ კვირამდე გრძელდება. ინფექციური მონონუკლეოზის მსგავსი მწვავე რეტროვირუსული სინდრომი აივ-ინფიცირებულთა მხოლოდ 1/3-ს აღენიშნება. ის სამდღიანი ცხელების სახით მიმდინარეობს.

პირველადი ინფექცია შემთხვევათა 80%-ში გრიპის მსგავსი დაავადების სახით გამოვლინდება.

მძიმე ფორმისთვის დამახასიათებელია ცხელება, სისუსტე, გამონაყარი და ენცეფალიტი.

მწვავე ვირემიას ვირუსის რეპლიკაციის მაღალი დონე ახასიათებს. ამ დროს პლაზმის 1 მლ-ში ვირიონების რაოდენობა 10^6-ს აჭარბებს. ვირუსის გამრავლება ვერ კონტროლდება, ვინაიდან აივ-სპეციფიკური ანტისხეულები და ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები ამ დროისთვის ჯერ არ არის წარმოქმნილი (სურათი 21.5).

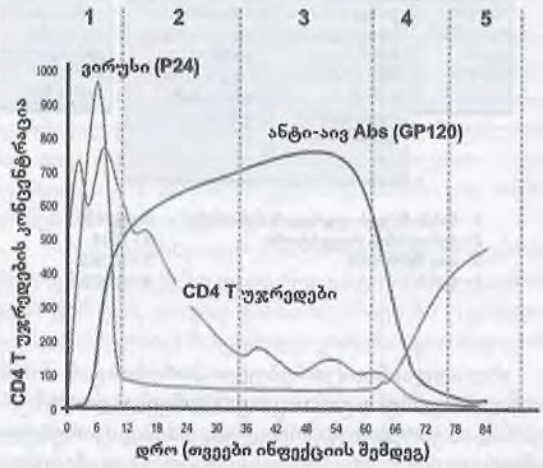
ამდენად, ვინაიდან შრატში აივ ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულები ინფიცირებიდან 2-6 კვირაზე ადრე ვერ გამოვლინდება, მწვავე აივ-ინფექციის დიაგნოზირება ფართოდ გამოყენებულ ანტისხეულებზე დაფუძნებული ტესტით - იმუნოფერმენტული ანალიზით (იფა) ვერ ხერხდება. ამ პერიოდში დიაგნოზის დასასმელად შრატში ვირუსის აღმოჩენაა აუცილებელი.

პაციენტი ამ დროს მაღალკონტაგიოზურია და, სხვა ლაბორატორიულ ცვლილებებთან ერთად, მას $CD4^+/CD8^+$ უჯრედების თანაფარდობის ინვერსია აღენიშნება.

მწვავე ვირემიას თან ახლავს $CD8^+$ T-უჯრედების გააქტიურება, რაც აივ-ინფიცირებული უჯრედების განადგურებას იწვევს. სეროკონვერსია – სპეციფიკური ანტისხეულების წარმოქმნა - უფრო მოგვიანებით ხდება. მწვავე პერიოდში ვირუსის დონეს CD8T-უჯრედები აკონტროლებს (სურათი 21.6).

სურათი 21.5

აივ ინფექციის მიმდინარეობა



1. მწვავე ინფექცია
2. ქრონიკული ლიმფადენოპათია
3. სუბკლინიკური იმუნური დისფუნქცია
4. კანისა და ლორწოვანი გარსების იმუნური დეფექტები
5. სისტემური იმუნოდეფიციტი

ვირემიის შემცირებასთან ერთად $CD4^+$T-უჯრედების რაოდენობა იმატებს. მისი რაოდენობა 1 მლ-ში დაახლოებით 800 უჯრედამდე მერყეობს (ნორმაში $CD4^+$T-უჯრედების რაოდენობა ტოლია - 1200 უჯრედი მკლ$^{-1}$).

მწვავე ვირემიის სიმპტომების გავლის შემდეგ დაავადების მიმდინარეობის მაჩვენებელს სისხლის პლაზმაში ვირუსის პერსისტენცია წარმოადგენს.

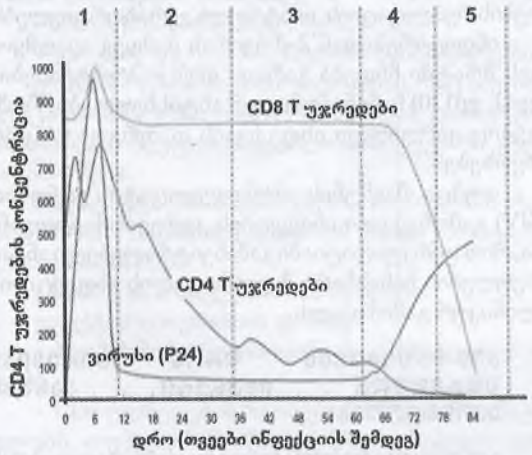
აივ-ინფიცირებულთა უმეტესობას საბოლოოდ შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი (შიდსი) უვითარდება, რასაც წინ ლატენტური ანუ უსიმპტომო პერიოდი უძღვის.

ასიმპტომურ პერიოდში ვირუსის რეპლიკაცია მიმდინარეობს, რის საბოლოო შედეგსაც CD4⁺ T-უჯრედების რაოდენობის კატასტროფული შემცირება წარმოადგენს.

CD4⁺ T-უჯრედების რაოდენობის მნიშვნელოვან კლებასთან ერთად (მას შემდეგ, რაც მათი რაოდენობა 500 უჯრ. მკლ⁻¹-ზე ქვემოთ ჩამოდის) ვითარდება ოპორტუნისტული ინფექციები, რაც გარკვეული სიმპტომებით ვლინდება. დაავადება სიმპტომურ ფაზაში შედის.

სურათი 21.5

აივ ინფექციის მიმდინარეობა



1. მწვავე ინფექცია
2. ქრონიკული ლიმფადენოპათია
3. სუბკლინიკური იმუნური დისფუნქცია
4. კანისა და ლორწოვანი გარსების იმუნური დეფექტები
5. სისტემური იმუნოდეფიციტი

ტემპერატურის მატება, ღამით ოფლიანობა, დიარეა და წონაში კლება - ის არასპეციფიკური სიმპტომებია, რომლებიც იმუნური ფუნქციის დათრგუნვის ადრეულ მაჩვენებლებს წარმოადგენს. აღნიშნულ სიმპტომატიკას ანთებითი ციტოკინების ჭარბი პროდუქცია იწვევს: მაგ., **IL-1** ცხელებას განაპირობებს, **TNFα** – წონაში კლებას.

შიდსი

როდესაც CD4⁺ T-უჯრედების უჯრედების რაოდენობა 200 უჯრ. მკლ⁻¹-ზე ნაკლებია, ამბობენ, რომ ავადმყოფს აქვს შიდსი.

მწვავე ინფექციიდან სიმპტომური ფაზის განვითარებამდე შეიძლება 2-დან 15 წელი გავიდეს.

ნაკლებად მძიმე მდგომარეობისათვის ლორწოვანი გარსებისა და კანის დაზიანებაა დამახასიათებელი:

- ორალური კანდიდოზი,
- სარტყლისებური ლიქენი,
- მარტივი ჰერპესის ვირუსით გამოწვეული ანორექტალური შებრუნებითი ინფექციები,
- კანის სხვა სახის ინფექციები.

ამ მდგომარეობათა შემდეგ უკვე შიდსთან ასოცირებული დაავადებები - სერიოზული ოპორტუნისტული ინფექციები და სიმსივნეები ვითარდება. ეს დაავადებებია:

- კაპოშის სარკომა - გამომწვევი ადამიანის ჰერპეს ვირუსი (HHV8),
- პნევმოცისტური პნევმონია,
- *Mycobacterium tuberculosis* ინფექცია,
- სოკოვანი ინფექციები,
- პროტოზოული ინფექციები (კრიპტოსპორიდიოზი, მიკროსპორიდიოზი და სხვ.).

შიდსის ნევროლოგიური გართულებების მიზეზი შეიძლება იყოს:

- ვირუსის უშუალო ზემოქმედება,
- ოპორტუნისტული ინფექციები და
- ლიმფომა.

პაციენტთა 10-40%-ს შიდსთან დაკავშირებული დემენცია აღენიშნება. თუმცა აღსანიშნავია, რომ ეფექტური ანტივირუსული თერაპიის ფონზე ის ნაკლები სიხშირით ვლინდება.

ტოქსოპლაზმოზის დროს ტვინში ცისტები წარმოიქმნება, *Cryptococcus neoformans* იწვევს მენინგიტს, ციტომეგალოვირუსული ინფექცია ბადურას, ტვინის, ზურგის ტვინის და ნერვული ფესვების ანთებას ავითარებს, პოლიომავირუსი (JC ვირუსი) ტვინში ოლიგოდენდროციტებს აზიანებს და ფატალურ დემიელინიზაციას - პროგრესულ მულტიფოკალურ ლეიკოენცეფალოპათიას იწვევს.

პერინატალური ინფექცია

ბავშვებში აივ-ინფექციის გადაცემა, ძირითადად, დედიდან შვილზე ხდება. ანტივირუსული თერაპიის გარეშე, აივ-ინფიცირებული დედებიდან დაბადებულ ბავშვთა დაახლოებით 20-30% ინფიცირებულია. ძუძუთი კვება ამ მაჩვენებელს კიდევ უფრო ზრდის.

ახალშობილთა ინფიცირება რამდენიმე გზით შეიძლება მოხდეს:

- ნაყოფის ტრანსპლაცენტური ინფიცირებით
- დაბადების პროცესში - პერინატალური ინფიცირებით
- ძუძუთი კვებით - პოსტნატალური ინფიცირებით.

აივ-სპეციფიკური იმუნური პასუხი

მწვავე ვირემიის პერიოდში აივ-სპეციფიკური იმუნური პასუხის პირველი გამოვლინება ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების წარმოქმნაა, რასაც შემდგომში აივ-ანტისხეულების წარმოქმნა მოჰყვება. აღნიშნული პროცესები ინფიცირებიდან 6-8 კვირის განმავლობაში ვითარდება.

აივ-სპეციფიკური იმუნური პასუხის განვითარებასთან ერთად ვირემიის დონე იკლებს და კლინიკური სიმპტომები ქრება. ვირუსის რეპლიკაციის ეფექტურ კონტროლს ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები ახორციელებს. ანტისხეულებს ინფექციის შესუსტება ან მისგან ორგანიზმის დაცვა არ შეუძლია.

აივ-ინფექციის დროს CD4⁺ T-უჯრედების განადგურება

CD4⁺ T-უჯრედების განადგურებასა და შიდსის განვითარებას მრავალი ფაქტორი განაპირობებს. აივ-ის პირდაპირი ციტოპათიური ეფექტი CD4⁺ T-უჯრედების დესტრუქციის მთავარ მიზეზს წარმოადგენს. ინფიცირებულ უჯრედებში ვირუსის გამრავლება ამ უჯრედების სიკვდილს იწვევს.

ინფიცირებულ უჯრედებზე ციტოტოქსიკური ზემოქმედება ვირუსს სხვა მექანიზმებითაც შეუძლია:

- ინფიცირებული უჯრედებიდან ახლადწარმოქმნილი ვირუსული ნაწილაკების დაკვირტვით გამოსვლა პლაზმური მემბრანის განვლადობას ზრდის, რასაც ლეტალური დოზით კალციუმის ინფლუქსი მოყვება. შედეგად, ინფიცირებული უჯრედი აპოპტოზით ან ოსმოსური ლიზისით კვდება.

- ინფიცირებულ უჯრედებზე ტოქსიკურად ზემოქმედებს ასევე არაინტეგრირებული ვირუსული დნმ ან დიდი რაოდენობით უფუნქციო ვირუსული რნმ.

- gp120-CD4 კავშირი აივ-ინფიცირებული T უჯრედებისა და არაინფიცირებული CD4 T-უჯრედების შერწყმას უზრუნველყოფს, რის შედეგადაც მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედები ან სინციტიები წარმოიქმნება.

- აივ ცილები სუპერანტიგენებს წარმოადგენენ. შედეგად, ისინი უჯრედების ექსპანსიასა და მათ შემდგომ განადგურებას იწვევენ.

აივ ინფექციის ფონზე განვითარებული იმუნური დისფუნქციისთვის დამახასიათებელია:

- CD4 T უჯრედების განადგურება და

- დაქვეითებული პასუხი ანტიგენზე, მიტოგენზე, ალოანტიგენზე და ანტი-CD3 ანტისხეულებზე, რაც IL-2-ის პროდუქციის დათრგუნვასა და სხვა ციტოკინების წარმოქმნის ცვლილებებთან ასოცირდება.

აღსანიშნავია, რომ აივ-1 Nef ცილა, MHC I კლასის მოლეკულის გარკვეული ალელების (HLA-A და HLA-B) ექსპრესიის დათრგუნვით, 'MHC I-პეპტიდის' კომპლექსის ექსპრესიას ამცირებს, რაც [illegible] უჯრედების მიერ ინფიცირებული უჯრედების [illegible] ნობას თრგუნავს. თუმცა ეს ცილა არ [illegible] MHC I კლასის მოლეკულის იმ ალელების [illegible] სიაზე (HLA-C და HLA-E), რომლებიც NK- [illegible] მი უჯრედს მგრძნობიარეს გახდის.

დადგენილია, რომ ყოველდღიურად

- ინფიცირებული უჯრედებიდან 10⁸-10⁹ [illegible] სი გამოთავისუფლდება,

- ამდენივე უჯრედი ინფიცირდება,

- ამდენივე უჯრედი კვდება.

ანტისხეულები აივ-ინფექციას [illegible] აკონტროლებს

ანტისხეულწარმოქმნა ადაპტაციური იმუნური პასუხის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. ის [illegible] ის პრევენციას ან მის მოდულაციას უზრუნველყოფს.

აღსანიშნავია, რომ აივ-ინფექციის დროს [illegible] ნეიტრალებელი ანტისხეულები ინფექციისა და [illegible] რუსის რეპლიკაციის კონტროლს ვერ ახორციელებს.

ინფიცირებიდან 2-3 კვირის შემდეგ [illegible] ფის შრატში ჩნდება გარსის გლიკოპროტეინის (gp41, gp120) საწინააღმდეგო ანტისხეულები, [illegible] ლებიც ვირუსული ინფექციის დათრგუნვას [illegible] ახერხებენ.

თუმცა, მაიმუნის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (SIV) გამოწვეული ინფექციის კვლევისას დადგინდა, რომ ცირკულაციაში გამანეიტრალებელი ანტისხეულების წინასწარი შეყვანა ცვლის ინფექციის კლინიკურ გამოსავალს.

აივ-ინფექციის დროს ვირუსით უჯრედული იმუნური პასუხის აკონტროლებას

აივ-ინფიცირებულ პირებში ანტისხეულებთან ერთად უჯრედული იმუნური პასუხიც ვითარდება. უჯრედული იმუნური პასუხი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ვირემიის კონტროლში, თუმცა, ანტისხეულების მსგავსად, ინფექციის ელიმინაციას ვერც ის ახდენს.

აივ-სპეციფიკური CD8 T უჯრედების აღმოჩენა შეიძლება:

- პერიფერიულ სისხლში,

- ლიმფურ კვანძებში და

- გასტროინტესტინური ტრაქტის მუკოზურ ქსოვილში.

in vitro აივ-1 სპეციფიკური CD8 T უჯრედები ინფიცირებული უჯრედების ლიზისსა და ვირუსის რეპლიკაციის დათრგუნვას იწვევენ. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ზოგიერთ ინფიცირებულში CD8 T უჯრედების 25%-ზე მეტი აივ-1 სპეციფიკური უჯრედებია.

ქრონიკული პროგრესული ინფექციის დროს აივ-1 სპეციფიკური ციტოტოქსიკური უჯრედების ფუნქცია დაქვეითებულია. ისინი მცირე რაოდენობით ციტოტოქსიკურ ცილებს - უჯრედშიდა პერფორინებს შეიცავენ.

აივ ინფექციის მკურნალობა

ნუკლეოზიდის ანალოგი ზიდოვუდინი 1987 წ. ლიცენზირებული უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორია, რომელიც პირველად აივ-ინფექციის სამკურნალოდ გამოიყენეს.

აივ-ინფექციის საწინააღმდეგო პრეპარატების შესამუშავებლად ინტენსიური მუშაობა მიმდინარეობს. ეს პრეპარატები მოიცავს:

- უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორების ნუკლეოზიდურ ანალოგებს - NRTIs (nucleoside reverse transcriptase inhibitors),
- უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორების არანუკლეოზიდურ ანალოგებს - NNRTIs (nucleoside reverse transcriptase inhibitors),
- პროტეაზას ინჰიბიტორებს,
- ვირუსის უჯრედში შესვლის ინჰიბიტორებს.

კომბინირებულმა ქიმიოთერაპიამ, რაც აივ-ინფექციის სამკურნალოდ 1996 წლიდან დაინერგა, შიდსით გამოწვეული სიკვდილობის მკვეთრი კლება გამოიწვია.

მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპია - HAART (highly active antiviral therapy) მოიცავს:

- ორი NRTI და
- NNRTI ან პროტეაზას ინჰიბიტორი.

ეფექტური თერაპიის ფონზე:

- პლაზმაში ვირუსის დონე მკვეთრად კლებულობს,
- CD4 უჯრედების რაოდენობა მკვეთრად მატულობს, თუმცა ის ნორმალურ მაჩვენებელს ვერ უბრუნდება.
- კლებულობს ოპორტუნისტული ინფექციების რისკი.

მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპიის დაწყება რეკომენდებულია იმ შემთხვევაში, თუ

- CD4 უჯრედების რაოდენობა 200-350 უჯრ/მკლ-ზე ქვემოთაა,
- სახეზეა შიდსთან ასოცირებული დაავადება.

ვაქცინა

ეფექტური აივ-ვაქცინების შექმნა ინტენსიური კვლევის საგანს წარმოადგენს. ვირუს-გამანეიტრალებელი დამცავი ვაქცინის შექმნა ვერ ხერხდება, რადგან ვირუსს რეპლიკაციისა და მუტაციის მეტად მაღალი სიხშირე ახასიათებს.

ამდენად, უფრო რეალისტურია ისეთი ვაქცინის შექმნა, რომელიც შეაფერხებს არა დაავადების ინიციაციას, არამედ მის პროგრესს.

თავი XXII. ტრანსპლანტაციური იმუნიტეტი

ტრანსპლანტაციური იმუნიტეტი

დაავადებული ორგანოების ჩანაცვლების მიზნით ქსოვილთა გადანერგვას თანამედროვე თერაპიაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია.

წარმატებული ოპერაციის მთავარ დაბრკოლებას გადანერგილი ქსოვილის საწინააღმდეგოდ აღძრული იმუნური პასუხი წარმოადგენს. ტრანსპლანტატის მოშორებას ალოანტიგენების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი იწვევს. დონორისა და რეციპიენტის MHC-შეთავსების კონტროლი ტრანსპლანტატის წარმატებული გადანერგვის საწინდარია.

აღსანიშნავია, რომ დონორსა და რეციპიენტს შორის კარგი MHC-შეთავსება მხოლოდ მათი ნათესაური კავშირის შემთხვევაში ხდება. ასეთ შემთხვევაში ტრანსპლანტატის მოშორების სტიმულაციას სხვა ლოკუსებში არსებული გენეტიკური განსხვავებები განაპირობებს. თუმცა, ამ დროს ტრანსპლანტატის მოცილება ნაკლები სიმწვავით მიმდინარეობს.

სისხლის გადასხმის დროს, რაც ქსოვილთა ტრანსპლანტაციის ყველაზე ძველ და გავრცელებულ სახეს წარმოადგენს, MHC-შეთავსების შემოწმება საჭირო არ არის, რადგან ერითროციტებსა და თრომბოციტებზე MHC-მოლეკულები არ ექსპრესირდება. ტრანსფუზიული რეაქციის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია დონორისა და რეციპიენტის გამოკვლევა ABO- და Rh-სისხლის ჯგუფის ანტიგენებზე.

ტრანსპლანტატის მოსაცილებლად აღძრული იმუნური პასუხი ძირითადად T-უჯრედებითაა განპირობებული

ტრანსპლანტატის მოშორების მექანიზმის შესასწავლად ინბრედული ხაზის თაგვებში კანის გადანერგვა გამოიყენეს.

ცხოველის ან ადამიანის კანის ერთი ადგილიდან მეორეზე გადანერგვა 100%-იან შეხორცებას იძლევა. ასეთ ტრანსპლანტატს **აუტოტრანსპლანტატი** ეწოდება.

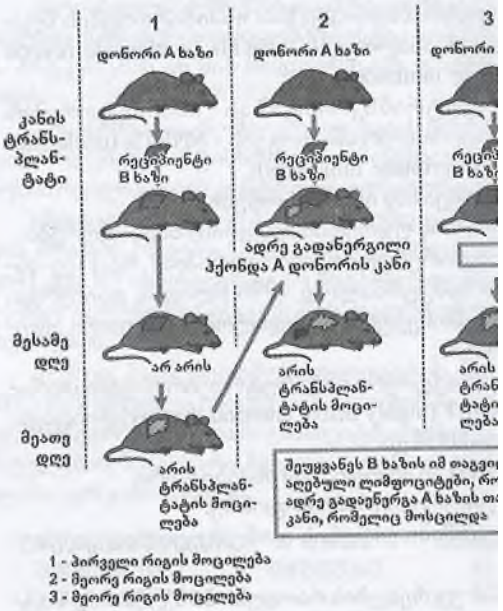
100%-იანი წარმატებით ხორცდება ასევე გენეტიკურად იდენტურ ცხოველებს ან ადამიანებს შორის გადანერგილი ქსოვილი - **სინგენური ტრანსპლანტატი**.

გენეტიკური კავშირის არმქონე ინდივიდებს შორის გადანერგილი კანი - **ალოტრანსპლანტატი** თავდაპირველად ხორცდება, ხოლო 10-13 დღეში მასპინძლის ორგანიზმს შორდება. ასეთ პასუხს **პირველი რიგის მოცილება** ეწოდება. ის რეც
ტის T-უჯრედულ პასუხზეა დამოკიდებული (
თი 22.1).

უთიმუსო თაგვები (nude mice), რომლებ
უჯრედები არ გააჩნიათ, ტრანსპლანტა
იცილებენ. ისინი გადანერგილი კანის მოცი
უნარს იმ შემთხვევაში იძენენ, თუ მათ ნორმ
T-უჯრედებს შეუყვანენ.

სურა

პირველი და მეორე რიგის მო



თუ რეციპიენტს, რომელსაც კანი ჰქონ
ნერგილი, იგივე დონორის კანს ხელმეორე
ვუნერგავთ, ტრანსპლანტატი უფრო სწრაფ
დღეში მოსცილდება. ამ რეაქციას **მეორე მოცილება** ეწოდება. თუ ამავე რეციპიენ
დონორის კანს გადავუნერგავთ, ტრანსპლან
დაჩქარებულ მოცილებას ადგილი არ ექნებ

რეციპიენტში მეორე რიგის მოცი
შემთხვევაშიც განვითარდება, თუ მას ტრა
ტაციური ანტიგენებისადმი სპეციფიკურ
დებს შევუყვანთ. ეს იმის დამადასტურებელ
მეორე რიგის მოცილება მეხსიერების ტი
ნური პასუხით ხორციელდება (სურათი 22.

ტრანსპლანტაციის შემდგომ უცხო
საწინააღმდეგოდ განვითარებული იმუნურ
გადანერგილი ქსოვილის დესტრუქციას
რასაც $CD8^+$, $CD4^+$ ან ორივე უჯრედები ერ

ლად ახორციელებს. მეორე რიგის მოცილებაში ანტისხეულებიც მონაწილეობს.

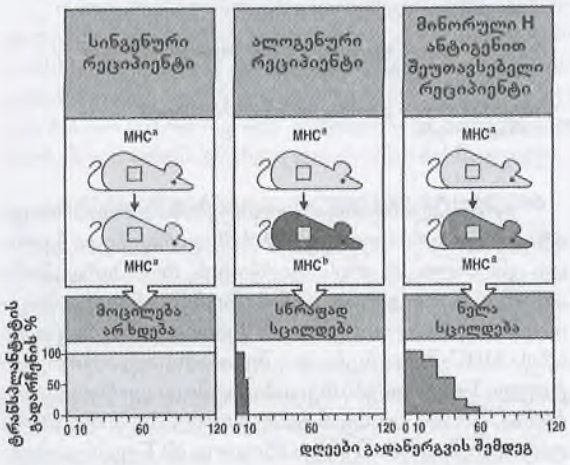
ტრანსპლანტაციის შედეგი დონორისა და რეციპიენტის MHC-თავსებადობაზეა დამოკიდებული

ერთი სახეობის შიგნით MHC-ანტიგენებით განსხვავებულ ინდივიდებს შორის ქსოვილთა გადანერგვის შემთხვევაში ალორეაქტიული იმუნური პასუხი ვითარდება, რომელიც ინდივიდების განმასხვავებელი ანტიგენების საწინააღმდეგოდაა მიმართული. ქსოვილთა უმეტესობაზე ასეთ ანტიგენებად უპირატესად MHC I კლასის ანტიგენები გვევლინება.

განსაზღვრული MHC-ტიპის ტრანსპლანტატის მოცილების შემდგომ იგივე MHC-მოლეკულების მქონე ქსოვილის გადანერგვა დაჩქარებული, მეორე რიგის მოცილებით სრულდება. MHC-ლოკუსს ტრანსპლანტატის მოცილების ყველაზე მაღალი პოტენცია აქვს, რაც ნებისმიერი უცხო MHC-მოლეკულებისადმი სპეციფიკური T-უჯრედების არსებობით აიხსნება. ამ მოლეკულებს ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსი (MHC) სწორედ ტრანსპლანტატის მოცილებაში მათი უმნიშვნელოვანესი როლის გამო ეწოდა.

სურათი 22.2

კანის ტრანსპლანტატის მოცილება სინგენურ და ალოგენურ რეციპიენტებში



მას შემდეგ, რაც ცნობილი გახდა, რომ უცხო MHC-მოლეკულების შეცნობას ტრანსპლანტატის მოცილებაში განმსაზღვრელი როლი აქვს, დონორისა და რეციპიენტის MHC-შეთავსების კვლევას უდიდესი ყურადღება მიექცა.

მართალია, MHC (ადამიანში HLA) შეთავსება ორგანოთა ტრანსპლანტაციის გამოსავალს დიდად აუმჯობესებს, ტრანსპლანტანტის მოცილებას ის ბოლომდე მაინც ვერ აღკვეთს (სურათი 22.2). ამას ორი მთავარი მიზეზი აქვს:

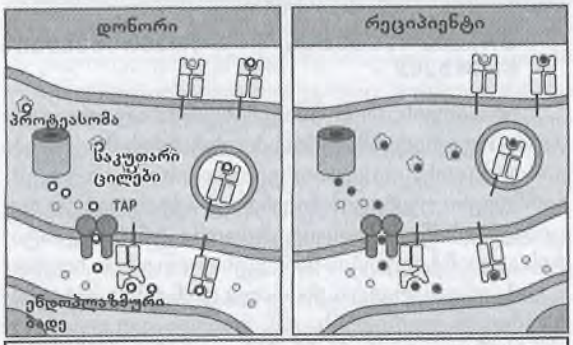
1. ***HLA-ს პოლიმორფიზმი და კომპლექსურობა,*** რის გამოც HLA ტიპირება არაზუსტია.

არამონათესავე ინდივიდები, რომლებიც MHC-ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულებით HLA-იდენტურ ტიპს მიეკუთვნებიან, MHC გენოტიპის მიხედვით იშვიათად არიან იდენტურნი. ეს პრობლემა HLA-იდენტურ ტყუპებში მოხსნილია, ვინაიდან მათში MHC გენების დამემკვიდრება ჰაპლოტიპების სახით ხდება. ოთხიდან ერთი ჭეშმარიტად HLA-იდენტურია. მიუხედავად ამისა, HLA-იდენტური ტყუპიდან აღებული ტრანსპლანტანტი ძალიან სუსტად, მაგრამ მოცილებას მაინც ასტიმულირებს. ამის მიზეზი მინორულ ჰისტოთავსებადობის ანტიგენებს შორის არსებული განსხვავებაა.

2. ***ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენების*** არსებობა (სურათი 22.3).

სურათი 22.3

ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენები



პოლიმორფული საკუთარი ცილები ინდივიდებში ამინომჟავური თანმიმდევრობით განსხვავებულია, რაც დონორსა და რეციპიენტს ერთმანეთისგან მინორული H ანტიგენებით განასხვავებს

ყველა შემთხვევაში, თუ დონორი და რეციპიენტი არ არიან იდენტური ტყუპები, ტრანსპლანტატის მოცილების საპროფილაქტიკოდ იმუნოსუპრესიული თერაპია გამოიყენება.

ორგანოთა ტრანსპლანტაციის შემდგომ წარმატებას, ქსოვილთა ტიპირების გაუმჯობესებაზე მეტად, იმუნოსუპრესიული თერაპიის სრულყოფა განაპირობებს.

MHC-იდენტური ტრანსპლანტატის მოცილებას ტრანსპლანტატის MHC-მოლეკულებთან დაკავშირებული ალოანტიგენის სხვა პეპტიდები განაპირობებს

HLA-იდენტური დონორი და რეციპიენტის შემთხვევაში ტრანსპლანტანტის მოცილება უფრო ნელა ხდება.

როგორც ვიცით, MHC I კლასის მოლეკულები უჯრედში წარმოქმნილი ცილების პეპტიდებს იკავშირებენ და წარადგენენ. ცილების პოლიმორფიზმის შემთხვევაში სახეობის სხვადასხვა წევრი განსხვავებულ პეპტიდებს წარადგენს. ეს განსხვავებული პეპტიდები უცხოდ შეიცნობა და **ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენების** სახელითაა ცნობილი.

ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენების საწინააღმდეგოდ აღძრული პასუხი ვირუსული ინფექციის საწინააღმდეგო პასუხის მსგავსია. თუ ანტივირუსული პასუხი მხოლოდ ინფიცირებულ უჯრედებს სპობს, ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენების საწინააღმდეგო პასუხი მთელ ტრანსპლანტატს ანადგურებს, რადგან ამ ანტიგენებს ტრანსპლანტატის ყველა უჯრედი შეიცავს.

ამდენად, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენების მხრივ ინდივიდთა შეთავსების მიღწევა შეუძლებელია, ცხადი ხდება, რომ წარმატებული ტრანსპლანტაცია ძლიერ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას საჭიროებს.

