თინათინ ჩიქოვანი

იმუნოლოგია

მოკლე კურსი

მეორე გამოცემა
დამტკიცებულია სახელმძღვანელოდ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის აკადემიური საბჭოს მიერ

თბილისი 2012

რეცენზენტები:
პროფესორი ვახტანგ ყიფიანი
პროფესორი მაია გოთუა

გამომცემლობა: Sonti
ქ. თბილისი, ქუთათელაძის ქ. №8
ტელ.: 239 55 87; 214 1 214

თ.ჩიქოვანი, 2012
ISBN 978-9941-0-4126-6

ეუძღვნი ჩემი ძვირფასი მასწავლებლისა და უფროსი მეგობრის აკადემიკოს ლადო ბახუტაშვილის ნათელ ხსოვნას

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 მკვლევარისთვისაც დიდ პრობლემას წარმოადგენს.

იმუნოლოგია წარმოადგენს ხიდს ფუნდამენტურ მეცნიერებებსა და პრაქტიკულ მედიცინას შორის. ის, 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 აზროვნებისთვის აუცილებელია.

ალერგია, ასთმა, პირველადი იმუნოდეფიციტები, აივ/შიდსი, რევმატიული დაავადებები, ვასკულიტები, ენდოკრინული სისტემის, თირკმლის, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, ნერვული სისტემის, კუნთოვანი სისტემის, 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.

ყველა მკითხველს ვუსურვებ იმუნოლოგიის საფუძვლიან შესწავლას. ვესურვებ, კარგად გაერკვეს იმ დარგის საფუძვლებში, რომელიც კვლავ განაგრძობს ჩვენს გაოცებას და აღფრთოვანებას ახალ-ახალი აღმოჩენებით.

ს ა რ ჩ ე ვ ი

თავი I
იმუნური სისტემის ზოგადი დახასიათება 7
თავი II
იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები 18
თავი III
იმუნური სისტემის ორგანოები 27
თავი IV
ანტიგენი 38
თავი V
კომპლემენტის სისტემა 45
თავი VI
უჯრედების მიგრაცია და ანთება 54
თავი VII
ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე მოლეკულები. T-უჯრედის რეცეპტორი 60
თავი VIII
ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე მოლეკულები. ანტისხეულები და მათი რეცეპტორები 70
თავი IX
ანტიგენის გამომცნობი სტრუქტურების მრავალფეროვნების მიზეზები 78
თავი X
T- და B-უჯრედების გააქტიურება ანტიგენით 83
თავი XI
ცენტრალური და პერიფერიული ტოლერანტობა 94
თავი XII
იმუნური პასუხის რეგულაცია 101
თავი XIII
ზემგრძნობელობის რეაქციები. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 109
თავი XIV
ზემგრძნობელობის რეაქციები. II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 122
თავი XV
ზემგრძნობელობის რეაქციები.III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 127
თავი XVI
ზემგრძნობელობის რეაქციები.IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები 133
თავი XVII
ვირუსების, ბაქტერიებისა და სოკოების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი 139
თავი XVIII
სიმსივნის იმუნოლოგია 153
თავი XIX
აუტოიმუნიტეტი 163
თავი XX
პირველადი იმუნოდეფიციტები 172
თავი XXI
მეორადი იმუნოდეფიციტები 179
თავი XXII
ტრანსპლანტაციური იმუნიტეტი 187
თავი XXIII
იმუნური პასუხის კლინიკური და ლაბორატორიული შეფასება 197
თავი XXIV
იმუნიზაცია 215
თავი XXV
იმუნომოდულაცია და იმუნოთერაპია 219

თავი I. იმუნური სისტემის ზოგადი დახასიათება

ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მუდმივობის შენარჩუნება იმუნური სისტემის მთავარ დანიშნულებას წარმოადგენს. იმუნური სისტემა თავის ფუნქციას ორგანიზმში გარედან შეჭრილი უცხო მოლეკულების ან შიგნით წარმოქმნილი შეცვლილი უჯრედების განადგურებით ახორციელებს. ამდენად, წარმატებული იმუნური პასუხის შედეგს ინფექციური აგენტებისადმი მდგრადობა და სიმსივნის განვითარებისადმი რეზისტენტობა წარმოადგენს. (იმუნიტეტი — წარმოდგება ლათინური სიტყვიდან immunitas - ტვირთისგან თავისუფალი. ძველ რომში გარკვეული სამსახურისგან თავისუფალს ნიშნავდა. ბიოლოგიასა და მედიცინაში დაავადებისგან თავისუფალს აღნიშნავს).

გარემო, რომელშიც ვარსებობთ, უამრავ ინფექციურ აგენტს შეიცავს (ბაქტერიები, ვირუსები, სოკოები, უმარტივესები, ჭიები და ა.შ). ისინი მასპინძელ ორგანიზმს განსხვავებული მექანიზმებით აზიანებენ. იმუნური სისტემა მათ აღმოსაჩენად და განსანადგურებლად დამცავ მექანიზმთა რთულ კომპლექსს იყენებს. ყოველი მათგანის ნართეა პათოგენური აგენტის იმ სტრუქტურული ერთეულის ამოცნობით იწყება, რომელიც მას მასპინძლის უჯრედისგან განასხვავებს. სწორედ მასპინძლისა და პათოგენური აგენტის (საკუთარისა და უცხოს) ერთმანეთისგან გარჩევის უნარი აძლევს საშუალებას იმუნურ სისტემას, განადგურეს უცხო აგენტი საკუთარი ქსოვილების დაზიანების გარეშე.

ამგვარად, იმუნური სისტემა ჰომეოსტაზის მუდმივობის შენარჩუნებას თავისი“ და სხვისი“ უჯრედების ერთმანეთისგან გარჩევით ახორციელებს.

მიკრობისა და მისი ნაწილაკების განადგურებლად იმუნური სისტემა მეტად ეფექტურ მექანიზმებს იყენებს. ამ გამანადგურებელი ზემოქმედებისგან საკუთარი ქსოვილების დაცვა ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციობისთვის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს.

საკუთარი ქსოვილების დესტრუქციის თავიდან აცილებას აუტოტოლერანტობა (საკუთარისადმი შეგუება) განაპირობებს. აუტოტოლერანტობის მოხსნის შემთხვევაში აუტოიმუნური დაავადებები ეითარდება. ნორმაში იმუნური პასუხი მხოლოდ უცხო, და ამასთანავე, მასპინძელი ორგანიზმის დამაზიანებელი აგენტის წინააღმდეგ უნდა აღიძრას.

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

იმუნურ პასუხს სამი მთავარი თვისება ახასიათებს:

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

სპეციფიკურობა. სპეციფიკურობის წყალობით იმუნური სისტემა ერთ აგენტს მეორისგან განარჩევს და ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში სპეციფიკურ იმუნურ პასუხს ავითარებს. ამიტომ, ერთი მიკრობის საწინააღმდეგოდ აღძრული იმუნური პასუხი მხოლოდ ამ მიკრობის წინააღმდეგ მოქმედებს. მაგ. წითელას ვირუსის საწინააღმდეგოდ განვითარებული იმუნური პასუხი მხოლოდ წითელას ვირუსით დაინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს. ის არ ეხება ნებისმიერი სხვა ვირუსით დაინფიცირებულ უჯრედს.

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

ინდუციბელობა. იმუნური პასუხი მხოლოდ იმ შემთხვევაში ვითარდება, თუ მისი ინდუქტორი ორგანიზმში იმყოფება. იმუნური პასუხის მიზანი მისი აღმძვრელი აგენტის განადგურებაა. წარმატებული იმუნური პასუხის შედეგად განადგურებული აგენტი ორგანიზმიდან გამოიდევნება. ეს. უცხო ობიექტი თავის გასანადგურებელ პასუხს თაავადვე 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 კიტასატომ მნიშვნელოვანი აღმოჩენა გააკეთეს. მათ ეაქცინირებული პირების შრატში ისეთი ნივთიერებები ნახეს, რომლებიც შესაბამის პათოგენურ აგენტს სპეციფიკურად უკავშირდებოდა. ამ ნივთიერებებს მათ ანტისხეულები უწოდეს. მალევე დადგინდა, რომ ანტისხეულის წარმოქმნა მრავალმა ნივთიერებამ შეიძლება გამოიწვიოს, და ასეთ ნივთიერებებს ანტიგენი ეწოდა.

ანტიგენს ორი მნიშვნელოვანი თვისება აქვს:

- **იმუნოგენობა** და
- **ანტიგენობა.**

იმუნოგენობა ჰემორული (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 დეტერმინანტი ეწოდება. რაც მეტი ანტიგენური დეტერმინანტა აქვს ანტიგენს, მით მრავალფეროვანია იმუნური პასუხი.

ამდენად, ანტიგენური დეტერმინანტა პათოგენური აგენტის ის სტრუქტურაა, რომელიც მასპინძელი ორგანიზმისგან განსხვავდება და იმუნური

სისტემის მიერ უცხოდ აღიქმება. ანტიგენის შეცნობის შემდგომ განვითარებული იმუნური პასუხის მიზანი ანტიგენისგან ორგანიზმის განთავისუფლებაა. მოახერხებს თუ არა იმუნური სისტემა ამ მიზნის მიღწევას, დამოკიდებულია იმაზე, თუ ის რაოდენად ადეკვატურ ეფექტორულ მექანიზმებს გამოიყენებს.

იმუნური სისტემის მიერ პათოგენის გასანადგურებლად გამოყენებული ეფექტორული მექანიზმები.

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

- ნეიტრალიზაცია,
- ფაგოციტოზი და ოფსონიზაცია,
- ციტოტოქსიკური რეაქციები და აპოპტოზი,
- მაკროფაგის გააქტიურება.

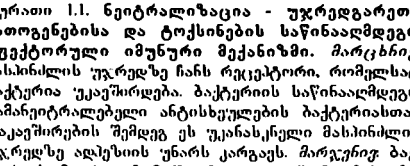
ნეიტრალიზაცია პათოგენურ აგენტთან ბრძოლის ყველაზე მარტივი გზაა. ანტისხეული პათოგენს ან მის პროდუქტს უკავშირდება, რითაც მასპინძლის ქსოვილებზე მათ ზემოქმედებას აღკვეთს. მაგ., ვირუსის ზედაპირულ ანტიგენთან ანტისხეულის დაკავშირება უჯრედში ვირუსის შესვლას ბლოკავს; ტოქსინთან მისი საწინააღმდეგო ანტისხეულის დაკავშირება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

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

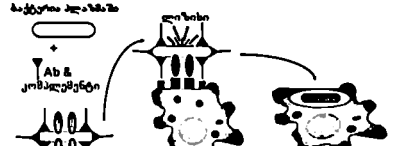
ფაგოციტოზისათვის დიდი, მთლიანი უჯრედების გასანადგურებლად იმუნური სისტემა **ციტოტოქსიკურ რეაქციებს** იყენებს. სამიზნე უჯრედის ამოცნობა მის ზედაპირთან დაკავშირებული ანტისხეულების (იხ.სურათი 1.3) ან სპეციფიკური T-ლიმფოციტების საშუალებით ხდება (იხ.სურათი 1.4). ციტოტოქსიკური რეაქციების დროს ეფექტორული სისტემა უჯრედზე მკვლელი მოლეკულებით ზემოქმედებს. ისინი უჯრედის კედლის მემბრანაში ხვრელების გაკეთებით ან სიკვდილის პროგრამის - აპოპტოზის ჩართვით იწვევს. სამიზნე უჯრედებში ხვრელების წარმოქმნას T-ციტოტოქსიკური უჯრედები პერფორინების, ხოლო კომპლემენტის სისტემა - მემბრანის შემტვეი კომპლექსის (MAC - membrane attack complex) საშუალებით ახორციელებს (იხ. სურათი 1.5). უჯრედში აპოპტოზის პროგრამის ჩართვას ე.წ. სიკვდილის რეცეპტორები (TNF- და Fas-რეცეპტორები) და/ან გრანზიმები (გრანულების ფერმენტები) უსრუნველყოფენ.

ზოგიერთი მიკრობი ფაგოციტოზისადმი მდგრადია და ფაგოციტირების შემდეგ სიცოცხლისა და გამრავლების უნარს ინარჩუნებს. ასეთი მიკრობის მოსაკლავად თავად ფაგოციტური უჯრედის - **მაკროფაგის გააქტიურებაა** საჭირო (სურათი 1.6).

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 პა-



სურათი 1.1. **ნეიტრალიზაცია - უჯრედგარეთა პათოგენებისა და ტოქსინების საწინააღმდეგო ეფექტორული იმუნური მექანიზმი.** *მარცხნივ:* მასპინძლის უჯრედზე ჩანს რეცეპტორი, რომელსაც ბაქტერია უკავშირდება. ბაქტერიის საწინააღმდეგო გამანეიტრალებელი ანტისხეულების ბაქტერიასთან დაკავშირების შემდეგ ეს უკანასკნელი მასპინძლის უჯრედზე აღსვლის უნარს კარგავს. *მარჯვნივ:* ბაქტერიის მიერ გამომუშავებული ტოქსინი მასპინძლის უჯრედის რეცეპტორს უკავშირდება. გამანეიტრალებელი ანტისხეულები მასპინძლის უჯრედთან ტოქსინის დაკავშირებას აღკვეთს.



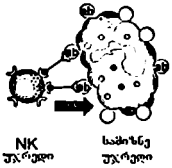
სურათი 1.2. ოფსონიზაცია - **უჯრედგარეთა პათოგენების საწინააღმდეგო ეფექტორული იმუნური მექანიზმი.** პლაზმაში არსებული ანტისხეულები და კომპლემენტის ფრაგმენტები ბაქტერიის ზედაპირზე ადსორბირდება. ფაგოციტი ბაქტერიას კომპლემენტისა და Fc რეცეპტორების საშუალებით იკავშირებს, რაც ფაგოციტოზს მნიშვნელოვნად აიოლებს

სუხის მიზანი მიიღწევა და აგენტი, რომელმაც იმუნური პასუხი გამოიწვია, განადგურდება.

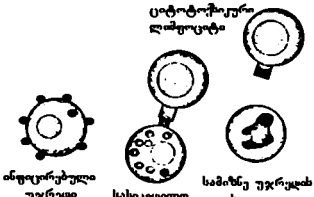
ორგანიზმში შეჭრის შემდეგ მიკროორგანიზმთა ერთი ნაწილი (ვირუსები, ზოგიერთი ბაქტერია, ზოგიერთი უმარტივესი) მასპინძელი უჯრედის შიგნით, მეორე კი (ბაქტერიები, დიდი პარაზიტები) - უჯრედგარეთა სიერკვებსა და ქსო-ვილოვან სითხეებში პარაზიტობს. უჯრედშიდა და უჯრედგარეთა პათოგენების გასანადგურებლად იმუნური სისტემა განსხვავებულ ეფექტორულ მექანიზმებს იყენებს.

უჯრედგარეთა პათოგენის შემთხვევაში იმუნური სისტემა პათოგენურ აგენტს ისე ანადგურებს

და/ან მის პროდუქტებს ისე ანეიტრალებს, რომ ორგანიზმისთვის საკუთარ უჯრედებს მინიმალურად ან საერთოდ არ ანიანებს. უჯრედგარეთა მიკრობული ინფექციის საწინააღმდეგოდ იმუნური სისტემა წარმატებით იყენებს ნეიტრალიზაციის რეაქციას, ფაგოციტოზს და კომპლემენტის სისტემას (სურათი 1, 2, 3, 5).



სურათი 1.3. ოფსონიზებული სამიზნე უჯრედის კელა NK უჯრედის მიერ. მკვლელი უჯრედი სამიზნე უჯრედს ანტისხეულის საშუალებით უკავშირდება. უჯრედების კელის ეს გზა ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის სახელითაა ცნობილი.



სურათი 1.4 ციტოტოქსიკურობა. ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტი (CTL) ცნობს ინფიცირებული უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებულ ვირუსულ ანტიგენს და ინფიცირებულ უჯრედს აპოპტოზის

ჩართვით ანადგურებს

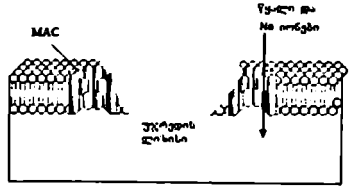
უჯრედშიგნითა პათოგენური აგენტის გასანადგურებლად იმუნური სისტემა ორ მეთოდს იყენებს. ესენია:

1. ციტოტოქსიკურობა თუ პათოგენი მასპინძელი უჯრედის ციტოზოლში მრავლდება (მაგ. ვირუსები), ის ვერ განადგურდება მასპინძელი უჯრედის მოკვლის გარეშე. ორგანიზმიდან ვირუსის ელიმინაციას T-ლიმფოციტი ვირუსინფიცირებული უჯრედების განადგურებით ახდენს (იხ. სურათი 1.4)
2. მაკროფაგის გააქტიურება ვეზიკულაში მოპარაზიტე მიკროორგანიზმის განადგურება მხოლოდ გააქტიურებულ მაკროფაგს შეუძლია (იხ.სურათი 1.6).

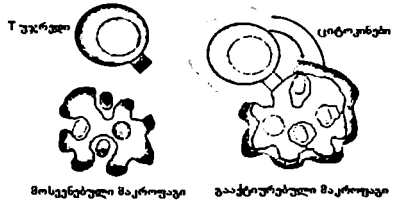
ბუნებრივი (თანდაყოლილი) და ადაპტაციური (შეძენილი) იმუნური პასუხი.

იმუნური სისტემის წარმატებული მოქმედება ბუნებრივი (თანდაყოლილი) და ადაპტაციური (შეძენილი) იმუნური პასუხის შეთანხმებული მოქმედებით ხორციელდება.

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



სურათი 1.5. **მემბრანის შემტევი კომპლექსი.** მემბრანის შემტევი კომპლექსი (MAC) უჯრედის მემბრანის ლიპიდურ ბირეში ფორებს წარმოქმნის და უჯრედის ლიზისს იწვევს. მას შეუძლია დაანგრიოს ბაქტერიის უჯრედი, გარსიანი ვირუსების გარსი, ადამიანის უჯრედები



სურათი 1.6. **მაკროფაგის გააქტიურება - უჯრედშიდა ბაქტერიის საწინააღმდეგო ეფექტორული იმუნური მექანიზმი.** უჯრედის ვეზიკულაში მოპარაზიტე მიკრობის მოსაცილებლად მაკროფაგის გააქტიურებაა საჭირო. მაკროფაგი T ლენფოციტის ციტოკინით (გამა-ინტერფერონით) აქტიურდება, რის შემდეგაც ვეზიკულაში არსებულ მიკრობს კლავს.

ადაპტაციური (შეძენილი) იმუნური პასუხი მოგვიანებით ირთვება, ვინაიდან ყოველი კონკრეტული პათოლოგიური აგენტის საწინააღმდეგოდ მიმართული უჯრედები იმუნურ სისტემაში მეტად მცირე რაოდენობითაა. ანტიმიკრობული ეფექტური პასუხის განსავითარებლად სწორედ ამ უჯრედების გამრავლებაა საჭირო, რაც პათოგენის ორგანიზმში შეჭრის შემდეგ იწყება და, ბუნებრივია, გარკვეულ დროს მოითხოვს (იხ.სურათი 1.7).

ბუნებრივი იმუნური პასუხი თანდაყოლილია, იგი დაბადებისთანავე არსებობს და ასაკისა და დროის მიხედვით არ იცვლება. იგი სწრაფად მოქმედებს და უცხოს 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. ციტოკინები, რომლებიც სხვა

უჯრედების ფუნქციას არეგულირებს: ქემოკინები, რომლებიც ანთებით ლეიკოციტებს იზიდავს; ანთების ლიპიდური მედიატორები; ანთების ხელშემწყობი ბიოაქტიური ამინები და ფერმენტები).

ბუნებრივ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედების რეცეპტორები მიკრობის ზედაპირულ მოლეკულებს იკავშირებს.

ადაპტაციური იმუნური პასუხის განვითარებას დრო სჭირდება. იგი ანტიგენთან კონტაქტიდან გარკვეული ხნის შემდეგ ვითარდება და მასთან განმეორებითი შეხვედრისას ძლიერდება, რასაც იმუნური პასუხის თვისება - მეხსიერება განაპირობებს. ადაპტაციური იმუნური პასუხი მაღალსპეციფიკურია. ანტიგენის სპეციფიკური შეცნობა მხოლოდ T- და B-ლიმფოციტებს შეუძლიათ, რადგან ანტიგენ-სპეციფიკური რეცეპტორები მხოლოდ მათ ზედაპირზეა ექსპრესირებული. ამდენად, შეძენილ იმუნურ პასუხში მონაწილე მთავარი ეფექტორული უჯრედები ლიმფოციტებია, ეფექტორულ მოლეკულებს კი ანტისხეულები წარმოადგენს.

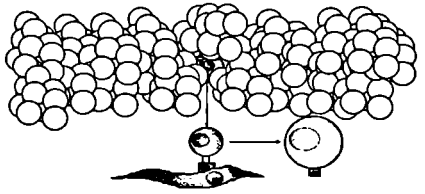
თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური პასუხი ერთმანეთისაგან მკვეთრად განსხვავებული მექანიზმებით მოქმედებს. ადეკვატური (ეფექტური) იმუნური პასუხის განვითარებას მხოლოდ მათი სინერგიული მოქმედება უზრუნველყოფს.

იმუნური პასუხის განვითარებისთვის აუცილებელ პირობას ორგანიზმში დამაზიანებელი აგენტის შემოჭრის შესახებ უჯრედებს შორის ინფორმაციის გაურცელება წარმოადგენს. ასეთი ინფორმაცია ორი გზით ერცელდება:

- სპეციფიკური რეცეპტორებით: ერთი უჯრედი მეორეს რეცეპტორებით უკავშირდება (იხ. სურათი 1.8);
- სასიგნალო მოლეკულებით: ერთი უჯრედის მიერ გამომუშავებული შუამავალი მოლეკულები (ციტოკინები, ქემოკინები) მეორე უჯრედის სპეციფიკურ რეცეპტორებს უკავშირდება (იხ.სურათი 1.9).

ბუნებრივ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები და მოლეკულები. იმუნური პასუხი ბუნებრივი იმუნიტეტით იწყება, რასაც მოგვიანებით შეძენილი იმუნური რეაქცია უერთდება.

ორგანიზმის თავდაცვის პირველ ხაზს ბუნებრივი იმუნური ბარიერები - კანი და ლორწოვანი გარსები წარმოადგენს. ისინი, ბარიერული ფუნქციის გარდა, ბაქტერიოციდულ მოქმედებასაც ავლენენ, რასაც მათში წარმოქმნილი ნივთიერებები განაპირობებენ. ეს ნივთიერებებია: კანში არსებული ჯირკვლების მიერ გამომუშავებული ცხიმოვანი მჟავები, კუჭის წვენი, ლიზოციმი, საშოს სეკრეტი (დაბალი pH-ის გამო) და სხვ. პათოგენური მიკრობების საწინააღმდეგო მოქმედება აქვს, ასევე, კანისა და ლორწოვანი გარსების ნორმალურ მიკრობულ ფლორას, რომელიც პათოგენურ მიკრობებთან კონკურენციის გარდა, მათზე ტოქსიკური ნივთიერებებითაც (ბაქტერიოცინებით) ზემოქმედებს.



სურათი 1.7. **ბერნეტის კლონურ-სელექციური თეორია.** კონკრეტული პათოგენის საწინააღმდეგოდ მებრძოლი ლიმფოციტების შერჩევა და გამრავლება პათოგენის ორგანიზმში შესვლის შემდეგ იწყება. სურათზე გულებრეყილი ლიმფოციტებია წარმოდგენილი. ყოველ მათგანს უნიკალური სპეციფიკურობის ერთი სახის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორი აქვს. შედეგად, ერთი ლიმფოციტი მხოლოდ ერთ ანტიგენს შეიცნობს. სურათზე მოცემული უცხო უჯრედის ანტიგენს აქ წარმოდგენილთაგან მხოლოდ ერთი ლიმფოციტი შეიცნობს (ცენტრში მოთავსებული). ანტიგენთან შეხვედრის შედეგად გააქტიურებული ლიმფოცი გამრავლებას იწყებს. ყველა შვილეულ უჯრედს მშობლის იდენტური ანტიგენ-სპეციფიკურობა აქვს.

ანტიმიკრობული დაცვის ეს ფაქტორები არასპეციფიკურია. ის მოცემული ფაქტორისადმი გრძნობიარე ყველა აგენტზე მოქმედებს და ორგანიზმში მათ შეჭრას აღკვეთს.

თუ უცხო აგენტმა სემოაღნიშნული ბარიერები გადალახა და ორგანიზმში მაინც შეიჭრა, მათ 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 პათოგენისთვის დამახასიათებელ, უნიკალურ სტრუქტურებს სპეციალური რეცეპტორებით შეიცნობს. მიკრობთა ამ განსხვავებულ მოლეკულურ სტრუქტურებს პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულურ სურათს (ან სახეს) — PAMP-ს (pathogen-associated molecular patterns) უწოდებენ, მის შემცნობ რეცეპტორებს კი - PAMP-ის შემცნობ რეცეპტორებს (PAMP Recognition Receptor - PRR).

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 ფაგოციტის რეცეპტორები პათოგენის ზედაპირზე განლაგებულ შრატის ცილებს (ანტისხეულებს და/ან კო-

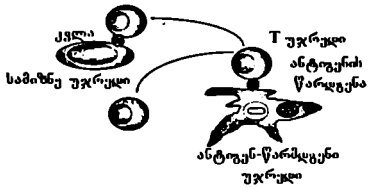
მპლემენტის ცილებს) უკავშირდება (ოფსონიზაცია) (იხ. სურათი 1.2).

ფაგოციტთან პათოგენის პირდაპირი დაკავშირება შემდეგი რეცეპტორებით ხდება:

- სკაევენჯერული (scevenger-მენადგე) რეცეპტორები
- ნახშირწყლოვანი რეცეპტორები
- Toll რეცეპტორები.

სკაევენჯერული და ნახშირწყლოვანი (ლექტინები) რეცეპტორების მაგალითია:

- მონონუკლეური ფაგოციტის ზედაპირზე არსებული მანოზას რეცეპტორი (CD206), რომელიც ბაქტერიის უჯრედის კედელზე არსებულ მანოზას უკავშირდება და



სურათი 1.8. უჯრედებს შორის ინფორმაციის გაერცელება უჯრედ-უჯრედული კონტაქტით. უჯრედ-უჯრედული კონტაქტით ინფორმაციის გადაცემა იმუნური პასუხის მრავალ სტადიაზე ხდება. სურათზე წარმოდგენილია: *მარჯვნივ* - T უჯრედისთვის ინფორმაციის მიწოდება ანტიგენწარმდგენი უჯრედის მიერ, *მარცხნივ ზემოთ* ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტის მიერ სამიზნე უჯრედის კედელ, *მარცხნივ ქვემოთ* T ლიმფოციტის მიერ B ლიმფოციტისთვის ინფორმაციის მიწოდება

- დენდრიტული უჯრედის რეცეპტორები – დექტინები.

ტრანსმემბრანული Toll ცილა თავდაპირველად დროზოფილაში აღმოაჩინეს, როგორც ემბრიოგენეზისთვის 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 11 სახის Toll-ის მსგავსი რეცეპტორია - TLR (Toll like receptors) ნანახი. 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 I-ის რეცეპტორის ციტოპლაზმური დომენის ჰომოლოგიურია. TLR, ძირითადად, მაკროფაგებსა და დენდრიტულ უჯრედებზეა განლაგებული, თუმცა, ის ნეიტროფილებზე, ეოსინოფილებზე, B ლიმფოციტებზე, ეპითელურ უჯრედებსა და კერატინოციტებზეც გეხვდება. Toll-რეცეპტორთა უმეტესობის გააქტიურება იმ მედიატორების

სურათი 1.9. უჯრედებს შორის ინფორმაციის გაერცელება ხსნადი მედიატორებით. ინფორმაციის გადაცემა იმუნური პასუხის მრავალ სტადიაზე ხდება. სურათზე წარმოდგენილია იმუნური უჯრედების მიერ გამომუშავებული ხსნადი მედიატორები: ციტოკინები და ქემოკინები, რომლებიც იმუნური პასუხის მიმდინარეობასა და გამოსავალს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავენ. ანთების პროცესში ისინი უსრუნველყოფენ ეჩხოთელური უჯრედების გააქტიურებას, ანთების კერაში ფაგოციტების ცილებისა და იმუნური უჯრედების აკუმულირებას, ფაგოციტების გააქტიურებას.

გადმოსროლას იწვევს, რომლებიც Th1 პასუხის განვითარებას უზრუნველყოფს (იხ. ცხრილი 1.1).

ფაგოციტოზის უნარი მონონუკლეარ ფაგოციტებსა და პოლიმორფულბირთვიან ნეიტროფილებს აქვთ. ისინი პათოგენურ მიკრობებს შთანთქმენ და ეფექტური მოლეკულებისა (ასოტის ოქსიდის, სუპეროქსიდის) და დაშშლელი 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 განადგურებაა. სამიზნე უჯრედების კედელ NK-უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებული ორი სახის რეცეპტორით რეგულირდება. ეს რეცეპტორებია: კედლის მაინჰიბირებელი რეცეპტორი - KIR (killer cell inhibitory receptor) და კედლის გამააქტიურებელი რეცეპტორი - KAR (killer cell activatory receptor) (სურათი 10). KIR რეცეპტორის დაკავშირება ლიგანდთან სამიზნე უჯრედის კედლს აინჰიბირებს. თუ KIR რეცეპტორის ლიგანდი სამიზნე უჯრედს დაკარგული ან შეცვლილი აქვს, მაშინ KAR-ის ზემოქმედება გამოვლინდება და, შედეგად, უჯრედი კვდება (სურათი 11). საკუთარი უჯრედის ზედაპირიდან KIR რეცეპტორის ლიგანდის გაქრობა ან შეცვლა ამ უკანასკნელის ვირუსით დაინფიცირების ან სიმსივნური ტრანსფორმაციის შედეგი შეიძლება იყოს.

NK-უჯრედს სამიზნე უჯრედის მოკვლა სხვა მექანიზმითაც შეუძლია. ეს მექანიზმი ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის - ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) სახელითაა ცნობილი. ამ შემთხვევაში NK-უჯრედის დაკავშირება სამიზნე უჯრედთან G-კლასის იმუნოგლობულინებით ხდება (იხ. სურათი 1.12).

კომპლემენტის სისტემა თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური პასუხის მეტად მნიშვნელო-

ვანი ეფექტორული კომპონენტია. იგი წარმოადგენს ცილების ნაკრებს, რომელთა ნაწილიც პროტეინაზებია. კომპლემენტის სისტემა სამი გზით აქტიურდება. სისტემის გააქტიურება მისი შემადგენელი ცილების თანამიმდევრულ ამოქმედებას განაპირობებს. კომპლემენტის გააქტიურების მთავარი მიზანი გასანადგურებელი უჯრედების მონიშვნა (მიზანში ამოდება), 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-შემკველი კომპონენტები რთავს. ამ სამი გზის ერთობლიობა მრავალი პათოგენისა და მაკრომოლეკულის დესტრუქციასა და მათგან ორგანიზმის განთავისუფლებაში კომპლემენტის მონაწილეობას უსრულველყოფს.

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

ინტერფერონები ბუნებრივი ანტივირუსული დაცვის უმნიშვნელოვანესი ფაქტორებია. α და β ინტერფერონს ვირუსით დაინფიცირებული ლეიკოციტები და ფიბრობლასტები გამომიმუშავებს. γ- ანუ იმუნურ ინტერფერონს T-ლიმფოციტები (ანტიგენის საპასუხოდ) გამომიმუშავებს. ვირუსით დაინფიცირებული უჯრედების მიერ დასინთეზებული ინტერფერონი დაუსიანებელ უჯრედს ვირუსის შეჭრისაგან იცავს, ხოლო დაინფიცირებულ უჯრედში - ვირუსის რეპლიკაციას აფერხებს. ინტერფერონებს სპეციფიკურობა არ ახასიათებს: ერთი ვირუსის საპასუხოდ გამომუშავებული ინტერფერონი სხვა ვირუსებსაც მოქმედებს.

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

ადაპტაციურ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები და მოლეკულები.

შეძენილი იმუნური პასუხის ეფექტორული უჯრედები და მოლეკულებია:

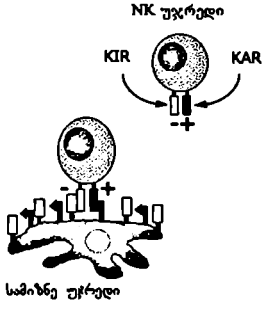
- **T- და B- ლიმფოციტები** და
- **ანტისხეულები.**

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

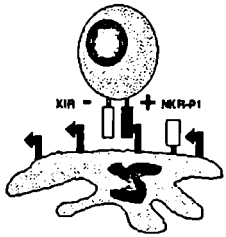
ყოველი კონკრეტული ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხში მხოლოდ ის ლიმფოციტები მონაწილეობს, რომელთაც ანტიგენის სპეციფიკური შეცნობა შეუძლიათ. T- და B-ლიმფოციტი ანტიგენს განსხვავებული სახით შეიცნობს. B-ლიმფოციტი, თავისი რეცეპტორის საშუალებით,

ცხრილი 1.1 Toll-ის მსგავსი რეცეპტორები და მათი ლიგანდები

რეცეპტორი	ლიგანდი	პათოგენი
TLR1	ლიპოპეპტიდები	გრამ-უარყოფითი ბაქტერია, მიკობაქტერია
TLR2	ლიპოტეიქოის მჟავა, ლიპოარაბინომანოზა, ზიმოზანი	გრამ-უარყოფითი ბაქტერია, მიკობაქტერია, სოკო
TLR3	ორძაფიანი რნმ	ვირუსები
TLR4	ლიპოპოლისაქარიდი	გრამ-უარყოფითი ბაქტერია
TLR5	ფლაგელინი	ბაქტერია
TLR6	დიაცილ ლიპოპეპტიდი	მიკობაქტერია
TLR9	CpG-დნმ	ბაქტერია, პროტოზოა



სურათი 1.10. NK უჯრედის ურთიერთობა სამიზნე უჯრედთან. NK უჯრედებზე ორი რეცეპტორია წარმოდგენილი: (+)-ით აღნიშნულია კედლის გამააქტიურებელი რეცეპტორი (KAR), (–)-ით აღნიშნულია კედლის მაინჰიბირებელი რეცეპტორი (KIR). თუ სამიზნე უჯრედზე ორივე რეცეპტორის ლიგანდია ექსპრესირებული, კედლი დაინჰიბირებულია.



სურათი 1.11. NK **უჯრედის მიერ სამიზნე უჯრედის კვლა.** სურათზე ნაჩვენებია სამიზნე უჯრედი, რომელზეც არ არის ექსპრესირებული (–)-ით აღნიშნული კვლის მაინჰიბირებელი რეცეპტორის (KIR) ლიგანდი. შედეგად, NK უჯრედი კლავს სამიზნე უჯრედს.

ანტიგენს ნატიური, ბუნებრივი სახით ცნობს. მას მიკრობის ზედაპირული ანტიგენის შეცნობის უნარი აქვს. T-ლიმფოციტს კი ანტიგენის შესაცნობად სხვა უჯრედების მიერ მისი წარდგენა სჭირდება (იხ.სურათი 1.13).

ანტიგენწარმდგენი უჯრედები (APC) და/ან ინფიცირებული უჯრედები ანტიგენს გადაამუშავებენ და T-ლიმფოციტებს ასეთი სახით (არანატიური ფორმით) წარუდგენენ. ამდენად, T-ლიმფოციტებს დამოუკიდებლად (სხვა უჯრედის დაუხმარებლად) ანტიგენის შეცნობის უნარი არ აქვთ.

T-ლიმფოციტისთვის ანტიგენის წარდგენა სპეციალური სტრუქტურებით ხდება. ეს სტრუქტურები **ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის** - MHC (major histocompatibility complex) სახელით არის ცნობილი. ადამიანში საკუთარი უჯრედების ამ შედაპირულ მოლეკულებს ადამიანის ლეიკოციტურ ანტიგენებსაც - HLA (human leukocyte antigen) უწოდებენ. MHC ანტიგენები პირველად ქსოვილთა ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებული კვლევების დროს აღმოაჩინეს და დაადგინეს, რომ ისინი რეციპიენტის მიერ დონორის ქსოვილის მოცილებაში მთავარ როლს ასრულებენ.

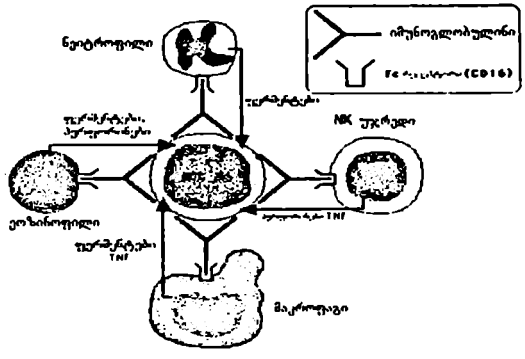
ამგვარად, საკუთარი უჯრედის მიერ გადამუშავებული უცხო ანტიგენი T-ლიმფოციტს MHC-კომპლექსის მოლეკულების საშუალებით წარუდგება. T-ლიმფოციტი ანტიგენს მხოლოდ საკუთარ მოლეკულებთან კომპლექსში გამოაცნობს.