ტრანსპლანტატის ალოანტიგენების წარდგენა

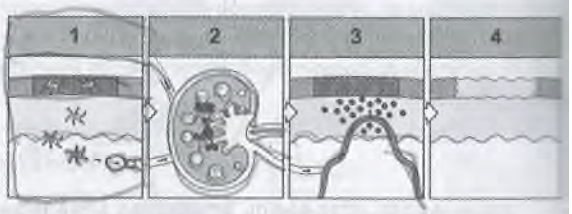
იმისათვის, რომ მოსვენებულმა ალორეაქტიულმა T-უჯრედებმა ტრანსპლანტანტის მოცილება გამოიწვიოს, თავდაპირველად ისინი ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედებით უნდა გააქტიურდნენ: რეციპიენტის T-ლიმფოციტებისადმი ტრანსპლანტატის ალოანტიგენების წარდგენა ორი გზით ხდება:

1. გადანერგილი ქსოვილი დონორის ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებს, ე.წ. მოხეტიალე ლეიკოციტებს შეიცავს. ისინი მნიშვნელოვან ალორეაქტიულ სტიმულს წარმოქმნიან (სურათი 22.4). დონორის ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედები ტრანსპლანტატიდან რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში ლიმფის გზით გადადიან. აქ ისინი შესაბამისი უჯრედული რეცეპტორის მქონე T-უჯრედებს ააქტიურებენ. გააქტიურებული ალორეაქტიული ეფექტორული T-უჯრედები ტრანსპლანტატისკენ მიემართებიან და მასზედ შეტევას ახორციელებენ. ანტიგენის შეცნობის ამ გზას **პირდაპირი ალოშეცნობა** ეწოდება. თუ გადასანერგ ორგანოს ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებს მოაშორებენ (ანტისხეულებით ორგანოს დამუშავებით ან სხვა გზით), ტრანსპლანტატის მოცილების პროცესი მნიშვნელოვნად გახანგრძლივდება. ამასთანავე, თუ გადანერგვის ადგილიდან [illegible] ფის დრენირება არ მოხდება, ტრანსპლანტატ[illegible] საწინააღმდეგო პასუხი არ განვითარდება.

2. ალოგრაფტის შეცნობის მეორე მექან[illegible] რასაც ტრანსპლანტატის მოცილება მოჰყვება, [illegible] ციპიენტის ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედებით [illegible] ციელდება. ისინი ალოგენურ ცილებს T-უჯრ[illegible] წარუდგენენ. ცილების წარდგენის ამ გზას [illegible] **პირდაპირი ალოშეცნობა** ეწოდება (სურათი 22.5). ამ გზით წარდგენილ ტრანსპლანტატის პეპტიდებს შორის არის ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენები, ასევე, უცხო MHC-მოლეკულების პეპტიდები. MHC-თავსებადობის არარსებობის შემთხვევაში სწორედ ეს უკანასკნელნი წარმოადგენენ ძირითად წყაროს, საიდანაც T-უჯრედები პოლიმორფულ პეპტიდებს შეიცნობენ.

სურათი 22.4

პირდაპირი ალოშეცნობა



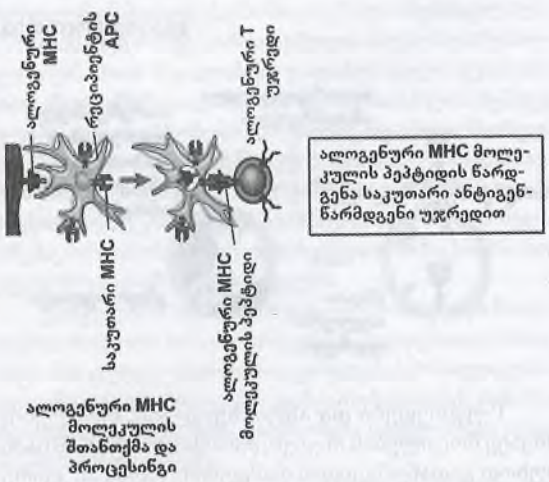
1. ტრანსპლანტატი ლანგერჰანსის უჯრედებს შეიცავს
2. ლანგერჰანსის უჯრედების მიგრაცია ადგილობრივ ლიმფურ კვანძში. ეფექტორული უჯრედების გააქტიურება
3. ეფექტორული უჯრედების მიგრაცია ტრანსპლანტატში სისხლის საშუალებით
4. ეფექტორული უჯრედები ტრანსპლანტატს ანადგურებს

ტრანსპლანტანტის მოცილებაში პირდაპირი და არაპირდაპირი ალოშეცნობის შეფარდებითი წვლილი ცნობილი არ არის. ფიქრობენ, რომ პირდაპირი ალოშეცნობა დიდად განაპირობებს მწვავე მოცილებას, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, როცა არ არის MHC-შეთავსება და, შესაბამისად, ალორეაქტიული T-უჯრედები რეციპიენტში დიდი რაოდენობითაა. ტრანსპლანტანტის უჯრედებზე პირდაპირი ციტოტოქსიკური შეტევა მხოლოდ იმ T-უჯრედებით ხორციელდება, რომლებიც ტრანსპლანტატის MHC-მოლეკულებს პირდაპირ შეიცნობს.

არაპირდაპირი ალოსპეციფიკური T-უჯრედები მაკროფაგებს ააქტიურებენ, რაც ქსოვილის დაზიანებასა და ფიბროზს იწვევს. სავარაუდოა, რომ ისინი ალოანტისხეულების წარმოქმნაშიც მონაწილეობენ.

სურათი 22.5

არაპირდაპირი ალოშეცნობა



ტრანსპლანტატის მოცილების კლინიკური დახასიათება

კლინიკურად ტრანსპლანტატის მოცილების სამ ძირითად კატეგორიას განიხილავენ. ეს კატეგორიებია:

- ზემწვავე მოცილება,
- მწვავე მოცილება და
- ქრონიკული მოცილება.

ისინი ერთმანეთისგან გადანერგვის შემდეგ ქსოვილებში განვითარებული იმ რეაქციების მიხედვით განსხვავდება, რაც ტრანსპლანტატის მოცილებას განაპირობებს. გადანერგილ ორგანოში განვითარებული ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებები ძირითადად თირკმლის ტრანსპლანტაციისას არის შესწავლილი.

ტრანსპლანტანტის ზემწვავე მოცილება

ტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილება გადანერგვიდან რამდენიმე წუთის ან საათის განმავლობაში ხდება. მას ენდოთელიუმზე მოქმედი ანტისხეულები განაპირობებს.

თუ რეციპიენტის ორგანიზმში სისხლის ჯგუფისა და პოლიმორფული MHC-ანტიგენების საწინააღმდეგო ალოანტისხეულები ცირკულირებს, ტრანსპლანტატის მოცილება გადანერგვიდან რამდენიმე წუთში ან საათში ვითარდება. მოცილების ეს ტიპი ტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილების სახელითაა ცნობილი (სურათი 22.6). ამ შემთხვევაში ტრანსპლანტატის მოცილებას კომპლემენტდამოკიდებული რეაქცია განაპირობებს.

სამედიცინო პრაქტიკაში ფართოდ დანერგილ გადანერგვათა უმეტესობაში ტრანსპლანტატი ვასკულარიზებულ ორგანოს წარმოადგენს და ის რეციპიენტის ცირკულაციაში პირდაპირ ერთვება. შესაძლებელია, რომ გადანერგვამდე რეციპიენტში ტრანსპლანტატის ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები ცირკულირებდეს. მაგ. თუ დონორი და რეციპიენტი ABO-თავსებადი არ არის, რეციპინტში არსებული ABO-ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები არამარტო ერითროციტებს დაუკავშირდება, არამედ ყველა ქსოვილს. დონორის სხვა ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულები სისხლის გადასხმის ან ადრე ჩატარებული ტრანსპლანტაციის შედეგად წარმოიქმნება.

სურათი 22.6

ზემწვავე მოცილება

ყველა ასეთ ანტისხეულს ვასკულარიზებული ორგანოს ძალიან სწრაფი მოცილების გამოწვევა შეუძლია. ისინი ტრანსპლანტატის სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებზე არსებულ ანტიგენებს უკავშირდებიან, რის შედეგადაც კომპლემენტისა და სისხლის შემდედებელ სისტემას ააქტიურებენ. შედეგად, ტრანსპლანტატის სისხლძარღვები იხშობა, რაც ორგანოს დაუყოვნებელ სიკვდილს იწვევს. ტრანსპლანტატი სისხლსავსე ხდება.

ამ პრობლემის თავიდან აცილება დონორისა და რეციპიენტის ABO- და ჯვარედინი თავსებადობის დადგენით შეიძლება. ჯვარედინი თავსებადობის ტესტი საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ, აქვს თუ არა რეციპიენტს ისეთი ანტისხეულები, რომლებიც დონორის ლეიკოციტურ ანტიგენებთან ურთიერთქმედებენ.

რეციპიენტში ასეთი ანტისხეულების აღმოჩენა, ზემწვავე მოცილების საფრთხის გამო, მოცემული დონორიდან აღებული ტრანსპლანტატის გამოყენების პირდაპირი უკუჩვენებაა.

ანტი-ABO ანტისხეულებით გამოწვეული ზემწვავე მოცილება დღეს კლინიკურ პრობლემას არ წარმოადგენს, რადგან ყველა დონორის შერჩევა ABO ტიპის მიხედვით ხდება.

ამდენად, კლინიკაში ალოტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილება, როგორც წესი, დონორის იმ IgG

ანტისხეულებითაა გამოწვეული, რომლებიც რეციპიენტის ცილოვანი ალოანტიგენების საწინააღმდეგოა. ეს ანტისხეულები მიმართულია უცხო MHC მოლეკულების ან სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე ექსპრესირებული სხვა ნაკლებადცნობილი ალოანტიგენების წინააღმდეგ.

ასეთი ანტისხეულები, ჩვეულებრივ, სისხლის გადასხმის, ადრეჩატარებული გადანერგვის ან მრავალი ორსულობის შედეგად ჩნდება.

ცხოველთა ორგანოების (ქსენოტრანსპლანტატის) გადანერგვის უკუჩვენებასაც ანალოგიური პრობლემა განაპირობებს.

ქსენოტრანსპლანტანტის პოტენციურ წყაროდ ღორი მოიაზრებოდა, რადგან ღორისა და ადამიანის ორგანოთა ზომა ერთმანეთის მსგავსია. ადამიანისა და სხვა პრიმატების უმეტესობას ისეთი ანტისხეულები აქვთ, რომლებიც სხვა ძუძუმწოვრების, მათ შორის ღორის უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებულ საერთო ნახშირწყლოვან ანტიგენთან (a-Gal) ურთიერთქმედებს.

ადამიანში ღორის ქსენოტრანსპლანტატის მოთავსებისას ეს ანტისხეულები ზემწვავე მოცილებას უზრუნველყოფენ, რაც კომპლემენტისა და სისხლის შემდედებელი სისტემის გააქტიურებითაა გამოწვეული. პრობლემას ისიც ამწვავებს, რომ კომპლემენტის მარეგულირებელი ცილები - CD59, DAF (CD55) და MCP (CD46) - სახეობრივი ბარიერის მიღმა ნაკლებად ეფექტურად მოქმედებს. ამდენად, ღორის მარეგულირებელი ცილები ადამიანის კომპლემენტის შეტევისგან ღორის ორგანოს დაცვას ვერ უზრუნველყოფს.

ქსენოტრანსპლანტაციის სფეროში მუშაობა ისეთი ტრანსგენური ღორების გამოყვანისკენ არის მიმართული, რომელთა უჯრედებზეც ადამიანის DAF- რეცეპტორი იქნება ექსპრესირებული, ხოლო საერთო ნახშირწყლოვანი ანტიგენი - a-Gal - აღარ იქნება ექსპრესირებული. პრობლემისადმი ასეთი მიდგომა მკვეთრად შეამცირებს ან საერთოდ მოხსნის ზემწვავე მოცილების საშიშროებას ქსენოტრანსპლანტატის გადანერგვის შემთხვევაში.

აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ ზემწვავე მოცილება ქსენოტრანსპლანტაციის წინაშე მდგარი მხოლოდ პირველი ბარიერია და მისი თავიდან აცილებით გადანერგვის პრობლემა საბოლოოდ ვერ გადაიჭრება.

ტრანსპლანტატის მწვავე მოცილება

გადანერგვიდან დღეების ან კვირების შემდეგ განვითარებული ალორეაქტიულობა ტრანსპლანტატის მწვავე მოცილებას იწვევს.

მწვავე მოცილება იმ რეციპიენტებში ვითარდება, რომლებიც ტრანსპლანტატისადმი წინასწარ სენსიბილიზებული არ იყვნენ. ამ სახის მოცილებას T უჯრედები და ანტისხეულები განაპირობებს (ნახატი 22.7).

სურათი 22.7

მწვავე მოცილება

T უჯრედები და ანტისხეულები, რომლებიც მწვავე მოცილებას იწვევს, ტრანსპლანტატის საპასუხოდ გადანერგვიდან რამდენიმე დღის ან კვირების შემდეგ წარმოიქმნება.

მწვავე მოცილებაში წამყვანი როლი T ლიმფოციტებს ეკუთვნის. ისინი სისხლძარღვთა ენდოთელურ და პარენქიმულ უჯრედებზე ექსპრესირებული ალოანტიგენების, მათ შორის MHC მოლეკულების საპასუხოდ წარმოიქმნება.

გააქტიურებული T უჯრედები ტრანსპლანტატის უჯრედების უშუალო დესტრუქციას იწვევს ან მათ მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები ანთებად უჯრედებს მოიზიდავს და ააქტიურებს. ვასკულარიზებულ ტრანსპლანტატში, როგორიცაა თირკმელი, მწვავე მოცილების ადრეულ სამიზნეს ენდოთელური უჯრედები წარმოადგენს.

მწვავე მოცილებაში ორივე - CD4 და CD8 T უჯრედები მონაწილეობს. დადგენილია, რომ ალორეაქტიული CD8 T უჯრედების მიერ ტრანსპლანტატის უჯრედების გამოცნობა და კვლა მწვავე მოცილების მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს. CD4 T უჯრედების როლი კი ციტოკინების წარმოქმნაში ან შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის ჩართვაში მდგომარეობს.

მწვავე მოცილება იმ ანტისხეულებმაც შეიძლება გამოიწვიოს, რომლებიც სისხლძარღვის კედლის ანტიგენების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდება. ისინი სისხლძარღვთა კედელს უკავშირდებიან და კომპლემენტს ააქტიურებენ.

ტრანსპლანტატის ქრონიკული მოცილება

ორგანოს ქრონიკული მოცილება ფიბროზის განვითარებისა და სისხლძარღვთა ისეთი დაზიანების შედეგია, რასაც გახანგრძლივებულ პერიოდში ტრანსპლანტატის ფუნქციის დაკარგვა მოჰყვება.

მას შემგედ, რაც ალოტრანსპლანტატის მწვავე მოცილება კონტროლირებადი გახდა, ორგანოს დაკარგვის მთავარ მიზეზად ქრონიკული მოცილება რჩება. მწვავესთან შედარებით, ქრონიკული მოცილების პათოგენეზი ნაკლებადაა შესწავლილი.

თანამედროვე წარმატებული იმუნოსუპრესიული თერაპიის წყალობით გადანერგილი გვამური თირკმლის 85% გადანერგვიდან ერთი წლის შემდეგ ფუნქციას ინარჩუნებს. მიუხედავად ამისა, შორეული შედეგების რაიმე გაუმჯობესება წლების განმავლობაში არ შეიმჩნევა. თირკმლის ალოტრანსპლანტატის ფუნქციობის ნახევარპერიოდი ისევ 8 წელი რჩება. ორგანოს დაკარგვის ძირითად მიზეზს ქრონიკული მოცილება წარმოადგენს.

ვასკულარიზებადი ორგანოს ქრონიკული მოცილების მთავარი მიზეზი არტერიის ოკლუზიაა, რასაც ინტიმის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაცია იწვევს. ეს პროცესი დაჩქარებული (ან ტრანსპლანტატის) ათეროსკლეროზის სახელითაა ცნობილი (სურათი 22.8).

მექანიზმები, რომლებიც ქრონიკულ მოცილებას განაპირობებს, შეიძლება ალორეაქტიულობით ან რაიმე სხვა ფაქტორით იყოს გამოწვეული.

სურათი 22.8

ქრონიკული მოცილება

ალორეაქტიული პასუხი თვეებისა და წლების შემდეგაც შეიძლება განვითარდეს, რასაც საბოლოოდ ტრანსპლანტატის ფუნქციის დაკარგვამდე მივყავართ.

ქრონიკული მოცილების განმაპირობებელ სხვა ფაქტორთა შორის აღსანიშნავია იშემია-რეპერფუზიული დაზიანება, რაც ორგანოს გადანერგვის მომენტში ხდება, თუმცა, მისი უარყოფითი შედეგი მოგვიანებით შეიძლება გამოვლინდეს.

სხვა ფაქტორთა შორის ასევე აღსანიშნავია ციკლოსპორინის ტოქსიკურობა და ციტომეგალოვირუსული ინფექცია.

ტრანსპლანტატის გვიანი მოცილებისთვის ჰისტოლოგიურად დამახასიათებელია სისხლძარღვებისა და ქსოვილების მაკროფაგებით ინფილტრაცია, რასაც ნაწიბურის განვითარება მოჰყვება. ტრანსპლანტატში განთავსებული ალორეაქტიული T-უჯრედების მიერ გამომუშავებული ციტოკინები ენდოთელური უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიას იწვევს, ქემოკინები კი, როგორიცაა CCL5 (RANTES) - ტრანსპლანტატში მონოციტებს მოიზიდავს, რომლებიც შემდგომ მაკროფაგებად ტრანსფორმირდებიან.

ქრონიკული ანთების მეორე ფაზაში უკვე მაკროფაგების პროდუქტების გავლენა დომინირებს. ესენია: IL-1, TNF-α და ქემოკინი CCL2 (MCP-1), რომლებიც მაკროფაგების შემდგომ მოზიდვას უზრუნველყოფენ. ამ მედიატორებით გამოწვეულ ქრონიკულ ანთებას ორგანოს გარდაუვალ დაკარგვამდე მივყავართ.

დადგენილია, რომ ალორეაქტიულმა IgG ანტისხეულებმა, შესაძლოა, გადანერგილ სოლიდურ ორგანოში ათეროსკლეროზის განვითარება დააჩქაროს.

დღეს მსოფლიოში არსებობს ტრანსპლანტაციური ცენტრების ქსელი, რომელიც რეციპიენტისათვის HLA-თავსებადი დონორის ჯანმრთელი ორგანოს მოწოდებას უზრუნველყოფს. ისეთი ძლიერი იმუნოსუპრესიული წამლები, როგორიცაა ციკლოსპორინი-A და ტაკროლიმუსი (FK-506), T-უჯრედების გააქტიურებას თრგუნავს, რითაც გადანერგილი ორგანოს სიცოცხლისუნარიანობას მნიშვნელოვნად ახანგრძლივებს.

დღეისათვის მრავალი ორგანოს გადანერგვა წარმატებით ხორციელდება. სოლიდური ორგანოებიდან ყველაზე ხშირად თირკმელი ინერგება. იდენტურ ტყუპებს შორის თირკმელი პირველად 1950 წელს გადაინერგა. თირკმელზე უფრო ხშირად ღვიძლი ინერგება. ვინაიდან ღვიძლის ვასკულარიზებადი არ არის, არამონათესავე ინდივიდიდან აღებული ტრანსპლანტატის გადანერგისასაც კი რეციპიენტს იმუნოსუპრესიული მკურნალობის ჩატარება არ სჭირდება.

ტრანსპლანტატის მოცილების გარდა, ორგანოთა ტრანსპლანტაცია კიდევ სხვა მრავალ პრობლემასთანაა დაკავშირებული:

- რთულია დონორის მოძიება;
- დაავადებამ, რომელმაც პაციენტის ორგანო დააზიანა, შესაძლოა ტრანსპლანტატიც დააზიანოს. მაგ. I ტიპის დიაბეტის დროს - პანკრეასის β-უჯრედები;
- იმუნოსუპრესია, რაც ტრანსპლანტატის მოც-

ილების თავიდან ასაცილებლად ტარდება, კიბოსა და ინფექციების განვითარების რისკს ზრდის;

- ორგანოთა ტრანსპლანტაცია დიდ მატერიალურ დანახარჯებთანაა დაკავშირებული.

ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ

ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა ზოგიერთი ფორმის ლეიკემიისა და ლიმფომის დროს დიდი წარმატებით გამოიყენება.

ძვლის ტვინის გადანერგვა ეფექტურია ასევე ზოგიერთი პირველადი იმუნოდეფიციტისა და თანდაყოლილი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების დაავადების (მაგ. თალასემიის მძიმე ფორმა) შემთხვევაში. ამ შემთხვევაში გენეტიკურად დეფექტური ღეროვანი უჯრედები დონორის ნორმალური უჯრედებით ჩანაცვლდება.

ლეიკემიის მკურნალობისას პირველ რიგში ლეიკემიის წყარო - რეციპიენტის ძვლის ტვინი - უნდა განადგურდეს. ამას აგრესიული ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპიით აღწევენ.

ალოგენური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის ერთ-ერთ მთავარ გართულებას დაავადების - ტრანსპლანტანტი მასპინძლის წინააღმდეგ (GVHD – graft-versus-host disease) - განვითარება წარმოადგენს. ამ დროს დონორის მწიფე T-უჯრედები რეციპიენტის ქსოვილებს უცხოდ შეიცნობს და მძიმე ანთებითი დაავადების განვითარებას იწვევს. ამ დაავადებას ახასიათებს:

- გამონაყარი,
- დიარეა და
- ღვიძლის დაზიანება.

დაავადება ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ განსაკუთრებით მძიმედ მიმდინარეობს MHC I და II კლასის ანტიგენების შეუთავსებლობის შემთხვევაში.

ძვლის ტვინის გადანერგვათა უმეტესობა მონათესავე HLA-თავსებად ინდივიდებს შორის ტარდება. არამონათესავე HLA-თავსებადი დონორი იშვიათად გამოიყენება. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ეს დაავადება მცირე ჰისტოშეთავსების ანტიგენების შეუთავსებადობის შემთხვევაშიც ვითარდება.

ამდენად, ძვლის ტვინის გადანერგვის შემთხვევაში იმუნოსუპრესიული თერაპიის დანიშვნა აუცილებელია.

შერეული ლიმფოციტების რეაქცია

ალორეაქტიული T-უჯრედების გამოსავლენად შერეული ლიმფოციტების რეაქცია (MLR - mixed lymphocyte reaction) გამოიყენება:

ძვლის ტვინის პოტენციური დონორის ლიმფოციტები პოტენციური რეციპიენტის დასხივებულ ლიმფოციტებს (ლიმფოციტების დასხივება იმ მიზნით ხდება, რომ მათ გამრავლების უნარი [illegible] ერევა. თუ დონორის ლიმფოციტები ალორ[illegible] T-უჯრედებს შეიცავს, რეციპიენტის ლიმ[illegible] ბიდან მიღებული სტიმულის საპასუხოდ [illegible] რავლდებიან. რეციპიენტის დასხივებულ [illegible] დებს გამრავლების უნარი არა აქვთ (სურ[illegible]

ლიმფოციტების შერევიდან 3-7 დღის [illegible] კულტურას ამოწმებენ:

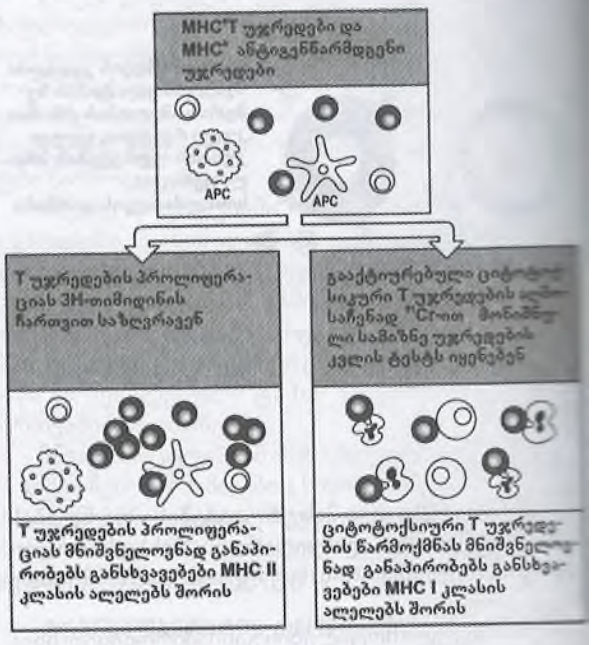
- ლიმფოციტების პროლიფერაციაზე
- ლიმფოციტთა ციტოტოქსიკურობის [illegible]

ლიმფოციტთა პროლიფერაციას, ძირ[illegible] CD4 T-უჯრედების მიერ MHC II კლას[illegible] კულების შეცნობა განაპირობებს, გააქტ[illegible] ციტოტოქსიკური T-უჯრედების წარმო[illegible] MHC I კლასის ანტიგენების გან[illegible] უზრუნველყოფს.

ძვლის ტვინის გადანერგვის შემთხვევ[illegible] ლები ალორეაქტიული პასუხის მქონე დ[illegible] შესარჩევად შერეული ლიმფოციტების რ[illegible] იყენებენ. ეს ტესტი ალორეაქტიული T-უჯრ[illegible] რაოდენობრივი შეფასების საშუალებას არ [illegible]

სურა[illegible]

შერეული ლიმფოციტების რეა[illegible]



დაავადების - ტრანსპლანტანტი მასპინძლის წინააღმდეგ - განვითარებას ზოგჯერ სასარგებლო ეფექტიც შეიძლება ჰქონდეს. ლეიკემიით დაავად[illegible]

ლეიკემიაში ასეთ ეფექტს ტრანსპლანტატი ლეიკემიის წინააღმდეგ ეწოდება. ალოგენური ძვლის ტვინი ლეიკემიურ უჯრედებზე ექსპრესირებულ მცირე ჰისტოშეთავსების ანტიგენებს ანუ სიმსივნე-სპეციფიკურ ანტიგენებს გამოიცნობს და ლეიკემიური უჯრედების დახოცვას იწვევს.

ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ რეაქციის თავიდან ასაცილებლად ტრანსპლანტაციამდე დონორის ძვლის ტვინს *in vitro* მწიფე T-უჯრედებს აცილებენ, რითაც მას ალორეაქტიული უჯრედებისგან ათავისუფლებენ. დონორის ძვლის ტვინის T-უჯრედები, რომლებიც *in vivo* რეციპიენტის ორგანიზმში მწიფდება, რეციპიენტის ანტიგენებისადმი ტოლერანტულია.

ამდენად, ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ რეაქციის თავიდან აცილება შესაძლებელია, თუმცა ამ შემთხვევაში ლეიკემიის თავიდან განვითარების შანსი იზრდება, რაც ტრანსპლანტატის ეფექტის ლეიკემიის წინააღმდეგ გამოყენებაზე გვაფიქრებინებს.

დონორის ძვლის ტვინიდან T-უჯრედების მოცილების კიდევ ერთ გართულებას იმუნოდეფიციტი წარმოადგენს. როგორც ადრე აღვნიშნეთ, გადანერგვამდე რეციპიენტს ქიმიოთერაპია და დასხივება უტარდება, რის შედეგადაც მისი T-უჯრედების უმეტესობა ნადგურდება. მათი ჩანაცვლება დონორის T-უჯრედებით უნდა მოხდეს. ეს პრობლემა განსაკუთრებით მწვავედ დგას იმ მოზრდილებში, რომელთაც თიმუსის ფუნქცია მეტად დაქვეითებული აქვთ. თუ ტრანსპლანტანტს ძალიან ბევრი T-უჯრედი მოსცილდა, რეციპიენტს ოპორტუნისტული ინფექცია დაემართება, რაც ხშირად სიკვდილით მთავრდება.

ამდენად, ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ დაავადების დამაზიანებელი და სასარგებლო ეფექტის ბალანსირება ძვლის ტვინის გადანერგვის უმთავრეს პრობლემად რჩება.

ნაყოფი როგორც ალოტრანსპლანტატი

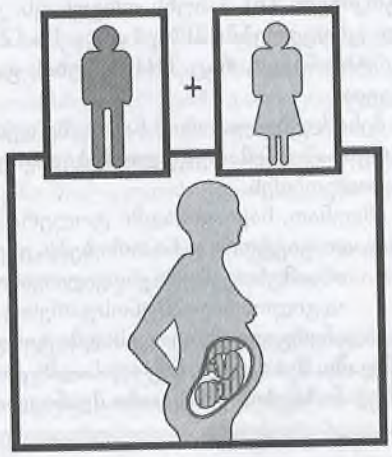
ორგანოთა ტრანსპლანტაცია თანამედროვე სამედიცინო ტექნოლოგიის მიერ განხორციელებული „არაბუნებრივი“ მდგომარეობაა.

ნაყოფი ერთადერთი ქსოვილია, რომელიც ბუნებრივად პერიოდულად ორგანიზმში ინერგება და რომლისადმიც იმუნური სისტემა ტოლერანტულია (სურათი 22.10).

მშობლებისგან მიღებული ნაყოფის MHC- და მცირე ჰისტოშეთავსების ანტიგენები დედის ანტიგენებისგან განსხვავდება. მიუხედავად ამისა, დედა ნარმატებით ითავსებს ბევრ ნაყოფს, რომლებიც მამისგან მიღებული ერთიდაიგივე უცხო MHC-ცილების მტარებლები არიან.

სურათი 22.10

ნაყოფი როგორც ალოტრანსპლანტატი



ნაყოფისადმი ტოლერანტობა იმუნოლოგების-თვის დღემდე აუხსნელი რჩება. მის ასახსნელად მრავალი ჰიპოთეზაა მოწოდებული.

არსებობს მოსაზრება, რომ ნაყოფი უცხოდ არ აღიქმება. თუმცა ამ ჰიპოთეზის საწინააღმდეგოდ ის ფაქტი მეტყველებს, რომ რამდენიმე ბავშვის გაჩენის შემდეგ დედას, როგორც წესი, მამის MHC ცილების და ერითროციტური ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები უჩნდება.

საფიქრებელია რომ პლაცენტა, რომელიც ნაყოფის ქსოვილს წარმოადგენს, ბარიერულ ფუნქციას ასრულებს და ნაყოფს დედის T-უჯრედებისგან იცავს. ნაყოფისა და დედის ქსოვილს შორის მდებარე პლაცენტის გარეთა გარსი ტროფობლასტია. მასზე MHCI და II კლასის მოლეკულები არ ექსპრესირდება, რის გამოც იგი დედის T-უჯრედების მიერ ვერ შეიცნობა. ტროფობლასტი NK-უჯრედების შეტევისგანაც დაცულია. მასზედ ექსპრესირებულია არაკლასიკური და ნაკლებად პოლიმორფული მოლეკულა - HLA-G. ეს უკანასკნელი NK-უჯრედების ზედაპირზე არსებულ KIR-რეცეპტორს უკავშირდება, რითაც NK-უჯრედების მოქმედებას თრგუნავს.

ნაყოფისადმი ტოლერანტობას სხვა ფაქტორებიც განაპირობებს.

ტროფობლასტი ვერ ქმნის აბსოლუტურ ბარიერს დედასა და ნაყოფს შორის. ნაყოფის სისხლის უჯრედებს პლაცენტის ბარიერის გადალახვა შეუძლია. ძალიან მცირე რაოდენობით მათ დედის ორგანიზმის ცირკულაციაში ნახულობენ. დადასტურებულია, რომ ნაყოფის MHC-ალოანტიგენებისადმი დედას სპეციფიკური T-უჯრედული ტოლერანტობა ახასიათებს.

თავი XXIII. იმუნური პასუხის კლინიკური და ლაბორატორიული შეფასება

ფუნდამენტურ და კლინიკურ იმუნოლოგიაში, ასევე გენეტიკაში უკანასკნელ წლებში ჩატარებულმა კვლევებმა მნიშვნელოვნად გააღრმავა ჩვენი შეხედულებები იმუნოდეფიციტურ მდგომარეობათა შესახებ. კიდევ უფრო სრულყოფილი და ინფორმაციული გახდა იმუნური პასუხის შესაფასებელი ტესტები და მეთოდები. თუმცა, ბევრი ახალი ლაბორატორიული მეთოდი, რომელთა განხორციელებაც ძალიან ნატიფ მეთოდიკასა და რეაქტივებს მოითხოვს, დღემდე სამეცნიერო ლაბორატორიების ინტერესების სფეროში რჩება და ფართო კლინიკურ გამოყენებას ვერ პოულობს.

ამ თავში მხოლოდ იმ ძირითად ტესტებს განვიხილავთ, რომლებიც დღეს ფართოდ გამოიყენება დიაგნოსტიკოლილი და შეძენილი იმუნური პასუხის შესაფასებლად. მათ T- და B-უჯრედების რაოდენობრივ, მათი პროდუქტებისა და ფუნქციის შესასწავლად, ასევე ბუნებრივი კილერების (NK-უჯრედებისა და პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებისა და კომპლემენტის სისტემის შესაფასებლად იყენებენ.

სისხლში სხვადასხვა ტიპის უჯრედების შემცველობის განსაზღვრა, უპირველეს ყოვლისა, ინფექციური ჰემატოლოგიური კვლევით იწყება, რომელიც შემდგომში ლიმფოციტების სუბპოპულაციური, იმუნოფენოტიპური და ციტომეტრიული ანალიზი ან შრატის იმუნოგლობულინების გამოკვლევა ემატება. პირველი ეტაპის კვლევებში ასევე შედის ახლადგამოყოფილი პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებისა და მონოციტების ფაგოციტური აქტივობის შესწავლა.

კომპლემენტის სისტემის ეფექტურობა შრატში იმ განზავებით ფასდება, რომელიც ანტისხეულებით დაფარული ერითროციტების 50%-ის ლიზისს იწვევს.

ამ ტესტებით იმუნური პასუხის რომელიმე რგოლში დეფექტის გამოვლენის შემთხვევაში დეფექტის ზუსტი ბუნების დასადგენად სპეციფიკურ ტესტებს ატარებენ.

ლიმფოციტების ფუნქციის შეფასება, როგორც წესი, ქსოვილოვან კულტურაში პოლიკლონური მიტოგენების საპასუხოდ T უჯრედების პროლიფერაციის ხარისხის დადგენითა და B უჯრედების მიერ იმუნოგლობულინების სეკრეციის უნარის შეფასებით იწყება.

მედიცინის განვითარების დღევანდელ ეტაპზე ერთ-ერთ ყველაზე ზუსტ და ფართოდ გავრცელებულ სადიაგნოზო საშუალებას ქსოვილებში ან ქსოვილოვან სითხეებში ანტიგენის ან მათი საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოჩენა წარმოადგენს. ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირის გამოსავლენად სხვადასხვა მეთოდები (აგლუტინაციის, პრეციპიტაციის, კომპლემენტის შებოჭვის, იმუნოფლუორესცენციული, რადიოიმუნური, იმუნოფერმენტული) გამოიყენება.

იმუნური სისტემის მდგომარეობის შესაფასებლად სპეციალური იმუნოლოგიური მეთოდების გარდა, ბიოლოგიის სხვა დარგებში გამოყენებული მეთოდებიც იხმარება. მაგ. ბიოქიმიური - ცილის ფრაქციონირებისთვის, გენეტიკური - იმუნოლოგიურად მნიშვნელოვანი მოლეკულის გენის სეკვენირებისთვის და სხვ.

იმუნოდეფიციტის მქონე ავადმყოფთა გამოვლენა კლინიკურად, ავადმყოფობის ისტორიის მიხედვით ხდება.

ერთიდაიგივე ან მსგავსი პათოგენით გამოწვეული განმეორებითი ინფექციების არსებობა იმუნური სისტემის დეფიციტის მაჩვენებელია. შებრუნებითი ინფექცია, რომელიც პიოგენური ბაქტერიებითაა გამოწვეული, ანტისხეულების, კომპლემენტის ან ფაგოციტების ფუნქციის დეფექტის შედეგად შეიძლება განვითარდეს. შებრუნებითი ვირუსული ინფექციები ან კანის კანდიდოზი უპირატესად T ლიმფოციტების დეფექტზე მიგვანიშნებს.

ჰუმორული იმუნური პასუხის შეფასება

ცხოვრების ადრეულ ეტაპზე ბაქტერიული ინფექციების განვითარება და შესაბამისი ანტიმიკრობული თერაპიის უეფექტობა ჰუმორული იმუნური პასუხის დეფიციტზე გვაფიქრებინებს. B-ლიმფოციტების დეფიციტი მრავალნაირი შეიძლება იყოს — მსუბუქი ფორმიდან დაწყებული, რაც პრობლემებს იშვიათად ქმნის, მძიმემდე, რაც შეიძლება ანტისხეულთა წარმოქმნისა და სეკრეციის სრული უუნაროობით გამოვლინდეს.

ადრეულ ასაკში გამოვლენილი განმეორებადი ინფექციები, რომლებიც ჩირქმბადი ორგანიზმებითაა (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae type B, Neisseria meningitidis*) გამოწვეული, B-იმუნოდეფიციტზე პაციენტის გამოკვლევის აუცილებლობაზე მიგვითითებს. ამ მხრივ საყურადღებოა შებრუნებითი ოტიტები, სინუსიტები, ბრონქიტები, ფარინგიტები ან კონიუნქტივიტები.

მძიმე აგამაგლობულინემიის შემთხვევაში ზოგიერთი პაციენტი ტოქსოიდურ ვაქცინებს არ პასუხობს, ატენუირებული ვირუსული ვაქცინის გამოყენების შემთხვევაში კი მათ მძიმე ინფექცია უვითარდებათ.

ჰუმორული იმუნური პასუხის შეფასება რუტინული სისხლის საერთო ანალიზით იწყება. B-იმუნოდეფიციტების უმეტეს შემთხვევაში ლიმფოციტების რაოდენობა შეიძლება ნორმალური ან ოდნავ დაქვეითებული იყოს. მიუხედავად ამისა, სისხლის

საერთო ანალიზი ლიმფოციტების გამოკვლევის პირველ და აუცილებელ ეტაპს წარმოადგენს.

ჰუმორული იმუნური პასუხის შეფასების შემდგომ ეტაპს შრატის იმუნოგლობულინების საერთო დონისა და მათი კლასის განსაზღვრა წარმოადგენს. ნორმაში იმუნოგლობულინების საერთო დონე მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ეს ფაქტორებია: სქესი, ასაკი, ეთნიკური და გენეტიკური საფუძველი.

შრატში თავდაპირველად IgG, IgA და IgM იმუნოგლობულინები ისაზღვრება. IgE-სა და IgD-ს გამოკვლევა უფრო სპეციფიკურ ტესტებს მოითხოვს. გარკვეულ შემთხვევებში IgG-ის ქვეკლასების დონესაც საზღვრავენ.

იმუნოგლობულინების დონეს სხვადასხვა სტანდარტული მეთოდით ადგენენ. ამისათვის წლების განმავლობაში რადიალური იმუნოდიფუზიის მეთოდი გამოიყენებოდა. ამჟამად კი კლინიკებში უპირატესობას ნეფელომეტრიას ანიჭებენ.

ნეფელომეტრია პრეციპიტაციის მეთოდის მოდიფიკაციაა. ის ხსნადი იმუნური კომპლექსების წარმოქმნის აღმოჩენას ემყარება, რისი განსაზღვრაც სინათლის გაბნევის მიხედვით ხდება. შედეგები ოპტიკური სიმკვრივის ერთეულებში მიიღება, რაც სტანდარტული მრუდის შესაბამისად, მილიგრამი/დეცილიტრში გადაითვლება.

პაციენტის ასაკისა და სისხლის ჯგუფიდან გამომდინარე (AB ჯგუფის გარდა), ზოგჯერ შრატში ანტი-A და ანტი-B იზოჰემაგლუტინინებსაც საზღვრავენ. ისინი IgM-კლასს მიეკუთვნება. ჰიპო- და აგამაგლობულინემიაზე საეჭვო პაციენტში იზოჰემაგლუტინინების აღმოჩენა IgM-ანტისხეულთა წარმოქმნის უნარზე მიუთითებს.

თუ AB ჯგუფის გარდა სისხლის სხვა ჯგუფის მქონე პაციენტს იზოჰემაგლუტინინების ტიტრი დაბალი აქვს ან საერთოდ არ ესაზღვრება, ეს IgM-ის სინთეზის დაქვეითებაზე მიუთითებს და შემდგომი კვლევების ჩატარების საჭიროებაზე მეტყველებს.

თუ შრატში იმუნოგლობულინების დონე ძალიან მაღალია და, ამასთანავე, პაციენტს განმეორებითი ინფექციები აღენიშნება (განსაკუთრებით ზრდასრულ ასაკში), შრატის ცილების ელექტროფორეზის გაკეთებაა საჭირო.

ლიმფოციტთა ავთვისებიანი გამრავლების შემთხვევაში მიიღება მონოკლონური პიკი, რაც პარაპროტეინის არსებობას გამოავლენს. შრატის იმუნოგლობულინების მაღალი დონე აივ-ინფექციის ნიშანიც შეიძლება იყოს.

გარკვეულ შემთხვევაში საჭირო ხდება მოცირკულირე B-ლიმფოციტების რაოდენობის განსაზღვრა. ყველაზე ხშირად ამას გამდინარე ფლუორომეტრიით აკეთებენ. B-ლიმფოციტებს, ძირითადად, მისი ზედაპირული მარკერების - CD19 და CD20-ის საშუალებით საზღვრავენ. პერიფერიულ სისხლში B-უჯრედების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, შე
საძლოა, ამ ლიმფოციტების დიფერენციაციის შე
ფერხების შედეგად განვითარებული იმუნოდეფიცი
ტის შედეგი იყოს.

B-უჯრედულ იმუნოდეფიციტზე საეჭვო პაცი
ენტის ასაკისა და ვაქცინაციის ისტორიიდან გამომ
დინარე, ზოგჯერ საჭიროა ვაქცინაში გამოყენებ
აგენტებზე განვითარებული ჰუმორული პას
შესწავლა. მაგ. წლამდე ასაკის ბავშვებში, რომ
საც ტეტანუსის და დიფტერიის ტოქსოიდები, ას
ზოგიერთი ვირუსული ვაქცინა მიღებული აქვთ,
ვაქცინების შესაბამისი ანტისხეულების არსებო
ჰუმორული იმუნური სისტემის ნორმალური რეაქ
ის მაჩვენებელია.

ერთი ან რამდენიმე ანტისხეულის ძალიან
ბალი დონე B-უჯრედულ დეფიციტზე მეტყველებ
თუ პაციენტს ამავე მიკროორგანიზმით განმეორ
ბითი ან მრავლობითი ინფექციები აღენიშნება, შე
ძლებელია, მას ამ სპეციფიკური ორგანიზმისად
პასუხის უნარი არ გააჩნდეს.

სპეციფიკური IgG-ს ქვეკლასის დეფიციტ
შემთხვევაში ინდივიდი შესაძლოა, პოლისაქარიდ
ული კაფსულის მქონე გარკვეულ მიკროორგა
ნიზმებს ვერ პასუხობდეს. ეს, როგორც წესი,
არის საშიში ინფექციები და სპეციფიკური IgG
დეფიციტთანაა დაკავშირებული. ამ ტიპის იმუნ
დეფიციტები დეტალური კლინიკური გამოკვლევ
თა და ინფექციის გამომწვევის შესწავლით გამო
ლინდება. აღსანიშნავია, რომ IgG-ქვეკლასის დეფ
ციტის შემთხვევაში შრატში იმუნოგლობულინებ
საერთო დონე შეიძლება ნორმალური ან ოდნა
დაქვეითებული იყოს.

B-უჯრედულ იმუნოდეფიციტზე საეჭვო ზოგ
ერთ შემთხვევაში საჭირო ხდება პერიფერიულ
ლიმფური ქსოვილის გამოკვლევა. ვაქცინაციი
შემდგომ მადრენირებელი ლიმფური კვანძების ჰის
ტოლოგიურმა გამოკვლევამ, შესაძლოა, ჩანასახო
ვანი ცენტრებისა და ჩანასახოვანი ცენტრების მ
ორადი ფოლიკულების დეფიციტი გამოავლინოს.
იმუნოდეფიციტის უმეტეს შემთხვევაში ყველ
ლიმფური ქსოვილი, თიმუსის გარდა, ჰიპოპლაზი
ურია. ამ დროს ჩანასახოვანი ცენტრებისა დ
პლაზმური უჯრედების დეფიციტი აღინიშნება.

ჰუმორული იმუნოდეფიციტის ბუნების დას
ზუსტებლად B-უჯრედების ფუნქციის გამოკვლევა
საჭირო. ლიმფოციტთა ფუნქციის შესასწავლა
პერიფერიული სისხლიდან გამოყოფილი ლიმფო
ციტების კულტურას *in vitro* მიტოგენურ აგენტთა
ერთად დგამენ, რითაც უჯრედების პროლიფერაც
ისა და დიფერენციაციის უნარს აფასებენ.

B-ლიმფოციტების ფუნქცია, შესაძლოა, იმუნო
გლობულინების *in vitro* სინთეზის უნარითაც შეფას
დეს. ამისათვის ანტიგენით ან მიტოგენით სტიმუ

ლირებული B-ლიმფოციტების მიერ წარმოქმნილი ანტისხეულები ისაზღვრება.

უჯრედული იმუნური პასუხის შეფასება

უჯრედული იმუნური პასუხი ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედებისა და T-ლიმფოციტების კომპლექსური ურთიერთობის შედეგია. ანტიგენის შეცნობას უჯრედების გააქტიურება, მათ მიერ ხსნადი მედიატორების გამოყოფა, უჯრედების პროლიფერაცია და ციტოტოქსიკური აქტიურობა მოყვება. აქტიურობის ამ ფართო კატეგორიებიდან ერთ-ერთში დეფექტის არსებობა ინფექციებისა და სიმსივნის განვითარებისადმი მომატებულ მგრძნობელობას იწვევს. ანტისხეულების წარმოქმნაში T-უჯრედების მნიშვნელოვანი როლის გამო, იზოლირებული T-უჯრედული დეფიციტი მეტად იშვიათია.

ჰუმორული იმუნიტეტის დეფიციტის მსგავსად, უჯრედული იმუნიტეტის დეფიციტიც ხშირი და სერიოზული ინფექციებით გამოვლინდება. ჩვეულებრივ, ეს სასუნთქი სისტემის, კანის ან ნაწლავის ისეთი ინფექციებია, რომლებიც სტანდარტულ მკურნალობას არ ექვემდებარება.

ჰუმორული პასუხისაგან განსხვავებით, უჯრედული სისტემის დეფიციტის დროს ინფექციას ოპორტუნისტული ინფექციები იწვევს. კერძოდ, ვირუსები და სოკოები.

თანდაყოლილი დეფექტები დაბადებიდან პირველ თვეებში იჩენს თავს. დედის ანტისხეულები უჯრედული იმუნოდეფიციტის გამოვლინებას ვერ აფერხებს.

უჯრედული იმუნური პასუხის შეფასებას დიდი მნიშვნელობა აქვს:

- **უჯრედული იმუნოდეფიციტების დიაგნოზირებისა და მონიტორინგისათვის,**

- **ინფექციების დიაგნოზირებისათვის,**

- **იმუნომარეგულირებელი თერაპიის ეფექტის მონიტორინგისათვის,**

- **ვაქცინაციაზე პასუხის შესაფასებლად.**

უჯრედული იმუნური სისტემის გამოკვლევა სისხლის საერთო ანალიზით იწყება. ყურადღება ექცევა სისხლის ძირითადი უჯრედების აბსოლუტურ რაოდენობას და მათ შეფარდებას. თანდაყოლილი მძიმე უჯრედული იმუნოდეფიციტის შემთხვევაში ლიმფოპენია აღენიშნება. სპეციფიკური უჯრედების დეფიციტის შემთხვევაში, შესაძლოა, სისხლის სურათი შეცვლილი არ იყოს.

უჯრედული პასუხის უფრო ზუსტი ანალიზისათვის უჯრედთა სპეციფიკური სუბპოპულაციების რაოდენობრივი და თვისობრივი ანალიზი ტარდება.

ანტისხეულების აღმოჩენა, დახასიათება და გამოყენება

B-უჯრედები შეძენილ იმუნურ პასუხს ანტისხეულების წარმოქმნით ახორციელებს. იმუნოგენის საპასუხოდ განვითარებულ B-უჯრედულ პასუხს სპეციფიკური ანტისხეულების წარმოქმნის მიხედვით აფასებენ. ამისათვის ყველაზე მოსახერხებელია სისხლის თხიერ ფაზაში ანუ პლაზმაში დაგროვილი ანტისხეულების, ე.წ. მოცირკულირე ანტისხეულების, განსაზღვრა.

ანტისხეულებს მათი სპეციფიკურობის, რაოდენობის, იზოტიპის ან კლასის და აფინობის მიხედვით ახასიათებენ. ვინაიდან ანტისხეულებს ძირითადად იმუნური ინდივიდების შრატში იკვლევენ, მათ შესასწავლად გამოყენებულ რეაქციებს სეროლოგიურ რეაქციებს (serum - შრატი) უწოდებენ.

1. აფინური ქრომატოგრაფია.

შრატიდან სპეციფიკური ანტისხეულების (ან ანტიგენის) გამოსაყოფად აფინური ქრომატოგრაფია გამოიყენება. ქრომატოგრაფის მყარ სვეტზე მიმაგრებულ ანტიგენს ანტისხეული სპეციფიკურად უკავშირდება. ქრომატოგრაფიულ სვეტზე, რომელთანაც ანტიგენი კოვალენტურადაა დაკავშირებული, ისხმება შრატი. შრატის გავლის შემდეგ სვეტზე ანტიგენთან მიკავშირებული ანტისხეულები რჩება, შრატის სხვა ცილები და მოლეკულები კი მისგან ადვილად ჩამოირეცხება. სვეტზე დარჩენილი სპეციფიკური ანტისხეულების შესაგროვებლად ანტიგენ-ანტისხეულის არაკოვალენტურ კავშირს წყვეტენ, რისთვისაც ქრომატოგრაფიულ სვეტში pH-ს მნიშვნელოვნად ცვლიან (მას 2,5-ზე მეტად აქვეითებენ ან 11-ზე მაღლა სწევენ).

აფინური ქრომატოგრაფია რთული ნარევიდან ანტიგენის გამოსაყოფადაც გამოიყენება. ამ მეთოდს აფინური ქრომატოგრაფია იმიტომ უწოდეს, რომ ის გარკვეული მოლეკულების გამოცალკევებას სხვა მოლეკულისადმი მათი აფინობის მიხედვით ახდენს (სურათები 23.1 და 23.2).

2. რადიოიმუნური ანალიზი, იმუნოფერმენტული ანალიზი და კონკურენტული დათრგუნვის ტესტი

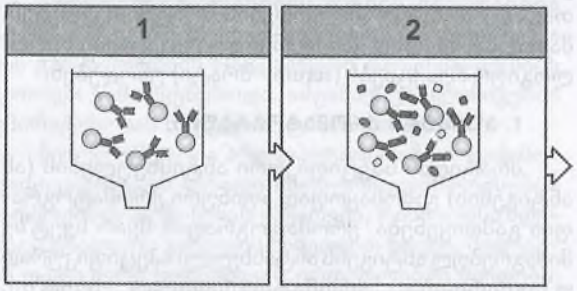
რადიოიმუნური ანალიზი (**რია**) და იმუნოფერმენტული ანალიზი (**იფა**) - ორივე ანტიგენ-ანტისხეულის სპეციფიკური კავშირის დასადგენად გამოიყენება.

რია-ს, ძირითადად, სისხლსა და ქსოვილოვან სითხეებში ჰორმონების დონის განსასაზღვრად იყენებენ, **იფა** კი ხშირად გამოიყენება ვირუსული დაავადებების, მაგ. აივ ინფექციის, ჰეპატიტების და სხვ. სადიაგნოზოდ. ორივე მეთოდის ჩასატარებლად

ანტიგენის ან ანტისხეულის სუფთა პრეპარატია საჭირო. თუ ვეძებთ ანტიგენს, მის აღმოსაჩენად ვიყენებთ მონიშნულ ანტისხეულს და პირიქით, ანტისხეულის აღმოსაჩენად მონიშნულ ანტიგენს ვხმარობთ. რია-ს შემთხვევაში პრეპარატი მონიშნულია რადიაქტიული ნივთიერებით (ძირითადად ^{125}I-ით), იფა-ს შემთხვევაში კი მასთან ფერმენტი ქიმიურადაა დაკავშირებული.

სურათი 23.1

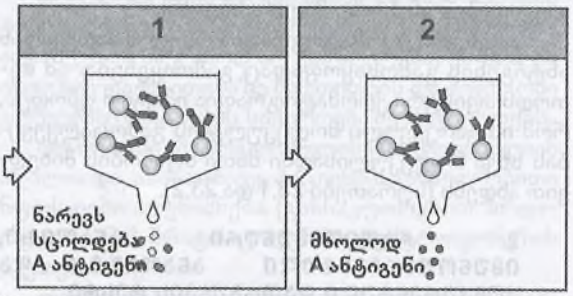
აფინური ქრომატოგრაფია



1. მყარ სვეტზე A ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულებია მიმაგრებული
2. ემატება ანტიგენების ნარევი

სურათი 23.2

აფინური ქრომატოგრაფია



1. სვეტი ირეცხება დაუკავშირებელი ანტიგენებისაგან
2. სვეტიდან იხსნება სპეციფიკურად დაკავშირებული ანტიგენი

რია-ს, ამ მაღალმგრძნობიარე მეთოდის შემუშავებისთვის როზალინ იალოუმ ნობელის პრემია მიიღო.

რადიოიმუნური ანალიზი

რადიოიმუნური ანალიზით სპეციფიკური ანტისხეულების გამოკვლევა შემდეგი სქემით ხდება:

- ანტისხეულის არსებობაზე გამოსაკვლევი შრა
რადიაქტიური ნივთიერებით მონიშნული ანტიგენ
ცნობილ რაოდენობას ემატება. მიღებული ნარევი შე
ცავს როგორც მონიშნულ ანტიგენთან დაკავშირებუ
ანტისხეულებს, ასევე ანტისხეულისაგან თავისუფა
მონიშნულ ანტიგენს.

- ნარევს შორდება რადიაქტიურად მონიშნულ
თავისუფალი (ანტისხეულთან დაუკავშირებელი) ანტი
გენი.

- იზომება დარჩენილი ნარევის რადიაქტიურობა.

ამგვარად, სინჯში ანტისხეულის რაოდენობა
ზე ანტისხეულთან დაკავშირებული ანტიგენის რა
დიაქტიურობის მიხედვით მსჯელობენ.

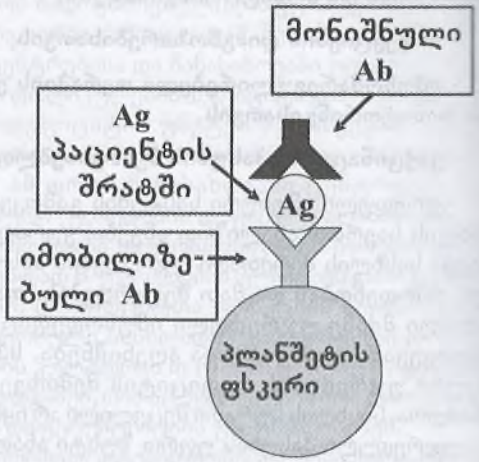
იმუნოფერმენტული ანალიზი

იმუნოფერმენტული ანალიზისათვის იყენებე
პლასტიკატის პლანშეტებს, რომელთაც თავიან
ზედაპირზე მონომოლეკულების შრის ადსორბცი
უნარი აქვს. ადსორბციის დროს მოლეკულებმა
შესაძლოა, ზოგიერთი ანტიგენური დეტერმინანტ
დაკარგოს, მაგრამ მათი უმეტესობა ინტაქტურ
რჩება და ადსორბირებული მოლეკულები შესაბამ
ის ანტისხეულებთან რეაგირებენ.

სურათი 23.

იმუნოფერმენტული ანალ

1 პლანშეტის ფსკერს ანტისხეულები ემაგრება
2. პლანშეტის ფოსოებში ახდენენ გამოსაკვლევი სინჯის ინკუბაციას
3. უმატებენ მონიშნულ ანტისხეულებს
4. მონიშნული ანტისხეულის რაოიდენობა სინჯში არსებული ანტიგენის რაოდენობის პროპორციულია



(სურათი 23.3) შემდეგი სქემით ტარდება:
- ანტიგენის აღმოსაჩენად პლანშეტის ფსკერ-
-A ანტისხეულებს ამაგრებენ. გამოსაკვ-
ზე გარკვეული დროით მიკროპლანშეტის
ში შეაქვთ. ამ ხნის განმავლობაში ანტიგენე-
შეტის ფსკერზე ადსორბირებულ ანტისხე-
უკავშირდება.
- ფოსოებში ფერმენტით მონიშნული ანტი-A ან-
ები ემატება. თუ გამოსაკვლევ სინჯში იყო
ელი A ანტიგენი, მაშინ მონიშნული ანტისხე-
მას სპეციფიკურად დაუკავშირდება.
- ფოსოები ირეცხება, რათა მოშორდეს ფსკერ-
დაუკავშირებელი მონიშნული ანტისხეულები.
- ფოსოებში ემატება სუბსტრატი, რომელიც ან-
ულთან დაკავშირებული ფერმენტის ზემო-
ით იფერება.
- ფოსოების შეფერვის ინტენსივობას მრავალ-
ში სპექტროფოტომეტრის საშუალებით ზომა-

თუ ფოსოს შიგთავსი არ შეიფერა, ეს ნიშნავს, გამოსაკვლევ ნიმუშში საძიებელი A ანტიგენი რაც უფრო ინტენსიურია შეფერვა, მით მე-ნიმუშში საძიებელი ანტიგენის რაოდენობა.

ვინაიდან ორივე ტესტი - რია და იფა, მონიშნუ-ანტიგენის ან ანტისხეულის საძიებელ ანტიგენ-ან ანტისხეულთან დაკავშირებას ემყარება, უცნობი შემადგენლობის სინჯში ანტიგენის ანტისხეულის ზუსტი რაოდენობის გაზომვის სა-ლებას არ იძლევა. ამ პრობლემის გადაწყვეტის -ერთ გზას *კონკურენციული ინჰიბიციის ტესტი* წარმოადგენს.

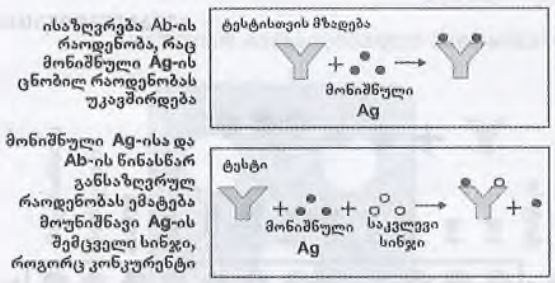
კონკურენციული ინჰიბიციის ტესტი

კონკურენციული ინჰიბიციის ტესტში საძიებე-ანტიგენის რაოდენობა ფასდება მისი უნარით, კონკურენცია გაუწიოს მონიშნულ ანტიგენს პლან-ტის ფსკერზე მიმაგრებულ ანტისხეულებთან შეკავშირებაში (სურათი 23.4). (კონკურენციული შეკავშირების ტესტი უცნობი შემადგენლობის სინ-ში ანტისხეულთა რაოდენობის დასადგენადაც იყენებენ, ოღონდ ამ შემთხვევაში პლანშეტის ფოსოს ფსკერზე საძიებელი ანტისხეულის საწი-ალმდეგო ანტიგენია ადსორბირებული).

სტანდარტული მრუდი მოუნიშნავი სტანდარ-ული პრეპარატის სხვადასხვა რაოდენობის გამო-ებით იგება:
- მოუნიშნავი სტანდარტული პრეპარატის ზუს-დ განსაზღვრული რაოდენობა ფოსოების ფსკერზე ემაგრება.
- გარკვეულ ფოსოებში მას საძიებელი ანტიგე-ის შესაბამის მონიშნულ სტანდარტულ პრეპარატს შეკავშირებენ.
- ფოსოებში სხვადასხვა რაოდენობით ემატება მოუნიშნავი სტანდარტული პრეპარატი, რაც საშუ-ალებას გვაძლევს, დავაკვირდეთ ამ უკანასკნელით მონიშნული ანტიგენის ჩანაცვლებას.

სურათი 23.4

კონკურენტული ინჰიბიციის ტესტი



მიღებული მონაცემებით იგება სტანდარტული მრუდი. გამოსაკვლევ სინჯში ანტიგენის რაოდენობის გამოთვლა საკვლევი მრუდის სტანდარტულ მრუდთან შედარებით ხდება.

3. ჰემაგლუტინაცია და სისხლის ჯგუფის განსაზღვრა

რაოდენობრივი სეროლოგიური ტესტების უმეტესობაში ანტიგენის ანტისხეულთან დაკავშირება პირდაპირ ისაზღვრება. ზოგიერთი მნიშვნელოვანი ტესტი ეფუძნება ანტისხეულის უნარს, ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ შეცვალოს ამ უკანასკნელის ფიზიკური მდგომარეობა, რაც სხვადასხვა გზით გამოვლინდება. როდესაც ანტიგენი დიდი ნაწილაკების, მაგ. ბაქტერიის ზედაპირზეა განთავსებული, ანტისხეულებს მათი შეწებების ანუ აგლუტინაციის უნარი აქვს. სისხლის ჯგუფის განსაზღვრას საფუძვლად ანალოგიური პრინციპი უდევს. ერითროციტების ზედაპირზე მოთავსებული ანტიგენების ანტისხეულებით შეწებება ჰემაგლუტინაციის სახელითაა ცნობილი (სურათი 23.5).