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

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

პლაზმური უჯრედები დიდი რაოდენობით ეფექტორულ მოლეკულას ანტისხეულს წარმოქმნის. ისინი ანტიგენის საპასუხოდ გამომუშავებული მაღალსპეციფიკური მოლეკულებია და, B-ლიმფოციტის რეცეპტორის მსგავსად, ანტიგენს ბუნებრივი სახით შეიცნობენ. ანტისხეული სწორედ იმ ანტიგენს უკავშირდება, რომელმაც მისი წარმომქმნელი B-ლიმფოციტის გააქტიურება გამოიწვია.

ანტისხეული ორი განსხვავებული ფუნქციის მქონე ნაწილისგან შედგება (სურათი 1.15). მისი ერთი ბოლო - Fab ფრაგმენტი - სპეციფიკურობით ხასიათდება. ის მის ინდუქტორს (წარმომქმ-



სურათი 1.12. **ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა.** სურათზე ოთხი სახის მკვლელი უჯრედია წარმოდგენილი. ისინი სამიზნე უჯრედს ანტისხეულების დახმარებით უკავშირდებიან, როგორც სურათიდან ჩანს, ანტისხეული მკვლელ და სამიზნე უჯრედს ერთმანეთთან აკავშირებს. შედეგად, მკვლელი უჯრედი უჯრედგარეთა კვლას ახორციელებს. კვლის ამ მექანიზმს იყენებს NK უჯრედი ვირუსით ინფიცირებული უჯრედის გასანადგურებლად. მაკროფაგი სომატიური უჯრედის მოსაკლავად. ეოზინოფილი - ჭიის მოსაკლავად. ამ მექანიზმით აზიანებს ნეიტროფილი საკუთარ ქსოვილებს იმუნური კომპლექსებით გამოწვეული დაავადებების დროს.

ნელს) - ანტიგენს უკავშირდება. ეფექტორული რეაქცია, რომელიც ანტისხეულის ანტიგენთან დაკავშირების შედეგად ეთარდება, ანტიგენის ნეიტრალიზაციაა. ნეიტრალიზაციის შედეგად პათოგენური აგენტი ან ტოქსინი სამიზნე უჯრედთან დაკავშირების უნარს კარგავს.

ანტიგენთან დაკავშირებული ანტისხეულის მეორე ბოლო - Fc-ფრაგმენტი - იმუნურ პასუხში მონაწილე სხვა უჯრედებსა და მოლეკულებს ააქტიურებს, რითაც პათოგენის განადგურებას ახერხებს. Fc-ფრაგმენტის ფიქსაცია უჯრედებთან ან კომპლემენტთან ეფექტორული რეაქციების ჩართვას იწვევს. ეს რეაქციებია:

- **ფაგოციტოზი.**
- **ციტოტოქსიკური რეაქცია,**
- **B-ლიმფოციტის გააქტიურება,**
- **კომპლემენტის გააქტიურება.**

აღნიშნულ რეაქციებში ანტისხეული დამაკავშირებელ რგოლად გვევლინება, ერთის მხრივ, მიკრობს. მის რომელიმე პროდუქტს, ან ინფიცირებულ უჯრედს, და მეორეს მხრივ, რომელიმე ეფექტორულ უჯრედს ან მოლეკულას შორის.

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

T-უჯრედი. B ლიმფოციტისგან განსხვავებით, მხოლოდ იმ ჰაპტიდურ ანტიგენს გამოიცნობს, რომელიც, გადამუშავების შემდგომ, ჰაპტიდური ფრაგმენტების სახით MHC მოლეკულასთანაა დაკავშირებული და უჯრედის ზედაპირზეა ექსპრესირებული. ე.ი. T-უჯრედი მხოლოდ კომპლექსს - MHC-ჰაპტიდი შეიცნობს.

კომპლექსი - MHC-ჰაპტიდი ექსპრესირებულია: ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე (B-უჯრედი, მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები), ეიერუსით ინფიცირებულ უჯრედებზე, ტრანსპლანტატის უჯრედებსა და სიმსივნურ უჯრედებზე.

T-უჯრედის რეცეპტორის (TCR) მიერ MHC-ჰაპტიდი კომპლექსის შეცნობის შედეგად T-უჯრედი აქტიურდება, მრავლდება და მისთვის დამახასიათებელ რომელიმე ფუნქციას ასრულებს.

T-ლიმფოციტებში ორ ძირითად პოპულაციას განარჩევენ (სურათი 1.16). ესაა CD4+T-უჯრედები (ჰელპერები - T_H) და CD8+T-უჯრედები (T-ციტოტოქსიკურები - Tc). T-ჰელპერები (დამხმარე უჯრედები) უჯრედულ და ჰუმორულ იმუნურ პასუხს არეგულირებს.

Tc-ლიმფოციტები ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს. ის ბუნებრივი კილერებისაგან განსხვავებით, მხოლოდ იმ აგენტით ინფიცირებულ უჯრედებს კლავს, რომელთა საწინააღმდეგოდაც გააქტიურდა.

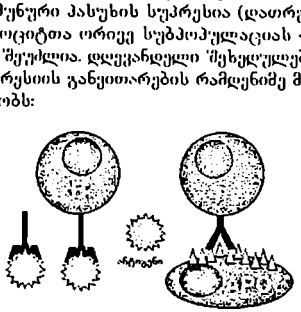
CD4-უჯრედები, თავის მხრივ, T_H1 და T_H2 უჯრედებად იყოფა. ასეთი დაყოფა მათ მიერ პროდუცირებული ციტოკინების პროფილით არის განპირობებული.

T_H1 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_H2 უჯრედები IL-4, Il-5, IL-6, IL-10-ს გამოიმუშავებს. შედეგად, B-ლიმფოციტებს ასტიმულირებს 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:



სურათი 1.13. ლიმფოციტების მიერ ანტიგენის შეცნობა. B ლიმფოციტი ანტიგენს ბუნებრივი სახით შეიცნობს. სურათზე ჩანს, რომ B ლიმფოციტი ანტიგენს ანტიგენშემცნობი რეცეპტორით უკავშირდება. ანალოგიურად უკავშირდება იმავე ანტიგენს B ლიმფოციტის გააქტიურების შედეგად წარმოქმნილი ანტისხეულიც. T ლიმფოციტი ბუნებრივ ანტიგენს ვერ შეიცნობს. მას მხოლოდ გადამუშავებული და საკუთარი უჯრედის მიერ წარდგენილი ანტიგენის (MHC+ჰაპტიდი) შეცნობა შეუძლია.

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

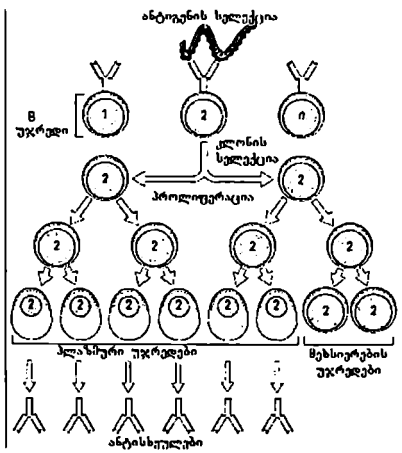
როგორც აღვნიშნეთ, შეძენილი იმუნური პასუხის განვითარების პირველი ეტაპი მოცემული ანტიგენისადმი სპეციფიკური T- და B-ლიმფოციტების კლონის ამორჩევაა. მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი ლიმფოციტი ანტიგენისაგან ინფორმაციის (სტიმულის) მიღების შემდგომ მრავლდება და ეფექტორულ ან მეხსიერების უჯრედად დიფერენცირდება.

ანტიგენთან განმეორებითი შეხვედრის შემთხვევაში, მეხსიერების უჯრედების წყალობით, 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 ქველაზე ეფექტური და წარმატებული სფერო - ვაქცინაცია ემყარება.

ვაქცინის შექმნისას პათოგენი ან მისი ტოქსინი იმგვარად იცვლება, რომ ის ანტიგენურობას ინარჩუნებს, მაგრამ ორგანიზმისათვის უსაფრთხო

ხდება. ეს იმიტომ არის შესაძლებელი, რომ, როგორც აღვნიშნეთ, ანტისხეული და T-ლიმფოციტი შეიცნობს არა მთელ პაოოგენს, არამედ მხოლოდ


ანტიგენის სელექცია
B
უჯრედი
1
2
n
კლონის
სელექცია
2
2
პროლიფერაცია
2
2
2

პასუხი განსაზღვრავს, ასეთი დაავადებების მიზეზი T-უჯრედული ტოლერანტობის განვითარების დეფექტში უნდა ეძებოთ.

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

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

ეპიდემიური კელეფები ცხადყოფს, რომ აუტოიმუნურ და ატოპიურ დაავადებებს მემკვიდრეული 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.

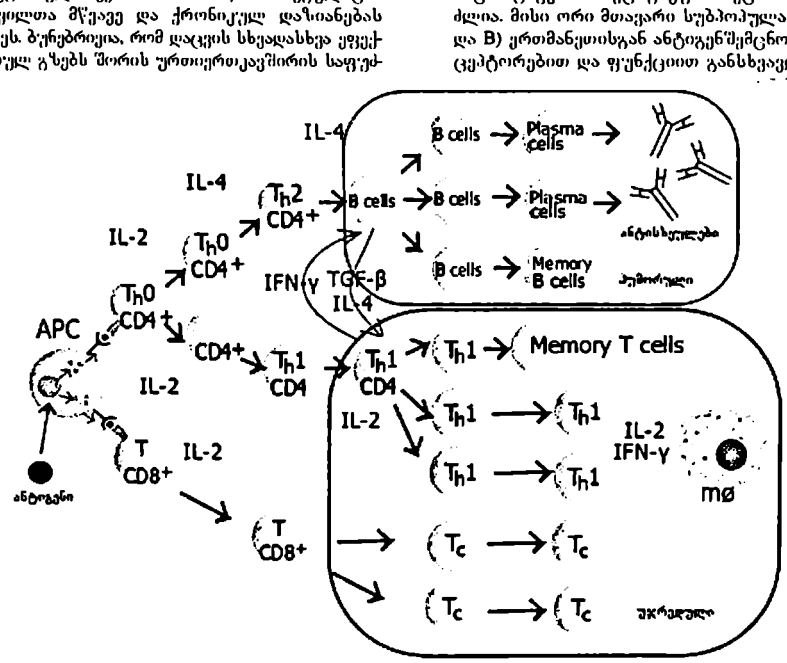
ამგვარად, იმუნური სისტემა მიკრობებს მრავალი მექანიზმით ებრძის. სრულყოფილი იმუნური პასუხი სპეციფიკური პათოგენური აგენტის წინააღმდეგ მრავალი ეფექტორული სისტემის ელემენტთა ერთობლიობას იყენებს. სხვადასხვა ეფექტორული მექანიზმის არასწორი რეგულაცია ქსოვილთა მწვავე და ქრონიკულ დაზიანებას იწვევს. ბუნებრივია,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

შეჯამება

- მიკრობის საწინააღმდეგო დაცვას თანდაყოლილი იმუნიტეტის ადრეული რეაქციებისა და ადაპტაციური იმუნიტეტის მოგვიანებითი რეაქციების შეთანხმებული მოქმედება განაპირობებს. თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს მიკრობთა ჯგუფებისთვის საერთო სტრუქტურები (პათოგენთან ასოცირებული მოლეკულური სახე - PAMP) რთავს. ადაპტაციური იმუნური პასუხი მიკრობული ან არამიკრობული ანტიგენებისადმი სპეციფიკურია და ანტიგენთან განმეორებითი შეხვედრისას ძლიერდება (იმუნური მეხსიერება).

- იმუნური სისტემის ფუნქციობა საკუთარი და უცხო ანტიგენების გარჩევის უნარს ეფუძნება. იმუნური სისტემისთვის დამახასიათებელი თვისებებია: სპეციფიკურობა, მეხსიერების უნარი, ინდუქციბელობა. იმუნური პასუხის ჩამრთავი ანტიგენის ელიმინაცია იმუნური პასუხის გამორთვას განაპირობებს..

- ლიმფოციტი ერთადერთი უჯრედია, რომელსაც ანტიგენის სპეციფიკური შეცნობა შეუძლია. მისი ორი მთავარი სუბპოპულაცია (T და B) ერთმანეთისგან ანტიგენშემცნობი რეცეპტორებით და ფუნქციით განსხვავდება.



სურათი 1.16. T უჯრედების ძირითადი სუბპოპულაციები. ანტიგენტწარმდგენი უჯრედი (APC) შთანთქამს და გადამუშავებს ანტიგენს. გადამუშავებული ანტიგენის ფრაგმენტს ის T ლიმფოციტებს წარუდგენს. მიღებული სიგნალის მიხედვით CD4+ უჯრედები Th1 ან Th2 გზით ვითარდება.

- ადაპტაციური იმუნური პასუხის ფაზებია: ანტიგენის შეცნობა, ლიმფოციტების გააქტიურება, ეფექტორული ფაზა (ანტიგენის ელიმინაცია), იმუნური პასუხის გამორთვა (დარღვეული ჰომეოსტაზის აღდგენა).

- ადაპტაციური იმუნური პასუხის ეფექტორული ფაზა დაცვის ეფექტორული მექანიზმების ერთობლივი მოქმედების შედეგია. მასში თანდაყოლილი და ადაპტაციური იმუნიტეტის უჯრედები და მოლეკულები მონაწილეობს.

- მექანიზმები, რომლებიც ნორმაში ორგანიზმს ინფექციისგან იცავს და უცხო სუბსტანციებ. ის ელიმინაციას განაპირობებს, ზოგჯერ ქსოვილთა დაზიანებასა და დაავადებათა განვითარებას იწვევს.

თავი 11. იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედები

იმუნურ პასუხში მონაწილე ყველა უჯრედი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედიდან წარმოიქმნება (სურათი 2.1). მათი ერთი ნაწილი ლიმფოიდური, მეორე კი მიელოიდური წარმოშობისაა.

| იმფოიდური წარმოშობის უჯრედებია: T-ლიმფოციტი, B-ლიმფოციტი და NK-უჯრედი. მიელოიდური წარმოშობისაა: ნეიტროფილი, ეოზინოფილი, ბაზოფილი, პოხიერი უჯრედი, მონოციტი (სურათი 2.2).

ცენტრალურ (პირველად) ლიმფურ ორგანოებში ყოველდღიურად მრავალი ლიმფოციტი წარმოიქმნება. მომწიფების შემდეგ ისინი ცენტრალურ ორგანოებს ტოვებენ და პერიფერიაზე გადადიან. მათი ნაწილი მეორად ლიმფურ ორგანოებში ცირკულირებს.

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

მორფოლოგიურად ორი სახის ლიმფოციტს განასხვავებენ. ესენია: პატარა ლიმფოციტი და დიდი გრანულური ლიმფოციტი - LGL (large granular lymphocyte), რომლებიც ერთმანეთისგან ზომით, ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსით და ასუროფილური გრანულების შემცველობით განსხვავდება. პატარა ლიმფოციტი შედარებით მცირე ზომისაა. მისი ციტოპლაზმა თითქმის მთლიანად ბირთვითაა ამოვსებული შესაბამისად, მისი ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი მაღალია. დიდი გრანულური ლიმფოციტის უჯრედში მეტია ციტოპლაზმის წილი. ციტოპლაზმა დიდი რაოდენობით გრანულებს შეიცავს, რის გამოც მას დიდ გრანულურ ლიმფოციტს უწოდებენ.

T- და B-ლიმფოციტები ანტიგენთან შეხვედრამდე პატარა, მოსვენებული უჯრედებია. მათ გულუბრყვილო (naive, virgin) უჯრედებს უწოდებენ. ისინი უჯრედული ციკლის G_0ფაზაშია გაჩერებული. შესაბამის ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ გულუბრყვილო ლიმფოციტი აქტიურდება და ეფექტორულ ან მეხსიერების უჯრედად დიფერენცირდება.

T- და B-ლიმფოციტი უცხო აგენტის საწინააღმდეგო სპეციფიკურ დაცვას უზრუნველყოფს. ისინი უცხოს ანტიგენ-სპეციფიკური რეცეპტორების საშუალებით შეიცნობენ. 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. მას ანტიგენის სპეციფიკური შეცნობა არ შეუძლია, რაღგან მას უცხოს გამომცნობი ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორი არ გააჩნია.

B-ლიმფოციტები

B-ლიმფოციტის სახელწოდება ბურსადან (Bursa) მოდის. ბურსა ანუ ყაბრიციუსის ჩანთა ფრინველის ორგანოა, რომელშიც B-ლიმფოციტი მწიფდება. B-ლიმფოციტი ანტისხეულის წარმომქმნელი პლაზმური უჯრედის წინამორბედია. ყოველი პლაზმური უჯრედი, გენეტიკური ინსტრუქციის თანახმად, მხოლოდ ერთი სპეციფიკურობის ანტისხეულებს გამოიმუშავებს. მის მიერ წარმოქმნილი ანტისხეულების სპეციფიკურობა B-ლიმფოციტის ანტიგენგამომცნობი 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 G, A და E კლასის იმუნოგლობულინი აქვს ექსპრესირებული. აღსანიშნავია, რომ ასეთი B-უჯრედები დიდი რაოდენობითაა სხეულის სპეციფიკურ ადგილებში. მაგალითად, ნაწლავის მუკოზურ შრეში მრავალადაა IgA-რეცეპტორიანი უჯრედები. ინტაქტური B-ლიმფოციტის ზედაპირზე ყოველთვის IgM და IgD-ა ექსპრესირებული. სტიმულაციის შემდეგ ისინი G, A ან E კლასის იმუნოგლობულინით იცვლება.

თითოეული B-უჯრედის ზედაპირზე 50.000-დან 150.000-მდე იმუნოგლობულინური მოლეკულაა ექსპრესირებული.

B-ლიმფოციტის ანტიგენური რეცეპტორი (BCR) იმუნოგლობულინის მოლეკულისა და დამატებითი სტრუქტურების ასოცირებით წარმოიქმნება (სურათი 8.2). ეს დამატებითი სტრუქტურა დისულფიდური ბმებით დაკავშირებული Igα (CD79α) და Igβ (CD79β) ჰეტეროდიმერია. მისი ციტოპლაზმური უბნის თიროსინშემცველი სტრუქტურა თიროსინკინაზებით ფოსფორილირდება, იმუნოგლობულინური რეცეპტორის ტრანსმემბრანულ სეგმენტთან ურთიერთქმედებს და უჯრედის გააქტიურებაში მონაწილეობს.

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

უცხო ანტიგენთან BCR-ის დაკავშირების შედეგად შემდეგი პროცესები აღიძვრება:

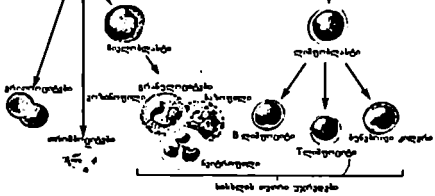
- B-უჯრედების პროლიფერაცია;
- პლაზმურ უჯრედებად B-უჯრედების დიფერენციაცია;
- მეხსიერების ჩამოყალიბება;
- T-უჯრედისთვის ანტიგენის წარდგენა.