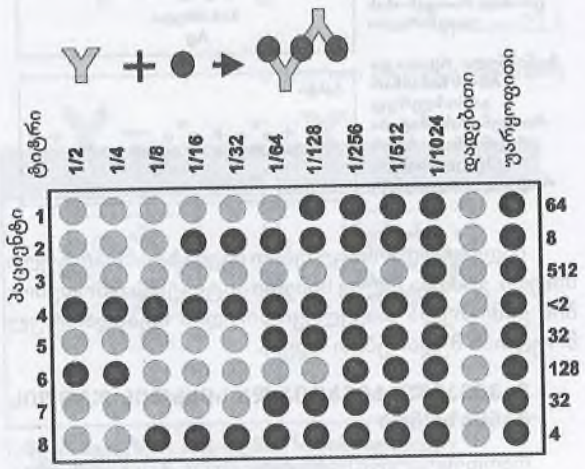
ჰემაგლუტინაციის ტესტით დონორისა და რეციპიენტის სისხლის ABO ჯგუფს საზღვრავენ. ანტი-A და ანტი-B ანტისხეულები ანუ აგლუტინინები სისხლის A და B ჯგუფის შესაბამის ანტიგენებს უკავშირდება და ერითროციტების აგლუტინაციას იწვევს.

ცნობილია, რომ ნაწლავის ბაქტერიების ანტიგენები სისხლის ჯგუფის ანტიგენების იდენტურია. იმ პირთა პლაზმაში, რომელთა ერითროციტების ზედაპირზე საკუთარი A- და/ან B-ჯგუფის ანტიგენი არ ექსპრესირდება, სწორედ ამ ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ წარმოქმნილი ანტისხეულები ცირკულირებს. ამგვარად, ანტი-A და ანტი-B აგლუტინინები, რომლებიც A- და B-ჯგუფის შესაბამის ანტიგენთან ურთიერთქმედებენ, ბაქტერიული ანტიგენების საწინააღმდეგოდაა წარმოქმნილი. O-

ტიპის ინდივიდებს, რომლებსაც ერითროციტებზე A- და B-ანტიგენი არ გააჩნიათ, ორივე ტიპის ანტისხეული (ანტი-A და ანტი-B) აქვთ, ხოლო AB ინდივიდებს, არც ერთი.

სურათი 23.5

ჰემაგლუტინაცია



სისხლის გადასხმამდე აუცილებელია რეციპიენტის შრატის შემოწმება ისეთ ანტისხეულებზე, რომელთაც დონორის ერითროციტების აგლუტინაციის გამოწვევა შეუძლიათ. დონორის შრატი კი იმ ანტისხეულების შემცველობაზე უნდა შემოწმდეს, რომლებიც რეციპიენტის ერითროციტების აგლუტინაციას იწვევს. ამ პროცედურას ჯვარედინი თავსებადობის ტესტი ეწოდება. ამ ტესტით, ABO-ს გარდა, სისხლის სხვა ჯგუფის საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოჩენაც შეიძლება. სისხლის გადასხმის დროს ერთიროციტთა აგლუტინაცია ნებისმიერი ჯგუფის ანტისხეულებმა შეიძლება გამოიწვიოს.

4. პრეციპიტაციის რეაქციები.

თუ ხსნად მაკრომოლეკულებს საკმარისი რაოდენობის ანტისხეულებს შევურევთ, ანტისხეულებთან ჯვარედინად დაკავშირებული ანტიგენების დიდი, თვალით ხილული აგრეგატი წარმოიქმნება. პრეციპიტატის ზომა ანტიგენისა და ანტისხეულის რაოდენობაზე და მათ თანაფარდობაზეა დამოკიდებული.

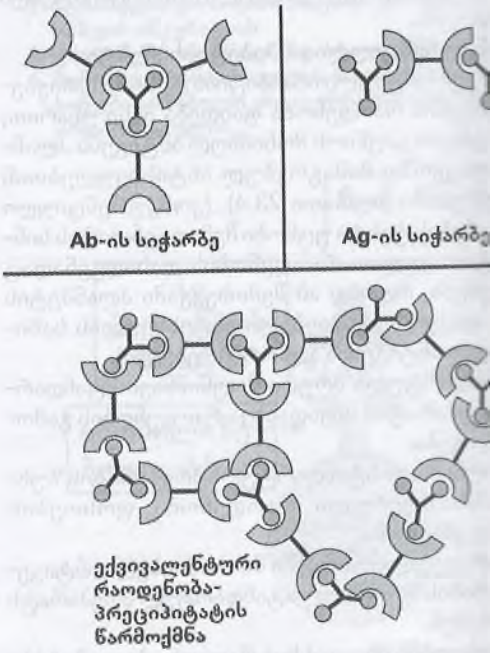
პრეციპიტაციის რეაქცია პირველი ტესტია, რომელიც ანტისხეულების რაოდენობრივი შეფასებისთვის გამოიყენეს. დღეს ის იმუნოლოგიაში ნაკლებად გამოიყენება, თუმცა მას დიდი მნიშვნელობა აქვს როგორც რეაქციას, რომელიც ანტიგ
და ანტისხეულის ურთიერთქმედების შედეგა
ტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის წარმოქმნა
ლად წარმოგვიდგენს. იმუნური პასუხის შედე
vivo წარმოქმნილ იმუნურ კომპლექსებს ზო
მძიმე პათოლოგიის გამოწვევა შეუძლია.

პრეციპიტაციის რეაქციის ჩასატარებლ
ტისხეულის შემცველ შრატს ხსნადი ანტი
სხვადასხვა რაოდენობა ემატება. წარმოქ
პრეციპიტატის რაოდენობა ანტიგენის რაოდე
მატებასთან ერთად მაქსიმუმს აღწევს, რის შ
გაც თანდათან მცირდება.

ანტისხეულების ჭარბ რაოდენობაზე
რაოდენობით ანტიგენის დამატებისას თითო
ანტიგენი უკავშირდება ანტისხეულს, რომ
ჯვარედინად ანტიგენის სხვა მოლეკულას
დაკავშირებული. ანტიგენის დიდი რაოდე
დამატების შემთხვევაში მხოლოდ მცირე
ხსნადი იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება
ზონას შორის არის ექვივალენტური ზომა,
ყოველი ანტიგენი და ანტისხეული პრეციპი
შემადგენლობაშია და მათი ჯვარედინი დაკა
ბით ანტიგენ-ანტისხეულთა დიდი კომპლ
მიიღება (სურათი 23.6).

სურა

იმუნური კომპლექსების წარ



დაავადების გამოწვევა, მართალია, ნებისმიერი ზომის იმუნურ კომპლექსებს შეუძლია, *in vivo* პათოლოგიას, ძირითადად, პატარა, ხსნადი, ორგანიზმში პერსისტირებადი კომპლექსები იწვევს.

გელ-პრეციპიტაციის რეაქცია

ხსნად ანტიგენებსა და ანტისხეულებს შორის პრეციპიტაციის რეაქცია ხსნარის გარდა ნახევრად მყარ გარემოშიც, მაგ. აგარის გელშიც შეიძლება ჩატარდეს. თუ ანტიგენებსა და ანტისხეულებს გელში ამოჭრილ ფოსოებში ცალ-ცალკე მოვათავსებთ, დიფუზიის შედეგად ისინი გელში სხვადასხვა კონცენტრაციით განთავსდება. მათი მაქსიმალური კონცენტრაცია ფოსოს მომიჯნავე არეში იქნება. ანტიგენის და ანტისხეულის ფოსოებს შორის რომელიმე ადგილას მათი კონცენტრაციები პრეციპიტაციისათვის ოპტიმალური აღმოჩნდება, რაც ამ ადგილას საპრეციპიტაციო ხაზის წარმოქმნით გამოვლინდება.

თუ ანტისხეულის ფოსო სამი განსხვავებული სპეციფიკურობის ანტისხეულებს შეიცავს (1, 2 და 3) და სამივე, ერთმანეთისაგან განსხვავებული დიფუზიის სიჩქარის მქონე ანტიგენს ერთ ფოსოში მოვათავსებთ, პრეციპიტაციის სამ განსხვავებულ ზოლს მივიღებთ. გელში დიფუზიის სიჩქარეს ნივთიერების კონცენტრაცია, მოლეკულის ზომა და ფორმა განსაზღვრავს.

სურათი 23.7

იდენტური ანტიგენები

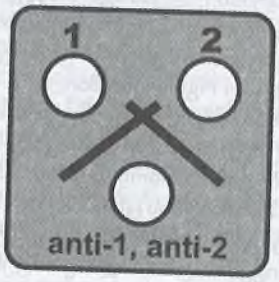
ორმაგი დიფუზიის მეთოდი, სადაც ანტიგენი და ანტისხეული ერთმანეთის მიმართულებით დიფუნდირებს, მეტად მოსახერხებელია სხვადასხვა ნივთიერების ანტიგენური მსგავსების დასადგენად. ამ შემთხვევაში შესაძლებელია სამი სახის სურათი მივიღოთ. ესენია:

- იდენტური ანტიგენებისათვის დამახასიათებელი,
- არაიდენტური ანტიგენებისათვის დამახასიათებელი და
- ნაწილობრივ იდენტური ანტიგენებისათვის დამახასიათებელი.

23.7 სურათზე ფოსოებში იდენტური ანტიგენების მოთავსების შემთხვევაში მიღებული საპრეციპიტაციო ზოლის ნიმუშია წარმოდგენილი.

სურათი 23.8

სრულიად განსხვავებული ანტიგენები



23.8 სურათზე ცენტრალურ ფოსოში 1 და 2 ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულებია მოთავსებული, ანტიგენის ფოსოებში კი - 1 და 2 ანტიგენები. ორივე ანტიგენი ანტისხეულის მიმართულებით დიფუნდირებს და თავიანთ ექვივალენტურ ზონაში საკუთარ საპრეციპიტაციო ზოლს ქმნის. ეს ზოლები ერთმანეთს გადაჰკვეთს.

სურათი 23.9

ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები

23.9 სურათზე ცენტრალურ ფოსოში 1 ანტიგენის განსხვავებული ეპიტოპების საწინააღმდეგო ანტისხეულებია მოთავსებული. 2 ანტიგენს ზოგიერთი ეპიტოპი საერთო აქვს 1 ანტიგენთან. ამდენად, 1 ანტიგენის საწინააღმდეგო ზოგიერთი ანტისხეული 2 ანტიგენსაც დაუკავშირდება, რის გამოც ანტიგენთა იდენტურობისათვის დამახასიათებელი საპრეციპიტაციო ზოლი წარმოიქმნება. ანტისხეულები, რომლებიც 2 ანტიგენს არ დაუკავშირდნენ, ამ საპრეციპიტაციო ზოლის გავლით 1 ანტიგენს უერთდება, რითაც დამატებით ზოლს ქმნის. ამგვარად, 3 სურათზე წარმოდგენილ საპრეციპიტაციო ზოლებს

იმ შემთხვევაში მივიღებთ, თუ 2 ანტიგენთან საერთო ეპიტოპის გარდა 1 ანტიგენს კიდევ აქვს დამატებითი ეპიტოპები და რეაქციაში 1 ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულთა სპექტრია გამოყენებული.

რადიალური იმუნოდიფუზია

რადიალური იმუნოდიფუზიის ტესტის ჩასატარებლად ანტისხეულებს აგარის გელში თანაბრად ანაწილებენ. გელის ფოსოებში სხვადასხვა კონცენტრაციის ანტიგენს ათავსებენ. ფოსოების ირგვლივ საპრეციპიტაციო რგოლები მიიღება. რგოლის დიამეტრი ფოსოში ანტიგენის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია. მათი დამოკიდებულება მრუდით შეიძლება გამოისახოს (სურათი 23.10).

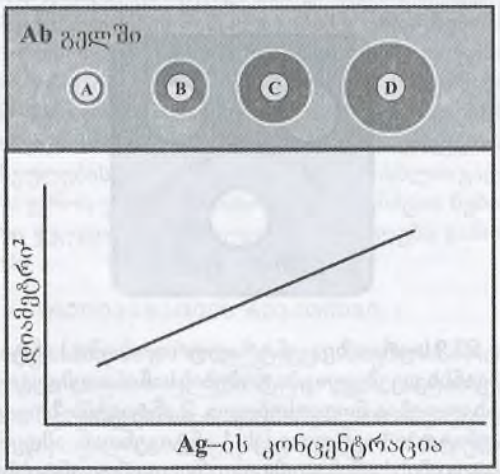
A, B და D ანტიგენის ცნობილი კონცენტრაციებია. C და ანტიგენის უცნობი კონცენტრაციაა.

თუ ანტიგენის ცნობილი კონცენტრაციებისა (A,B და D) და მათ მიერ წარმოქმნილი საპრეციპიტაციო რგოლების დიამეტრების მიხედვით მრუდს ავაგებთ, იგივე ანტიგენის უცნობი კონცენტრაციის (C) დადგენა ძალიან მარტივია.

რადიალური დიფუზია კლინიკაში შრატის ცილების კონცენტრაციის დასადგენად გამოიყენება.

სურათი 23.10

რადიალური იმუნოდიფუზია



Ab დიფუნდირებს გელში
Ag შეაქვთ ფოსოებში

რგოლის დიამეტრი Ag-ის კონცენტრაციის პროპორციულია

იმუნოელექტროფორეზი

იმუნოელექტროფორეზი ორი ძირითადი ეტაპისგან შესდგება:

1. ელექტრულ ველში ცილების ნარევის დაყოფა (ელექტროფორეზი) და
2. მათი დეტექცია გელში დიფუნდირებული ანტისხეულებით.

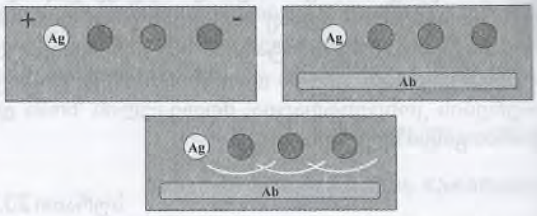
ანტიგენთა საწინააღმდეგო ანტისხეულების შემცველი ანტიშრატით ანტიგენთა ნარევის ანალიზის ჩასატარებლად იმუნოელექტროფორეზი ძალიან მოსახერხებელ მეთოდს წარმოადგენს (სურათი 23.11).

სურათი 23.11

იმუნოელექტროფორეზი

1. ცილების ნარევის დაყოფა ელექტროფორეზით

2. Ab თავსდება აგარის ღარში



•პრეციპიტინი ანტიგენის არსებობაზე მიუთითებს

ადამიანის შრატის ცილების დასახასიათებლად შრატის მცირე რაოდენობას აგარით დაფარული ფირფიტის ფოსოში ათავსებენ.

ელექტროფორეზის საშუალებით შრატი ელექტრულ ველში კომპონენტებად იყოფა, რასაც მისი შემადგენელი ცილების გადაადგილების განსხვავებული სიჩქარე განაპირობებს.

ელექტროფორეზის შემდეგ ადამიანის შრატის ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულები შეაქვთ ფირფიტის გასწვრივ ამოჭრილ ღარში. ანტისხეულები, შრატის ცილების მსგავსად, აგარში დიფუნდირებს.

ყოველი კონკრეტული ანტიგენისა და მისი შესაფერისი ანტისხეულისთვის ანტიგენ-ანტისხეულის ოპტიმალური თანაფარდობა საპრეციპიტაციო ზონას გვაძლევს.

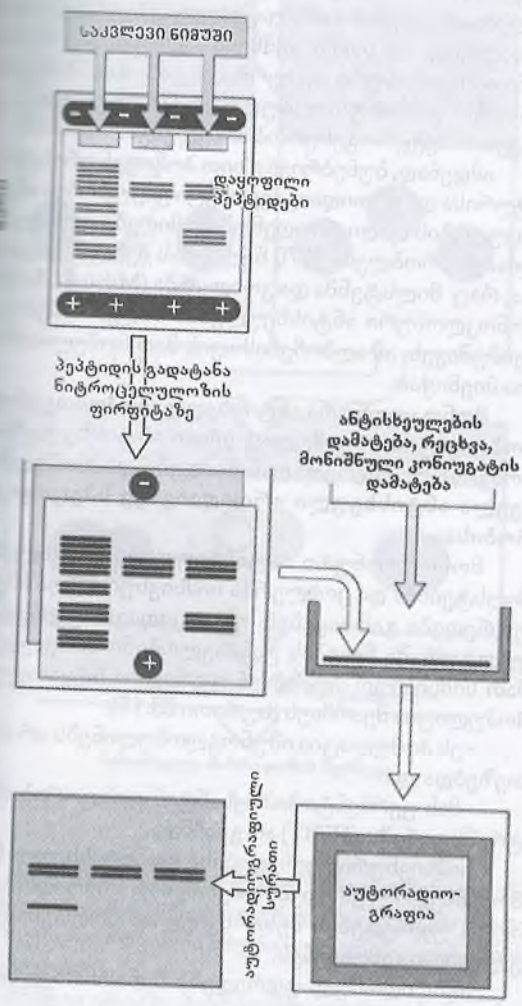
პაციენტის შრატის იმუნოელექტროფორეზის შედეგად მიღებული საპრეციპიტაციო ზოლების სახე და ინტენსივობა ნორმალური შრატის სურათის დარდება. ამ გზით შესაძლებელია ერთი ან რამდენიმე შრატის ცილის დეფიციტის, სიჭარბის ან რაიმე სხვა სახის დარღვევის გამოვლენა.

ვესტერნ ბლოტინგი (ვესტერნ ბლოტინგი, დასავლური ბლოტინგი)

უჯრედის ლიზატში გარკვეული ცილის აღმოსაჩენად იმუნობლოტინგი გამოიყენება. დეტერგენტის ნატრიუმის დოდეცილ სულფატს (SDS) იყენებენ (სურათი 23.12).

სურათი 23.12

იმუნობლოტინგი



უჯრედებს დეტერგენტში ათავსებენ, რის შედეგადაც უჯრედის ყველა ცილა ხსნად მდგომარეობაში გადადის. მიღებული ლიზატის ცილების დასაცალკევებლად აკეთებენ ელექტროფორეზს პოლიაკრილამიდის გელში.

განცალკევებული მასალა გელიდან გადააქვთ ნიტროცელულოზას ფირფიტაზე, რომელსაც ანტიგენები მტკიცედ უკავშირდება. სპეციფიკური ცილების აღმოსაჩენად მათ ანტისხეულებით ამუშავებენ.

ანტიგენთან შეკავშირებული ანტისხეულების აღმოსაჩენად რადიოიზოტოპით ან ფერმენტით მონიშნულ ანტი-იმუნოგლობულინურ ანტისხეულებს იყენებენ.

იმუნობლოტინგის სინონიმი ვესტერნ (დასავლური) ბლოტინგი Ed Southern-ის მიერ შემუშავებული ანალოგიური ტექნიკის არსებობის გამო წარმოიშვა. Southern ბლოტინგით დნმ-ს სპეციფიკურ თანმიმდევრობას ადგენენ. არსებობს ასევე ჩრდილოეთ (Northern) ბლოტინგიც, რომელიც რნმ-ს ანალიზისთვის გამოიყენება.

იმუნობლოტინგი სამეცნიერო და კლინიკურ ლაბორატორიებში ფართოდ გამოიყენება. მას შიდსის დიაგნოზის დასადასტურებლად იყენებენ. პაციენტის შრატს ათავსებენ ნიტროცელულოზას ფირფიტაზე, სადაც ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის საწინააღმდეგო ანტიგენებია დაფიქსირებული. შრატში სპეციფიკური ანტისხეულების აღმოჩება აივ ინფექციის არსებობას ადასტურებს.

5. ანტი-იმუნოგლობულინური ანტისხეულები. კუმბსის ტესტი

ერთი სახეობის ინდივიდთა იმუნოგლობულინები, სხვა ცილების მსგავსად, განსხვავებული სახეობის ინდივიდებისთვის იმუნოგენურია. ამიტომ იმუნოგლობულინებით ინდივიდთა იმუნიზაციის შედეგად იმუნოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები წარმოიქმნება. ასეთი ანტი-იმუნოგლობულინი (მაგ. ბოცვრის ადამიანის საწინააღმდეგო იმუნოგლობულინი) ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტზე მოთავსებულ ანტიგენურ დეტერმინანტას ისე უკავშირდება, რომ ანტიგენთან დასაკავშირებელი Fab-ფრაგმენტი თავისუფალი რჩება.

მაგ. თუ ადამიანის IgG-ანტისხეულები ერითროციტის ზედაპირზე შესაბამის ეპიტოპტანაა დაკავშირებული, ადამიანის IgG-საწინააღმდეგო ბოცვრის ანტისხეულები მათ Fc ფრაგმენტით უკავშირდება.

ანტი-იმუნოგლობულინური ანტისხეულები რობინ კუმბსმა აღმოაჩინა.

ტესტი, რომელიც ახალშობილთა ჰემოლიზური ანემიის - ნაყოფის ერითრობლასტოზის გამომწვევი ანტისხეულების აღმოსაჩენად გამოიყენება, კუმბსის ტესტის სახელითაა ცნობილი.

კუმბსის ტესტი ორი სახისაა: პირდაპირი და არაპირდაპირი.

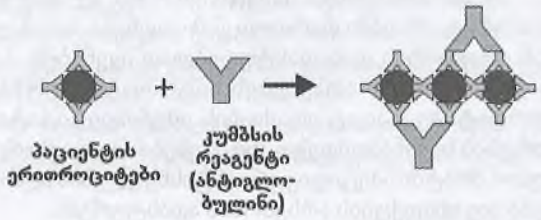
კუმბსის პირდაპირი ტესტი (სურათი 23.13)

კუმბსის პირდაპირი ტესტის დროს ანტი-იმუნოგლობულინები ემატება ნაწილაკებს, რომლის ზედაპირულ ანტიგენებთანაც, სავარაუდოდ, ანტისხეულებია დაკავშირებული. მაგ. ვარაუდობენ, რომ ახალშობილის ჰემოლიზური ანემიის მიზეზი დედის ანტი-Rh IgG-ანტისხეულები უნდა იყოს. თუ ეს მოსაზრება სწორია, მაშინ ახალშობილის ერითროციტებზე დამატებული ანტიიმუნოგლობულინური ანტისხეულები ერითროციტის ზედაპირთან დაკავშირებულ დედის IgG-ს დაუკავშირდება და ერითროციტთა აგლუტინაციას გამოიწვევს.

სურათი 23.13

კუმბსის პირდაპირი ტესტი

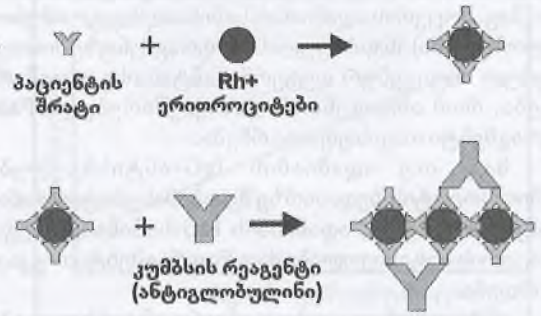
გამოიყენება ერითროციტებთან დაკავშირებული ანტისხეულების აღმოსაჩენად



სურათი 23.14

კუმბსის არაპირდაპირი ტესტი

გამოიყენება შრატში ანტიერითროციტული ანტისხეულების აღმოსაჩენად



კუმბსის არაპირდაპირი ტესტი (სურ. 23.14)

კუმბსის არაპირდაპირი ტესტი შრატში ანტირეზუსული ანტისხეულების აღმოსაჩენად გამოიყენება. Rh^+-ერითროციტებზე ანტისხეულების შემცველი შრატის დამატებამ, შესაძლოა, ერითროციტთა აგლუტინაცია ვერ გამოიწვიოს. ანტი-IgG-ს შემდგომი დამატებით კი აგლუტინაცია აუცილებლად მიიღება.

ამრიგად, კუმბსის პირდაპირი ტესტით ისაზღვრება ზედაპირულ ანტიგენთან დაკავშირებული ანტისხეულები, არაპირდაპირით კი – შრატის ანტისხეულები.

6. მონოკლონური ანტისხეულები

ანტისხეულები, რომლებიც ბუნებრივი იმუნური პასუხის ან იმუნიზაციის შედეგად გამომუშავდება, განსხვავებული სპეციფიკურობისა და აფინობის მოლეკულების ნარევს წარმოადგენს. ასეთი ჰეტეროგენობის ძირითადი მიზეზი ის არის, რომ ანტისხეულები ანტიგენის განსხვავებული ეპიტოპების საწინააღმდეგოდ წარმოიქმნება. აღსანიშნავია, რომ ერთი ანტიგენური დეტერმინანტას, მაგ. ჰაპტენის მიმართ გამომუშავებული ანტისხეულებიც კი მკვეთრ ჰეტეროგენურობას ავლენენ.

ამდენად, ბუნებრივი გზით ჰომოგენური სტრუქტურისა და ერთიდაიგივე სპეციფიკურობის ანტისხეულების დიდი რაოდენობით მიღება შეუძლებელია. ეს პრობლემა 1970 წელს, მას შემდეგ გადაიჭრა, რაც მილსტენმა და კოხლერმა (Milstein, Kohler) მონოკლონური ანტისხეულების მიღების მეთოდი შეიმუშავეს. ამ აღმოჩენისთვის მათ ნობელის პრემია მიენიჭათ.

მონოკლონური ანტისხეულები ჰომოგენური პოპულაციაა, რომელიც ერთი ანტისხეულწარმომქმნელი უჯრედიდან მიიღება და რომელშიც ყველა ანტისხეული ერთიდაიგივე სპეციფიკურობისაა.

მონოკლონური ანტისხეულების მისაღებად მილსტეინმა და კოხლერმა სიმსივნური პლაზმური უჯრედები გამოიყენეს. ეს „უკვდავი" უჯრედები კულტურაში წლების განმავლობაში მრავლდება. მათ სიმსივნურ პლაზმურ უჯრედთა სპეციალური პოპულაცია შეარჩიეს (სურათი 23.15):

- ეს პოპულაცია იმუნოგლობულინებს არ ასინთეზებდა და
- მას ფერმენტი ჰიპოქსანტინ ფოსფორიბოზილ ტრანსფერაზა (HPRT) არ გააჩნდა.

სიმსივნური უჯრედებისა და ანტისხეულ-წარმომქმნელი უჯრედების შერწყმით ჰიბრიდომა მიიღეს. უჯრედების შესარწყმელად პოლიეთილენგლიკოლი გამოიყენეს.

ჰიბრიდომულ უჯრედებს წინამორბედთაგან ორივე თვისება გადმოეცათ:

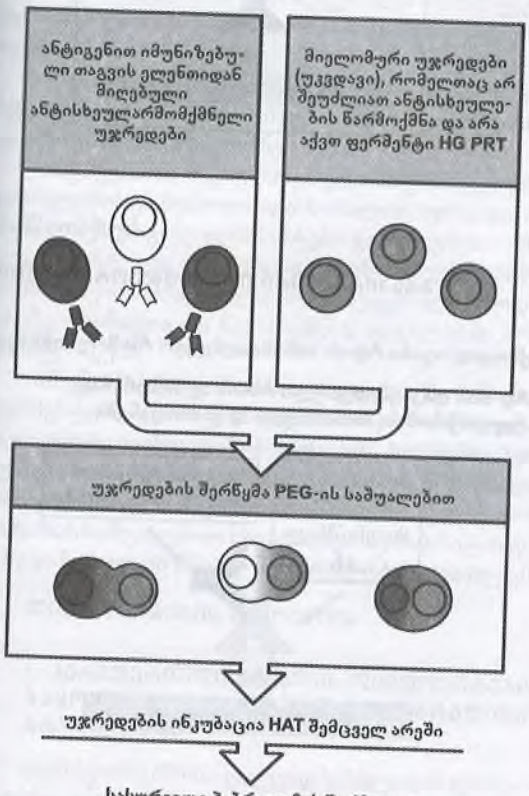
1. იმუნოგლობულინების წარმოქმნა და
2. „უკვდავობა" ისეთ გარემოში, რომელიც ჰიპოქსანტინს, ამინოპტერინსა და თიმიდინს (HAT) შეიცავს.

სიმსივნური უჯრედები, რომლებსაც HPRT ფერმენტის დეფექტი აქვთ, HAT-ის შემცველ გარემოში ვერ ძლებს და კვდება.

ჰიბრიდულმა უჯრედებმა ამ ფერმენტის გენი ნორმალური პლაზმური უჯრედებისაგან მიიღეს. ამდენად, ჰიბრიდომული უჯრედებიდან სიმსივნური უჯრედების მოშორება ადვილად შეიძლება. ისინი HAT-ის შემცველ გარემოში თავისით იხოცებიან.

სურათი 23.15

A ანტიგენის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულების მიღება



რამდენიმე დღეში კულტურაში დარჩენილი ანტისხეულწარმომქმნელი უჯრედებიც კვდება (რადგან, ჩვეულებრივ, პლაზმური უჯრედები ცოტა ხანს ცოცხლობენ).

შემდეგ ეტაპზე ჰიბრიდული უჯრედები მათ მიერ წარმოქმნილი ანტისხეულების სპეციფიკურობის მიხედვით გადაირჩევა და თითოეული უჯრედის კლონი კულტურაში ცალ-ცალკე თავსდება. ყოველი კლონი მხოლოდ ერთი სპეციფიკურობის ანტისხეულს წარმოქმნის.

ასეთი მაღალსპეციფიკური მონოკლონური ანტისხეულები ფართოდ გამოიყენება როგორც დიაგნოსტიკურ ტესტებში რეაგენტების სახით, ასევე იმუნოთერაპიაში. სიმსივნის თერაპიაში ის „მაგიური ტყვიის“ ფუნქციას ასრულებს. მონოკლონურ ანტისხეულებს მათთან შეკავშირებული წამალი ან ტოქსინი იმ სიმსივნურ უჯრედებთან მიაქვს, რომლის ზედაპირზეც ის ანტიგენებია ექსპრესირებული, რომელთა საწინააღმდეგოდაც თავად წარმოიქმნენ.

7. ანტისხეულების მიღება გენური ინჟინერიით

თაგვის უჯრედებიდან მიღებული ანტისხეულები დღეისთვის წარმატებით გამოიყენება როგორც სადიაგნოზო, ასევე სხვა მიზნებისთვის. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ადამიანში მის შეყვანას თაგვის იმუნოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნა მოჰყვება.

in vitro ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების მიღება რთული და ნაკლებადწარმატებული აღმოჩნდა.

ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულები გენური ინჟინერიის გზით მიიღება. მათი მიღების ერთერთი გზა რეკომბინაციური დნმ ტექნოლოგიის გამოყენებაა. ამ გზით ქიმერული ანტისხეულები მიიღება. ამ ანტისხეულებს კონსტანტური ნაწილი ადამიანის აქვს, ვარიაბელური კი თაგვის.

პოლიმერული ჯაჭვური რეაქციის გამოყენებით, თანამედროვე ტექნოლოგიით, შექმნილია ანტისხეულების ვარიაბელური უბნების დნმ ბიბლიოთეკა, რის საფუძველსაც ანტისხეულების მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების ვარიაბელური უბნების (V-უბნები) მაკოდირებელი გენების მოკლე პრაიმერები წარმოადგენს.

მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების დაკავშირების შემდეგ სასურველი ანტიგენისადმი სპეციფიკურ Fab-კლონებს იღებენ. ეს ტექნოლოგია საშუალებას იძლევა, იმუნიზაციისა და მონოკლონური ანტისხეულების პროდუქციის გარეშე, მივიღოთ განსხვავებული სპეციფიკურობის მილიონობით კლონი და მათგან სასურველი სპეციფიკურობის მონოკლონური Fab-კონსტრუქცია ავარჩიოთ.

ანტისხეულის მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების V-უბნის გენების კლონირებას ფაგებში ახდენენ. ამისათვის V-დომენის მაკოდირებელი გენის სეგმენტს ბაქტერიოფაგის გარსის ცილის მაკოდირებელ გენს უკავშირებენ და ასეთი შერწყმული გენის შემცველი ფაგი ბაქტერიაში შეჰყავთ. შედეგად იღებენ ფაგის ნაწილაკებს, რომელთა ზედაპირზეც ანტიგენ-დამაკავშირებელი დომენებია ექსპრესირებული.

რეკომბინაციული ფაგების კოლექციას, სადაც ფაგების ზედაპირზე განსხვავებული ანტიგენდამაკავშირებელი დომენებია ექსპრესირებული, ფაგით წარმოდგენილი ბიბლიოთეკა ეწოდება.

8. იმუნოფლუორესცენციური მიკროსკოპია

ანტისხეულები ანტიგენს სტაბილურად და სპეციფიკურად უკავშირდება, რის გამოც ისინი უჯრედებში, ქსოვილებსა და ქსოვილოვან სითხეებში ანტიგენის აღმოსაჩენად გამოიყენება.

ზოგჯერ ანტისხეულებს ფლუორესცენციულ (მანათობელ) საღებავს უკავშირებენ. ასეთი საღებავი სინათლის გარკვეულ ტალღაზე ანათებს. მონიშნული ანტისხეულებით დამუშავებულ პრეპარატს ფლუორესცენციურ მიკროსკოპში სინჯავენ.

იმუნოლოგიაში ფართოდ გამოყენებული საღებავებია:

- ფლუოროსცეინ იზოთიოციანატი (FITC). ის ულტრაიისფერ სინათლეზე მწვანე ნათებას იძლევა. FITC თავისუფალი ამინომჟავას ჯგუფებს იოლად უკავშირდება.

- ტეტრამეთილ როდამინ იზოციანატი (TRIC) წითელ-აგურისფრად ანათებს.

სპეციალური კონსტრუქციის მიკროსკოპი - ფლუორესცენციური მიკროსკოპი - ჰისტოლოგიურ პრეპარატში ფლუორესცენციური ანტისხეულების გამოვლინების საშუალებას იძლევა.

იმუნოფლუორესცენციური მეთოდი ორი სახისაა: პირდაპირი და არაპირდაპირი.

პირდაპირი იმუნოფლუორესცენცია

პირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის შემთხვევაში საღებავს საძიებელი ანტიგენისადმი სპეციფიკურ ანტისხეულს უკავშირებენ. კლინიკაში ეს მეთოდი გამოიყენება (სურათი 23.16):

- ლიმფოციტთა სუბპოპულაციების შესასწავლად და

- ქსოვილებში (მაგ. სისტემური წითელი მგლურას დროს თირკმელებსა და კანში) სპეციფიკური ცილის აღმოსაჩენად .

არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენცია

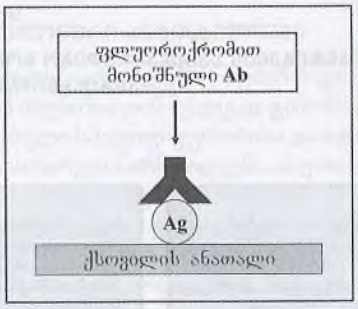
არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის შემთხვევაში კვლევის პირველ ეტაპზე საძიებელ ანტიგენს სპეციფიკურ ანტისხეულებს უკავშირებენ. ამ უკანასკნელთა აღმოსაჩენად ფლუორესცენციული საღებავით მონიშნულ ანტი-იმუნოგლობულინებს იყენებენ (სურათი 23.17).

ეს მეთოდი უფრო ხშირად გამოიყენება, ვინაიდან ერთიდაიგივე ფლუორესცენციური ანტი-იმუნოგლობულინით მრავალი სპეციფიკურობის ანტისხეულის აღმოჩენა შეიძლება. გარდა ამისა, ფლუორესცენციური ანტი-იმუნოგლობულინის გამოყენებისას მანათობელი სიგნალი მნიშვნელოვნად ძლიერდება.

სურათი 23.16

პირდაპირი იმუნოფლუორესცენცია

ქსოვილოვანი Ag-ის საწინააღმდეგო Ab მონიშნულია ფლუოროქრომით

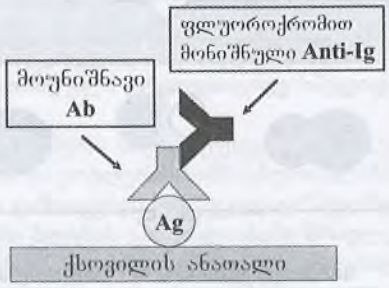


სურათი 23.17

არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენცია

- ქსოვილოვანი Ag-ის საწინააღმდეგო Ab მოუნიშნავია

- Ag-თან დაკავშირებული Ab-ის აღმოსაჩენად ფლუოქრომით მონიშნული Ig გამოიყენება



არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის მეთო
დის კლინიკური გამოყენების მაგალითია სისტემუ
რი წითელი მგლურას დროს პაციენტის შრატში ანტი
დნმ ანტისხეულების აღმოჩენა.

9. იმუნოელექტრონული მიკროსკოპია.

იმუნოელექტრონული მიკროსკოპია ანტისხე
ულების საშუალებით უჯრედშიდა სტრუქტურები
სა და ცალკეული ცილების აღმოსაჩენად გამოიყენე
ბა.

იმუნოელექტრონული მიკროსკოპიისთვის ულ
ტრათხელ ანათლებს საძიებელი ანტიგენის საწი
ნააღმდეგო ანტისხეულებით ამუშავებენ. ეს ანტი
სხეულები ოქროს ნაწილაკებითაა მონიშნული. გან

სხვავებული ზომის ოქროს ნაწილაკების ერთდროული გამოყენება ორ ან მეტ ცილაზე დაკვირვების საშუალებას იძლევა.

10. იმუნოჰისტოქიმია

იმუნოჰისტოქიმია იმუნოფლუორესცენციის ალტერნატიული მეთოდია. ის ქსოვილის ანათლებში ცილის აღმოსაჩენად გამოიყენება.

ამ შემთხვევაში სპეციფიკური ანტისხეულებს ქიმიურად ისეთ ფერმენტთან აკავშირებენ, რომელიც *in situ* უფერულ სუბსტრატს ფერავს.

ანტისხეულის არეში შეფერილი პროდუქტის აღმოჩენა სინათლის მიკროსკოპის საშუალებით ხდება.

პრეპარატში არსებულ ანტიგენს ანტისხეული მტკიცედ უკავშირდება, შეუკავშირებელი ანტისხეულები კი იოლად ჩამოირეცხება.

ანტიგენთან შეკავშირებული ანტისხეულების გამოვლენის ეს მეთოდი იფა-ს ანალოგიურია და, ამდენად, აქაც იგივე ფერმენტები გამოიყენება. იმუნოფერმენტული ანალიზისგან განსხვავებით, იმუნოჰისტოქიმიაში გამოყენებული შეფერილი პროდუქტები უხსნადია და წარმოქმნის ადგილებში პრეციპიტირდება.

იმუნოჰისტოქიმიისთვის ყველაზე ხშირად ფერმენტებს - პირშუშხა (horseradish) პეროქსიდაზასა და ტუტე ფოსფატაზას იყენებენ. პირშუშხა პეროქსიდაზათი სუბსტრატის - დიამინობენზინის დაჟანგვა ყავისფერ პრეციპიტატს იძლევა. ტუტე ფოსფატაზას საშუალებით სხვადასხვა სუბსტრატის დაჟანგვა წითელ ან მწვანე შეფერილობას გვაძლევს.

ლიმფოციტების გამოყოფა

1. პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების გამოყოფა ფიკოლ-ვეროგრაფინის გრადიენტზე

ფუნქციის გამოსაკვლევად სისხლიდან ლიმფოციტები დაუზიანებლად უნდა გამოიყოს. *in vitro* მათი ფუნქციის შესწავლა მხოლოდ ამ შემთხვევაში შეიძლება. ლიმფოციტების გამოსაყოფად სისხლს ფიკოლ-ვეროგრაფინის გრადიენტზე აშრევებენ და ცენტრიფუგაში ათავსებენ (სურათი 23.18).

სურათი 23.18

სისხლიდან ლიმფოციტების გამოყოფა

ცენტრიფუგირების შედეგად ერითროციტები და გრანულოციტები ფსკერზე ილექება, მონონუკლეური უჯრედები (ლიმფოციტები და მონოციტები) კი ინტერფაზაში თეთრი რგოლის სახით ლაგდება.

სინჯიდან ან კულტურიდან კონკრეტული უჯრედული პოპულაციების გამოყოფა შემდეგნაირად შეიძლება:

- სპეციფიკური ანტისხეულებით დაფარული პლასტიკის ზედაპირზე უჯრედების მიკავშირებით,
- არასასურველი უჯრედების დახოცვით, რისთვისაც სინჯს სპეციფიკური ანტისხეულებითა და კომპლემენტით ამუშავებენ,
- სპეციფიკური ანტისხეულებით დაფარულ სვეტში სინჯის გატარებით. სასურველი უჯრედები სვეტში შეკავდება. შემდგომში ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირებს ასუსტებენ და პოპულაციას სვეტიდან ხსნიან.

2. სისხლის გარდა სხვა ქსოვილებიდან ლიმფოციტების გამოყოფა

ექსპერიმენტულ ცხოველებში, იშვიათად ადამიანშიც, საჭირო ხდება ლიმფოციტების გამოყოფა ლიმფური ორგანოებიდან - ელენთიდან, თიმუსიდან, ძვლის ტვინიდან, ლიმფური კვანძებიდან ან ლორწოვანთან ასოცირებული ლიმფური ქსოვილიდან.

ადამიანში ლიმფოციტებს ყველაზე ხშირად ხახის ტონზილებიდან იღებენ. ისეთ შემთხვევაში, როდესაც წამყვანი ადგილობრივი იმუნური პასუხია, ლიმფოციტებს იმუნური პასუხის ზონიდანაც გამოჰყოფენ. მაგ. რევმატოიდული ართრიტის განმაპირობებელი აუტოიმუნური პასუხის შესასწავლად ლიმფოციტებს გამოყოფა ანთებითი სახსრის სითხიდან ხდება.

3. გამდინარე ციტომეტრია

გამდინარე ციტომეტრია ლაზერის სხივის გამოყენებით უჯრედების აღმოჩენისა და დათვლის საშუალებას იძლევა (სურათი 23.19).

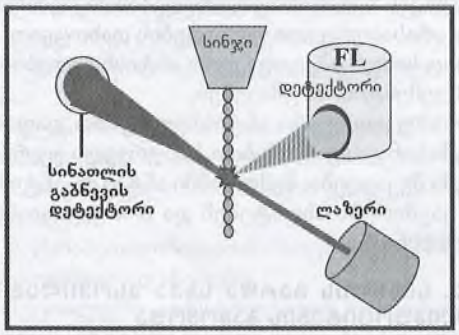
გამჭოლ ციტომეტრს, რომელსაც უჯრედების აღმოჩენისა და დათვლის გარდა სასურველი უჯრედების გამოყოფაც შეუძლია, ფლუორესცეინით გააქტიურებული უჯრედული სორტერი (fluorescence-activated cell sorter – FACS) ეწოდება. ამ ხელსაწყოს საშუალებით უჯრედული სუბპოპულაციების თვისებებს შეისწავლიან, რისთვისაც უჯრედის ზედაპირული ცილების საწინააღმდეგო მონოკლონურ ანტისხეულებს იყენებენ.

თანამედროვე ხელსაწყოებს ერთდროულად ოთხი ან მეტი ფლუოროქრომის ფლუორესცენციის გაზომვა შეუძლია. სხვადასხვა ფლუოროქრომით მონიშნული რამდენიმე მონოკლონური ანტისხეულის ერთდროულად გამოყენება რთული ნარევებიდან, მაგ.

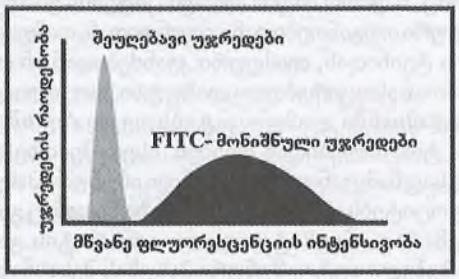
სისხლიდან, უჯრედთა მეტად სპეციფიკური სუბპოპულაციის გამოყოფის საშუალებას იძლევა.

სურათი 23.19

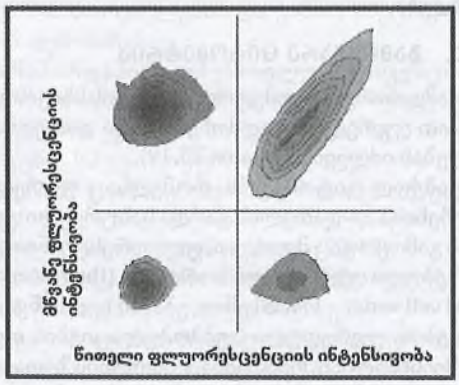
გამდინარე ციტომეტრია



ერთპარამეტრიანი ჰისტოგრამა



ორპარამეტრიანი ჰისტოგრამა



სპეციფიკური ფლუორესცენციული ანტისხეულებით მონიშნული უჯრედების სუსპენზიას აპარატში უშვებენ. ყოველი უჯრედი ლაზერის სხივს გაივლის. უჯრედების შესახებ ინფორმაციას მგრძნობიარე ფოტომულტიპლეიერი გვაძლევს. მისი საშუალებით მიიღება ინფორმაციია, ერთის მხრივ, უჯრედის ზომასა და გრანულაციაზე, მეორეს მხრივ კი ფლუორესცეინით მონიშნულ უჯრედთა რაოდენობასა და ყოველი უჯრედის ზედაპირზე ცილების ექსპრესიის ხარისხზე.

განსაზღვრული სუბპოპულაციის სიმწიფის, გააქტიურებისა და სხვა ფუნქციების შესასწავლად ისეთი ანტისხეულები გამოიყენება, რომლებიც ამ უჯრედთა ზედაპირულ ან უჯრედშიდა ანტიგენებს სპეციფიკურად უკავშირდება.

იმუნოფენოტიპირებისთვის ყველაზე ხშირად შემდეგი ანტისხეულები გამოიყენება:

- ანტი-CD3, ანტი-CD4 და ანტი-CD8 - T ჰელპერებისა და ციტოტოქსიკური სუბპოპულაციისათვის
- ანტი-CD19, ანტი-CD20 - B უჯრედებისათვის,
- ანტი-CD16, ანტი-CD56 - NK უჯრედებისათვის.

იმუნოლოგიაში FACS ანალიზი ფართოდ გამოიყენება. ის შეუცვლელია შიდსის დროს CD4 უჯრედების დეფიციტის დასადგენად.

4. ლიმფოციტების გამოყოფა ანტისხეულებით დაფარული მაგნიტური ნაწილაკებით

სუფთა სახით მცირე რაოდენობის უჯრედების გამოსაყოფად ფლუორესცეინით გააქტიურებული უჯრედული სორტერი გამოიყენება. იმ შემთხვევაში, როდესაც საჭიროა დიდი რაოდენობით უჯრედების სწრაფად მიღება, უპირატესობა მათ მექანიკურ დაყოფას ენიჭება (სურათი 23.20).

ლიმფოციტთა პოპულაციის გამოსაყოფად მეტად ეფექტურია პარამაგნიტურ ნაწილაკებთან მონოკლონური ანტისხეულების დაკავშირება და გამოსაკვლევი ნარევის ისეთ სვეტში გაშვება, რომელიც მაგნიტურ ველში პარამაგნიტურ ნაწილაკებს აკავებს.

მაგნიტური ნაწილაკებით მონიშნულ ანტისხეულებთან დაკავშირებული უჯრედები სვეტში შეჩერდება, გამოსაკვლევი სინჯის დანარჩენი კომპონენტები კი ჩამოირეცხება.

სვეტში შეჩერებულ უჯრედებს მაგნიტური ველის მოხსნის შემდეგ აგროვებენ.

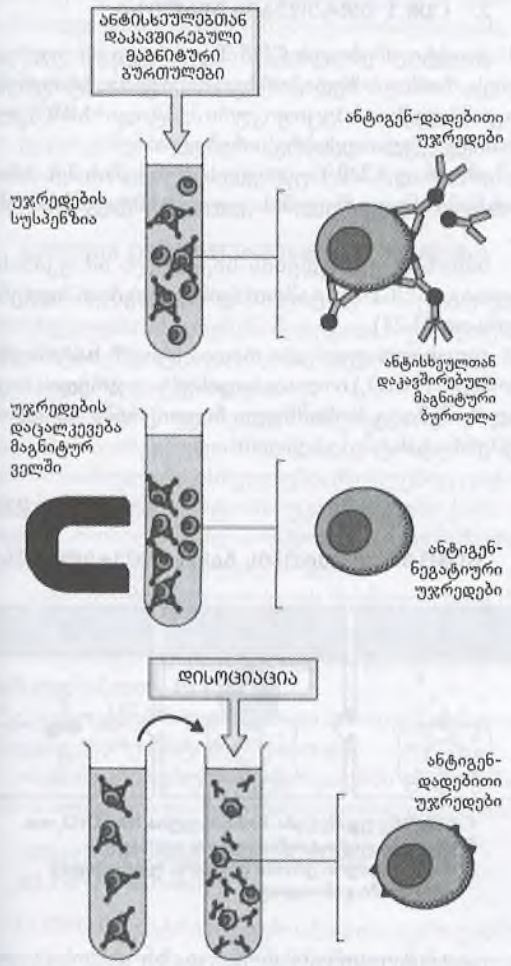
5. ჰომოგენური T უჯრედული ხაზების მიღება

T-უჯრედების სპეციფიკურობისა და ეფექტორული ფუნქციის განსასაზღვრავად მათი მონოკლონური პოპულაციების გამოკვლევაა საჭირო.

T-უჯრედების მონოკლონური პოპულაცია T-უჯრედული ჰიბრიდომისა და T-უჯრედული კლონების სახით მიიღება.

სურათი 23.20

ლიმფოციტების გამოყოფა მაგნიტურ ველში



T-უჯრედული ჰიბრიდომა

T-უჯრედული ჰიბრიდომა, B-უჯრედული ჰიბრიდომას მსგავსად, T-უჯრედული ლიმფომას ბაზთან სპეციფიკური ანტიგენის საპასუხოდ გამრავლებული T-უჯრედების შერწყმით მიიღება. მას ნორმალური T-უჯრედული რეცეპტორი აქვს და დამოუკიდებლად გამრავლება შეუძლია.

T-უჯრედული ჰიბრიდომები სუსპენზიურ კულტურაში კარგად მრავლდება და T-უჯრედების სპეციფიკურობის შესასწავლად მეტად მოსახერხებელია.

T-უჯრედული კლონები

T-უჯრედების ზრდის, რეგულაციისა და ეფექტორული ფუნქციების შესასწავლად გამოიყენება. ის T-უჯრედების ჰეტეროგენური კულტურიდან, ე.წ. T-უჯრედული ხაზებისგან მიიღება და ერთი ტიპისა და ანტიგენური სპეციფიკურობის T-უჯრედული ხაზის კლონს წარმოადგენს.

მისი ზრდა სპეციფიკური ანტიგენით პერიოდულ სტიმულაციასა და ზრდის ფაქტორის დამატებას მოითხოვს.

ლიმფოციტთა სპეციფიკურობისა და ფუნქციის დახასიათება

B-უჯრედების დახასიათება იოლია, ვინაიდან მათი ფუნქცია ერთგვაროვანია და ის ანტისხეულების წარმოქმნაში მდგომარეობს.

T-უჯრედების დახასიათება კი რთულია, რადგან მასში განსხვავებული ფუნქციის მქონე სხვადასხვა უჯრედებია თავმოყრილი. მემბრანასთან დაკავშირებული T-უჯრედული რეცეპტორის შესწავლა, B-უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ანტისხეულებისაგან განსხვავებით, ტექნიკურადაც უფრო რთულია.

1. in vitro ლიმფოციტების პროლიფერაცია

ლიმფოციტების ბლასტტრანსფორმაციის რეაქცია (ლბრ) ლიმფოციტთა ფუნქციის გამოსაკვლევ სტანდარტულ ტესტს წარმოადგენს.

ლბრ გამოიყენება:

- იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტების დიაგნოზირებისა და მონიტორინგისათვის,
- იმუნომამოდულირებელი თერაპიის მონიტორინგისათვის,
- ძვლის ტვინის გადანერგვის შემდეგ იმუნური სტატუსის შესაფასებლად,
- აივ პაციენტებში ანტირეტროვირუსული თერაპიის დროს იმუნური სტატუსის შესაფასებლად,
- ტრანსპლანტაციის დროს ქსოვილთა თავსებადობისა და დონორ-სპეციფიკური ჰიპორეაქტიულობის შესაფასებლად,
- პათოგენთან ან ალერგენთან კონტაქტის დასადგენად,
- ვაქცინაციაზე პასუხის შესაფასებლად.

ლბრ სხვადასხვა სტიმულის საპასუხოდ ლიმფოციტების პროლიფერაციის უნარს გამოავლენს.

ანტიგენური გამღიზიანებლის პასუხად ანტიგენ-სპეციფიკური ლიმფოციტების პროლიფერაცია შეძენილი იმუნური პასუხის საწყის ეტაპს წარმოადგენს. ის წინ უძღვის ლიმფოციტთა ეფექტორულ უჯრედებად დიფერენციაციას. ამდენად, ლიმფოციტების ფუნქციის დასადგენად მათი პროლიფერაციის უნარის შეფასება მეტად მნიშვნელოვანია.

ტეტანუსის ტოქსოიდი, *C.albicans* ანტიგენი და

სტრეპტოკინაზა ლიმფოციტთა პროლიფერაციას მხოლოდ იმ პირებში იწვევს, ვისაც აღნიშნულ ანტიგენებთან ადრე ჰქონდა კავშირი. სპეციფიკურ ანტიგენებს ლიმფოციტთა ძალიან მცირე პროცენტი პასუხობს, რის გამოც ასეთი ლიმფოციტების გამოვლინება მეტად რთულია.

მიტოგენები (პოლიკლონური ანტიგენები) განსხვავებული სპეციფიკურობის ლიმფოციტების პროლიფერაციას იწვევს. მიტოგენთა უმეტესობა მცენარეული წარმოშობისაა. T- და B-ლიმფოციტებს სხვადასხვა პოლიკლონური ანტიგენი ასტიმულირებს.

ადამიანის პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების პროლიფერაციის უნარის შესაფასებლად შემდეგი მიტოგენები გამოიყენება:

- ფიტოჰემაგლუტინინი (**ფჰა**), კონკანავალინი A (კონ-A) და ანტი-CD3 ანტისხეულები - T-ლიმფოციტების ფუნქციის შესასწავლად,
- ჭიაფერას(ლაკონოსის) მიტოგენი (Pokeweed mitogen - PWM) - T და B ლიმფოციტების შესასწავლად,
- დახოცილი *S.aureus* - B ლიმფოციტების შესასწავლად.

ლიპოპოლისაქარიდი თაგვის B უჯრედების სტიმულაციას იწვევს.

მოსვენებული ლიმფოციტები, ჩვეულებრივ, უჯრედული ციკლის Go-ფაზაში არიან. მიტოგენით სტიმულაციის შემდეგ ისინი სწრაფად გადადიან G1-ფაზაში და უჯრედულ ციკლს აგრძელებენ. ლიმფოციტთა პროლიფერაციის შეფასება ყველაზე მარტივად დნმ-ში ^{3}H-თიმიდინის ჩართვის ინტენსივობის გაზომვით შეიძლება.

პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტურას 3-7 დღის განმავლობაში ათავსებენ რომელიმე ანტიგენურ/მიტოგენურ გამღიზიანებელთან ერთად. კულტურის წაყვანის ხანგრძლივობა სტიმულის ბუნებაზეა დამოკიდებული.

ფონური პროლიფერაციის დასადგენად ლიმფოციტების კულტურას ანტიგენური სტიმულის გარეშეც დგამენ.

საინკუბაციო პერიოდის დამთავრებამდე 6-18 სთ-ით ადრე კულტურაში შეაქვთ რადიაქტიური თიმიდინი (^{3}H-თიმიდინი). ლიმფოციტთა პროლიფერაცია შესაფასებლად ადგენენ დნმ-ში ჩართული თიმიდინის რადიაქტიურობას.

დმნ-ს რადიაქტიურობის განსასაზღვრავად კულტურის შიგთავსი სპეციალური ფილტრის ქაღალდის დისკებზე გადააქვთ. დნმ ამ ფილტრებში ვერ გადის და მასში ეჭედება. ფილტრის ქაღალდებს სპეციალურ სცინტილაციურ ხსნარში ათავსებენ და ბეტა-მთვლელით მის რადიაქტიურობას საზღვრავენ. გაზომვის შედეგები წუთში იმპულსების რაოდენობით გამოიხატება.

ლიმფოციტთა ბლასტტრანსფორმაციის რეაქციის შედეგებს სტიმულაციის ინდექსით (სი) გამოხატავენ. მის გამოსათვლელად სტიმულირებულ ფოსოებში იმპულსების რაოდენობას ყოფენ საკონტროლო (არასტიმულირებული) ფოსოებში იმპულსების რაოდენობაზე.

2. CD8 T უჯრედების ანალიზი

გააქტიურებული CD8 T-უჯრედი იმ უჯრედს კლავს, რომლის ზედაპირზეც მისი გამააქტიურებელი კომპლექსი - სპეციფიკური პეპტიდი+MHC I კლასის მოლეკულაა ექსპრესირებული.

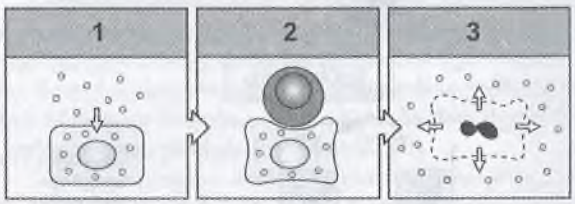
ამდენად, CD8 T-უჯრედის ფუნქციის შესასწავლად სამიზნე უჯრედების კვლის ტესტი გამოიყენება.

სამიზნე უჯრედების სიკვდილს ამ უკანასკნელთაგან ^{51}Cr-ის გამოთავისუფლებით ადგენენ (სურათი 23.21).

ცოცხალი უჯრედი რადიაქტიურ ნატრიუმის ქრომატს ($^{51}CrO_4$) იოლად ითვისებს. უჯრედის სიკვდილის შემდეგ მონიშნული ნივთიერება გარემოში (სუპერნატანტში) გადადის.

სურათი 23.21

ციტოტოქსიკურობის განმსაზღვრელი ტესტი



1. სამიზნე უჯრედები მონიშნულია $Na_2{}^{51}CrO_4$-ით
2. ემატება ციტოტოქსიკური თ უჯრედები
3. რადიაქტიური ქრომი მკვდარი უჯრედიდან გარემოში გამოიყოფა

ციტოტოქსიკურ ფუნქციაზე გამოსაკვლევ ლიმფოციტებს ^{51}Cr-ით მონიშნულ სამიზნე უჯრედებთან ერთად ათავსებენ. გარკვეული ხნის შემდეგ უჯრედების ნარევს აცენტრიფუგებენ და სუპერნატანტის (ნალექზედა სითხის) რადიაქტიურობას ზომავენ.

სუპერნატანტის რადიაქტიურობა ციტოტოქსიკური T-უჯრედების ფუნქციის მაჩვენებელია.

3. CD4 T უჯრედების ანალიზი

CD4 T-უჯრედების ძირითადი ფუნქცია სპეციფიკური ანტიგენის მტარებელი უჯრედების გააქტიურებაა, რასაც ის არასპეციფიკური მედიატორების - ციტოკინების წარმოქმნით ახორციელებს.

CD4 T-უჯრედები ანტიგენის შეცნობის შედე-

გად ციტოკინებს გამოიმუშავებს. ამდენად, CD4 T-უჯრედების ფუნქციის დადგენა მათ მიერ გამომუშავებული ციტოკინების პროფილის შესწავლით შეიძლება.

ვინაიდან, განსხვავებული ეფექტორული ფუნქციის მქონე T-უჯრედები განსხვავებული ტიპისა და რაოდენობის ციტოკინებს გამოიმუშავებს, T-უჯრედის ეფექტორული პოტენციალის დადგენა მის მიერ გამომუშავებული ციტოკინების განსაზღვრით შეიძლება.

ციტოკინების გამოსაკვლევად იმუნოფერმენტული ანალიზის მოდიფიცირებული ტესტი - **სენდვიჩ-იმუნოფერმენტული ანალიზი** გამოიყენება.

სენდვიჩ-იმუნოფერმენტული ანალიზი

პლანშეტის ფოსოებზე ციტოკინ-სპეციფიკურ ანტისხეულებს ამაგრებენ. შედეგად, T უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინი ფოსოს ფსკერს მაღალი აფინობით უერთდება.

ფოსოებში T-უჯრედებს ანტიგენთან ერთად ათავსებენ. გარკვეული ხნის შემდეგ ფოსოებში შეაქვთ მონიშნულ ანტისხეულები, რომლებიც ციტოკინის გარკვეულ ეპიტოპს უკავშირდება (არა იმ ეპიტოპს, რომელსაც პლანშეტის ფსკერზე მიმაგრებული ანტისხეული დაუკავშირდა).