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

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

- Fc-რეცეპტორი (FcγRII, CD32), რომელიც ყველა B-უჯრედსაა ექსპრესირებული. ის 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: მონაწილეობს T-B უჯრედების ურთიერთობაში და B-უჯრედის პროლიფერაციას, დიფერენციაციას, მეხსიერების ჩამოყა-



სურათი 2.1. **იმუნური სისტემის უჯრედული კომპონენტები.** სურათზე წარმოდგენილია ლიმფოიდური და მიელოიდური წარმოშობის უჯრედები

ლიბებას, ჰიპერმუტაციასა და იმუნოგლობულინის კლასის შეცვლას განსაზღვრავს;
- B7 მოლეკულა, რომელიც გააქტიურებული B-ლიმფოციტის ზედაპირზეა და T-B უჯრედების ურთიერთობაში მონაწილეობს;
- CD5 მოლეკულა.

B-უჯრედები, T-უჯრედისთვის დამახასიათებელი CD5 მოლეკულის ექსპრესიის მიხედვით, ორ სუბპოპულაციად იყოფა: $CD5^+$ და CD5-B-უჯრედებად. B-ლიმფოციტების უმეტესობას $CD5^-$B-უჯრედები შეადგენს. მათ მიერ წარმოქმნილი დაბალაფინური ანტისხეულები, საკუთარი და უცხო ანტიგენის გამოცნობის გარდა, აუტოანტისხეულებსაც შეიცნობენ.

B-ლიმფოციტების ძირითადი მარკერებია: CD19, CD20 და CD22.

T-ლიმფოციტები

T-ლიმფოციტის სახელი თიმუსს (Thymus) უკავშირდება. თიმუსი ორგანოა, სადაც პრე-T-უჯრედები მწიფე ლიმფოციტებად დიფერენცირდება.

T-უჯრედი, B-ლიმფოციტისგან განსხვავებით, მხოლოდ გადამუშავებულსა და MHC-მოლეკულის მიერ წარდგენილ ანტიგენს შეიცნობს. T-ლიმფოციტის 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 სპეციალური უჯრედებზე პირდაპირი სეკრეციით აღწევს.

TCR ორი სახისაა. ის α, β ან γ, δ ჰეტეროდიმერული ჯაჭვებისა და მათთან ასოცირებული CD3 კომპლექსითაა წარმოდგენილი. 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 (სურათი 2.3). ამდენად, უჯრედის ზედაპირზე CD4 და CD8 მარკერის ექსპრესია გარკვეული ტიპის უჯრედებთან T-ლიმფოციტების კავშირს უსრულყოფს.

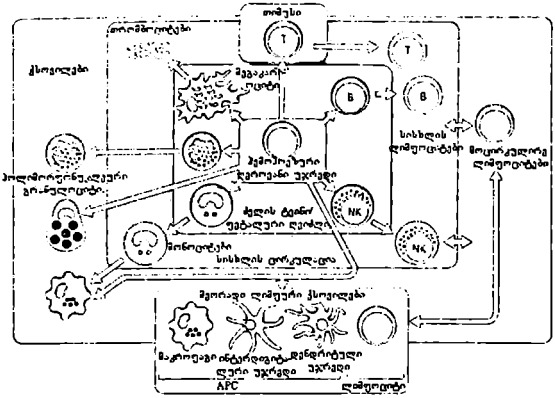
სისხლსა და მეორად ლიმფურ ორგანოებში T-უჯრედების 60-70%-ს $CD4^+$ უჯრედები, 30%-ს კი $CD8^+$ უჯრედები შეადგენს. CD4 უჯრედების 95% და CD8 უჯრედების 50% პატარა არაგრანულური ლიმფოციტებია. ლიმფოციტთა ეს პოპულაცია, CD28 და CTLA-4 რეცეპტორთა ექსპრესიის მიხედვით, განსხვავებული ფუნქციის სუბპოპულაციებად იყოფა:

- 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 ფუნქციას გამორთავს.

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

CD4 და CD8 უჯრედები ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ ფუნქციურად განსხვავებულ სუბპოპულაციებად დიფერენცირდება. გულუბრყვილო (naive) CD4 უჯრედების ეფექტორულ პოპულაციად ტრანსფორმაციის პროცესი კარგად არის შესწავლილი.

გულუბრყვილო CD4 უჯრედი - T_H ლიმფოციტი - უმნიშვნელო რაოდენობით ციტოკინების გამოიმუშავებს. ანტიგენით სტიმულაციის შემდეგ ძალიან მალე ის დიფერენცირდება T_H0 უჯრე-


თიმუსი
T
T
T

ბუნებრივი მარეგულირებელი T უჯრედები.

1995 წ. საკაგუჩმა (S.Sakaguchi) თანააქტორებთან ერთად პირველმა აღწერა ბუნებრივი მარეგულირებელი T უჯრედები (Treg). $CD4^+CD25^+$ მარკერის მქონე ამ სუბპოპულაციას იმუნური პასუხის დათრგუნვაში მთავარი როლი მიუძღვის. ლიმფოციტთა ეს სუბპოპულაცია მატრანსფორმირებელი ზრდის ბეტა ფაქტორსა (TGFβ) და ინტერლეიკინ 10-ს წარმოქმნის და აუტორეაქტიული უჯრედების სუპრესიაში მონაწილეობს (იხ. თავი X, XVIII). უჯრედების სუპრესიული აქტიურობას ტრანსკრიფციული ფაქტორი FOXP3 (სკურფინი) განაპირობებს. FOXP3 ის მუტაცია სუპრესიული აქტიურობის დაკარგვას იწვევს, CD4+CD8-უჯრედებში FOXP3 ის ტრანსდუქციას კი CD25-ისა და CTLA-4-ის ექსპრესიის გაძლიერება და სუპრესიული აქტიურობის გამოვლენა მოჰყვება. თიმუსში ამ უჯრედთა დიფერენციერებაში უმეტესობა ის არის, რომ ისინი აქ სუპრესიულ თვისებას იძენენ და, ამავდროულად, მაღალი აფინობით აუტოანტიგენის შეცნობის უნარს ინარჩუნებენ.

NKT უჯრედები.

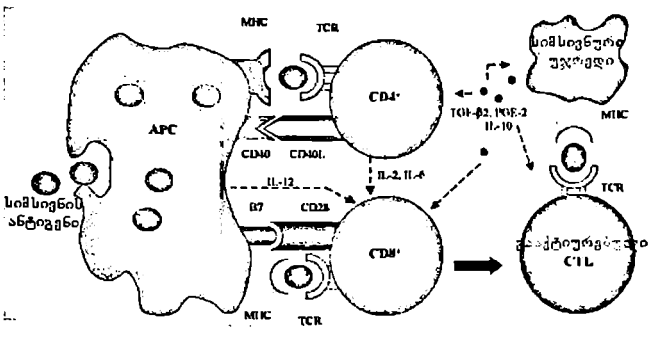
მოციკულირე T-ლიმფოციტების მცირე ნაწილს (5-10%) NK-უჯრედების მარკერიც აქვს. ასეთ ლიმფოციტებს NKT-ლიმფოციტებს უწოდებენ. მათი TCR, რომლის α–ჯაჭვი შესწავლილი ცვალებადობისაა, შეიცნობს ლიპიდებს, რომლებიც MHC I კლასის მოლეკულისმაგვარ CD1-მოლეკულასთან არის ასოცირებული. CD1-მოლეკულასთან ასოცირებული ლიპიდების შეცნობის უნარი სხვა T-უჯრედებსაც აქვს. ასეთი უჯრედები შეიძლება შეგვხვდეს $CD4^+$, $CD8^+$ ან $CD4^-CD8^-$ αβT-უჯრედთა პოპულაციაში. სტიმულირებული NKT-ლიმფოციტები დიდი რაოდენობით გამოიმუშავებენ ინტერლეიკინ 4-ს, γ-ინტერფერონსა და სიმსივნის ნეკროზის α-ფაქტორს (TNF-α). ფიქრობენ, რომ ციტოკინების წარმოქმნით ისინი იმუნურ პასუხს არეგულირებენ.

NK-უჯრედები

NK-უჯრედები CD56 მარკერის მქონე დიდი გრანულური ლიმფოციტებია. ისინი პერიფერიული ლიმფოციტების 10-19%-ს შეადგენენ. მის ზედაპირზე ექსპრესირებული რეცეპტორი, რომელიც MHC I კლასის მოლეკულას გამოიცნობს, კელის მაინჰიბირებელ რეცეპტორს KIR რეცეპტორს - წარმოადგენს. NK-უჯრედი სპონტანურად აქტიურდება, თუ მის ფუნქციას სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული საკუთარი MHC მოლეკულა არ თრგუნავს. 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 (სურათი 2.4), რასაც ის კელის გამააქტიურებელი რეცეპტორის - KAR რეცეპტორის საშუალებით ახორციელებს (სურათი 1.10, 1.11).

სამიზნე უჯრედების კელას NK-უჯრედები ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობითაც (ADCC antibody dependent cell cytotoxicity) იწვევენ. ADCC შემთხვევაში, NK-უჯრედი IgG-ით დაფარულ სიმსივნურ ან ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედს უკავშირდება და, შედეგად, ტოქსიკურ მედიატორებს გადმოფრქვევს. IgG-ს NK-უჯრედი Fcγ-რეცეპტორით (CD16) იკავშირებს. CD16 NK-უჯრედების ერთ-ერთ მარკერს წარმოადგენს. ის ნეიტროფილებსე, მაკროფაგებსა და ზოგ „T-უჯრედზეცაა ექსპრესირებული.

გააქტიურებული NK-უჯრედები γ-ინტერფერონს, ინტერლეიკინ 1-სა (IL-1) და გრანულოციტ-მაკროფაგური კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტორს (GM-CSF) წარმოქმნის.



სურათი 2.3. **T ლიმფოციტის სუბპოპულაციები.** ანტიგენწარმდგენი უჯრედი (APC) ანტიგენს $CD4^+$ და $CD8^+$ ლიმფოციტებს წარუდგენს. $CD4^+$ უჯრედი ანტიგენს MHC II კლასის მოლეკულასთან კომპლექსში აღიქვამს, $CD8^+$ უჯრედი კი MHC I კლასის მოლეკულასთან კომპლექსში.

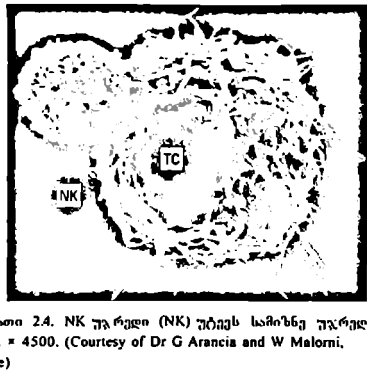
<u>მიელოიდური უჯრედები</u>

პოლიმორფულბირთვიანი ნეიტროფილები და მონონუკლეური ფაგოციტები ფაგოციტურ უჯრედებს წარმოადგენს. მონონუკლეურ ფაგოციტებში ორი ტიპის უჯრედებს არჩევენ. ესენია:

- პროფესიული ფაგოციტები (მაკროფაგები) და
- ანტიგენწარმდგენი უჯრედები (APC).

მაკროფაგები/მონოციტები

მაკროფაგებისა და მონოციტების ერთობლიობა მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემის სახელითაა ცნობილი. მათ ეს სახელწოდება საერთო წარმოშობისა და უმთავრესი ფუნქციის — ფაგოციტოზის გამო მიიღეს.



სურათი 2.4. NK უჯრედი (NK) უტევს სამიზნე უჯრედს (TC). × 4500. (Courtesy of Dr G Arancia and W Malorni, Rome)

სურათი 2.5. მონოციტის მორფოლოგია. მონოციტის ულტრასტრუქტურული ანალიზით კარგად ჩანს ნალესტარი ბირთვი, პინოციტური ვეზიკულები (PV), ლიზოსომური გრანულები (G), მიტოქონდრია (M), და იზოლირებული მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნები (E). × 800a0. (Courtesy of Dr B Nichols)

მიელომონოციტური ღეროვანი უჯრედიდან სტრუქტურულად ჰეტეროგენური ქსოვილოვანი მაკროფაგები ეითარდება. მაკროფაგი განვითარების პროცესში მონობლასტის, პრომონოციტისა და მონოციტის სტადიებს გადის. ქსოვილებში განთავსებამდე ის სისხლში მონოციტის სახით ცირკულირებს და პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების 3-7%-ს შეადგენს.

მაკროფაგები მთელ ორგანიზმში გეხვდება: ღვიძლში - კუპფერის უჯრედები, ფილტვებში - ალვეოლური მაკროფაგები, თირკმელში - მეზანგიოციტები, პერიტონიუმში - პერიტონეუალი მაკროფაგები, ტყინში - მიკროგლია, ელენთაში, თიმუსსა და ლიმფურ კვანძში - თავისუფალი და ფიქსირებული მაკროფაგები, შემაერთებელ ქსოვილში - ჰისტიოციტები. მათ ერთობლიობას მაკროფაგურ სისტემას უწოდებენ. ანთების კერაში ისინი მაკროფაგების, ეპითელიოიდური უჯრედებისა და გიგანტური უჯრედების სახით გვხვდება.

მონოციტი ლიმფოციტთან შედარებით დიდი ზომისაა (სურათი 2.5). იგი ასროფილურ გრანულებს შეიცავს, აქვს კარგად განვითარებული გოლჯის კომპლექსი და შეიცავს ბევრ ინტრაციტოპლაზმურ ლიზო-სომას. ლიზოსომაში არსებული ჰეროქსიდაზა და მჟავეა ჰიდროლაზები მიკრობთა უჯრედშიდა სიკვდილს განაპირობებს.

მონოციტის ზედაპირზე განთავსებული რეცეპტორები მიკრობის უჯრედის კედლის გარეკეულ ნახშირწყლებს, მიკრობთან დაკავშირებულ IgG-ს და კომპლემენტს იკავშირებს.

მაკროფაგს ჰეროქსიდაზური და ესთერაზული აქტიურობა აქვს. მისი ფუნქციებია:

- ფაგოციტოზი,
- ანტიგენის წარდგენა,
- სეკრეტორული ფუნქცია,
- ეფექტორული ფუნქცია და
- მარეგულირებელი ფუნქცია.

უცხო ნაწილაკის შთანთქმისა და დეგრადაციის შემდეგ MHC II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებულ ანტიგენს მაკროფაგი T-უჯრედს წარუდგენს. ასეთ მაკროფაგებს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს - APC (antigen presenting cells) უწოდებენ.

მაკროფაგი მნიშვნელოვანი სეკრეტორული უჯრედია. მის მიერ წარმოქმნილი ფაქტორები ლიმფოციტთა პროლიფერაციაზე, დიფერენციაციასა და ეფექტორულ თვისებებზე მოქმედებს.

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

გარეკეული აგენტების ზემოქმედებით მაკროფაგი აქტიურდება. მაკროფაგის გამააქტიურებელი ფაქტორებიდან γ-ინტერფერონი ყველაზე კარგად არის შესწავლილი. γIFN-ით გააქტიურების შედეგად მაკროფაგები მიკროორგანიზმებისა და სიმსივნური უჯრედების კედლის უნარს იძენენ, ძლიერდება მათი ანტიგენწარმდგენი ფუნქცია, ეითარდება მწვავე ანთება და სტიმულირდება მაკროფაგების მიერ ციტოკინების პროდუქცია.

მაკროფაგი, ორგანიზმში ფართოდ გავრცელებისა და გამოხატული ციტოტოქსიკური თვისების 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.

დენდრიტული უჯრედები.

ჯერ კიდევ XX საუკუნის 60-იან წლებში გაირკვა, რომ პროფესიული ფაგოციტების მაკროფაგების - გარდა ანტიგენის წარდგენას სხვა ანტიგენწარმდგენი უჯრედებიც ახორციელებენ. ნანახი იქნა მცირერიცხოვანი ადგესიური უჯრედები, რომლებსაც T ლიმფოციტებთან წარსადგენად ანტიგენის გადამუშავების გამოხატული

უნარი აღმოაჩინდათ. 1973 წ. სტეინმაკმა და კონმა (R.M.Steinman, Z.A.Kohn) ლიმფურ ორგანოებში აღწერეს მორჩიანი უჯრედები, რომლებსაც დენდრიტული უჯრედები უწოდეს. 80-იანი წლების ბოლოდან ეს უჯრედები მთავარ პროფესიულ ანტიგენწარმდგენ უჯრედებად განიხილება. დენდრიტული უჯრედი მაკროფაგთან შედარებით ორჯერ უფრო ეფექტურად წარადგენს ანტიგენს, რაც მის ზედაპირზე MHC მოლეკულებისა და თანამასტიმულირებელი რეცეპტორების მაღალი ექსპრესიით აიხსნება. გულუბრყვილო T უჯრედების გააქტიურება მხოლოდ დენდრიტულ უჯრედებს შეუძლია.

დენდრიტული უჯრედები ძელისტეინოფანი წარმოშობისაა. მას როგორც მიელოიდური, ისე ლიმფოიდური წინამორბედი ჰყავს, თუმცა უმეტესობა მიელოიდური წარმოშობისაა.

მწიფე დენდრიტული უჯრედისთვის დამახასიათებელია: MHC და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების მაღალი ხარისხით ექსპრესია, ანტიგენის გადამუშავებისა და T უჯრედისთვის იმ სახით წარდგენის უნარი, რაც ამ უკანასკნელის გააქტიურებას იწვევს. ზოგიერთი დენდრიტული უჯრედი (ლანგერჰანსის უჯრედი) ბარიერული ქსოვილებიდან ლიმფურში გადაინაცვლებს და სრულ სიმწიფეს ლიმფურ ქსოვილში აღწევს.

სადღეისოდ მიღებულია, რომ დენდრიტული უჯრედები საბოლოოდ ორ სუბპოპულაციად დიფერენცირდება: DC1 და DC2 (dendritic cell 1, 2). DC1 T უჯრედების მძლავრი გამააქტიურებელია და Th1 გზას რთავს, DC2 კი Th2 პასუხის ჩართვას უზრუნველყოფს. ზოგიერთი დენდრიტული უჯრედი T მარეგულირებელ უჯრედებს ააქტიურებს, რითაც ტოლერანტობის განვითარებას იწვევს. მათ ტოლეროგენულ დენდრიტულ უჯრედებს უწოდებენ.

დენდრიტული უჯრედების სახეებია: ლანგერჰანსის უჯრედები, ინტერდიგიტალური უჯრედები და ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები.

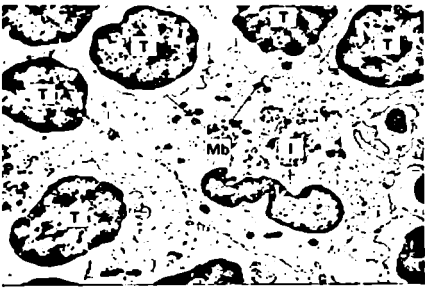
ლანგერჰანსის უჯრედები

ლანგერჰანსის უჯრედები მრავალშრიან ბრტყელ ეპითელიუმშია (კანი და სხვ.) მოთავსებული. მის ზედაპირზე CD1, MHC II კლასის მოლეკულები, Fc- და კომპლემენტის რეცეპტორებია ექსპრესირებული. მისთვის დამახასიათებელია უჯრედის მემბრანისაგან წარმოქმნილი სპეციფიკური ორგანელა - ბირბექის გრანულების არსებობა. ცნობილია, რომ ბირბექის გრანულები MHC II კლასის მოლეკულებთან ასოცირებული ანტიგენის ინტერნალიზაციაში მონაწილეობს.

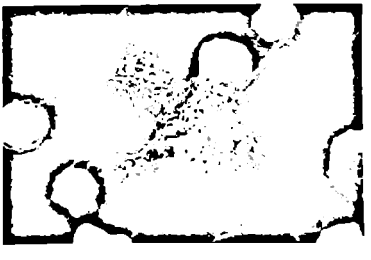
ანტიგენთან დაკავშირებული ლანგერჰანსის უჯრედი აფერენტული ლიმფური სადინრით ლიმფური კვანძის პარაკორტექსში და გადაადგილდება, სადაც ის ინტერდიგიტალურ უჯრედად იწოდება. მისი მიგრაციის მიზანი ლიმფურ კვანძებში ლოკალიზებულ T_H უჯრედებთან კანსა და ლორწოვან გარსებზე მოხვედრილი ანტიგენის მიტანაა. (სურათი 2.6)

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

ინტერდიგიტალური უჯრედები თიმუსშიც გვხვდება. აქ ისინი ფიქსირებული უჯრედებია, არსად გადაადგილდებიან და მათი ფუნქცია თიმოციტების აღსრდაში მდგომარეობს. განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით ის ტვინოვან ნიეთიერებაშია მოთავსებული. ისინი T-ლიმფოციტების უარყოფით სელექციაში ანუ საკუთარ



სურათი 2.6. **ვირთაგვის ლიმფური კვანძის T ზონის ინტერდიგიტალური დენდრიტული უჯრედის ულტრასტრუქტურა.** ინტერდიგიტალური დენდრიტული უჯრედების მემბრანა მჭიდრო კავშირშია გარშემორტყმული T უჯრედების მემბრანასთან. ციტოპლაზმა შეიცავს კარგად განვითარებულ ენდოსომურ სისტემას. არ ჩანს კანის ლანგერჰანსის უჯრედებისთვის დამახასიათებელი ბირბექის გრანულები. × 2000. (I. IDC nucleus; Mb. IDC membrane; T. T cell nucleus) (Courtesy of Dr BH Balfour)



სურათი 2.7. **ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედი.** სურათზე წარმოდგენილი ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედი გამოყოფილია ციტრინზებული თაგვის ლიმფური კვანძიდან ანტიგენის შეყვანიდან 24 საათის შემდეგ. სურათზე წარმოდგენილი უჯრედი შეალედური სიმწიფისაა. მისნაირ როგორც ახალგაზრდა, ასევე მწიფე უჯრედისთვის დამახასიათებელი მორჩები. ატარა თეთრი უჯრედები არის ლიმფოციტები. (Electron micrograph kindly provided by Dr Andras Szakal; reproduced by permission of the Journal of Immunology)

უჯრედებთან მორეაგირე T-უჯრედების განადგურებაში მონაწილეობენ.

ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები

ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები ლიმფური კვანძების, ელენთისა და მუკოსასთან ასოცირებული ლიმფოიდური ქსოვილის (MALT) B-ზონების პირველად და მეორად ფოლიკულებში გვხვდება (სურათი 2.7). ანტიგენწარმდგენი სხვა უჯრედებისგან განსხვავებით, მას MHC II კლასის მოლეკულები არ გააჩნია და ანტიგენს კომპლემენტის რეცეპტორით (CD21 და CD35) იკავშირებს. აღნიშნულ რეცეპტორებს კომპლემენტთან ასოცირებული იმუნური კომპლექსები უკავშირდება. იმუნური კომპლექსების შემადგენლობაში არსებულ ანტიგენს ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები B-ლიმფოციტს წარუდგენენ. წარდგენილ ანტიგენთან ამ უკანასკნელის მაღალაფინური კავშირი გააქტიურებული B-ლიმფოციტის სელექციას განაპირობებს. ამდენად, ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ B-უჯრედული პასუხის განვითარებაში.

ფოლიკულურ-დენდრიტულ უჯრედებს მიგრაცია არ ახასიათებს. ისინი ერთმანეთს დესმოსომების საშუალებით უკავშირდებიან.

მეორადი B-უჯრედული ფოლიკულების ჩანასახოვან ცენტრებში აღმოჩენილია MHC II კლასის მოლეკულების მქონე დენდრიტული უჯრედები (GCDC), რომლებიც ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედებისაგან განსხვავებით, მიგრირებად უჯრედებს წარმოადგენენ და T-ლიმფოციტებთან ურთიერთქმედებენ.

გააქტიურებული B-ლიმფოციტი.

ანტიგენის წარდგენის უნარი MHC II კლასის მოლეკულებით მდიდარ, გააქტიურებულ B-ლიმფოციტებსაც აქვს. იმუნური უჯრედების გარდა, სხვა სომატურ უჯრედებს, ჩვეულებრივ, MHC II კლასის მოლეკულები არა აქვს. გარკვეული ციტოკინების (IFNγ, TNFα) გავლენით ზოგიერთი ტიპის უჯრედზე (მაგ. კერატინოციტებზე, ენდოთელურ უჯრედებზე, თირეოიდულ ეპითელიუმზე) ამ მოლეკულების ექსპრესია აღინიშნება, რაც მათ ანტიგენის წარდგენის უნარს სძენს.

<u>გრანულოციტები</u>

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 და ენდოთელურ უჯრედებზე ექსპრესირებული რეცეპტორები განაპირობებს. ისინი, სისხლძარღვის ენდოთელურ უჯრედს შორის გაძრომის (დიაპედეზის) შემდეგ, ქსოვილებში გადაინაცვლებენ. ამ პროცესს ქემოტაქსისური აგენტები აკონტროლებს.

გრანულოციტების უმთავრეს ფუნქციას ფაგოციტოზი წარმოადგენს. მათი რაოდენობის შემცირება მკვეთრად ზრდის ორგანიზმის მგრძნობელობას ინფექციებისადმი.

ნეიტროფილები

გრანულოციტების 95%-ს ნეიტროფილები შეადგენენ. ნეიტროფილს მრავალსეგმენტიანი ბირთვი აქვს (სურათი 2.8).

ნეიტროფილებისათვის ქემოტაქსისურ აგენტებს წარმოადგენს: გააქტიურებული კომპლემენტის ციტოკინი ფრაგმენტები (C5a), ფიბრინოლიზური და კინინური სისტემის ფაქტორები, სხვა ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების პროდუქტები და ზოგიერთი ბაქტერიის პროდუქტები. ისინი ენდოთელურ უჯრედებზე ნეიტროფილების ადჰეზიას და სისხლძარღვის კედელში მათ გაძერომას (დიაპედეზს) უსრულებენ.

ნეიტროფილთა გრანულები ანტიბიოტიკური ცილების ფართო არსენალს შეიცავს. ნეიტროფილში ორი ტიპის გრანულები გვხვდება: პირველადი (აზოფილური) გრანულები ლიზოსომებია, რომლებიც მჟავა ჰიდროლაზებს, მიელოპეროქსიდაზებსა და ლიზოციმს შეიცავს; მეორადი (სპეციფიკური) გრანულები ლიზოციმთან ერთად ლაქტოფერინსაც შეიცავს. შთანთქმული ორგანიზმი ვაკუოლში ფაგოსომაში თავსდება. ეს უკანასკნელი, ლიზოსომასთან შეერთების შემდეგ, ფაგოლიზოსომას წარმოქმნის.

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.

ეოზინოფილი

ეოზინოფილები სისხლის ლეიკოციტთა 2-5%-ს შეადგენს. 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 საწინააღმ-

სურათი 2.8. ნეიტროფილის მორფოლოგია. აზოროფილური (პირველადი) გრანულები მეორად (სპეციფიკურ) გრანულებზე დიდია და გამოკვეთილი. ელექტრონულად მკვრივი მატრიქსით ხასიათდება. გრანულების უმეტესობა სპეციფიკურია და მიკრობის მოსაკლავ ტოქსიკურ ნივთიერებებს შეიცავს. ისრები გვიჩვენებს ბირთვის ფორებს. × 1500. (From Zucker-Franklin D, Grossi CE, eds. Atlas of blood cells: function and pathology, 3rd edn. Milan: Edi Ermes; 2003)

ლეგო იმუნურ პასუხში მას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება.

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.

ეოზინოფილი 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). ეოზინოფილი, ანთებაში მონაწილე სხვა უჯრედებთან (მაგ. T-უჯრედებთან) შედარებით, მცირე რაოდენობით ციტოკინებს წარმოქმნის. მის მიერ წარმოქმნილ ფაქტორთ ნაწილი ანთების შესუსტებას და გრანულოციტების მიგრაციის შეზღუდვას უზრუნველყოფს.

ეოზინოფილის გრანულების ცილების 50%-ს მთავარი ფუძე ცილა - MBP (major basic protein) შეადგენს. ის ტოქსიურია მრავალი პარაზიტისთვის (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 (სურათი 2.9). ადამიანის კანის ყოველი კუბური მილიმეტრი დაახლოებით 10,000 პოხიერ უჯრედს შეიცავს.

ქსოვილებში განაწილების მიხედვით ორი სახის პოხიერ უჯრედს განარჩევენ:

- 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, სასუნაქი გზებისა და წვრილი ნაწლავის ლორწოვანში კი MC_T.

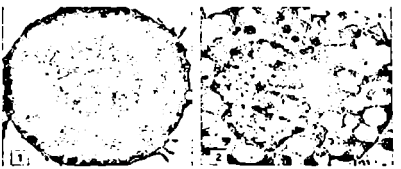
პოხიერი უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებულია IgE-რეცეპტორი (FcεRI), რომელიც პოხიერი უჯრედის გააქტიურებას, გრანულების ეგზოციტოზსა და მედიატორთა გადმოფრქვევას განაპირობებს. პოხიერი უჯრედების გააქტიურება კომპლემენტის (C3a, C5a) რეცეპტორებსა და IgG-რეცეპტორსაც შეუძლია. ნებისმიერი გზით პოხიერი უჯრედების გააქტიურებას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

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

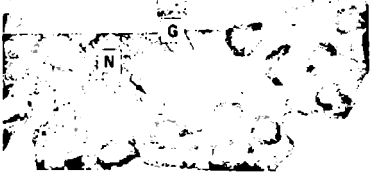
ბაზოფილები

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 2.10).

ბაზოფილები პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების 0.2%-ს შეადგენს. ლეიკოციტი უჯრედის ბაზოფილად დიფერენცირებას IL-3 განაპირობებს. ბაზოფილების გრანულებში არსებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების (ჰეპარინი, ჰისტამინი და სხვ.) გადმოსროლა ალ-



სურათი 2.9. პოხიერი უჯრედების ელექტრონოგრამა. ეოზინოფილის პოხიერ უჯრედებში მოსხმული ელექტრონულად მკვრივი გრანულები (1). ანტი-IgE-თან ინკუბაციის შემდეგ ხდება გრანულების შიგთავსის ეგზოციტოზი (2). ტრანსმისიული ელექტრონოგრამა. × 2700. (Courtesy of Dr D Lawson)



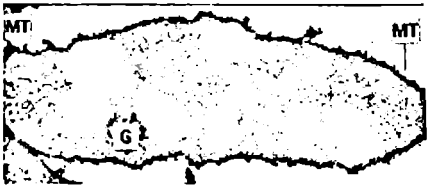
სურათი 2.10. ბაზოფილის მორფოლოგია. ულტრასტრუქტურული ანალიზით ჩანს სეგმენტური ბირთვი (N) და დიდი ციტოპლაზმური გრანულები (G). ისრები გვიჩვენებს ბირთვის ფორებს. × 11 000. (Adapted from Zucker-Franklin D, Grossi CE, eds. Atlas of blood cells: function and pathology. 3rd edn. Milan: Edi Ermes; 2003).

ერგიულ რეაქციებს განაპირობებს. ანთების გაძლიერებით ბაზოფილები ანტიპარაზიტულ ეფექტს აელენენ.

თრომბოციტები

თრომბოციტები (სისხლის ფირფიტები) - მეგაკარიოციტების ნაგლეჯები - გრანულების შემცველი უჯრედებია. ისინი, სისხლის შედედების გარდა, იმუნურ პასუხშიც მონაწილეობენ. მოზრდილი ადამიანის ძვლის ტვინში დღეში 10^{11} თრომბოციტი წარმოიქმნება. მათი დაახლოებით 30% ელენთაში იშლება. თრომბოციტების ზედაპირზე MHC I კლასის მოლეკულები, ასევე IgG- და IgE-კლასის ანტისხეულების რეცეპტორებია (შესაბამისად, FcγRII/CD32 და FcεRII/CD23) ექსპრესირებული (სურათი 2.11). ეს რეცეპტორები და ადჰეზიური მოლეკულები უჯრედის გააქტიურებაში მონაწილეობს. თრომბოციტის გააქტიურება ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსებს შეუძლია. თრომბოციტები დაზიანებული სისხლძარღვის ენდოთელურ ზედაპირს ეწებება. გააქტიურებული უჯრედები გრანულების შიგთავსს, რომელიც სეროტონინსა და ფიბრინოგენს შეიცავს, გარეთ გადმოაყრქვევს.

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



სურათი 2.11. **თრომბოციტის ულტრასტრუქტურა.** თრომბოციტის განივკვეთზე მოსჩანს ორი ტიპის გრანულა (G) და მიკრომილაკების კონები (MT). × 42 000. (Adapted from Zucker-Franklin D, Grossi CE, eds. Atlas of blood cells: function and pathology, 3rd edn. Milan: Edi Ermes; 2003)

შეჯამება:

- T და B ლიმფოციტი უნიკალური უჯრედებია, რომელთაც ანტიგენის შეცნობის უნარი აქვთ. ადაპტაციური იმუნური პასუხი ამ ორი სახის უჯრედების მოქმედებას ემყარება. NK უჯრედი ლიმფოციტის განსხვავებულ კლასს მიეკუთვნება. მას ანტიგენისშემცნობი რეცეპტორი არ აქვს. მისი მოქმედება თანდაყოლილი იმუნურ პასუხთან ასოცირდება. თანდაყოლილ და ადაპტაციურ იმუნურ პასუხს შორის გარდამავალ რგოლს წარმოადგენს ე.წ. არაკლასიკური T ლიმფოციტები - CD4-CD8- T უჯრედები, γδT უჯრედები, NKT უჯრედები.
- T და B ლიმფოციტი ძვლის ტვინში საერთო წინამორბედისგან წარმოიქმნება. B ლიმფოციტი ძვლის ტვინში მწიფდება, T კი მოსამწიფებლად თიმუსში გადაინაცვლებს. მომწიფებული ლიმფოციტები ძვლის ტვინს და თიმუსს ტოვებენ, ცირკულაციაში გადადიან და პერიფერიულ ლიმფურ ორგანოებში სახლდებიან.
- გულუბრყვილო T და B ლიმფოციტი ისეთი მწიფე ლიმფოციტია, რომელიც არასდროს ყოფილა ანტიგენით გააქტიურებული და, შესაბამისად, არადიფერენცირებულია. ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ ისინი ეფექტორულ ლიმფოციტებად დიფერენცირდებიან და დამცავ იმუნურ რეაქციებში მონაწილეობენ.
- ანტიგენით გააქტიურებული ზოგიერთი T და B ლიმფოციტი მეხსიერების უჯრედებად დიფერენცირდება.
- ანტიგენწარმდგენი უჯრედები ლიმფოციტს ანტიგენს წარუდგენენ და მათ გააქტიურებას უზრუნველყოფენ. ანტიგენწარმდგენი უჯრედებია: დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები და გააქტიურებული B ლიმფოციტები.
- გულუბრყვილო T უჯრედების გააქტიურება მხოლოდ დენდრიტულ უჯრედებს შეუძლია, რაც მათ ზედაპირზე MHC და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ჭარბი ექსპრესიითაა განპირობებული. ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები B ლიმფოციტებს ააქტიურებს.

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. დიფერენციების პროცესი უჯრედ-უჯრედული ურთიერთობისა და ციტოკინების (ხსნადი ან მემბრანასთან დაკავშირებული) გაელენით მიმდინარეობს.

ძუძუმწოვართა ემბრიონული განვითარების პერიოდში სისხლის ღეროვანი უჯრედი ყვითრის პარკში, ღვიძლში, ელენთასა და ძვლის ტვინში გეხვდება, დაბადების შემდეგ კი ნორმაში ის მხოლოდ ძვლის ტვინში შეიძლება იყოს. თვითგანახლებადი ღეროვანი უჯრედი იმუნურ პასუხში მონაწილე თითქმის ყველა უჯრედს პემოპოეზის ადგილებში წარმოქმნის. ეს პროცესი ზრდისა და დიფერენცირების სხვადასხვა ფაქტორთა გაელენით მიმდინარეობს.

სისხლის ღეროვანი უჯრედიდან ოთხი ძირითადი უჯრედული ხაზი წარმოიქმნება (სურათი 2.1). 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) გაელენით 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) გაელენით ქემოპოეზი ითრგუნება.

B-ლიმფოციტი ფრინველებში სპეციალურ ორგანოში - ბურსაში (Bursa) მწიფდება, რის გამოც მას B-ბურსადამოკიდებული ლიმფოციტი ეწოდება. ძუძუმწოვრებს B-უჯრედების მოსამწიფებელი რამე სპეციალური ორგანო არ გააჩნიათ. ადამიანში ლიმფოიდური ღეროვანი უჯრედების ნაწილი B-ლიმფოციტად ძვლის ტვინშიეე დიფერენცირდება.

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

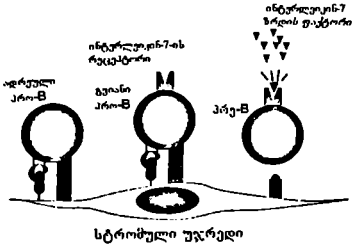
B-უჯრედები ღრუბლისებრი ძვლის ღრუში წარმოიქმნება. მათი წინამორბედები მომწიფების პროცესში ენდოსტეუმის მიმდებარე უბნებიდან ვენური სინუსისაკენ გადაინაცვლებს. ამ გზაზე ბევრი მათგანი კვდება და ძვლის მაკროფაგების მიერ შთაინთქმება. გადარჩენილი უჯრედები ბოლომდე მწიფდება და ცენტრალურ ვენურ სინუსს აღწევს.