ციტოკინების პროდუქციის შესწავლა სხვა მეთოდებითაც შეიძლება. ეს მეთოდებია:

- იმუნოფერმენტული ლაქების ტესტი (enzyme-linked immunospot – ELISPOT),
- ციტოკინების უჯრედშიდა პროდუქციის დადგენა გამდინარე ციტომეტრიით და
- სტიმულირებულ T-უჯრედებში ციტოკინის მრნმ-ს აღმოჩენა და მისი რაოდენობის დადგენა.

იმუნოფერმენტული ლაქების ტესტი (ELISPOT ტესტი)

ELISPOT ტესტი ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედების რაოდენობის დადგენის საშუალებას იძლევა (სურათი 23.22).

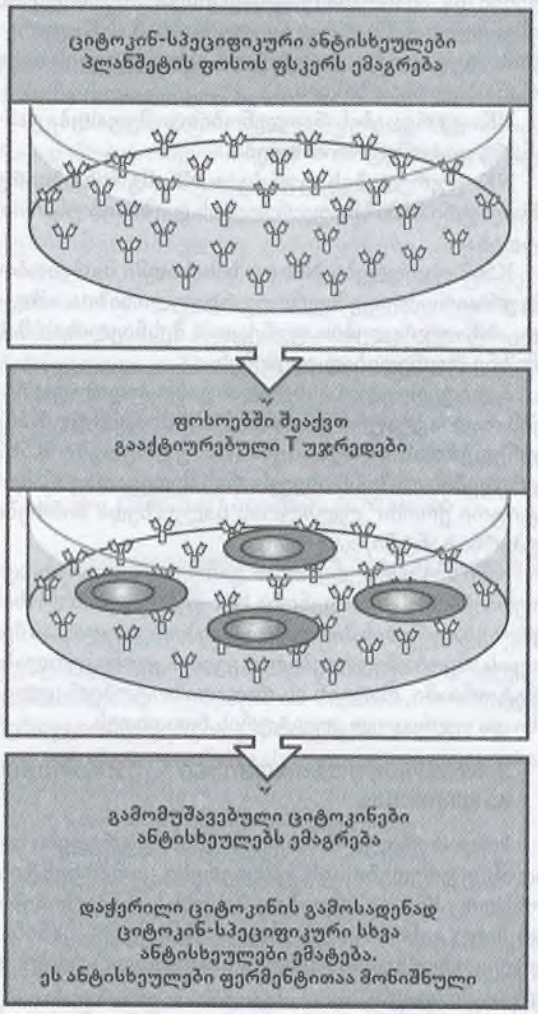
ლიმფოციტების ინკუბაციას ისეთ პლანშეტებში ახდენენ, რომლის ფსკერზეც გამოსაკვლევი ციტოკინის საწინააღმდეგო ანტისხეულებია მიმაგრებული. კულტურაში ანტიგენი ან მიტოგენი შეაქვთ. თუ ფოსოებში ანტიგენ-სპეციფიკური T-უჯრედები არის, სტიმულის საპასუხოდ მათ მიერ გამომუშავებული ციტოკინი ფსკერზე მიმაგრებულ ანტისხეულს დაუკავშირდება.

ფსკერთან დაკავშირებული ციტოკინის აღმოსაჩენად ფოსოებში შეაქვთ ციტოკინის საწინააღმდეგო, ფერმენტით მონიშნული ანტისხეული. ფოსოებში სუბსტრატის დამატების შემდეგ ციტოკინის წარმოქმნის ადგილებში პრეციპიტატის ლაქები წარმოიქმნება.

ლაქისწარმომქმნელ უჯრედთა რაოდენობის გამოსათვლელად თითოეულ ფოსოში წარმოქმნილი ლაქების რაოდენობას ფოსოში შეტანილი უჯრედების რაოდენობაზე ყოფენ.

სურათი 23.22

ELISPOT ტესტი



ციტოკინების უჯრედშიდა დეტექცია გამდინარე ციტომეტრით

ციტოფლუორიმეტრით ციტოკინების უჯრედშიდა დეტექციისათვის ლიმფოციტებს სპეციფიკურ

ანტიგენთან ათავსებენ და ისეთ ნივთიერებას უმატებენ, რაც მათგან ციტოკინის გამოყოფას აღკვეთს. შემდეგ უჯრედებს ფლუორესცენციური საღებავით მონიშნული ციტოკინის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით ამუშავებენ და ციტოფლუორომეტრის საშუალებით იკვლევენ.

4. NK უჯრედების გამოკვლევა

NK-უჯრედები ბუნებრივი იმუნური პასუხის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. ისინი ვირუსით ინფიცირებული და სიმსივნური უჯრედების ლიზისს იწვევენ და, ამასთანავე, ციტოკინების წარმოქმნის მნიშვნელოვან წყაროდ გვევლინებიან. NK-უჯრედების დეფიციტი ვირუსული ინფექციებისადმი მგრძნობელობას ზრდის.

NK-უჯრედების რაოდენობრივი შეფასება გამდინარე ციტომეტრიით ხდება.

NK-უჯრედების ფუნქცია NK-მგრძნობიარე სიმსივნური სამიზნე უჯრედების ლიზისის უნარით ფასდება.

K562 უჯრედები NK-ლიზისისადმი მგრძნობიარე ერითროლეიკემიური უჯრედული ხაზია. ამდენად, NK-უჯრედების ფუნქციის შესწავლისას მას სამიზნე უჯრედებად იყენებენ.

პერიფერიული სისხლიდან გამოყოფილ უჯრედებს რადიაქტიური ქრომით (^{51}Cr) მონიშნულ K562 უჯრედებთან ათავსებენ. NK-უჯრედები K562 უჯრედების ლიზისს იწვევს, რის შედეგადაც რადიაქტიური ქრომი კულტურის ნალექზედა სითხეში (სუპერნატანტში) გადადის.

სამიზნე უჯრედებიდან გამოყოფილი რადიაქტიური ქრომის რაოდენობა NK-უჯრედების ლიზისური აქტიურობის პირდაპირპროპორციულია. ამ მეთოდის აწყობა შეუძლებელია ყველა კლინიკურ ლაბორატორიაში, რადგან ის რადიოიზოტოპურ კვლევასა და უჯრედულ კულტურას მოითხოვს.

პოლიმორფულბირთვიანი უჯრედების გამოკვლევა

პოლიმორფულბირთვიანი (პმნ) უჯრედები სისხლის უჯრედების ის უმთავრესი კომპონენტია, რომელიც მწვავე ანთებით პასუხს განაპირობებს. მათ მიერ განხორციელებული ინფექციის საწინააღმდეგო მოქმედება შემდეგ თანმიმდევრულ პროცესებს მოიცავს:

- ინფექციის არეში უჯრედების მიგრაცია და ადჰეზია,
- პოლიმორფულბირთვიანი უჯრედების მიერ ორგანიზმში შემოჭრილი აგენტის გამოცნობა და შთანთქმა,
- შემოჭრილი აგენტის მეტაბოლური გარდაქმნა და მოკვლა.

ნეიტროპენია ან რომელიმე ეტაპზე მისი ფუნქციის გამოკვეთილი დათრგუნვა ავადობისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან ზრდას იწვევს.

პერიფერიული სისხლის სხვა უჯრედული ხაზების მსგავსად, ამ უჯრედების რაოდენობის დეფექტი სისხლის საერთო ანალიზით გამოვლინდება. პოლიმორფონუკლეური უჯრედების რაოდენობის დაქვეითება 1500/მკლ-ზე დაბლა ინფექციისადმი მგრძნობელობის ზრდასთან ასოცირდება.

პოლიმორფულბირთვიანი უჯრედების ფუნქციის გამოკვლევა მისი მოქმედების ყოველი ეტაპის შეფასებას მოიცავს. თუმცა, ამისთვის საჭირო ტესტების უმეტესობა ტექნიკურად რთული შესასრულებელია და რუტინულად არ გამოიყენება.

ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიისა და სუნთქვითი აფეთქების გამოსაკვლევ ტესტებს მეტი პრაქტიკული გამოყენება აქვს, ვიდრე ქემოტაქსისისა და ფაგოციტოზის შესასწავლ ტესტებს.

პოლიმორფულბირთვიანი უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებული ადჰეზიური მოლეკულებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანი β_2-ინტეგრინების (CD18, CD11a) დეფიციტია. მათი ლიგანდი სისხლძარღვის ენდოთელურ უჯრედებზეა განთავსებული. ამდენად, β_2-ინტეგრინების ექსპრესიის დეფექტი ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფიციტის (LAD) განვითარებას იწვევს.

ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის ბაზალური დონე, ასევე შესაბამისი სტიმულაციის საპასუხოდ მათი ექსპრესიის მატება გამდინარე ციტომეტრიით ფასდება.

უცხო ნივთიერების გამოცნობისა და შთანთქმის შემდეგ პოლიმორფულბირთვიან უჯრედებში მეტაბოლური ძვრები ვითარდება, რის შედეგადაც ჟანგბადის რეაქტიული ფორმები და წყალბადის ზეჟანგი (სუნთქვითი აფეთქება) წარმოიქმნება. ეს მოლეკულები, სხვა დამატებით ძვრებთან ერთად, შთანთქმული მიკრობის კვლას განაპირობებს. სუნთქვითი აფეთქების დეფექტი ავადობასა და სიკვდილობას უკავშირდება.

ქრონიკული გრანულომური დაავადება სხვადასხვა სახის მუტაციის შედეგია. მათ შორის არის X-გენთან შეჭიდული (რაც ყველაზე ხშირია) და აუტოსომური მუტაციები, რომელიც ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის (NADPH) ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის გენებში ვითარდება.

სუნთქვითი აფეთქების აქტიურობა სხვადასხვა მეთოდით ფასდება. მათ შორის არის:

- ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის (საღებავის) აღდგენის ტესტი (NBT ტესტი),
- ქემილუმინესცენციური ტესტი და
- გამდინარე ციტომეტრია.

ქრონიკული გრანულომური დაავადების დიაგნოზი ამ მეთოდების გამოყენებით დგინდება.

ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის აღდგენის ტესტი (NBT ტესტი)

NBT ტესტის შემთხვევაში უჯრედები შთანთქმულ ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმს აღადგენს. ამის რის შედეგად ყვითელი საღებავი ფერს იცვლის. ის ლურჯ შეფერვას იღებს. ფერის შეცვლას ფოტომეტრული ან მიკროსკოპული მეთოდით აკვირდებიან.

გამდინარე ციტომეტრია

გამდინარე ციტომეტრიის საშუალებით პოლიმორფულბირთვიანი უჯრედების მიერ შთანთქმული საღებავის - დიჰიდრორროდამინ-123 ან დიჰიდრორროდამინის აღდგენას აკვირდებიან.

მოსვენებულ უჯრედებში შთანთქმული საღებავი ფლუორესცენციას არ იძლევა. სუნთქვითი აფეთქების შედეგად დაჟანგული საღებავის ნათებას გამდინარე ციტომეტრიით აღრიცხავენ.

ქემილუმინესცენციის ტესტი

ქემილუმინესცენციის ტესტში ნათება, რომელიც სუნთქვითი აფეთქების დროს მიღებული ჟანგბადის აქტიური სახეობების ურთიერთქმედებით წარმოიქმნება, სცინტილაციური მთვლელით აღირიცხება.

კომპლემენტის სისტემის გამოკვლევა

კომპლემენტის სისტემა ორგანიზმიდან მიკროორგანიზმებისა და დაზიანებული უჯრედების მოშორებას უზრუნველყოფს, რასაც ბუნებრივი იმუნური სისტემის სხვა კომპონენტებთან და შეძენილ იმუნურ პასუხთან შეთანხმებული მოქმედებით აღწევს.

კომპლემენტის სისტემის თანდაყოლილი დეფიციტი სხვადასხვა სახისაა.

კომპლემენტის ცილების უმეტესობა აუტოსომური გენებითაა კოდირებული. კომპლემენტის ერთი რომელიმე კომპონენტის ჰეტეროზიგოტური დეფექტი კლინიკურად არ გამოვლინდება, კომპონენტის ჰომოზიგოტური დეფიციტი კი, როგორც წესი, სიმპტომურად მჟღავნდება და ამ დეფექტის გამოვლინება ფუნქციური ტესტებით შეიძლება.

C5 კომპონენტის დეფიციტის შემთხვევაში კომპლემენტის გააქტიურება წყდება.

C1, C4, C2, C3 ცილების დეფექტი ჩირქოვანი ინფექციებისა და რევმატოიდული დაზიანებების სიხშირის მატებას უზრუნველყოფს. ამ შემთხვევაში ინფექციას, უპირატესად, დაბალი პათოგენური თვისებების მქონე მიკრობები ან იშვიათი ინფექციური აგენტები იწვევს.

კომპლემენტის კასკადის გვიან ეტაპზე მოქმედი ცილების (C5, C6, C7, C8 ან C9) თანდაყოლილი დეფექტი, ძირითადად, *Neisseria* სახეობებისადმი მაღალი მგრძნობელობით ხასიათდება. დაავადება, შესაძლოა, იმ ინფექციურმა აგენტებმა გამოიწვიონ, რომლებიც ჯანმრთელ ინდივიდებს ვერ აავადებენ.

კომპლემენტის სისტემის შესაფასებლად ორი ძირითადი სკრინინგ-ტესტი გამოიყენება:

- კომპლემენტის ტოტალური ჰემოლიზის ტესტი, რომლითაც კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზა ფასდება
- ალტერნატიული ჰემოლიზის ტესტი, რომელიც კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიული გზის შესაფასებლად გამოიყენება.

კომპლემენტის აქტიურობა შრატის იმ განზავებით ფასდება, რომელიც ანტისხეულებით სენსიბილიზებული ერითროციტების სტანდარტული პრეპარატის 50%-ის ლიზისს იწვევს.

ზემოთ ჩამოთვლილი ტესტებით კომპლემენტის ცალკეული კომპონენტის მდგომარეობის შეფასება შეუძლებელია.

კომპლემენტის ცალკეული კომპონენტის რაოდენობას რადიოიმუნური ან იმუნოფერმენტული ანალიზის საშუალებით ადგენენ.

კომპლემენტის ცალკეული კომპონენტის ფუნქციის შესასწავლად გამოიყენება კოკტეილი, რომელიც სენსიბილიზებული ერითროციტების ლიზისისთვის საჭირო კომპლემენტის ცილების ისეთი ნაკრებისაგან შედგება, რომელსაც მხოლოდ გამოსაკვლევი კომპონენტი აკლია. ერითროციტთა ლიზისი მხოლოდ იმ შემთხვევაში მოხდება, თუ საკვლევი შრატი ამ კომპონენტს შეიცავს.

in vivo იმუნური პასუხის შეფასება

1. შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის კანის ტესტი

შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის კანის ტესტს უჯრედული იმუნური პასუხის დეფექტის აღმოსაჩენად იყენებენ. ამ მიზნით, ძირითადად, შემდეგი ანტიგენები გამოიყენება:

- ტუბერკულინის გასუფთავებული ცილოვანი დერივატი (PPD),
- *Candida albicans*-ის ანტიგენი,
- ყბაყურას ანტიგენი,
- ტეტანუსის ტოქსოიდი და
- ტრიქოფიტონის ანტიგენები.

სხვადასხვა ანტიგენის ერთდროული გამოყენება ცრუ უარყოფითი პასუხის მიღების შანსს ამცირებს, რაც ადრე ამ ანტიგენთან ინდივიდის კონტაქტის არქონის შედეგი შეიძლება იყოს.

ცრუ უარყოფითი პასუხი იმ შემთხვევაში მიიღება, თუ ინდივიდს ამ ანტიგენთან კონტაქტი ადრე არ ჰქონია.

ინექციის ადგილს კანში ანტიგენის შეყვანიდან 48-72 საათის შემდეგ აკვირდებიან.

დადებით პასუხად ითვლება ინექციის ადგილის:

- შესიება,

- შეწითლება და
- კანის გასქელება (2 მმ-ზე მეტად).

იმუნოკომპეტენტურ ინდივიდებს შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის დადებითი პასუხი ზემოთ ჩამოთვლილი პირველი სამი ანტიგენიდან ერთზე მაინც აქვთ. სამივე ანტიგენზე უარყოფითი პასუხი ანერგიის მაჩვენებელია, რაც თანდაყოლილი T-უჯრედული დეფიციტის, კიბოს, ზოგიერთი ვირუსული ინფექციის (მაგ. აივ-ინფექციის) და იმუნოსუპრესიული თერაპიის ფონზე ვითარდება.

შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის კანის ტესტის თვალსაჩინო მაგალითს ტუბერკულინის ტესტი წარმოადგენს. ტუბერკულოზით ინფიცირებულ პირს უჯრედული იმუნური პასუხი უვითარდება, რაც კანში ტუბერკულინის ინექციის საპასუხოდ განვითარებული ადგილობრივი პასუხით გამოვლინდება.

2. ტესტი ალერგიულ რეაქციაზე

ალერგიული რეაქციის გამომწვევი ალერგენის აღმოსაჩენად პაციენტის კანში ანტიგენის მცირე დოზა შეჰყავთ. ადგილობრივი რეაქცია, რომელიც ანტიგენის ინექციიდან რამდენიმე წუთში ვითარდება, დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის სახელითაა ცნობილი.

3. არტიუსის რეაქცია

ქსოვილებში იმუნური კომპლექსების წარმოქმნისა და მათ მიერ ანთების გამოწვევის მექანიზმის შესასწავლად არტიუსის რეაქცია გამოიყენება. ეს ექსპერიმენტული მოდელი მხოლოდ ცხოველებზე კეთდება.

რეაქცია, რომელიც არტიუსმა აღწერა, ბოცვრის კანში ცხენის შრატის განმეორებითი შეყვანის შედეგად ვითარდება.

კანში შრატის თავდაპირველ ინექციებს არანაირი რეაქცია არ მოჰყვება. ინექციები, რომლებიც შრატის ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნის შემდეგ კეთდება, კანში ისეთი ანთების განვითარებას იწვევს, რომელსაც შეშუპება, ჰემორაგია და ნეიტროფილებით ინფილტრაცია ახასიათებს. ასეთი ანთება ხშირად ქსოვილის ნეკროზით მთავრდება.

დღეს ბევრი მკვლევარი არტიუსის რეაქციის პასიურ მოდელს იყენებს. ისინი ანტისხეულების სისტემურ ინფუზიას და ანტიგენის ადგილობრივ შეყვანას (არტიუსის პასიური რეაქცია) ან ანტიგენის სისტემურ ინფუზიას და ანტისხეულების ადგილობრივ შეყვანას (არტიუსის შებრუნებული პასიური რეაქცია) მიმართავენ.

თავი XXIV. იმუნიზაცია

იმუნოპროფილაქტიკის (იმუნიზაციის) საშუალებით დაავადებისაგან თავდაცვა ბიოლოგიური მეცნიერების ერთ-ერთ უდიდეს მიღწევას წარმოადგენს.

იმუნიზაცია იმუნურ სისტემაზე მანიპულირების ყველაზე წარმატებული საშუალებაა. მის ასეთ წარმატებას ის გარემოება განაპირობებს, რომ იმუნიზაცია იმუნური სისტემის სამ მთავარ თვისებას: სპეციფიკურობას, ინდუციბელობასა და მეხსიერებას ემყარება.

სამედიცინო ლექსიკონში ტერმინი *იმუნიზაცია* განმარტებულია როგორც „მგრძნობიარე ინდივიდების დაცვა გადამდები დაავადებებისაგან, რაც ცოცხალი მოდიფიცირებული აგენტების, დახოცილ ორგანიზმთა სუსპენზიის ან აქტივობადაკარგული ტოქსინის საშუალებით ხორციელდება“.

21-ე საუკუნის მიდგომის გათვალისწინებით, ეს განმარტება მნიშვნელოვნად გაფართოვდა. უპირველეს ყოვლისა, აღსანიშნავია, რომ დღეისათვის იმუნიზაცია არაგადამდებ დაავადებებზეც ვრცელდება (ალცჰეიმერის დაავადება, აუტოიმუნური და ავთვისებიანი დაავადებები). ამასთანავე, პერსპექტივაში ის ორსულობის საწინააღმდეგო ერთ-ერთ უვნებელ მეთოდადაც მოიაზრება. იმუნიზაციისათვის გამოყენებულ ზემოთჩამოთვლილ საშუალებებს კი რეკომბინაციური და სხვა თანამედროვე ტექნოლოგიებით დამზადებული ახალი ტიპის ვაქცინები ემატება.

იმუნიზაციის საშუალებით მსოფლიოში სრულად აღმოიფხვრა ისეთი საშიში დაავადება, როგორიცაა ყვავილი, ხოლო მთელი რიგი ინფექციური დაავადებების შემთხვევები მნიშვნელოვნად შემცირდა.

1980 წელს ჯანმრთელობის მსოფლიო ასამბლეამ განაცხადი გააკეთა მსოფლიოში ნატურალური ყვავილის აღმოფხვრის შესახებ.

მსოფლიოში პირველი ვაქცინაცია **ედუარდ ჯენერის** სახელს უკავშირდება. მან 1796 წელს 8 წლის ბიჭს ძროხის ყვავილით გამოწვეული დაზიანებული კერიდან მიღებული მასალა შეუყვანა.

1885 წელს **ლუი პასტერმა** ცოფიანი ძაღლის მიერ დაკბენილი 9 წლის ბიჭი აცრა.

სოლკისა და სებინის მიერ აქტივობადაკარგული და ცოცხალი ატენუირებული პოლიოვაქცინის შექმნამ მოსახლეობის ჯანმრთელობისათვის იმუნიზაციის უდიდესი მნიშვნელობა კიდევ ერთხელ დაადასტურა. თუმცა დღესაც ბევრია ისეთი ინფექციური დაავადება, რომლის საწინააღმდეგოდაც ვაქცინა არ არსებობს.

ყველაზე ეფექტური ვაქცინები ცოცხალი ატენუირებული მიკროორგანიზმებისაგან დამზადებული ვაქცინებია. თუმცა, მათი გამოყენება მეტ რისკთანაა დაკავშირებული. ასეთი ვაქცინების გამოყენება იმუნოსუპრესიული ან იმუნოდეფიციტური პირებისათვის უკუნაჩვენებია, რადგან ის ლეტალურიც შეიძლება აღმოჩნდეს.

სადღეისოდ გამოყენებული ვირუსული ვაქცინების უმეტესობა ცოცხალი-ატენუირებულია, თუმცა ბევრი ბაქტერიული ვაქცინა მიკროორგანიზმის ცალკეული კომპონენტებისაგან შედგება.

ნახშირწყლოვანი ანტიგენების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის გასაძლიერებლად ცილასთან მის კონიუგაციას მიმართავენ.

პეპტიდურ ეპიტოპებზე დამყარებული ვაქცინების კვლევა ჯერ კიდევ ექსპერიმენტულ სტადიაზეა. მთავარი პრობლემა, რაც მათ დანერგვას აფერხებს, მათი სუსტი იმუნოგენობაა.

ვაქცინის იმუნოგენურობა ხშირად იმ ადიუვანტზეა დამოკიდებული, რომელიც პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებს ააქტიურებს.

ორალური ვაქცინების შექმნა მეტად მნიშვნელოვანია იმ პათოგენური აგენტების საწინააღმდეგო იმუნური დაცვის გასაძლიერებლად, რომლებიც ორგანიზმში ლორწოვანი გარსებიდან ხვდებიან .

იმუნიზაციის ობიექტები.

იმუნოპროფილაქტიკა შეიძლება განხორციელდეს:

ინფექციურ აგენტთან შეხვედრამდე ან **ინფექციურ აგენტთან შეხვედრის შემდგომ**.

ინფექციურ აგენტთან შესაძლო კონტაქტამდე იმუნოპროფილაქტიკა, ჩვეულებრივ, ბავშვთა ასაკში აქტიური იმუნიზაციის გზით ხორციელდება.

ინფექციურ აგენტთან შეხვედრის შემდგომი იმუნოპროფილაქტიკა ხორციელდება, მაგალითად: ცოფის (ცოფის ვაქცინით და ცოფის ვირუსის საწინააღმდეგო იმუნოგლობულინით), დიფტერიის (დიფტერიის საწინააღმდეგო ანტიტოქსინით), ტეტანუსის (ტეტანუსის საწინააღმდეგო ანტიტოქსინით), A და B ჰეპატიტის (HAV და HBV-ის საწინააღმდეგო იმუნოგლობულინებით) შემთხვევაში.

პასიური იმუნიზაცია.

პასიური იმუნიზაციის შემთხვევაში ორგანიზმში კონკრეტული პათოგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამდიდრებული პლაზმა შეყავთ. A ჰეპატიტის ვირუსის საწინაღმდეგო იმუნიზაცია პასიური იმუნიზაციის მაგალითია .

იმუნური გლობულინით იმუნიზაციას იმ მოგზაურებს უტარებენ, რომლებიც ისეთ ქვეყანაში მიემგზავრებიან, სადაც ეს დაავადებაა გავრცელებული.

ორგანიზმში შეყვანის გზის მიხედვით იმუნოგლობულინები ორ ჯგუფად იყოფა:

- **ინტრამუსკულური (IG)** და
- **ინტრავენური (IVIG)**.

ჰიპერიმუნური გლობულინი სპეციფიკური პათოგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულებს მაღალი კონცენტრაციით შეიცავს.

ინტრამუსკულური იმუნოგლობულინები (IG) წითელასა და A ჰეპატიტის საწინააღმდეგოდ გამოიყენება.

ჰიპერიმუნური გლობულინების მაგალითია:

- რესპირატორულ-სინციტიური ვირუსის იმუნოგლობულინი (RSV-IVIG, რესპიგამი),
- სარტყლისებური ლიქენის (ვარიცელა ზოსტერის) იმუნოგლობულინი (VZIG),
- B ჰეპატიტის იმუნოგლობულინი (HBIG) და
- ციტომეგალოვირუსის (IVIG - ციტოგამი) იმუნოგლობულინი.

შრატები პროფილაქტიკისთვის შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ინფიცირებამდე, ასევე დაინფიცირების შემდგომ. მაგ. ტეტანუსის-IG და ცოფის-IG ინფიცირებისშემდგომი პროფილაქტიკისთვის გამოიყენება.

პასიური იმუნიზაციის უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ რეციპიენტს ჰუმორული იმუნიტეტი დაუყოვნებლივ უვითარდება. მისი ნაკლი კი ის არის, რომ ამ დროს მეხსიერება არ ყალიბდება და, შესაბამისად, ხანგრძლივი დაცვაარ მიიღება. გარდა ამისა, პასიური იმუნიზაციისათვის გამიზნული პროდუქტები ადამიანისგან მიიღება და, ამდენად, ამ გზით ინფექციური აგენტების გადაცემის საფრთხეც არსებობს. ამ საშიშროების აღსაკვეთად ასეთი პროდუქტების დამზადება სტერილიზაციის თანამედროვე ტექნოლოგიებისა და დამატებითი ვიროციდული (ვირუსის გამანადგურებელი) საფეხურების გამოყენები თუნდა მოხდეს.

პირებში, რომელთაც ანტისხეულთა პროდუქციის დეფექტი (მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის, ჩვეული ვარიაბელური იმუნოდეფიციტის ან სპეციფიკური ანტისხეულების დეფიციტის დროს) აღენიშნებათ, ჰუმორული იმუნიტეტის შესაქმნელად IG დაIVIG გამოიყენება.

პასიური იმუნიზაცია ანტიტოქსიკური თერაპიისთვისაც (ტეტანუსის, ბოტულიზმის, დიფტერიისა და ცოფის დროს) გამოიყენება.

ანტიტოქსინი მოცირკულირე ტოქსინებს მომენტალურად ანეიტრალებს. ამ მიზნით ცხენის ან ადამიანის შრატი იხმარება.

მოსალოდნელი ალერგიული რეაქციების თავიდან ასაცილებლად, ადამიანის ორგანიზმში ცხენიდან მიღებული პროდუქტების შეყვანა მკაცრად დადგენილი წესების გათვალისწინებით უნდა მოხდეს.

აქტიური იმუნიზაცია.

აქტიური იმუნიზაციისთვის გამოყენებულ ქცინები მთელ რიგ მოთხოვნებს უნდა აკმაყ ფილებდეს:

- ვაქცინა უნდა იყოს უსაფრთხო - მის შეყვან არ უნდა მოჰყვეს რეციპიენტში ინფექციის გან თარება,
- ცოცხალი პათოგენის ორგანიზმში შეტ შემთხვევაში ვაქცინამ რეციპიენტის დაცვა უნ განახორციელოს,
- ვაქცინა გამანეიტრალებელი ანტისხეულ ის გამომუშავებას უნდა იწვევდეს,
- ვაქცინა დამცავ უჯრედულ პასუხს უნ აღძრავდეს,
- ვაქცინის გვერდითი ეფექტები დასაშვებ ფარ გლებშიუნდა იყოს,
- მას დაბალი ფასი უნდა ჰქონდეს,
- მისი შენახვა უნდა იყოს იოლი,
- შესაძლებელი უნდა იყოს მისი დიდი რაოდ ნობით წარმოება.

ვაქცინის ტიპები

ვაქცინები შეიძლება იყოს:

- **ცოცხალი ატენუირებული** (შესუსტებულ
- **დახოცილი** (სუბერთეული, ტოქსოიდი ან კ ნიუგირებული),
- **რეკომბინაციული,**
- **დმნ** ან
- **ვექტორის.**

ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინა

ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინა ბუნებრი ინფექციის იმიტაციას ქმნის და სრულყოფილ იმ ნურ პასუხს წარმოქმნის, თუმცა, ამ დროს ინფ ცია კლინიკურად არ ვლინდება.

ანტივირუსული ვაქცინების უმეტესო ატენუირებულია. ატენუირება, ჩვეულებრ უჯრედულ კულტურებზე (არაადამიანის) ვირუს გადათესვით მიიღწევა. ატენუირებული ვირუს შტამები, რომლებიც ვაქცინისთვის გამოიყენ უჯრედებში ძნელად მრავლდება. ატენუირების სხ მეთოდები არახელსაყრელ პირობებში (ტემპერატ რა, pH და ა.შ.) მიკრობთა კულტივაციას გულისხმო ცოცხალი ვაქცინით მიღებული იმუნური პასუხი ხ გრძლივია და გაძლიერებას არ საჭიროებს.

ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინა იმუნოდე იციტურ პირებში არ გამოიყენება, რადგან ამ შემ ვევაში, შესაძლოა, დაავადება განვითარდეს. ა ნათელი მაგალითია ვაქცინასთან ასოცირებუ პარალიზური პოლიომიელიტი, რომელიც იმუნ დეფიციტურ პირებში ცოცხალი პოლიოვაქცი შეყვანის შედეგად ვითარდება.

ნებისმიერი ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინის შემთხვევაში ველურ ტიპად მიკრობის რევერსიის გარკვეული რისკი არსებობს.