B-უჯრედის მომწიფების პროცესი სტრომის უჯრედებითა და ციტოკინებით (მაგ. ილ-7) რეგულირდება. სიმწიფის სხვადასხვა სტადიაზე მათ ზედაპირზე განსხვავებული რეცეპტორებია ექსპრესირებული (სურათი 3.1 და 3.2).

განვითარების სტადიების მიხედვით B-უჯრედის მადიფერენცირებელი მარკერები განსხვავებულია:

- ლიმფოიდურ ღეროვან უჯრედზე ექსპრესირებულია ტერმინალური დეზოქსინუკლეოტიდილ ტრანსფერაზა (TdT).
- პრე-B-უჯრედის ციტოპლაზმაში გეხვდება μ-მძიმე ჯაჭვები,

სურათი 3.1. **B უჯრედების წარმოქმნა ძვლის ტვინში.** უჯრედების დიფერენცირების სხვადასხვა ეტაპზე იცვლება ლიმფოციტების ზედაპირული მარკერები. სურათზე წარმოდგენილია ღეროვანი უჯრედისა და პრო-B უჯრედის კავშირი ძვლის ტვინის სტრომულ უჯრედთან.



სურათი 3.2. **B უჯრედების დიფერენცირების სხვადასხვა ეტაპი.** ლიმფოციტების ზედაპირული მარკერების ცვლილებასთან ერთად იცვლება მათზე მოქმედი ციტოკინების სპექტრი. სურათზე წარმოდგენილია ადრეული პრო-B, გვიანი პრო-B და პრე-B უჯრედის ზედაპირული მარკერები და მათი კავშირი ძვლის ტვინის სტრომულ უჯრედთან და ინტერლეიკინ 7-თან

- ზოგიერთ პრე-B-უჯრედზე მცირე რაოდენობითაა ექსპრესირებული მსუბუქი ჯაჭვის სუროგატთან ასოცირებული ზედაპირული μ-ჯაჭვები. დედისეული ან მამისეული იმუნოგლობულინური გენების ალელური გამორიცხვა სწორედ ამ პერიოდში ხდება. პროლიფერირებადი დიდი პრე-B-უჯრედებიდან პატარა 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.

B-ლიმფოციტის იმუნოგლობულინური რეცეპტორი სპეციფიკურობით ხასიათდება. ე.ი. მას მხოლოდ ერთი, მისდამი სპეციფიკური ანტიგენის შეცნობა შეუძლია. B-უჯრედის ზედაპირული IgM-ის სპეციფიკურობა მხოლოდ k ან l ტიპის მსუბუქი ჯაჭვის წარმოქმნის შემდეგ განისაზღვრება.

თიმუსი

T-ლიმფოციტის საბოლოო მომწიფება და დიფერენცირება თიმუსში წარმოებს (Thymus - აქედან წარმოდგება მისი სახელი T-ლიმფოციტი). სისხლის ღეროვანი უჯრედის T-ლიმფოციტად დიფერენცირება თიმუსში არსებული ეპითელური უჯრედების, მაკროფაგებისა და MHC II კლასის ანტიგენებით მდიდარი ინტერდიგიტალური უჯრედების გაელენით ხდება. თიმუსის ეპითელური უჯრედები გამოიმუშავებს ჰორმონებს (თიმულინი, თიმოზინ-α, თიმოზინ-β, თიმოპოეტინი), რომლებიც T-უჯრედების დიფერენცირებაში მონაწილეობს.

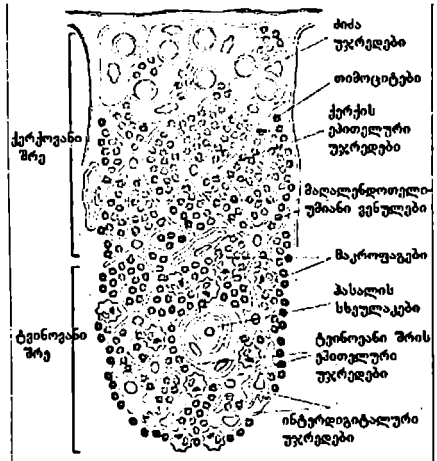
თიმუსი გულმკერდის ღრუში მკერდის ძვლის უკან მდებარეობს, ამიტომ მას მკერდუკანა ჯირკვალსაც უწოდებენ.

თიმუსი ლიმფოეპითელური ორგანოა, რომელიც III სალაყუნე ჯიბიდან ეითარდება. მასში ორი წილი განირჩევა. თითოეული წილი წილაკებისაგან შედგება. წილაკები ერთმანეთისაგან გამოყოფილია ტრაბეკულებით. წილაკში ტვინოვანსა და ქერქოვან ნიეთიერებებს განარჩევენ (სურათი 3.3). ქერქოვან ნიეთიერებაში დიდი რაოდენობითაა თიმოციტები - ჯერ კიდევ მოუმწიფებელი T-ლიმფოციტები, რომელთაგან მხოლოდ მცირე ნაწილი ხვდება პერიფერიაზე.

T-ლიმფოციტების დიფერენცირებაში მნიშვნელოვან როლს თიმუსის ეპითელური უჯრედები ასრულებს. ისინი თიმოციტების სწავლებას (აღზრდას) აწარმოებენ.

თიმუსში ეპითელური უჯრედების სამ სახეს განარჩევენ. ესენია:

- ძიძა უჯრედები, რომლებიც ქერქის გარეთა ნაწილშია მოთავსებული,
- ქერქის ეპითელური უჯრედები - მოთავსებულია ქერქში, ოღონდ ტვინოვან ნიეთიერებასთან ახლოს, და
- ტვინოვანი ეპითელური უჯრედები, რომლებიც ტვინოვან ნიეთიერებაში მდებარეობს.



სურათი 3.3. **თიმუსის წილაკის უჯრედების სქემატური გამოსახულება.** სუბკაფსულური ეპითელური უჯრედების (ძიძა უჯრედები) მიერ გამომუშავებული ინტერლეიკინ-7 ქერქოვანი შრის გარეთა ნაწილში T ლიმფობლასტების პროლიფერაციას უზრუნველყოფს. T უჯრედები ქერქის ეპითელურ უჯრედებთან ურთიერთობის პროცესში დადებით სელექციას განიცდის. ამოპტოზური უჯრედები ქერქის სიღრმესა და ტვინოვან შრეში მოთავსებული მაკროფაგებით ფაგოციტირდება. TCR+ თიმოციტები, რომელთა ზედაპირზე CD4+ ან CD8+ მოლეკულაა ექსპრესირებული, ანტიგენწარმდგენ უჯრედებთან (დენდრიტული უჯრედები, ინტერდიგიტალური უჯრედები, მაკროფაგები, ეპითელური უჯრედები) ურთიერთობის შედეგად უარყოფით სელექციას განიცდის. მწიფე T უჯრედები თიმუსს მაღალენდოთელიუმიანი ვენულებით (HEVs) ტოვებენ.

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 სრდასრულ ასაკშიც ასრულებს.

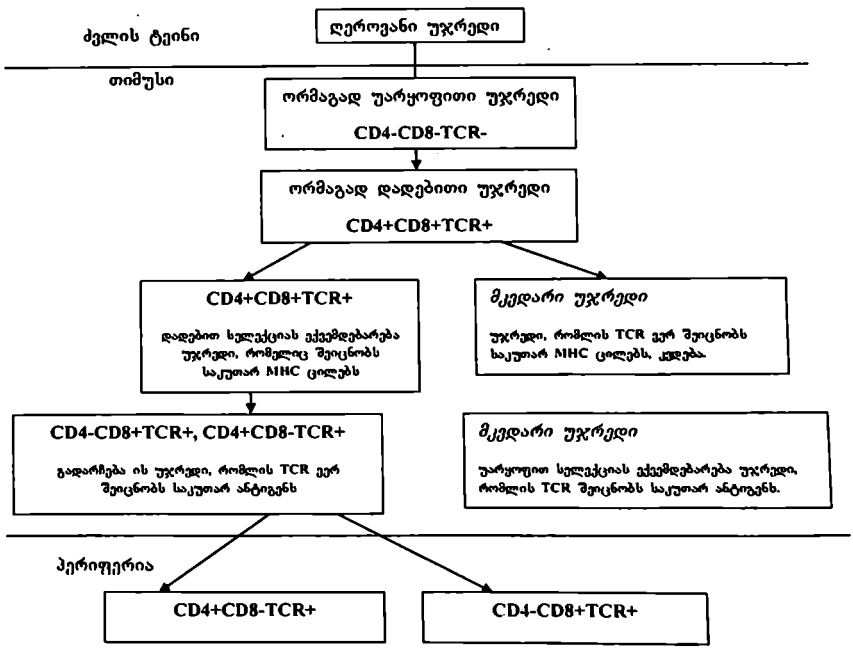
ქერქოვანიდან ტვინოვან შრეში გადასული მომწიფებული T-უჯრედი, რომელიც თიმუსის დასატოვებლად ემზადება, CD44 მარკერს იძენს. ამ რეცეპტორს ჰიალურონის მუავასა და უჯრედგარეთა მატრიქსის სხვა კომპონენტებთან შეკავშირების უნარი აქვს. CD44 ყველა მოგზაური უჯრედის მარკერია.

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

T-უჯრედი მხოლოდ საკუთარი MHC მოლეკულების მიერ წარდგენილ ანტიგენურ პეპტიდებს (MHC+პეპტიდი) შეიცნობს. ამიტომ, ნორმალური ფუნქციობისთვის მას ორმაგი „მოცნობის" უნარი უნდა ქქონდეს. ე.ი. ის, ერთის მხრივ, ანტიგენურ პეპტიდს და, მეორეს მხრივ, MHC-მოლეკულის პოლიმორფულ ნაწილს უნდა შეიცნობდეს. ამიტომ, თიმუსიდან პერიფერიაზე გამოსვლის უფლება მხოლოდ იმ T-უჯრედს აქვს, რომელიც „ორმაგი გამოცნობის" პრინციპით მოქმედებს და, ამასთანავე, MHC-ის გარდა, სხვა საკუთარი ანტიგენის შეცნობის უნარით არ ხასიათდება. ასეთი T-ლიმფოციტების შერჩევა თიმუსში ხდება და ის **დადებითი და უარყოფითი სელექციის** (გადარჩევის) სახელითაა ცნობილი (სურათი 3.4). თიმუსში შესული თიმოციტების მხოლოდ მცირე ნაწილი აღწევს დიფერენციაციის ბოლო ეტაპამდე, რის შემდეგაც მას თიმუსის დატოვებისა და პერიფერიაზე გადასვლის უფლება აქვს (სურათი 3.5).

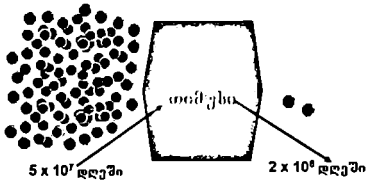
დადებითი სელექცია, რომელსაც თიმუსურ აღსრდასაც უწოდებენ, ქერქის ეპითელური უჯრედების საშუალებით ხორციელდება. ეპითელური უჯრედები წაგრძელებული ყორმის, დატოტვილი უჯრედებია. მათ თიმოციტებთან საკონტაქტოდ დიდი ზედაპირი აქვთ. დადებით შერჩევას მხ-

სურათი 3.4. T უჯრედების განვითარება. თიმუსში მიმდინარე დადებითი და უარყოფითი სელექცია

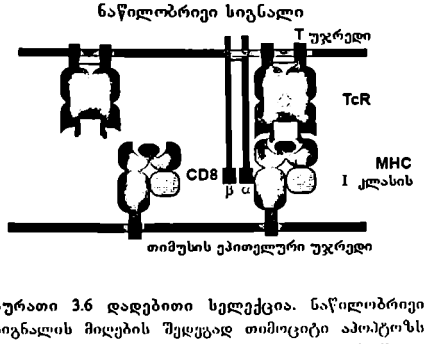


ოღლოდ ის თიმოციტი ექვემდებარება, რომლის TCR-ს ეპითელური უჯრედების MHC-მოლეკულებისადმი საშუალო აფინობა აქვს. ასეთი უჯრედი დიფერენციერების შემდეგ ეტაპზე გადადის. ყველა დანარჩენი თიმოციტი აპოპტოზით კვდება და მაკროფაგის მიერ ფაგოციტირდება (სურათი 3.6). დადებით სელექციას ორმაგადდადებითი CD4+CD8+ თიმოციტები ექვემდებარება. ისინი, ანტიაპოპტოზური ფაქტორების დაბალი ექსპრესიის გამო, აპოპტოზისადმი მაღალმგრძნობიარე არიან და გადარჩენისთვის აუცილებელ სიგნალს დადებითი სელექციის დროს იღებენ. სიგნალის მიღების შემდეგ მატულობს ანტიაპოპტოზური ფაქტორის Bcl-2-ის ექსპრესია და უჯრედი მომწიფების შემდეგ სტატიაზე გადადის. დადებითი სელექციის შედეგად CD4+CD8+ თიმოციტების 90% კვდება.

უარყოფითი სელექცია. დადებითი სელექციის შემდეგ თიმოციტები ტვინოვანი შრისკენ გა-



სურათი 3.5. T ლიმფოციტების მომწიფება. T ლიმფოციტები თიმუსში მწიფდება. ამ პროცესში მათი უმრავლესობა (98%) კვდება. ლიმფოციტების მასიური სიკვდილი არ იწვევს ანთების განვითარებას და თიმუსის ზომის ცვლილებას. თიმუსის მაკროფაგები აპოპტოზურ თიმოციტებს შთანთქამს.



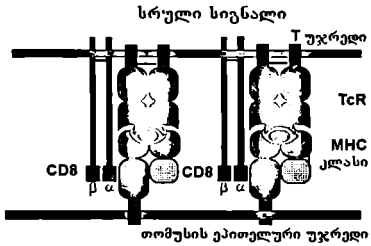
სურათი 3.6 დადებითი სელექცია. ნაწილობრივი სიგნალის მიღების შედეგად თიმოციტი აპოპტოზს გადაურჩება. უჯრედი დადებითი სელექციის შედეგად გადარჩა და დიფერენცირებას აგრძელებს.

დაინაცვლებენ, სადაც (ქერქისა და ტვინოვანი შრის საზღვარზე და ტვინოვან შრეში) შერჩევის მეორე ეტაპს ნეგატიურ სელექციას გადიან. ნეგატიურ სელექციას ტვინოვანი შრის დენდრიტული და ეპითელური უჯრედები ახორციელებენ, რომელთა ზედაპირზე ორივე კლასის MHC მოლეკულები და თანშასტიმულირებული მოლეკულებია ექსპრესირებული. თიმოციტები ამ ეტაპზე MHC-პეპტიდი კომპლექსისადმი TCR-ის აფინობის მიხედვით გადაირჩევა. მაღალი აფინობის მქონე უჯრედები, როგორც პოტენციურად საშიში (კარგად ცნობენ საკუთარი MHC მოლეკულებით წარდგენილ საკუთარ პეპტიდებს, აუტოიმუნური პროცესების ჩართვა შეუძლიათ) ელიმინირდება. უარყოფითი სელექციის შემდეგ ის თიმოციტი გადარჩება და აგრძელებს დიფერენცირებას, რომელმაც საკუთარი პეპტიდი ვერ შეიცნო ან MHC-პეპტიდი კომპლექსისადმი საშუალო და დაბალი აფინობა აღმოაჩნდა. **უარყოფითი სელექცია ცენტრალური ტოლერანტობის** ერთ-ერთი სახეა (სურათი 3.7).

T-უჯრედის 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;



სურათი 3.7. უარყოფითი სელექცია. ძლიერი სიგნალის მიღების შედეგად თიმოციტი აპოპტოზს ექვემდებარება. უჯრედი უარყოფითი სელექციის შედეგად კვდება.

- 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 დიფერენციაციის I სტადიაში არ გააჩნიათ. ამ დროს ეს უჯრედები ორმაგად უარყოფითია (CD4-CD8-). II სტადიაში მათსე ორივე მარკერი ჩნდება. ამ სტადიაში ლიმფოციტები ორმაგად დადებითია (CD4+CD8+). III სტადიაში ერთ-ერთი მარკერი ქრება და ლიმფოციტები, პერიფერიული ლიმფოციტების მსგავსად, CD4+CD8- ან CD4-CD8+ ხდება.

TCR-ის გენების სომატური რეკომბინაცია, რაც თიმუსში მიმდინარეობს, განსხვავებული T-რეცეპტორების ფუნქციური გენების წარმოქმნას ემსახურება. TCR-ის ექსპრესია, თავდაპირველად, სუბ-

კაფსულურ არესა და გარეთა ქერქში ხდება. ტეინოვან ნიეთიერებაში მისი ექსპრესიის ხარისხი მკეეთრად მატულობს.

სადღეისოდ არსებული მონაკემები იმას ადასტურებს, რომ T-უჯრედების დიფეერენცირება თიმუსის გარეთაც უნდა ხდებოდეს. დადგენილია, რომ მცირე რაოდენობით T მარკერის მქონე უჯრედები უთიმუსო (nude) თაგვებშიც გეხვდება. ძველისტეინოვანი წინამორბედისგან T-ლიმფოციტი მუკოზურ (ლორწოეან) ეპითელიუმშიც მწიფდება.

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

იმუნური სისტემის პერიფერიული (მეორადი) ორგანოები

ლიმფოციტი პერიფერიულ (მეორად) ლიმფურ ორგანოებში ანტიგენს შეიცნობს და მის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აყითარებს. იმუნურ პასუხში მხოლოდ იმ ლიმფოციტთა კლონები ერთვება, რომელთაც კონკრეტული ანტიგენის სპეციფიკური შეცნობა შეუძლია. ლიმფოციტთა დიდი უმრავლესობა რეზერვში იმყოფება და სათანადო ანტიგენთან შეხვედრას ელოდება. ნორმაში ლიმფოციტთა უმეტესობა მოსვენებულ მდგომარეობაშია. მათი უმრავლესობა გულუბრყვილო უჯრედია, ე.ი. ანტიგენს ჯერ არ შეხვედრია. თუმცა, აქეეა წინა იმუნური პასუხების დროს ფორმირებული მეხსიერების უჯრედებიც. ყველა ეს უჯრედი განუწყეეტლივ მოძრაობს, რის გამოც ლიმფური ორგანოები, ლიმფური ქსოვილები და მწიფე უჯრედების მიგრაციის ადგილები ერთიან სისტემას ქმნის და საერთო მექანიზმებით რეგულირდება. ლიმფოციტებს სიცოცხლის განსაზღვრული ხანგრძივობა აქვს და მათი პოპულაციების მუდმივი რაოდენობით შენარჩუნება მკაცრად კონტროლდება (ჰემოსტაზური რეგულაცია). იმუნური სისტემის პერიფერიულ ნაწილში კომუნიკაციებს სისხლი და ლიმფა უზრუნველყოფს.

მეორადი ლიმფური ორგანოებია:

- კაფსულიანი ორგანოები: ლიმფური კვანძები და ელენთა,

- უკაფსულო ქსოვილი – მუკოზასთან (ლორწოვანთან) ასოციირებული ლიმფური ქსოვილი - MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). ის სასუნთქი სისტემის, კუჭ-ნაწლავისა და შარდ-სასქესო სისტემის ლორწოვან გარსებშია მოთავსებული.

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

მეორადი ლიმფური ორგანოები ორგანიზმში მოხვედრილი ანტიგენისთვის ფილტრის როლს ასრულებს. ლიმფური კვანძები ორგანიზმში კანისა და ლორწოეანი გარსებიდან შემოსული ანტიგენის ფილტრია, ელენთა - სისხლით მოხვედრილი ანტიგენის, MALT-ი კი ლორწოვანი გარსებიდან მოხვედრილი ანტიგენისთვის 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 შეჭერება?

ორგანიზმში სხვადასხვა სპეციფიკურობის მრავალი ლიმფოციტი ცირკულირებს და ყოველ მათგანს მხოლოდ ერთი ანტიგენის ამოცნობა და მისი საწინააღმდეგო პასუხის განვითარება შეუძლია. მეორადი ლიმფური ორგანოს ადგილია, სადაც უსრუნველყოფილია ორგანიზმში მოხვედრილი ყოველი ანტიგენის შეხვედრა ლიმფოციტთან.

ლიმფური კვანძი

ლიმფური სისტემა სხეულის საძრენაჟო სისტემას წარმოადგენს. იგი სისხლის კაპილარული ქსელიდან ქსოვილებში გასული მასალას აგროვებს და მას სისხლში აბრუნებს. ლიმფური კვანძები სადინრების გაყოლებაზეა განლაგებული. ქსოვილებიდან დრენირებული ლიმფა თხელკედლიანი ლიმფური ძარღვების მეშვეობით ლიმფურ კვანძებში ხვდება, სადაც ის ანტიგენებისგან 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 მიმდინარეობს ფაგოციტოზი, ლიმფოციტების ანტიგენდამოკიდებული პროლიფერაცია და დიფერენციაცია. ლიმფური კვანძები ლიმფოციტთა რეცირკულაციას უსრუნველყოფს. ანტისხეულებით, ციტოკინებითა და ლიმფოციტებით გამდიდრებული, ამასთანავე გაფილტრული ლიმფა, გულმკერდისა და მარჯვენა ლიმფური სადინრით სისხლის ნაკადს უბრუნდება.

ლიმფურ კვანძს ლობიოს მარცვლის ფორმა აქვს (სურათი 3.8). ადამიანის ლიმფური კვანძის ზომაა 2-10მმ. ლიმფა მასში ლიმფური კვანძის გამოდრეკილი მხრიდან (პილუსის მოპირდაპირე მხარე) აფერენტული ლიმფური სადინრით შედის. ლიმფური კვანძის შეფრეკილ ზედაპირზე მდებარეობს კარი ჰილუსი, რომელშიც ლიმფური კვანძის მკეეთავი არტერია შედის და რომლისგანაც ვენა და ერთი ეფერენტული ლიმფური სადინარი გამოდის.

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),

- ქერქქეშა ზონა (პარაკორტექსი, T-უჯრედული ზონა) და
- ტვინოვანი ნაწილი.

რეციერკულაციის პროცესში გულებრძენილი ლიმფოციტები სისხლიდან ლიმფურ კვანძში შედიან. თუ ისინი ვერ შეხვდნენ სათანადო ანტიგენს, რომელიც აქ აფერენტული ლიმფური სადინრით ხვდება, ლიმფურ კვანძის ტოვებენ და ყველა ცირკულაციაში გადადიან (სურათი 3.9). ანტიგენთან შეხვედრის შემთხვევაში გულებრძენილი ლიმფოციტი აქტიურდება, მრავლდება და ეფექტორულ და მეხსიერების უჯრედებად დიფერენცირდება (სურათი 3.10).

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 ეითარდება ელენთის თეთრი პულპის B-ზონაშიც (იხ.ქვემოთ).

ჩანასახოვანი ცენტრი ლიმფოციტთა მანტიითაა გარშემორტყმული. მანტიას IgM⁺IgD⁺ B-ლიმფოციტები წარმოქმნის. მანტიის კაფსულისმხრივი ნაწილი, 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.

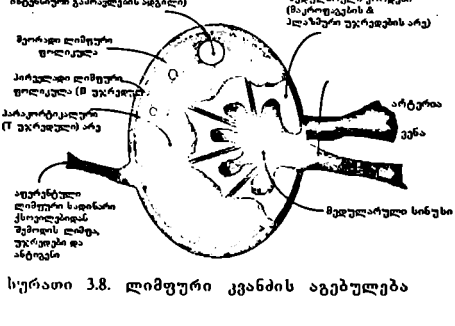
T-უჯრედები ლიმფური კვანძის პარაკორტექსშია განთავსებული. თიმუსის თანდაყოლილი აპლაზიის დროს (დი ჯორჯის სინდრომი) ამ ზონაში უჯრედების რაოდენობა მკვეთრად მცირდება. კანიდან და ლორწოვანი გარსებიდან T-დამოკიდებული ანტიგენის ორგანიზმში შეჭრის შემთხვევაში პარაკორტექსში T-უჯრედების აქტიური პროლიფერაცია მიმდინარეობს.

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

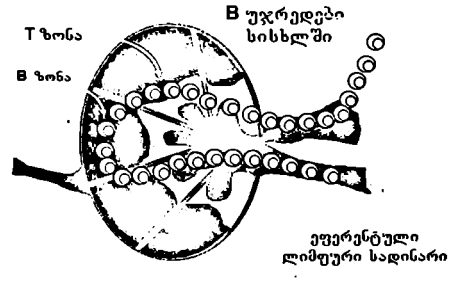
ლიმფური კვანძის ტვინოვან ნაწილში ანუ მედულაში T- და B-ლიმფოციტები, პლაზმური უჯრედები და მაკროფაგებია განლაგებული.

ელენთა

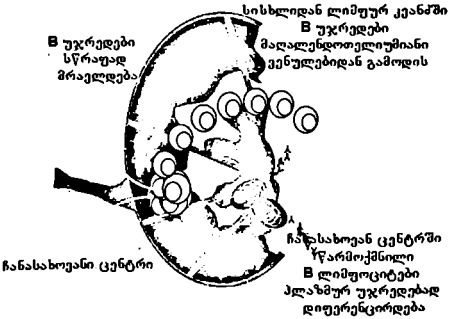
. ელენთა ყველაზე დიდი პერიფერიული ლიმფური ორგანოა. ის მუცლის ზემო მარცხენა კვადრანტში, დიაფრაგმის ქვეშ მდებარეობს. ელენთა იმუნური ბარიერია, რომელიც პათოგენებისა და სხვა უცხო აგენტების ჰემატოგენური გზით გავრცელებას ეწინააღმდეგება. მას ლიმფურ კვანძთან შედარებით უფრო მრავალფეროვანი ფუნქციები აქვს. იმუნური ფუნქციის შესრულების გარდა, ის თრომბოციტების, ერითროციტებისა და გრანულოციტების რეზერვუარსაც წარმოადგენს; ელენთა დაბერებული უჯრედების (ლიმფოციტების,



სურათი 3.8. ლიმფური კვანძის აგებულება



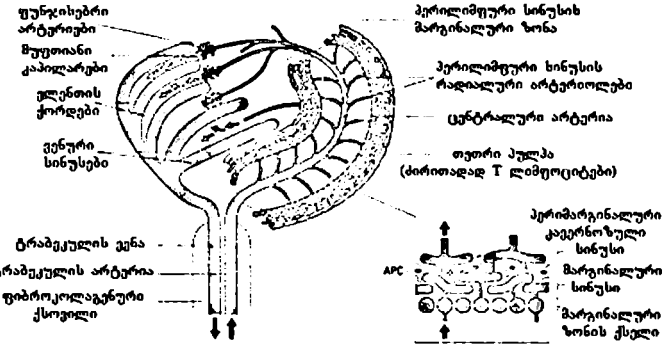
სურათი 3.9. ლიმფოციტთა რეციერკულაცია. რეციერკულაციისას B უჯრედები სისხლიდან ლიმფურ ორგანოებში შედიან. თუ ისინი შესაფერის ანტიგენს არ შეხვდნენ, ეფერენტული ლიმფური სადინრით კვლავ ცირკულაციაში გადადიან და შემდეგ ისევ პერიფერიულ ლიმფურ ორგანოში ბრუნდებიან.



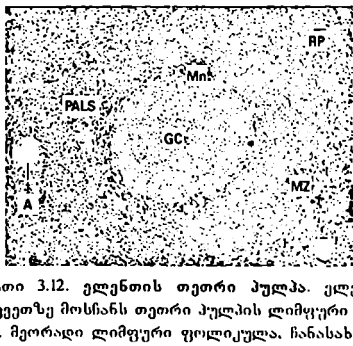
სურათი 3.10. B ლიმფოციტის გააქტიურება ანტიგენით. სურათზე წარმოდგენილია ანტიგენით B უჯრედის გააქტიურების თანამდევი პროცესები: კლონის ექსპანსია, პლაზმურ უჯრედებად გარდაქმნა. ანტისხეულების სინთეზი.

ერითროციტების და თრომბოციტების) მოცილებასა და ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობის რეგულაციაშიც მონაწილეობს.

ელენთა დაფარულია კაფსულით, საიდანაც ორგანოს შიგნით შემაერთებელქსოვილოვანი ხარიხები წარიზიდება. ხარიხებს შორის წითელი და თეთრი პულპა მდებარეობს. ელენთის



სურათი 3.11. **ელენთის სისხლძარღვები.** ტრაბეკულური არტერია დასაბამს აძლევს ცენტრალურ არტერია. ცენტრალური არტერია გარშემორტყმულია პერიარტერიული ლიმფური მუფთით (PALS), რომელიც თეთრი პულპის T ზონას წარმოადგენს. პერიარტერიული ლიმფური მუფთადან გამოსული ცენტრალური არტერია ფუნჯისებრი არტერიებისა და, შემდგომ, კაპილარების სახით გრძელდება. ეს უკანასკნელი წითელი პულპის ჭიმებში იხსნება



სურათი 3.12. **ელენთის თეთრი პულპა.** ელენთის განაკვეთზე მოსჩანს თეთრი პულპის ლიმფური აგრეგატი. მეორადი ლიმფური ფოლიკულა, ჩანასახოვანი ცენტრითა (GC) და მანტიით (Mn), მარგინალური ზონითა (MZ) და წითელი პულპითაა (RP) შემოსაზღვრული. არტერიოლას (A) შემომსაზღვრელი პერიარტერიული ლიმფური მუფთა (PALS) ძირითადად T უჯრედებისგან შედგება. საყურადღებოა, რომ მარგინალური ზონა მეორადი ფოლიკულის მხოლოდ ერთ მხარესაა მოთავსებული

საფუძველს წითელი პულპა წარმოადგენს. მისი ფუნქცია ერითროციტების ჰომეოსტაზის უზრუნველყოფაა.

წითელი პულპა ვენური სინუსებისა და უჯრედული ჭიმებისგან შედგება. მასში მაკროფაგები, ერითროციტები, თრომბოციტები, გრანულოციტები, ლიმფოციტები და პლაზმური უჯრედებია განლაგებული. თეთრი პულპასა და ლიმფური ქსელისგან განსხვავებით, წითელ პულპაში NK უჯრედებსაც ეხვდებით. არტერიული კაპილარები წითელი პულპის ჭიმებში იხსნება, სადაც მაკროფაგები დაბრუნდულ უჯრედებს შთანთქამს. სისხლის დანარჩენი უჯრედები, ვენური სინუსის წყვეტილი ენდოთელური შრის გაცილით ქვევ ცირკულაციაში ბრუნდება (სურათი 3.11).

თეთრი პულპა ცენტრალური არტერიის ირგვლივაა მოთავსებული. T- და B-ლიმფოციტები მათთვის განსაზღვრულ ადგილებშია ლოკალიზებული. უშუალოდ ცენტრალური არტერიოლის ირგვლივ უპირატესად T-ლიმფოციტები ლაგდება. ამ უბანს პერიარტერიული ლიმფური მუფთა (შალი-თა) ეწოდება (სურათი 3.12).

B-ლიმფოციტთა ზონა ცენტრალური არტერიოლადან უფრო მოშორებით მდებარეობს. B-ზონაში პირველადსა (არასტიმულირებულ) და მეორად (სტიმულირებულ) ფოლიკულებს განარჩევენ. მეორადი, პირველადისაგან განსხვავებით, ჩანასახოვან ცენტრს 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.

მუკოზასთან ასოცირებული ლიმფური ქსოვილი - MALT

მუკოზურ იმუნურ სისტემას ქმნის უკაფსულო ლიმფური ქსოვილი, რომელიც სასუნთქი, საჭმლის მომნელებელი და შარდ-სასქესო სისტემის ამომფენი მემბრანების ირგვლივაა განთავსებული. ამ სისტემის ანატომიურად კარგად ორგანიზებული სტრუქტურული კომპონენტებია: ადე-

ნოიდები, ტონსილები, პეიერის ფოლაქები და წვრილი ნაწლავის საკუთარ ფირფიტაში აკუმულირებული ლიმფოციტები - მუკოზასთან ასოცირებული ლიმფური ქსოვილი (Mucosa-associated lymphoid tissue MALT). ამ ქსოვილებიდან ადამიანში ყველაზე კარგადაა განვითარებული ეალდეიერის რგოლი, რომელიც სასის, ხახისა და ენის ლიმფურ ქსოვილებს მოიცავს.

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

MALT იმ ანტიგენებს აკავებს, რომლებიც ორგანიზმში პაერის, საკვების ან ნაწლავის მიკროორგანიზმებიდან ხვდება. მას ლიმფური კვანძის მსგავსი აგებულება აქვს. აქაც ვხვდებით T-ზონას მაღალენდოთელიუმიანი ვენულებით და B-ზონას კარგად განვითარებული მეორადი ფოლიკულებით (სურათი 3.13).

MALT-ის ლორწოვანი გარსების ზედაპირზე არ არის ანტიგენწარმდგენი უჯრედები. ამომფენი ეპითელიუმის ფუნქცია პათოგენური აგენტის ლიმფური ქსოვილისკენ გატარებაში მდგომარეობს. ამ ფუნქციას უცნობი წარმოშობის ე.წ. M-უჯრედები (microfold მიკრონაოჭი) ასრულებს. MHC II ნეგატიურ M-უჯრედს სანათურის მხრიდან მრავლობითი მიკრონაოჭი აქვს (სურათი 3.14).

M-უჯრედები კუბურ ეპითელურ უჯრედებს შორისაა განლაგებული. მათ ანტიგენის გადამწოდებელ უჯრედებსაც უწოდებენ. პინოციტოზისა და ფაგოციტოზის უნარის მქონე M-უჯრედს ლიზოსომა არა აქვს, რის გამოც, მასში მოხვედრილი ნაწილაკი უჯრედიდან ინტაქტური გამოდის. M-უჯრედი მასში მოხვედრილ ანტიგენს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს გადააწოდებს.

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.

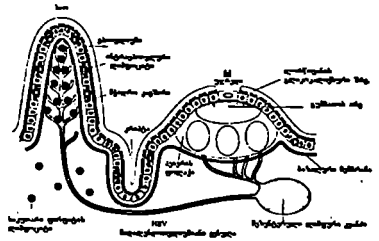
MALT-ში, ძირითადად, IgA წარმოიქმნება. IgA სისხლსა და ლიმფაში მონომერის, MALT-ში კი დიმერის სახითაა. პლაზმურ უჯრედში წარმოქმნილი J-ჯაჭვი IgA-ს ორ მონომერს ერთმანეთთან აკავშირებს.

სეკრეტორული IgA (sIgA) ეპითელური უჯრედის გაელით სეკრეტში ხვდება და იმუნური დაცვის პირველ ხაზს წარმოადგენს. ეპითელური და M-უჯრედების ზედაპირზე განთავსებული sIgA იკავშირებს ანტიგენს, რითაც ლორწოვანში ამ უკანასკნელის მოხვედრას აღკვეთს.

MALT-ის B-უჯრედები IgE-საც წარმოქმნის, რაც ჭიების საწინააღმდეგო დაცვაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს.

როგორ ხვდება მუკოზურ ქსოვილში წარმოქმნილი იმუნოგლობულინი A სეკრეტში?

ლორწქვეშა შრეში მოთავსებული უჯრედების მიერ წარმოქმნილი IgA ლორწოვანი გარსის ზედაპირზე უნდა მოხვდეს. კუბური ეპითელური და M-უჯრედები კი ერთმანეთთან იმდენად მჭიდროდაა დაკავშირებული, რომ შეუძლებელია, მათ შორის გაიაროს ისეთი დიდი ზომის მოლე-



სურათი 3.13. მუკოზასთან ასოცირებული ლიმფური ქსოვილი. პეიერის ფოლაქები, ისევე როგორც ტონზილები და მუკოზასთან ასოცირებული სხვა ლიმფური ქსოვილი, ანტიგენთან ლიმფოციტის შეხვედრის ადგილია. M უჯრედების მიერ ინტერნალიზებული ანტიგენი ანტიგენწარმდგენი უჯრედებით მდიდარ არეში ხვდება (გუმბათის არე). ამ არეში, ელენთის მარგინალური ზონის მსგავსად, B უჯრედების სუბპოპულაციებს ეხვედებით. მათ ქვემოთ ლიმფური ფოლიკულები და T-ზონაა მოთავსებული. ნაწლავის ამ ზონებში გააქტიურებული ლიმფოციტი მეზენტერიულ ლიმფურ კვანძში, შემდეგ კი ეფექტორულ უბანში გადაინაცვლებს.

სურათი 3.14. M უჯრედის ლოკალიზაცია. M უჯრედის ჩაღრმავებაში მოხჩანს ლიმფოციტები და ანტიგენწარმდგენი უჯრედები. M უჯრედი ენდოციტოზის გზით მოხვედრილ ანტიგენს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს გადასცემს .

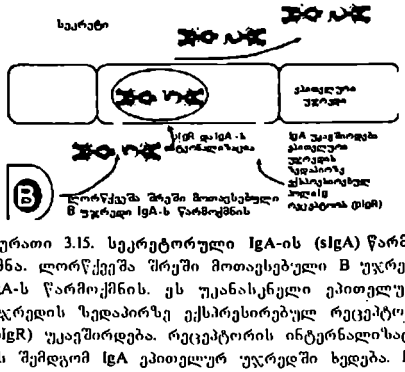
კულამ, როგორიცაა იმუნოგლობულინი. ამდენად, IgA-ს სეკრეტში მოსახვედრად სპეციალური გადამტანი უნდა არსებობდეს.