დახოცილი ან აქტიუროგადაკარგული ვაქცინები

დახოცილი ან აქტიურობადაკარგული ვაქცინები, როგორც სახელი გვიჩვენებს, დაავადების გამომწვევ მკვდარ მიკრობებს შეიცავს. მათ მისაღებად, ძირითადად, ფორმალინი გამოიყენება. ამ შემთხვევაში ანტიგენური დეტერმინანტები უცვლელია, რაც იმუნური პასუხის განვითარების საშუალებას იძლევა.

ასეთი ტიპის ვაქცინა შეიძლება იყოს:

- აქტიურობადაკარგული მთელი ორგანიზმი (მაგ. ქოლერის, ყივანახველას ვაქცინა),
- გაუვნებელყოფილი ტოქსინი (მაგ. დიფტერიისა და ტეტანუსის ტოქსოიდები),
- კაფსულის ხსნადი მასალა (პნევმოკოკური პოლისაქარიდი, B ტიპის *Haemophilus influenzae*-ს კონიუგირებული ვაქცინა) ან
- ორგანიზმის ზოგიერთი კომპონენტის გაწმენდილი ექსტრაქტი (მაგ. გრიპის სუბერთეული).

აქტიურობადაკარგული ვაქცინით იმუნიზაციის შედეგად, როგორც წესი, ჰუმორული იმუნური პასუხი მიიღება. ამდენად, მისი შეფასება გამანეიტრალებელი ანტისხეულების განსაზღვრით ხდება.

დახოცილი ვაქცინა ორგანიზმში არ მრავლდება, ამდენად, მის საპასუხოდ განვითარებული იმუნური პასუხი ხანგრძლივი და სრულყოფილი არ არის:

- ვერ ვითარდება ციტოტოქსიკური უჯრედული პასუხი,
- არ ხდება სეკრეციული IgA-ის წარმოქმნა.

ყოველივე ამის გამო საჭირო ხდება 'გამაძლიერებელი ვაქცინების' გამოყენება.

დახოცილი ვაქცინა ცოცხალ ვაქცინასთან შედარებით უსაფრთხოა, ვინაიდან ველურ შტამად მისი რევერსიის საშიშროება არ არსებობს.

კონიუგირებული ვაქცინები

ბევრ ბაქტერიას, მათ შორის *Haemophilus spp* და *Streptococcus pneumoniae*, პოლისაქარიდის შემცველი გარეთა კაფსულა აქვს. მათგან ორგანიზმის თავდაცვის ყველაზე ეფექტური საშუალებას ანტისხეულებით მათი პოლისაქარიდული საფარის ოფსონიზაცია წარმოადგენს. ამიტომ ასეთ შემთხვევაში ვაქცინაციის მიზანს ბაქტერიის კაფსულის პოლისაქარიდის საწინააღმდეგო ანტისხეულების გამომუშავება წარმოადგენს.

პოლისაქარიდული ანტიგენები, ცილოვანისგან განსხვავებით, T-დამოუკიდებელ იმუნურ პასუხს წარმოქმნის. გამომუშავებული ანტისხეულები IgM-კლასისაა და დაბალი აფინობით ხასიათდება.

ასეთი ვაქცინით ბავშვების იმუნიზაციის შემთხვევაში (ზემოთჩამოთვლილი პათოგენები განსაკუთრებით აქტუალურია 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში), იმუნური სისტემის უმწიფარობის გამო, სუბოპტიმალური პასუხი მიიღება.

იმუნური პასუხის გასაძლიერებლად *Haemophilus* და *Streptococcus pneumoniae* ანტიგენებს ისეთ მტარებელ-ცილას უკავშირებენ, რომელთანაც იმუნურ სისტემას ადრე უკვე ჰქონდა კავშირი (მაგ. ტეტანუსის ან დიფტერიის ტოქსოიდი). ასეთი კონიუგირებული პოლისაქარიდულ-ცილოვანი ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი T-დამოკიდებელი ხდება და იმუნური მეხსიერება ვითარდება.

რეკომბინაციული ვაქცინები

რეკომბინაციული დნმ ტექნოლოგიით ყველაზე ხშირად სუბერთეულის ვაქცინები მზადდება. B ჰეპატიტის სუბერთეულის ვაქცინის მისაღებად საფუარში B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის (HBsAg) გენის კლონირებას ახდენენ, რის შედეგადაც საფუარის უჯრედი HBsAg-ის სინთეზს იწყებს.

ასეთივე ტექნოლოგიით მიიღება ახლახან ლიცენზირებული ლაიმის დაავადების საწინააღმდეგო, *Borrelia burgdorferi*-ს სუბერთეულის ვაქცინა .

მომავლის ვაქცინები

დნმ ვაქცინები

დნმ-დაფუძნებული ვაქცინაცია ახალ მეთოდს წარმოადგენს, რომლის საშუალებითაც ცილოვანი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ ეფექტური ჰუმორული და უჯრედული იმუნური პასუხი მიიღება.

დნმ, რომელიც უცხო ანტიგენს აკოდირებს, პლაზმიდაში ან ვექტორში შეიძლება ჩაერთოს.

პლაზმიდით დაფარული ნაწილაკები ცხოველთა კანში სპეციალური თოფის საშუალებით შეჰყავთ. დენდრიტული უჯრედები მათ T-ჰელპერებს წარუდგენს, რის შედეგადაც ანტისხეულები წარმოიქმნება. ვექტორად ატენუირებულ ვირუსს ან ბაქტერიას იყენებენ.

დნმ, რომელსაც ვაქცინა შეიცავს, მნიშვნელოვან T- ან B-სპეციფიკურ ვირუსულ ან ბაქტერიულ ეპიტოპებს აკოდირებს. მათ საწინააღმდეგოდ უჯრედული და ჰუმორული იმუნური პასუხი ვითარდება.

ვირუსი-ვექტორის ერთ-ერთ რეალურ კანდიდატად პოქსვირუსები (მაგ. ვაქცინია) ითვლება. ისინი ადამიანის უჯრედებში მრავლდებიან, მაგრამ ინფექციას არ იწვევენ.

დნმ ტექნოლოგიის საშუალებით ვირუსის ან ბაქტერიის გენომში ვირულენტური გენების ჩანაცვლებას ისე ახდენენ, რომ იმუნური პასუხის

სტიმულაციისთვის აუცილებელი გენები შეუცვლელი დარჩეს. მუტანტური გენების ველურ ტიპად რევერსიის შანსი მინიმალურია.

გენეტიკური დნმ ვექტორი ჩაკეტილ წრიულ დნმ-ს წარმოადგენს. ის პრომოტორის, უცხო დნმ-ს ჩანართის, ტერმინატორისა და მარკერული გენისგან შედგება.

დნმ ვაქცინაციამ ისეთი არასასურველი ეფექტები შეიძლება გამოიწვიოს, როგორიცაა:

- ანტი-დნმ ანტისხეულების წარმოქმნა,
- უცხო ანტიგენის ხანგრძლივი ექსპრესიის გაუთვალისწინებელი შედეგები,
- უჯრედის ტრანსფორმაცია.

პეპტიდური ვაქცინები

პეპტიდების, როგორც ანტიგენის ნაწილების, ვაქცინად გამოყენებაც შეიძლება. პეპტიდური ვაქცინის უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ მას განსაზღვრული ქიმიური სტრუქტურა აქვს, ის სტაბილური და უსაფრთხო.

პეპტიდური ვაქცინა მხოლოდ მნიშვნელოვან B- და T-ეპიტოპებს შეიცავს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მაღალი იმუნოგენობის ეპიტოპების წარმოება საკმაოდ რთულია. პეპტიდებს ერთდროულად ორივესთვის - ჰუმორული და უჯრედული პასუხისათვის დაბალი იმუნოგენურობა ახასიათებს. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ პეპტიდები ფერმენტების ზემოქმედებით იშლება. ამიტომ პეპტიდებს ცილოვან ან ლიპიდურ მტარებლებს უკავშირებენ.

პეპტიდურმა ვაქცინებმა სიმსივნეთა იმუნოგენეტიკაში ძირეული გარდატეხა მოახდინა.

ანტი-იდიოტიპური ვაქცინები.

ანტიგენის ეპიტოპის საწინააღმდეგო ანტისხეულის (იდიოტიპის) ანტიგენ-დამაკავშირებელი უბანი სტრუქტურულად ეპიტოპის კომპლემენტარულია (შესაბამისია).

თუ იმუნოგენად იდიოტიპს გამოვიყენებთ, ანუ თუ იმუნიზაციას იდიოტიპით მოვახდენთ, მის საწინააღმდეგოდ ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები გამომუშავდება. ისინი იდიოტიპის ანტიგენ-დამაკავშირებელ უბანს უკავშირდება.

ე.ი. ანტი-იდიოტიპი სტრუქტურულად ეპიტოპის მსგავსია. ამ მსგავსების გამო, ორგანიზმში ორიგინალური ეპიტოპის საწინააღმდეგო ანტისხეულების გამომუშავებს ანტი-იდიოტიპის ორგანიზმში შეყვანის შედეგადაც ხდება.

B-ჰეპატიტის ვაქცინა ანტი-იდიოტიპური ვაქცინის მაგალითია. ეს ანტისხეულები თაგვშიდან მიღება და ის B-ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირული ანტიგენის საწინააღმდეგო თაგვის მონოკლონური ანტისხეულების (ანტი-HBsAg ანტისხეულების) ნააღმდეგოდაა გამომუშავებული.

ვირუსული ეპიტოპის ანალოგიური
მქონე ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები
ზაცია ვირუსული ეპიტოპის საწინააღმდეგო
სხეულების წარმოქმნას იწვევს.

ტოქსიკური ეფექტის გამო
ოლოგიური ტოქსინის ანტიგენად გამოყენება
ძლებელია. ასეთ შემთხვევაში ანტიტოქსინი
სუხის მისაღებად ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს
იყენებენ.

ადიუვანტები

ვაქცინის ეფექტურობა იმუნური სისტემის
სტიმულაციის ხარისხით განისაზღვრება. ზოგიერთი
ტიგენი სუსტი იმუნოგენია.

ვაქცინის იმუნოგენობაზე მასპინძელი ორგანიზმის ზოგიერთი ფაქტორიც (მაგ. კვების ტიპი, გარკვეული ასაკი) მოქმედებს.

ნებისმიერი ნივთიერება, რომელიც ანტიგენის იმუნოგენობას აძლიერებს, ადიუვანტად იწოდება.

ვაქცინის იმუნოგენობის გასაძლიერებლად ადიუვანტი პირველად 1920 წელს გამოიყენეს.

ამ სფეროში მიმდინარე ინტენსიური კვლევის მიუხედავად, ადამიანის ვაქცინებში ადიუვანტად დღემდე მხოლოდ ალუმინის შემცველი ნაერთი იხმარება.

ადიუვანტების გავლენით იმუნური პასუხის შეცვლა სხვადასხვა გზით ხორციელდება:

- არაორგანული მარილები და ფრეიდის ადიუვანტი ანტიგენის დეპოს ქმნის, რომელიც ანტიგენს აკავებს და მაკროფაგის მიერ შთანთქმას აძლიერებს,
- ბაქტერიული პროდუქტები (ფრეიდის სრული ადიუვანტი, BCG, პლაზმიდა) ზემოთჩამოთვლილ ეფექტებთან ერთად, მაკროფაგების თანამასტიმულირებელ ფუნქციას ასრულებენ,
- იმუნომასტიმულირებელი კომპლექსები ციტოტოქსიკური უჯრედების ინდუქციას ციტოზოლში ანტიგენის გადატანით იწვევენ,
- მათი გავლენით წარმოქმნილი ციტოკინები (GM-CST, IL-12, IL-1, და IL-2) T-ციტოტოქსიკურ დენდრიტულ უჯრედებს ასტიმულირებენ.

ზემოთჩამოთვლილ იმუნომამოდულირებელ აქტიურობათან უმთავრესია:

- ხსნადი ცილების ისეთი სახით წარმოდგენა, რომლითაც მათ ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედი უკეთ იოლად შთანთქამს,
- ისეთი მიკრობული კომპონენტების გამოყენება, რომლებიც მაკროფაგებისა და დენდრიტული უჯრედების ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას აძლიერებს.

აღსანიშნავია, რომ არაძუძუმწოვართა

არამეთილირებულ CpG მოტივებს (motifs) შეიცავს. ისინი ძუძუმწოვართა CpG-გან თიროზინის მეთილირების სიხშირითა და ხარისხით განსხვავდება და მკაცრად პოლარიზებულ Th1 იმუნურ პასუხს აღძრავს.

აეროალერგენით იმუნოთერაპია, სადაც ადიუვანტად CpG ან იმუნომატიმულირებელი დნმ სეკვენსი გამოიყენება, იმუნურ პასუხს Th2-დან Th1-კენ გადართავს. CpG მოტივების, როგორც ადიუვანტების გამოყენება, პერსპექტიულია იმუნოგენობის გასაძლიერებლადაც.

თავი XXV. იმუნომოდულაცია და იმუნოთერაპია

კლინიკური იმუნოლოგიის უმთავრეს პრობლემას იმუნური პასუხის მიზანმიმართული რეგულაცია ანუ არასასურველი იმუნური პასუხის დათრგუნვა და სასურველის გაძლიერება წარმოადგენს.

არასასურველი იმუნური პასუხის დასათრგუნად დღეისათვის გამოყენებული მეთოდები, ძირითადად, ისეთი წამლების გამოყენებას გულისხმობს, რომლებიც შეძენილ იმუნურ პასუხს არამიზანმიმართულად თრგუნავს. ეს მათ ძირითად ნაკლს წარმოადგენს.

იმუნურ სისტემა საჭიროების შემთხვევაში საკუთარი იმუნური პასუხის მიზანმიმართულ, ანტიგენ-სპეციფიკურ სუპრესიას ახდენს. ამ ენდოგენური მექანიზმების დეტალური შესწავლა დაგვეხმარება სპეციფიკურ იმუნურ პასუხზე მანიპულირების ისეთი სტრატეგიის შემუშავებაში, რაც ორგანიზმის ზოგადი იმუნოკომპეტენტურობის დათრგუნვას არ გამოიწვევს.

მკურნალობისადმი ასეთი ახლებური მიდგომა საშუალებას მოგვცემს, ამორჩევითად დავთრგუნოთ მხოლოდ ის იმუნური პასუხი, რომელიც ალერგიას, აუტოიმუნიტეტს ან გადანერგილი ორგანოს მოცილებას იწვევს. ასევე, რაც მეტს გავიგებთ სიმსივნისა და ინფექციური აგენტების შესახებ, მით უკეთ მოვახერხებთ იმუნური სისტემის მობილიზებას კიბოსა და ინფექციების წინააღმდეგ საბრძოლველად.

ამდენად, იმუნოფიზიოლოგიის დარგში მიღწეული ახალ-ახალი წარმატებები კლინიკური იმუნოთერაპიის შემდგომ წინსვლას განაპირობებს.

ამ თავში თერაპიის მხოლოდ იმ საშუალებებზე შევჩერდებით, რომლებიც დღეს კლინიკაში ფართოდ გამოიყენება.

ფარმაკოლოგიური იმუნომოდულატორები სუპრესიულ და მასტიმულირებელ აგენტებს მოიცავს.

იმუნოსუპრესიული თერაპიისთვის გამოიყენება:

- ანტიმეტაბოლური ნივთიერებები
- ციტოტოქსიკური წამლები
- რადიაცია
- ადრენოკორტიკული გლუკოკორტიკოიდები
- იმუნოფილინები და
- თერაპიული ანტისხეულები.

ძლიერი იმუნოსუპრესიული საშუალებების: რადიაციის, ციტოტოქსიკური აგენტების და გლუკოკორტიკოიდების კლინიკურ გამოიყენებას დიდი ხნის ისტორია აქვს. მათ ფონზე ხშირად ვითარდება გვერდითი მოვლენები, რასაც ზოგჯერ ფატალური ხასიათიც შეიძლება ჰქონდეს. კლინიკური იმუნომოდულაციის განვითარება ახალი საშუალებების დანერგვასა და ძველის დ[illegible] ფიკაციას გულისხმობს.

კლინიკურ იმუნოსტიმულაციას [illegible] ვანი ადგილი უჭირავს იმუნოდეფიციტურ [illegible] ბების, ქრონიკული ვირუსული ინფექციები [illegible] ბოს მკურნალობაში.

დღეისთვის გაშიფრულია იმუნური [illegible] ფიკურობის, გამოცნობის, გააქტიურების [illegible] ლაციის და ტოლერანტობის ინდუქციის [illegible] მექანიზმი, რაც იმუნური პასუხის გარკვეულ [illegible] ნენტებზე მიზანმიმართული მოქმედების [illegible] ბას იძლევა. შესაძლებელი ხდება იმუნური [illegible] სის შერჩევითი მოდულაცია და მძიმე გვერდითი მოვლენების თავიდან აცილება.

ცნობილია, რომ იმუნურ პასუხში [illegible] უჯრედების მიერ გამომუშავებული ხსნადი ფაქტორები (ზრდის ფაქტორები, ქემოკინები, ციტოკინები) იმუნური პასუხის წარმოქმნაში, მის გაძლიერებასა და რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. არასპეციფიკური იმუნოთერაპიისათვის სპეციფიკურ უჯრედებს, ციტოკინებს და ციტოკინთა რეცეპტორების საწინააღმდეგოდ მიმართულ აგენტებს იყენებენ.

ქრონიკული ვირუსული ინფექციებისა და ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს ორგანიზმის დაცვის გასაძლიერებლად ეგზოგენური ციტოკინები გამოიყენება.

დაავადების ან მკურნალობის შედეგად გამოთარებული ძვლის ტვინის სუპრესიის შემთხვევაში ჰემოპოეზის მასტიმულირებელი სამკურნალო საშუალებები გამოიყენება.

მკურნალობის მიზნით მონოკლონური ანტისხეულებისა და ჰიბრიდული მოლეკულების გამოყენება ციტოტოქსიკური (ქიმიკატებისა და რადიაციის ზემოქმედებით) და სპეციფიკური (იმუნური თერაპიის) ეფექტების კომბინირების საშუალებას იძლევა.

დასხივება

ჰემოპოეზური უჯრედების ტრანსპლანტაციის წინ დიდი დოზით სხეულის ტოტალურ დასხივებას მიმართავენ. ამ შემთხვევაში ლიმფოციტთა მნიშვნელოვანი რაოდენობა კვდება. მათ შორისაა B-ლიმფოციტები და T-უჯრედების ყველა სუბპოპულაციის წინამორბედები. ორღვევა ასევე უჯრედების ჰომინგ-აქტივობა. სხეულის ტოტალური დასხივების დროს გაცილებით ძლიერად ითრგუნება პირველადი იმუნური პასუხი, ვიდრე მეორადი - იმუნურ პასუხი ანტიგენის განმეორებით მოხვედრის შემთხვევაში.

ტოტალური ლიმფოიდური დასხივება გამოიყენება:

- ხოჯკინის დაავადების, მძიმე რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ,

- გადანერგილი ორგანოს მოცილების აღკვეთად.

რეგიონული ლიმფური კვანძების დასხივება ლიმფოპენიას იწვევს და შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობას აქვეითებს. ამ შემთხვევაში ინფექციებისადმი მგრძნობელობა არ იმატებს.

წამლები

აზატიოპრინი

აზატიოპრინი ღვიძლში პურინის ანალოგად - 6-მერკაპტოპურინად მეტაბოლიზდება. ეს უკანასკნელი დნმ-ში ერთვება, რაც ძვლის ტვინისა და ნაწლავების სწრაფადგამრავლებადი უჯრედების სიკვდილს იწვევს.

6-მერკაპტოპურინი გადანერგილი ორგანოს მოცილებას აღკვეთს ან მის საწინააღმდეგო რეაქციას ამცირებს. ის აუტოიმუნური დაავადებების, მათ შორის რევმატოიდული ართრიტის, კრონის დაავადების, წყლულოვანი კოლიტის დროს და, ასევე, ძვლის ტვინის გადანერგვის შემდგომ განვითარებული ქრონიკული დაავადების - ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ (GVHD) — შემთხვევაში გამოიყენება.

თერაპიული იმუნოსუპრესიული დოზა (1,5 მგ/კგ) ლეიკოციტთა რაოდენობასმინიმალურად თრგუნავს.

ხანგრძლივი მკურნალობის შედეგად იზრდება ისეთი დაავადებების განვითარების რისკი, როგორიცაა ბრტყელუჯრედული კარცინომა, ლიმფომა, ბაქტერიული და ოპორტუნისტული ინფექციები.

მეტოტრექსატი

მეტოტრექსატი დიჰიდროფოლიუმის მჟავას რედუქტაზას თრგუნავს. შედეგად არააქტიური დაჟანგული ფოლატები გროვდება და ნუკლეოტიდების სინთეზი წყდება. ეს, უპირველეს ყოვლისა, გაყოფის ფაზაში მყოფ უჯრედებს კლავს. მეტოტრექსატი მაკროფაგების აქტიურობასაც აქვეითებს.

მეტოტრექსატი გამოიყენება:

- ძვლის ტვინის გადანერგვის შემდგომ GVHD-ის პროფილაქტიკისათვის,
- რევმატოიდული ართრიტის, სისტემური წითელი მგლურას (SLE) და ფსორიაზის სამკურნალოდ.

მეტოტრექსატით მკურნალობისას ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობის განვითარების რისკფაქტორებს წარმოადგენს:

- თირკმლის უკმარისობა,
- მეტოტრექსატთან ერთად არასტეროიდული ანთებისსაწინააღმდეგო პრეპარატების და ტრიმეტოპრიმ-სულფამეტოქსაზოლის მიღება,
- ფოლატის დეფიციტი.

ხანგრძლივი მკურნალობის შედეგად შესაძლებელია ღვიძლის ფიბროზი, ზოგჯერ ციროზიც კი განვითარდეს.

ტერატოგენური მოქმედების გამო ორსულ ქალებს მეტოტრექსატი არ ენიშნებათ.

ციკლოფოსფამიდი

ციკლოფოსფამიდი მაალკალიზებელი აგენტია. დნმ-თან კოვალენტურად დაკავშირებით ის დნმ-ს ფრაგმენტაციას, მუტაციას და უჯრედის სიკვდილს იწვევს.

ციკლოფოსფამიდი უჯრედულ იმუნიტეტს თრგუნავს და ანტისხეულებისა და აუტოანტისხეულების წარმოქმნას აქვეითებს. ციკლოფოსფამიდი, ძირითადად, სისტემური წითელი მგლურასა და ვასკულიტების სამკურნალოდ გამოიყენება. მას ძვლის ტვინის გადანერგვის წინა პერიოდშიც იყენებენ.

პრეპარატის გვერდითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია ლეიკოპენიის, სტერილურობის, ჰემორაგიული ცისტიტის და ავთვისებიანი სიმსივნეების (ლეიკემია და გარდამავალუჯრედოვანი კარცინომა) განვითარება.

Mycophenolate mofetil

მიკოფენოლატ მოფეტილი (MMF) მიკოფენოლის მჟავას ეთერია. ის ფერმენტ ინოზინ მონოფოსფატ დეჰიდროგენაზას თრგუნავს და გუანოზინის *de novo* სინთეზს აქვეითებს. ვინაიდან T- და B-ლიმფოციტები პურინის *de novo* სინთეზისადმი მეტად მგრძნობიარეა, MMF ციტოსტატიკურ ეფექტს სწორედ ამ უჯრედებზე ავლენს.

MMF T-ლიმფოციტების პროლიფერაციასა და B-ლიმფოციტების მიერ ანტისხეულთა წარმოქმნას თრგუნავს, ხელს უშლის ადჰეზიური ცილების გლიკოლიზილირებას. ეს უკანასკნელი კი ანთების კერაში ლიმფოციტთა მოზიდვას აფერხებს.

თირკმლის, გულისა და ღვიძლის ალოტრანსტლანტაციის დროს ორგანოთა მოცილების პროფილაქტიკისთვის MMF გლუკოკორტიკოსტეროიდებთან და ციკლოსპორინთან კომბინაციაში გამოიყენება.

სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების სამკურნალოდ მისი გამოყენების მიზანშეწონილობა კვლევის პროცესშია.

გლუკოკორტიკოსტეროიდები (GCS)

GCS ძლიერი ანთების საწინააღმდეგო/იმუნოსუპრესიული ეფექტის მქონე ჰორმონებია; მათი ზემოქმედებით უჯრედების რაოდენობისა და ფუნქციის შეცვლას სხვადასხვა მექანიზმი განსაზღვრავს.

სტეროიდის მოლეკულასთან დაკავშირების შემდეგ გლუკოკორტიკოიდის ციტოპლაზმისშიდა რეცეპტორი (GR) ბირთვში გადაადგილდება, სადაც გააქტიურებული GR-კომპლექსი დნმ-ს იმ სეკვენსს უკავშირდება, რომელიც გლუკოკორტიკოიდის მოპასუხე ელემენტების (glucocorticoid response elements – GRE) სახელითაა ცნობილი. აღნიშნული კავშირი გარკვეული გენების ტრანსკრიპციას თრგუნავს, რაც GCS-ის ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებას განაპირობებს.

GCS თრგუნავს ანთებითი ციტოკინების - IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFNγ და TNFα სინთეზს, ზრდის ლიპოკორტინის პროდუქციას, რაც, თავის მხრივ, არღვევს არაქიდონის მჟავას მეტაბოლიზმს და თრგუნავს ფოსფოლიპაზა A_2-ს აქტიურობას. ყოველივე ზემოხსენებულის შედეგად ლეიკოტრეინის სინთეზი მცირდება, რაც, გარკვეულად, ასთმის საწინააღმდეგო მოქმედებას განაპირობებს.

GCS თრგუნავს ასევე ფერმენტების - ციკლოოქსიგენაზასა და კოლაგენაზას აქტიურობას. ციკლოოქსიგენაზა პროსტაგლანდინების სინთეზს განსაზღვრავს, კოლაგენაზა კი ანთების კერაში ქსოვილთა დესტრუქციას განაპირობებს.

ფერმენტის - აზოტის ოქსიდის სინთაზას დათრგუნვით, GCS ძლიერი ვაზოდილატატორისა და ანთების მედიატორის - აზოტის ოქსიდის წარმოქმნას აქვეითებს.

ამდენად, ანთებითი მედიატორების წარმოქმნის დათრგუნვით GCS ქსოვილთა დესტრუქციას ამცირებს.

GCS გავლენას ახდენს მოცირკულირე ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების რაოდენობასა და ფუნქციაზე.

ნეიტროფილების რაოდენობა ცირკულაციაში იზრდება, ანთების კერაში კი მცირდება. ამის მიზეზი GCS-ის გავლენით ადჰეზიური მოლეკულების რაოდენობის შემცირებაა. IL-8-ის დათრგუნვა გარკვეულწილად აქვეითებს ნეიტროფილების აქტიურობას. მცირდება ეოზინოფილების ადჰეზია და დეგრანულაცია.

მონოციტების ფუნქციის დაქვეითების მიზეზს მათი მოზიდვის, Fc-რეცეპტორის ფუნქციის, ანტიგენის პროცესინგის (გადამუშავების) და MHC I და II კლასის მოლეკულების პროდუქციის შეცვლა წარმოადგენს.

GCS ფართოდ გამოიყენება:

- ალერგიული, დერმატოლოგიური და აუტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ,

- დაავადების - ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ (GVHD) და გადანერგილი ალოტრანსპლანტატის მოცილების პროფილაქტიკისათვის.

მოქმედების ხანგრძლივობის მიხედვით GCS-ები სამ ჯგუფად იყოფა:

1. ხანმოკლე მოქმედების. ამ ჯგუფში შედის ჰიდროკორტიზონი, რომელსაც ნატრიუმის შეკავების გამოხატული ეფექტი აქვს.

2. საშუალო ხანგრძლივობის მოქმედების. ამ ჯგუფში შედის: პრედნიზონი, პრედნიზოლონი და მეთილპრედნიზოლონი. ისინი ჰიდროკორტიზონთან შედარებით ნატრიუმს ნაკლებად აკავებენ.

3. ხანგრძლივი მოქმედების, რომელსაც ნატრიუმის შეკავების უნარი ფაქტიურად არ გააჩნია, ესენია: დექსამეტაზონი, ტრიამცინოლონ აცეტონიდი, ბუდეზონიდი, ფლუტიკაზონ პროპიონატი და ბუტამეტაზონ დიპროპიონატი.

GCS-ის სერიოზული გვერდითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია:

- გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა,
- წონის მატება,
- ოსტეოპოროზი,
- ჰიპერტენზია,
- კატარაქტას განვითარება.

გლუკოკორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის იშვიათი გართულებებია:

- მსხვილი სახსრების ასეპტიკური ნეკროზი,
- ფსიქოგენური ეფექტები,
- ვირუსული, სოკოვანი და მიკობაქტერიული ინფექციებისადმი მგრძნობელობის გაზრდა.

პაციენტებს, რომლებიც ხანგრძლივი დროის განმავლობაში მკურნალობენ GCS-ით, სერიოზული ქირურგიული ჩარევის წინ სტეროიდების დოზა უნდა გაუზარდოთ.

ᲞᲠᲔᲞᲐᲠᲐᲢᲔᲑᲘ, ᲠᲝᲛᲚᲔᲑᲘᲪ ᲪᲘᲢᲝᲖᲝᲚᲣᲠ ᲠᲔᲪᲔᲞᲢᲝᲠᲔᲑᲡ - ᲘᲛᲣᲜᲝᲤᲘᲚᲘᲜᲔᲑᲡ ᲣᲙᲐᲕᲨᲘᲠᲓᲔᲑᲐ

სოკოებიდან მიღებული იმუნოსუპრესიული წამლები: ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი და სიროლიმუსი (რაპამიცინი) T-უჯრედების აქტიურობას ციტოკინის გენის ტრანსკრიფციაში მონაწილე კალციუმდამოკიდებულ სიგნალებზე ზემოქმედებით თრგუნავენ.

უჯრედში შესვლის შემდეგ ეს წამლები მჭიდროდ უკავშირდება ციტოზოლურ რეცეპტორებს, ე.წ. **იმუნოფილინებს** და წარმოქმნის კომპლექსებს, რომლებიც კალცინევრინთან დაკავშირების შედეგად ამ უკანასკნელის ფოსფატურ აქტიურობას თრგუნავს. შედეგად ფერხდება გააქტიურებული T-უჯრედის ნუკლეარული ფაქტორის (NF) ციტოპლაზმური სუბერთეულის დეფოსფორილება და მისი ბირთვში გადაადგილება.

ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი და სიროლიმუსი ფართოდ გამოიყენება:

- აუტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ,
- დაავადების GVHD-სა და გადანერგილი ალოტრანსპლანტატის მოცილების პროფილაქტიკისათვის.

ციკლოსპორინი A (CsA) ციკლური ჰექსაპეპტიდია. ის T-უჯრედული რეცეპტორიდან სიგნალის გადამცემ გზას ბლოკავს, რითაც T-ჰელპერების აქტიურობას აქვეითებს.

CsA-გან სტრუქტურულად განსხვავებული ტაკროლიმუსიც (FK 506) T-უჯრედულ რეცეპტორზე დამოკიდებულ გააქტიურებას თრგუნავს.

CsA და ტაკროლიმუსის გავლენით ითრგუნება შემდეგი ციტოკინების პროდუქცია: IL-2, IL-8, IL-4, IFNγ, გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის და TNFα..

ტაკროლიმუსი ლიმფოციტებისა და თიმოციტების T-უჯრედული რეცეპტორით განპირობებულ აპოპტოზს აძლიერებს.

CsA და ტაკროლიმუსის გვერდითი ეფექტებია: ნეფროპათიის, ჰიპერტენზიის, შაქრიანი დიაბეტის, ინფექციებისადმი მომატებული მგრძნობელობის, ავთვისებიანი სიმსივნეების, ასევე გადანერგვის შემდგომი ლიმფოპროლიფერაციული დაავადებების განვითარება.

სიროლიმუსის (რაპამიცინი) მოქმედების მექანიზმი განსხვავებულია. ის ანტიგენით ან ციტოკინით სტიმულირებული T-ლიმფოციტების აქტიურობას თრგუნავს. სიროლიმუსისა და იმუნოფილინის იმუნოსუპრესიული კომპლექსი მარეგულირებელ კინაზებს უკავშირდება და თრგუნავს. ფერხდება უჯრედული ციკლის გადასვლა S_1-დან G ფაზაში.

ციტოკინები

ჰემოპოეზური ზრდის ფაქტორები

სადღეისოდ კლინიკაში გამოიყენებული ჰემოპოეზური ზრდის ფაქტორები (ერითროპოეტინი, გრანულოციტის კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი, გრანულოციტ/მონოციტის კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი) გლიკოპროტეინებს წარმოადგენს. ისინი რეკომბინაციური დნმ ტექნოლოგიით მიიღება. ამ ნაერთებმა რადიკალურად შეცვალა იატროგენული ანემიისა და ლეიკოპენიის მკურნალობა. მათ ფართოდ იყენებენ:

- ქიმიოთერაპიისა და ტრანსტლანტაციის შემთხვევაში,
- თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის ფონზე განვითარებული ანემიის დროს,
- ნუკლეოზიდის ანალოგებით ანტივირუსული თერაპიის ჩატარების შემთხვევაში.

ახლახანს შეიქმნა გახანგრძლივებული მოქმედების პრეპარატები, რომელთა მიღებაც კვირაში ან ორ კვირაში ერთხელ იქნება შესაძლებელი.

ინტერფერონები

ინტერფერონები, რომლებიც სამკურნალო მიზნით გამოიყენება, რეკომბინაციური დმნ-ს პროდუქტებსწარმოადგენს. მათ ისეთივე ბიოლოგიური აქტიურობა ახასიათებს, როგორიც ენდოგენურ ინტერფერონებს, რომლებიც იმუნური რეაქციების დროს ლეიკოციტების მიერ გამოშუშავდება.

ციტოკინთა ამ ოჯახის სახელწოდება განსაზღვრა მათმა უნარმა, 'ჩაერიოს' (interfere) *in vitro* ძუძუმწოვართა უჯრედების ვირიონებით დაინფიცირების პროცესში.

უჯრედის მემბრანასთან ინტერფერონის დაკავშირება რთავს უჯრედშიდა პროცესებს, რის შედეგადაც ითრგუნება უჯრედთა პროლიფერაცია, ძლიერდება მონოციტ/მაკროფაგების მიერ ფაგოციტოზის უნარი, იზრდება სამიზნე უჯრედებისადმი ლიმფოციტების სპეციფიკური ციტოტოქსიკურობა.

აღსანიშნავია, რომ ინტერფერონის *in vitro* ეფექტებსა და მის კლინიკურ ზემოქმედებას შორის სრული კორელაცია არ არსებობს.

α ინტერფერონი შემდეგი დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება:

- ავთვისებიანი მელანომა,
- ფოლიკულური ლიმფომა,
- შიდსთან დაკავშირებული კაპოშის სარკომა,
- ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია,
- ქრონიკული C და B ჰეპატიტები.

β ინტერფერონით გაფანტულ სკლეროზს მკურნალობენ.

γ-ინტერფერონი გამოიყენება:

- ქრონიკული გრანულომური დაავადების,
- ფილტვის იდიოპათური ფიბროზისა და
- *mycobacterium avium complex*-ით განმეორებითი ინფექციების შემთხვევაში.

ინტერფერონებისთვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტებია: ცხელება, კანის გარდამავალი გამონაყარი, გრიპისმაგვარი სიმპტომები, ძვლის ტვინის სუპრესია. ავადმყოფთა 30%-ს ნეიროფსიქიკური სიმპტომები, ძირითადად, დეპრესია აღენიშნება.

ინტერფერონით მკურნალობისას იშვიათი გართულებებია აუტოიმუნური დაავადების, იშემიის, ინფექციისა და ზემგრძნობელობის რეაქციების (მაგ. ურტიკარია, ანგიონევროზული შეშუპება, ბრონქოკონსტრუქცია, ანაფილაქსია) განვითარება.

ინტერლეიკინ-2 (IL-2)

IL-2, როგორც T-უჯრედების ზრდის ფაქტორი, 1976 წელს აღწერეს. ის ადამიანის ნორმალურ ძვლის ტვინში T-უჯრედების ზრდას ასტიმულირებს.

1983 წელს, IL-2-ის გენის აღმოჩენის შემდეგ, შესაძლებელი გახდა მისი დიდი რაოდენობით მიღება გენური ინჟინერიის გზით.

IL-2-ის პარენტერული შეყვანა მრავალი იმუნური ფუნქციის შეცვლას იწვევს. იგი თირკმლის უჯრედული კარცინომის მეტასტაზების შემთხვევაში გამოიყენება.

IL-2-ის დიდ დოზებს მნიშვნელოვანი ტოქსიკურობა ახასიათებს.

თერაპიული ანტისხეულები

ვენის იმუნოგლობულინი (პოლიკლონური): ჩანაცვლებითი თერაპია და იმუნომოდულაცია

იმუნოგლობულინის ვენაში შეყვანა 1981 წლიდან დაიწყეს. ვენის იმუნოგლობულინი (IVIG) მრავალი დონორის პლაზმისგან მზადდება. მის 95-99%-ს IgG შეადგენს. მასში ქვეკლასების განაწილება ნორმალური შრატის ანალოგიურია.

ჩანაცვლებითი იმუნოთერაპია.

IVIG პირველადი იმუნოდეფიციტის მქონე იმ პაციენტებში გამოიყენება, რომელთაც ანტისხეულის პროდუქციის დეფიციტი აქვთ.

ინფუზიას 3-4 კვირაში ერთხელ იმეორებენ. ინფუზიის სიხშირისა და დოზის დარეგულირება შრატის IgG-ს დონის მიხედვით წარმოებს. გასათვალისწინებელია, რომ აქტიური ინფექციის პერიოდში IgG-ს ელიმინაციის სიჩქარე იმატებს. შრატში IgG-ს დონე 500 მგ/დლ-ზე მეტი უნდა იყოს.

არასასურველი რეაქცია შედარებით ხშირად მკურნალობის დასაწყისში ვითარდება. ის ძირითადად ინფექციის არსებობასა და იმუნური კომპლექსების ფორმირებას უკავშირდება.

გვერდითი მოვლენებიდან აღსანიშნავია: თავის ტკივილი, გულისრევა, ღებინება, კუნთების ტკივილი. იშვიათია მძიმე ანაფილაქსიური რეაქცია. ძალიან იშვიათი გართულებებია: ასეპტიკური მენინგიტი, თირკმლის მწვავე უკმარისობა.

1994 წელს იმუნოგლობულინით ნამკურნალებ პაციენტებში ჩ ჰეპატიტის შემთხვევები დაფიქსირდა, რის გამოც პრეპარატის ერთი სერია მთლიანად ამოიღეს ხმარებიდან.

იმუნოგლობულინებით ჩანაცვლებით თერაპიას დაქვემდებარებულ პაციენტებში დღემდე აივ-ით ინფიცირების ან კრეიცსფელდ-იაკობის დაავადების არც ერთი შემთხვევა არ დაფიქსირებულა.

იმუნომოდულაცია.

ანთებითი და აუტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ IVIG-ს გამოყენება მას შემდეგ დაიწყო, რაც იმბახმა და მისმა კოლეგებმა ის აუტოიმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურათი დაავადებული ბავშვის სამკურნალოდ გამოიყენეს.

IVIG-ის იმუნომამოდულირებელი მოქმედ ახსნა რამდენიმე მექანიზმით შეიძლება:

- IVIG-ის შეყვანის შემდეგ თრომბოციტ რიცხვი სწრაფად იმატებს, რაც ღვიძლისა და ელ თის რეტიკულოენდოთელური სისტემის ფაგო ტურ უჯრედებზე Fc-რეცეპტორთა ბლოკ უნდა აიხსნას.
- IVIG სუპერანტიგენებს ანეიტრალებს, გან ის ბაქტერიული ენტეროტოქსინის სუპერ გენების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს შეი
- IVIG სამიზნე უჯრედებზე კომპლემენ გააქტიურებული ფრაგმენტების ადჰეზიას თრ ნავს, რითაც ქსოვილებისა და უჯრედების კომ მენტ-დამოკიდებულ იმუნურ დაზიანებას აღ
- IVIG ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებ ცავს. ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები შირება აუტოიმუნურ ანტისხეულებთან იდიო რი ქსელის აღდგენას განაპირობებს.
- IVIG Fas-მაბლოკირებელ ანტისხეულებ იცავს, რითაც იგი Fas-ით განპირობებულ სიკვდილს თრგუნავს.
- IVIG ახდენს ციტოკინთა პროდ მოდულაციას, რასაც მონოციტებსა და T-ლიმ ბზე Fcγ რეცეპტორის არსებობა უნდა განა დეს.

უჯრედების საწინააღ პოლიკლონური ანტისხეულები

Rh (D) იმუნური გლობულინი

Rh-იმუნოგლობულინი ადამიანის IgG-გლ ლინია, რომელიც ერითროციტის D-ანტიგენის სა ნააღმდეგო ანტისხეულებითაა გამდიდრებული. *Rh*-უარყოფით დედას *Rh*-დადებითი ბავშვის ბადებიდან 72 საათის განმავლობაში Rh-იმუნოგ ბულის შევუყვანთ, დედის ორგანიზმში ნაყოფის დადებითი უჯრედების საწინააღმდეგო ანტი ეულები აღარ გამომუშავდება. ეს მეტად ეფექტ და სპეციფიკური იმუნოსუპრესიული თერაპ ერთ-ერთი მაგალითია. რეზუს პროფილაქტიკა ნ ოფის ერითრობლასტოზისა და ახალშობილ ჰემოლიზური დაავადების თავიდან აცილების სა ალებას იძლევა.

ანტითიმოციტური გლობულინი

ანტითიმოციტური გლობულინი ადამიანის მუსის ლიმფოციტების საწინააღმდეგო ჰიპერი ნური შრატიდან (რომელიც შეიძლება იყოს ცხენ ბოცვრის, ცხვრის ან თხის) მიიღება. ვენაში შეყ ნის შემდეგ ის მოცირკულირე T-ლიმფოციტ უკავშირდება და ლიმფოპენიასა და უჯრედულ იმუნური პასუხის ძლიერ სუპრესიას იწვევს. ანტითიმოციტურ გლობულინს იდიოპათური აპლაზიუ ანემიისა და თირკმლისა და გულის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში იყენებენ.

ინფექციურ დაავადებათა სამკურნალო ჰიპერიმუნური გლობულინები (პოლიკლონური ან მონოკლონური)

სპეციფიკური იმუნოგლობულინები, ე.წ. „ჰიპერიმუნური გლობულინები" სპეციალურად შერჩეული დონორებისაგან მიიღება. მათ სასურველი ანტისხეულების მაღალი ტიტრი უნდა ჰქონდეთ, რაც შეიძლება იყოს ბუნებრივად შეძენილი ან იმუნიზაციის გზით სტიმულირებული.

სპეციფიკური იმუნოგლობულინები ინფექციური დაავადებების დროს ორგანიზმის პასიური დაცვისთვის გამოიყენება.

მათ რიცხვს მიეკუთვნება:

- B ჰეპატიტის იმუნოგლობულინი,
- ცოფის იმუნოგლობულინი,
- ტეტანუსის იმუნოგლობულინი,
- ვარიცელა-ზოსტერის იმუნოგლობულინი,
- ციტომეგალოვირუსის ვენის იმუნოგლობულინი,
- რესპირაციულ-სინციტიური ვირუსის ვენის იმუნოგლობულინი.

მონოკლონური ანტისხეულები, როგორც იმუნომოდულატორები

მურომონაბ-CD3

მურომონაბ-CD3 ადამიანის T-უჯრედების CD3 ანტიგენის საწინააღმდეგო თაგვის მონოკლონური ანტისხეულებია.

პრეპარატის ინფუზიიდან 2-7 დღის განმავლობაში პერიფერიულ სისხლში მოცირკულირე $CD3^+CD8^+$ და $CD3^+CD4^+$ უჯრედების რაოდენობა მკვეთრად იკლებს. მკურნალობის პროცესში პაციენტთა ორგანიზმში გამანეიტრალებელი ანტისხეულები წარმოიქმნება,რაც მკურნალობის ეფექტს ამცირებს.

მურომონაბ-CD3 ტრანსპლანტანტის მწვავე მოცილების სამკურნალოდ გამოიყენება.

ავადმყოფთა უმრავლესობას მკურნალობის დასაწყისში მწვავე კლინიკური სინდრომი (ციტოკინის წარმოქმნის სინდრომი — (cytokine release syndrome) უვითარდება. აღნიშნული სინდრომის გამოვლინება მრავალფეროვანია - გრიპისმაგვარი სიმპტომებიდან მულტიორგანულ უკმარისობამდე.

ინფლიქსიმაბი

ინფლიქსიმაბი ქიმერული (ადამიანის კონსტანტური და თაგვის ვარიაბელური უბანი აქვს) მონოკლონური ანტისხეულია. TNFα-თან ის სპეციფიკურ, მაღალაფინურ ბმას წარმოქმნის.

რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ ინფლიქსიმაბს მეტოტრექსატთან ერთად იყენებენ.

გვერდითი ეფექტებია: აუტოანტისხეულების წარმოქმნა, მგლურას მსგავსი სინდრომის, მწვავე ინფუზიური რეაქციისა და მალიგნიზაციის პროცესის შესაძლო განვითარება.

ალემტუზუმაბი

ალემტუზუმაბი გაადამიანებული რეკომბინაციული მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც უჯრედის ზედაპირული ცილის - CD52-ის საწინააღმდეგოდაა გამომუშავებული. ეს ცილა B- და T-ლიმფოციტების, NK-უჯრედების, მონოციტების, მაკროფაგების და მამაკაცის რეპროდუქციული სისტემის ქსოვილებზე ექსპრესირდება, არ გვხვდება ერითროციტებსა და ჰემოპოეზურ ღეროვან უჯრედებზე.

ალემტუზუმაბი B-ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის სამკურნალოდ იმ ავადმყოფებში გამოიყენება, რომლებიც მაალკილირებელი აგენტებით მკურნალობდნენ და ფლუდარაბინი არა აქვთ მიღებული.

ალემტუზუმაბის მიღების შედეგად ძლიერი ლიმფოპენია ვითარდება, რასაც ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარება უკავშირდება. ამიტომ, ალემტუზუმაბით მკურნალობის შემთხვევაში აუცილებელია ინფექციის საწინააღმდეგო პროფილაქტიკა, რაც პრეპარატის მიღებისთანავე იწყება და მანამდე გრძელდება, სანამ $CD4^+$ უჯრედების რაოდენობა არ გადააჭარბებს 200 უჯრედს მმ^3-ში.

რიტუქსიმაბი

რიტუქსიმაბი ადამიანის/თაგვის ქიმერული მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც CD20-ანტიგენის საწინააღმდეგოდაა გამომუშავებული. მისი ვენაში შეყვანა ცირკულაციიდან B-ლიმფოციტთა გაქრობას იწვევს, რაც კვირების ან თვეების განმავლობაში გრძელდება.

CD20 90%-ში არახოჯკინის ლიმფომისა და მწიფე ნორმალური B-უჯრედების ზედაპირზეა ექსპრესირებული.

CD20 არ გვხვდება ჰემოპოეზურ ღეროვან უჯრედებზე, პრო-B უჯრედებზე, ნორმალურ პლაზმურ უჯრედებსა და სხვა ქსოვილებზე.

რიტუქსიმაბი CD20-პოზიტიური B-უჯრედული არახოჯკინის ლიმფომის დროს გამოიყენება.

იბრიტუმომაბი

იბრიტუმომაბი იტრიუმ-90 იზოტოპთან მიერთებული ანტი-CD20-ანტისხეულია. მას რადიოთერაპიისათვის იყენებენ.

იბრიტუმომაბი რადიოიმუნოთერაპიისთვის დაშვებული პირველი პრეპარატია (2002წ. თებერვალში მისი გამოყენების სანქცია გაიცა FDA-ს (Food and Drug Administration) მიერ).

იბრიტუმომაბი B-უჯრედული არახოჯკინის ლიმფომის შემთხვევაში გამოიყენება.

ომალიზუმაბი

ომალიზუმაბი IgE-ს Fc-დამაკავშირებელი დომენის საწინააღმდეგო, თაგვის გაადამიანებული მონოკლონური ანტისხეულია. მიმდინარე ინტენსიური კვლევები ასთმის სამკურნალოდ ამ და სხვა

ანტი-IgE მონოკლონური ანტისხეულების ეფექტურობას ასაბუთებს.

ციტოკინის რეცეპტორის ინჰიბიტორები

ხსნადი TNF რეცეპტორი

TNF მნიშვნელოვანი პროანთებითი ციტოკინია. იმუნომოდულაციური აგენტები, რომლებიც TNF -ის აქტიურობას აქვეითებს, მრავალი ანთებითი დაავადების, მათ შორის რევმატოიდული ართრიტის, სამკურნალოდ გამოიყენება.

ეტანერცეპტი (ენბრელი)

ეტანერცეპტი გენური ინჟინერიის გზით მიღებული ცილაა, რომელშიც TNF-ის რეცეპტორის p75 მონომერის ორი იდენტური ჯაჭვი ადამიანის IgG-ის Fc-დომენთანაა შემწყმული. ეს ხსნადი ცილა TNF -ს უკავშირდება და ბლოკავს.

ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ ტრადიციული წამლებისადმი რეზისტენტური რევმატოიდული ართრიტის დროს ეტანერცეპტი კარგ კლინიკურ ეფექტს იძლევა და მას მინიმალური ტოქსიკურობა აქვს.

რევმატოიდული ართრიტის დროს მეტოტრექსატთან ერთად ეტანერცეპტის გამოყენების შემთხვევაში ავადმყოფის მდგომარეობა სწრაფად და სტაბილურად უმჯობესდება.

ერთადერთი რეაქცია, რაც შეიძლება თან სდევდეს ეტანერცეპტით მკურნალობას, ინექციის ადგილის შეწითლებაა. მკურნალობის დროს საჭიროა სისხლის სურათის კონტროლი, რადგან ზოგ შემთხვევაში ძვლის ტვინის სუპრესია ვითარდება.

ხსნადი IL-1 რეცეპტორი

IL-1 პროანთებითი ციტოკინია, რომელსაც ფიზიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრი ახასიათებს.

ანაკინრა

ანაკინრა IL-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტია. ისIL-1-ის ბიოლოგიურ აქტიურობას ბლოკავს, რადგან IL-1-ის I ტიპის რეცეპტორს უკავშირდება.

აქტიური რევმატოიდული ართრიტის დროს ანაკინრას მონოთერაპიის სახით ან სხვა წამლებთან კომბინაციაში იყენებენ.

ინექციის ადგილას განვითარებული რეაქციის გარდა სხვა გვერდითი მოვლენები შემჩნეული არ არის.

პლაზმაფერეზი

პლაზმაფერეზი ცირკულაციაში მყოფი პლაზმის ცილების, იმუნოგლობულინებისა და იმუნური კომპლექსების მოსაშორებლად გამოიყენება. პლაზმაფერეზის შემდეგ IgM და IgG-ს რაოდენობა მნიშვნელოვნად იკლებს.

გადაუდებელი თერაპიის სახით კლინიკაში პლაზმაფერეზი შემდეგი დაავადებების დროს კეთდება:

- თრომბოციტოპენიური პურპურა
- ავთვისებიანი მიასთენია
- გუდპასჩერის სინდრომი
- ვალდენშტრომის მაკროგლობულინემია.

ქრონიკული დაავადებების დროს პლაზმაფერეზი იმუნოსუპრესიულ თერაპიასთან კომბინაციაში გამოიყენება.

N	დასახელება	ექსპრესია	ფუნქცია
1	CD1a CD1b CD1c CD1d	ქერქის თიმოციტები, ლანგერჰანსის უჯრედები, დენდრიტული უჯრედები, უჯრედები (CD1c), ნაწლავის ეპითელიუმი (CD1d)	MHC I კლასის მსგავსი მოლეკულა, დაკავშირებული b2-მიკროგლობულინთან. წარადგენს ანტიგენს
2	CD2 (T11, LFA-2)	T-უჯრედები, თიმოციტები, NK უჯრედები	ადჰეზიური მოლეკულა, რომელიც იკავშირებს CD58-s (LFA-3). შეუძლია T-უჯრედების გააქტიურება
3	CD3 (T3)	თიმოციტები, T-უჯრედები	დაკავშირებულია T-უჯრედულ ანტიგენ-სპეციფიკურ რეცეპტორთან. მონაწილეობს TCR-ის მიერ სიგნალის გადაცემაში.
4	CD4 (T4, L3T4)	თიმოციტების სუბპოპულაცია, ჰელპერები (პერიფერიული T- უჯრედების დაახლოებით ორი მესამედი), მონოციტები და მაკროფაგები	MHC II კლასის მოლეკულის თანარეცეპტორი. უკავშირდება lck-ს. რეცეპტორია HIV-I და HIV-2 gp120-სთვის.
5	CD5 (T1, Ly1)	თიმოციტები, T- უჯრედები, B- უჯრედების სუბპოპულაცია	უკავშირდება CD72-ს
6	CD7	პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები, თიმოციტები, T-უჯრედები	უცნობია. T- უჯრედების და პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების მარკერი
7	CD8(T8, Lyt2,3)	თიმოციტების სუბპოპულაცია, ციტოტოქსიური T უჯრედები (პერიფერიული T-უჯრედების დაახლოებით ერთი მესამედი)	MHC I კლასის მოლეკულის თანარეცეპტორი. უკავშირდება lck-ს
8	CD16 a & b (FcgRIII)	ნეიტროფილები, NK უჯრედები,მაკროფაგები	დაბალ აფინური Fc რეცეპტორის კომპონენტი, FcgRIII, განაპირობებს ფაგოციტოზსა და ანტისხეულ-დამოკიდებულ უჯრედულ ციტოტოქსიურობას
9	CD19	B უჯრედები	ქმნის კომპლექსს CD21-სა(CR2) და CD81-თან (TAPA-1); B უჯრედების თანარეცეპტორი
10	CD20	B უჯრედები	B უჯრედების გააქტივებაში შესაძლო როლი
11	CD21(CR2)	მწიფე B უჯრედები, დენდრიტული უჯრედები	კომპლემენტის კომპონენტის C3d- ის რეცეპტორი, BV. CD19-სა და CD81-თან ერთად ქმნის უჯრედებისათვის თანარეცეპტორს
12	CD22 (BL-CAM)	მწიფე B უჯრედები	B უჯრედების ადჰეზია მონოციტებთან, T უჯრედები
13	CD23(FceRII)	მწიფე B უჯრედები, გააქტიურებული მაკროფაგები, ეოზინოფილები, ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები,სისხლის ფირფიტები	IgE-ს დაბალ აფინური რეცეპტორი. ლიგანდი CD19:CD21:CD81 თანარეცეპტორისთვის
14	CD25(Tac)	გააქტიურებული T უჯრედები, B უჯრედები, მონოციტები	IL-2-ის რეცეპტორი
15	CD28(Tp44)	T უჯრედების სუბპოპულაცია, გააქტიურებული უჯრედები	"გულუბრყვილო" T უჯრედების გააქტიურება, თანამასტიმულირებელი სიგნალის რეცეპტორი (სიგნალი 2) უკავშირდება CD80-ს (B7-1) და B7-2-ს
16	CD35(CR1)	ერითროციტები, უჯრედები, მონოციტები,ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, დენდრიტული უჯრედები	კომპლემენტის რეცეპტორი 1, უკავშირდება C3B და C4b, განაპირობებს ფაგოციტოზს

17	CD40	B უჯრედები, მონოციტები, დენდრიტული უჯრედები	B უჯრედების თანამასტიმულირებელი სიგნალის რეცეპტორი,უკავშირდება CD40 ლიგანდს (T-BAM),
18	CD44 (მოგზაურ უჯრედთა ანტიგენი, Pgp-1)	ლეიკოციტები, ერითროციტები	უკავშირდება ჰიალურონის მჟავას, განაპირობებს ლეიკოციტების ადჰეზიას
19	CD45 (საერთო ლეიკოციტური ანტიგენი (LCA), T200, B220)	ლეიკოციტები	თიროზინ ფოსფატაზა, აძლიერებს B და T უჯრედების ანტიგენური რეცეპტორის საშუალებით სიგნალის გადაცემას
20	CD45O	T უჯრედული სუბპოპულაცია, B უჯრედული სუბპოპულაცია, მონოციტები,მაკროფაგები	CD45-ის იზოფორმა,რომელიც არ შეიცავს A, B და C ეგზონებს
21	CD45A	B უჯრედები, T უჯრედული სუბპოპულაცია ("გულუბრყვილო" T უჯრედები) მონოციტები	CD45-ის იზოფორმა, რომელიც შეიცავს A ეგზონს
22	CD49a(VLA-1)	გააქტიურებული T უჯრედები, მონოციტები	a1 ინტეგრინი,დაკავშირებულია CD29-თან, უკავშირდება კოლაგენს, ლამინინს
23	CD54(ICAM1)	ჰემოპოეტური და არაჰემოპოეტური უჯრედები	უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულა, (ICAM)-1 უკავშირდება CD11a/CD18 (LFA-1) და CD11b/CD18 (Mac-1) ინტეგრინებს, რინოვირუსების რეცეპტორი
24	CD55(DAF)	ჰემოპოეზური და არაჰემოპოეზური უჯრედები	დაშლის დამაჩქარებელი ფაქტორი (DAF), უკავშირდება C3b-ს,იწვევს C3/C5 კონვერტაზას დემონტაჟს
25	CD56(NKH-1)	NK უჯრედები	ნერვული უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულის იზოფორმა (NCAM),ადჰეზიური მოლეკულა
26	CD58(LFA-3)	ჰემოპოეზური და არაჰემოპოეზური უჯრედები	ლეიკოციტების ფუნქციასთან დაკავშირებული ანტიგენი-3 (LFA-3),უკავშირდება CD2-ს, ადჰეზიური მოლეკულა
27	CD59(პროტექტინი, Mac ინჰიბიტორი)	ჰემოპოეზური და არაჰემოპოეზური უჯრედები	უკავშირდება კომპლემენტის კომპონენტს C8-სა და C9-ს,აბლოკირებს მემბრანის შემტევი კომპლექსის აწყობას
28	CD62E(ELAM-1, E-სელექტინი)	ენდოთელიუმი	ენდოთელიუმის ლეიკოციტური ადჰეზიური მოლეკულა (ELAM), განაპირობებს ენდოთელიუმზე ნეიტროფილების გორვას (rolling)
29	CD62LLAM-1, L-სელექტინი, LECAM-1	B უჯრედები, T უჯრედები, მონოციტები, NK უჯრედები	ლეიკოციტური ადჰეზიური მოლეკულა (LAM), უკავშირდება CD34-ს, ყCAM-ს, განაპირობებს ენდოთელიუმზე უჯრედების გორვას (rolling)
30	CD64(FcgRI)	მონოციტები, მაკროფაგები	IgG-ის მაღალ აფინური რეცეპტორი
31	CD79a, CD79b(Iga, Igb)	B უჯრედები	B უჯრედის ანტიგენური რეცეპტორის კომპონენტი, CD3-ის ანალოგი. საჭიროა სიგნალის გადაცემისათვის
32	CD80 (B7-1), BB1)	B უჯრედული სუბპოპულაცია	თანამასტიმულირებელი, CD28-ისა და CTLA-4-ის ლიგანდი
33	CD81(ანტიპროლიფერაციული ანტისხეულის სამიზნე (TAPA-1)	ლიმფოციტები	დაკავშირებულია CD19-თან, CD21-თან და ქმნის B უჯრედის თანარეცეპტორს
34	CD88(C5aR)	პოლიმორფულბირთვული ლეიკოციტები,მაკროფაგები, პოხიერი უჯრედები	კომპლემენტის კომპონენტის C5a-ის რეცეპტორი

35	CD89(FcaR)	მონოციტები,მაკროფაგები, გრანულოციტები, ნეიტროფილები, უჯრედული სუბპოპულაციები,თ უჯრედული სუბპოპულაციები	IgA-ის რეცეპტორი
36	CD102 (ICAM-2)	მოსვენებული ლიმფოციტები, მონოციტები,ყველაზე ძლიერი სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებზე	უკავშირდება CD11a/CD18-ს (LFA-1) მაგრამ არა CD11b/CD18-ს (Mac-1)
37	CD10 3(HML-1, aE ინტეგრინი)	ინტრაეპითელური ლიმფოციტები, პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების 2-6%	aE ინტეგრინი
38	CD104 (b4, b4 ინტეგრინი)	ეპითელიუმი, შვანის უჯრედები,ზოგიერთი სიმსივნის უჯრედები	b4 ინტეგრინი
39	CD106 (VCAM-1)	ენდოთელიუმის უჯრედები	ადჰეზიური მოლეკულა, ლიგანდი VLA-4-ისთვის
40	CD132 (საერთო გამა ჯაჭვი)	T და უჯრედები, ფიბრობლასტები, ჰემოპოეტური წინამორბედები	B და T უჯრედების ზრდა
41	CD152 (CTLA-4)	T უჯრედები	T უჯრედების იმუნური პასუხის უარყოფითი რეგულაცია; ლიგანდი CD80, 86-ისთვის
42	CD154 (CD40L, T-BAM)	T უჯრედები	თანამასტიმულირებელი მოლეკულა; CD40-ისთვის ლიგანდი