პლაზმურ უჯრედში წარმოქმნილი IgA სეკრეტში ეპითელური უჯრედის გაელით ხვდება (სურათი 3.15): ლორწქვეშა შრეში წარმოქმნილი IgA ეპითელურ უჯრედს ექსპრესირებულ სპეციალურ რეცეპტორს უკავშირდება და უჯრედში ენდოციტოზით შედით. 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 გარეკეული ნაწილი, რომელსაც სეკრეტორული კომპონენტი ეწოდება, sIgA-ს თან გაჰყვება. ე.ი. sIgA-ს სეკრეტორული კომპონენტი მის მიერ ეპითელური უჯრედის გაელის მაჩვენებელია. ამდენად, sIgA-ს სეკრეტორული კომპონენტი პლაზმურ უჯრედში არ წარმოიქმნება და ის ეპითელური უჯრედების რეცეპტორის ნაწილს წარმოადგენს.

მუკოზურ და სისტემურ იმუნიტეტს შორის მჭიდრო კავშირი არსებობს. თუმცა, მუკოზური იმუნიტეტი იზოლირებულადაც შეიძლება განვითარდეს. MALT-ში სტიმულირებული ლიმფოციტები სისხლის ნაკადში გადასვლის შემდგომ კელავ MALT-ში ბრუნდება.

ლიმფოციტების რეციერკულაცია

იმუნური პასუხის განვითარების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს პირობას ორგანიზმში ლიმფოციტთა მუდმივი გადაადგილება წარმოადგენს. ლიმფოციტები, სისხლისა და ლიმფას საშუალებით, განუწყვეტლივ მოძრაობენ და ერთი პერიფერიული ლიმფური ორგანოდან მეორეში, ხოლო გააქ-



სურათი 3.15. სეკრეტორული IgA-ის (sIgA) წარმოქმნა. ლორწქვეშა შრეში მოთავსებული B უჯრედი IgA-ს წარმოქმნის. ეს უკანასკნელი ეპითელური უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებულ რეცეპტორს (pIgR) უკავშირდება. რეცეპტორის ინტერნალიზაციის შემდგომ IgA ეპითელურ უჯრედში ხვდება. IgA რეცეპტორის თანხლებით გაიელის ეპითელურ უჯრედს და სეკრეტში გადადის. ეპითელური უჯრედიდან გამოსვლის შემდეგ რეცეპტორის გარეკეული ნაწილი, რომელსაც სეკრეტორული კომპონენტი ეწოდება, sIgA-ს შემადგენლობაში რჩება.

ტიერების შემდგომ - ანთების კერაში გადაინაცვლებენ. ლიმფოციტთა საერთო რაოდენობის 1-2% ყოველ საათში რეციერკულირებს. ლიმფოციტთა რეციერკულაცია საშუალებას აძლევს ანტიგენ-სპეციფიკურ ლიმფოციტს, შეხვდეს შესაბამის ანტიგენს. ეს მეტად მნიშვნელოვანია, რადგან ლიმფოციტები მონოსპეციფიკური უჯრედებია და, შესაბამისად, ყოველი კონკრეტული ანტიგენის შეცნობის უნარი ლიმფოციტთა მხოლოდ შესულუდულ რაოდენობას აქვს.

ლიმფოციტთა რეციერკულაციას და განსაზღვრულ ქსოვილებში მათ მიგრაციას განაპირობებს:

- ადჰეზიური მოლეკულები, რომლებიც ლიმფოციტებზე, ენდოთელურ უჯრედებსა და უჯრედგარეთა მატრიქსზე ექსპრესირებული და
- ენდოთელიუმსა და ქსოვილებში წარმოქმნილი ქემოკინები.

გულაბრეკილი ლიმფოციტები პირველადიდან მეორად ლიმფურ ქსოვილში გადადის, სადაც სისხლისა და ლიმფის საშუალებით განუწყვეტლივ რეციერკულირებს - გადაინაცვლებს ერთიდან მეორე ქსოვილში, სადაც მან უნდა შეიცნოს უცხო ანტიგენი და ჩართოს იმუნური პასუხი. მათ მიზანმიმართულ გადაადგილებას ლიმფურ კვანძებში, MALT-სა და თიმუსში ლოკალიზებული მადალენდოთელიუმიანი პოსტკაპილარული ვენულები (High endothelial venule - HEV) უსრულყოფს.

HEV კუბური ენდოთელური უჯრედებითაა ამოფენილი. ვენულებში წარმოქმნილი ციტოკინები: γ-ინტერფერონი, ინტერლეიკინ-1, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF) ვენულების შიგნითა ზედაპირზე სპეციფიკური ადესიური მოლეკულების, ე.წ. ვასკულური ადრესინების ექსპრესიას განაპირობებს. სხვა ვენულების ენდოთელურ უჯრედებს ჩვეულებრივ მდგომარეობაში ასეთი მოლეკულები არ გააჩნია. ვასკულური ადრესინები ლიმფოციტთა ზედაპირზე არსებული სპეციფიკური მოლეკულების - ჰომინგ-მოლეკულების (Homing molecules-სახლში დამბრუნებული მოლეკულები) რეცეპტორებს წარმოადგენს.

მოციერკულირე ლიმფოციტი, ბუნებრივია, იქ შეერევა, სადაც მათი ჰომინგ-მოლეკულებისადმი რეცეპტორი იქნება ექსპრესირებული.

MALT-ის ლიმფოციტების ერთ-ერთი ჰომინგ-მოლეკულა α4β7 ინტეგრინია, რომლის რეცეპტორსაც MALT-ის ვენულებში ექსპრესირებული ვასკულური ადრესინი MadCAM-1 (მუკოზასთან ასოცირებული უჯრედების ადესიური მოლეკულა) წარმოადგენს.

MALT-ში არსებული ინტრაეპითელური ლიმფოციტების 98%, ჰომინგ-მოლეკულების წყალობით, შერჩეეთად, მხოლოდ მუკოზურ ქსოვილში (და არა რომელიმე სხვა მიდამოში) ჩერდება.

ქრონიკული ანთების კერაში ენდოთელური უჯრედები მადალენდოთელიუმიან უჯრედებად გარდაიქმნება, რაც ამ ბრეში 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.

შეჯამება:

- იმუნურ სისტემაში ორი სახის ორგანოებს განარჩევენ: ცენტრალური ორგანოები (ძვლის ტვინი და თიმუსი), სადაც ლიმფოციტები წარმოიქმნება და მწიფდება და პერიფერიული ორგანოები (ლიმფური კვანძები, ელენთა და ლორწოვანთან ასოცირებული ლიმფური ქსოვილი), სადაც ანტიგენი ლიმფოციტებს ააქტიურებს.

- ლეროვანი უჯრედიდან ძვლის ტვინში სისხლის ყველა უჯრედი წარმოიქმნება. T ლიმფოციტის გარდა ყველა ეს უჯრედი ძვლის ტვინშივე მწიფდება. T ლიმფოციტი თიმუსში მწიფდება.

- ლიმფურ კვანძში T და B ლიმფოციტი პასუხობს ანტიგენს, რომელიც ლიმფას პერიფერიული ქსოვილებიდან მოაქვს. ელენთა არის ადგილი, სადაც სისხლში მოხვედრილ ანტიგენზე იმუნური პასუხი ირთვება. ლიმფურ კვანძსა და ელენთაში T და B (ფოლიკულები) ზონას განარჩევენ. T ზონაში განთავსებულია ასევე მწიფე დენდრიტული უჯრედები, რომლებიც გულუბრყვილო T ლიმფოციტებს ააქტიურებს. B ზონაში ეხედებიან ფოლიკულურ დენდრიტულ უჯრედებს, რომელთა ფუნქცია ცილოვან ანტიგენზე პუმორული პასუხის დროს B უჯრედების გააქტიურებაა.

- ლიმფოციტების რეციკულაცია არის პროცესი, რომლის საშუალებითაც ლიმფოციტები სისხლისა და ლიმფის საშუალებით სხეულის სხვადასხვა უბანში განუწყვეტლივ გადაადგილდება. ლიმფოციტების რეციკულაცია უმნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური პასუხის საწყის და ეფექტორულ ფაზაში.

- ნორმაში გულუბრყვილო ლიმფოციტი პერიფერიულ ორგანოებს შორის რეციკულირებს. ეფექტორული T უჯრედები, ძირითადად, მიკრობული ანტიგენების თავმოყრის არეში - ანთების კერაში გადაინაცვლებენ. მეხსიერების T უჯრედები გვხვდება როგორც ლიმფურ ორგანოებში, ასევე ქსოვილებში.

- ლიმფოციტთა რეციკულაცია რეგულირდება: ქემოატრაქტანტი ცილებით, ადჰესიური მოლეკულებით, ე.წ. ჰომინგ რეცეპტორებით, და სისხლ-ძარღვთა ენდოთელიუმზე განთავსებული მათი ლიგანდებით, ე.წ. ადრესინებით. ქსოვილებზე განსხვავებული ადრესინები ექსპრესირდება, რაც მათში ქსოვილ-სპეციფიკური ლიმფოციტების მისვლას განაპირობებს.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. 8 წლის ბიჭს დაუსვეს მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის დიაგნოზი. სიმსივნური უჯრედების იმუნოფენოტიპის დასადგენად გამოიყენეს გამდინარე ციტომეტრია. პაციენტის უჯრედები შეფასდა MHC II კლასის ანტიგენების, CD19, CD34 რეცეპტორების მიხედვით. სიმსივნურ უჯრედებზე ექსპრესირებული იყო ყველა ეს მარკერი ფლუორესცენციის მაღალი დონით. სიმსივნური უჯრედების ციტოპლაზმაში ნანახი იქნა μ მძიმე ჯაჭვი. განვითარების რომელ სტადიაზეა სიმსივნური უჯრედები?
   1. უმწიფარი B უჯრედი
   2. ლიმფოიდური წინამორბედი უჯრედი
   3. მომწიფებული B უჯრედი
   4. პრე B-უჯრედი

2. 8 წლის ბიჭის სისხლი გამოიკვლიეს გამდინარე ციტომეტრიით. უჯრედები დაამშვენეს ფლუოროქრომით მონიშნული ანტისხეულებით, რომლებიც სხვადასხვა უჯრედული მარკერის საწინააღმდეგოდ იყო მიმართული. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი მარკერის მიხედვით მოხდა B ლიმფოციტების განსაზღვრა?
   1. CD3
   2. CD4
   3. CD19
   4. CD56

3. თერაპევტს სუნთქვასთან დაკავშირებული პრობლემებით მიმართა 18 წლის კოლეჯის მოსწავლემ. რადიოგრაფიულად შუასაყარში აღმოჩნდა 15 სმ დიამეტრის წარმონაქმნი. პერიფერიული სისხლის თეთრი უჯრედების 80% წარმოდგენილი იყო პატარა ლიმფოციტებით, რომლებზეც იმუნოფენოტიპირებით CD4+ და CD8+ რეცეპტორების ექსპრესია იქნა ნანახი. ნორმაში სად შეიძლება ორგანიზმში ასეთი უჯრედების ნახვა?
   1. ძვლის ტვინში
   2. პერიფერიულ სისხლში
   3. თიმუსის ქერქში
   4. თიმუსის ტვინოვან შრეში

4. 12 წლის ბავშვს დაუსვეს T-უჯრედული ლიმფომის დიაგნოზი. სიმსივნური უჯრედების ფენოტიპი იმ ნორმალური წინამორბედი უჯრედების მსგავსია, რომლებიც ტოვებდნენ ძვლის ტვინს და გადადიან თიმუსში. რომელი ზედაპირული მარკერები ექნება სიმსივნურ უჯრედებს?
   1. CD4-, CD8-, TcR-
   2. CD4-, CD8-, TcR+
   3. CD4-, CD8+, TcR+
   4. CD4+, CD8-, TcR+

5. 6 წლის ბიჭს ჩაუტარდა ლიმფური კვანძის ბიოფსია, რის შედეგადაც პარაკორტიკალურ მიდამოში ლიმფოციტების შემცირებული რაოდენობა გამოვლინდა. საკვარაუდოდ, რომელი მემბრანული რეცეპტორის მატარებელი უჯრედების რაოდენობა იქნება ნორმალური ან მომატებული პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტებში?

1. CD2
2. CD3
3. CD4
4. CD19

6. 6 წლის ბავშვს კისრის მიდამოში, უკანა სედაპირზე ესინჯება სიმსივნე ანთების ყოველგვარი ნიშნების გარეშე. სიმსივნე პალპაციით მკვრივია. მსგავსი შემკვრივება სხვაგან არსად არ ისინჯება. აღნიშნული არიდან აღებული ბიოფსიური მასალის ანალიზით დადგინდა, რომ აღნიშნული მასა არის ლიმფური კვანძი, რომლის კორტიკალურ მიდამოში უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნადაა მომატებული. ფლუოროქრომით მონიშნული ანტისხეულების საშუალებით რომელი ქვემოთჩამოთვლილი ზედაპირული მარკი გამოელინდება ამ უჯრედებზე?

1. CD2
2. CD3
3. CD4
4. CD19

7. რადიაქტიური საღებავი შეყვანილ იქნა საცდელი სუბიექტის წინამხრის მიდამოში კანქვეშ. ლიმფური კვანძის რომელ ნაწილში გამოელინდება პირველად რადიაქტიურობა?

1. კორტექსი
2. მედულა
3. პარაკორტექსი
4. კაფსულისქვეშა სინუსები

8. 1970 წლამდე გადიდებული ტონსილების მქონე ბავშვებს ტონსილექტომია უკეთდებოდათ. ამ რადიკალურ მანიპულაციასე უარი მას შემდეგ თქვეს, რაც შესწავლილ იქნა იმუნურ დაცვაში ლორწოვანთან ასოცირებული ლიმფოიდური ქსოვილის (MALT) მნიშვნელობა. რომელი იმუნოგლობულინის პროდუქცია ხდება MALT-ში?

1. დიმერული იმუნოგლობულინი სეკრეტორული კომპონენტით
2. პლაცენტაში გამავალი მონომერული იმუნოგლობულინი
3. პოხიერ უჯრედებზე დაკავშირებული მონომერული იმუნოგლობულინი
4. კომპლემენტის გამააქტიურებელი პენტამერული იმუნოგლობულინი

9. 64 წლის მამაკაცს ნაწლავის ადენოკარცინომის დიაგნოზით გაუკეთდა რადიკალური ოპერაცია. ამოკვეთილი ქსოვილისა და მეზენტერული ლიმფური კვანძების პათანატომიური გამოკვლევით ინახა ჰიპერპლაზირებული პეიერის ფოლაქები IgA-ს წარმომქმნელი პლაზმური უჯრედებით. ნაწლავის სანათურში სეკრეტორული-IgA არ აღმოჩნდა. ნაწლავის ეპითელიუმში განვითარებულმა რომელმა პათოლოგიურმა ცვლილებამ შეიძლება ახსნას ეს მოვლენა?

1. იზოტიპის გადართვის დეფექტმა
2. მსუბუქი ჯაჭვის გენების რეარანჟირების დეფექტმა
3. J-ჯაჭვის სინთეზის უნარის დაკარგვამ
4. ეპითელურ უჯრედზე IgA-რეცეპტორის (პოლიიმუნოგლობულინური რეცეპტორის) არარსებობამ

თავი IV. უცხოს შეცნობა იმუნური სისტემის მიერ

უცხოს შეცნობა თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მიერ

გასული საუკუნის 80-იან წლებამდე მიიჩნეოდა, რომ უცხოს შეცნობა მხოლოდ ადაპტაციური იმუნური სისტემის ფუნქცია იყო, რაშიც ორგანიზმისთვის უცხო ინდივიდუალური მოლეკულების - ანტიგენების ლიმფოციტის რეცეპტორებით შეცნობა იგულისხმებოდა.

თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მიერ უცხოს შეცნობაზე თანამედროვე შეხედულება ჩარლზ ჯენეუეის მოძღვრების ეფუძნება. მოძღვრების თანახმად, იმუნური სისტემის ეს რგოლი უცხოსთვის დამახასიათებელ ინდივიდუალურ მოლეკულებსა და ქიმიურ სტრუქტურებს ვერ ცნობს, თუმცა, მას ამ მოლეკულების მიერ შექმნილი საბოლოო სახის - უნიკალური სტრუქტურების (მოლეკულური სახე, სურათი - *molecular pattern*) შეცნობის უნარი აქვს. ამდენად, იგულისხმება, რომ იმუნური სისტემა პირველ რიგში უცხოსთვის დამახასიათებელ სტრუქტურებს მოლეკულურ სახეს შეიცნობს, შემდგომ კი საშიშ მიკროორგანიზმ-პათოგენებს.

თანდაყოლილი იმუნიტეტის სამიზნე მოლეკულები (PAMP, DAMP) და მათი შემცნობი რეცეპტორები

ახლო წარსულში იმუნური პასუხის აღმძერელ ერთადერთ უცხო აგენტად ანტიგენი მიიჩნეოდა. სადღეისოდ სიტუაცია რადიკალურადაა შეცვლილი, რამაც დღის წესრიგში დააყენა იმუნური პასუხის აღმძერელი სამიზნე მოლეკულების რამდენიმე ჯგუფის გამოყოფა:

- **პათოგენთან ასოცირებული მოლეკულური სახე - PAMP** (Pathogen-associated molecular pattern) სხვადასხვა სახის პათოგენისთვის (ვირუსები, ბაქტერიები, სოკოები, უმარტივესები, პარაზიტები) დამახასიათებელი, მათ პათოგენობასთან ასოცირებული უნიკალური სტრუქტურები. მათი შეცნობა ორგანიზმში უცხო, აგრესიული აგენტის შეჭრაზე მეტყველებს. PAMP ის შემცნობი რეცეპტორები ყველა შესაძლო პათოგენის შეცნობას უზრუნველყოფს. ამ სახის რეცეპტორები ყველა მრავალუჯრედიან (როგორც ცხოველურ, ასევე მცენარეულ) ორგანიზმს აქვს. PAMP ის შეცნობა თანდაყოლილი იმუნური სისტემის უჯრედების ფუნქციაა, თუმცა მათი შეცნობა ადაპტაციური იმუნური სისტემის უჯრედებსაც შეუძლია.
- **სტრესის მოლეკულები** მოლეკულები, რომლებიც უჯრედის ზედაპირზე სტრესულ სიტუაციაში ექსპრესირდებიან და ენდოგენური წარმოშობის საშიშროებაზე მიუთითებენ. ასეთი მოლეკულები ზოგიერთი სახის ლიმფოციტის (მაგ. ბუნებრივი კილერების, γδT უჯრედების) რეცეპტორთა მიერაც შეიცნობა. ამ სახის მოლეკულებს და მათ შემცნობ რეცეპტორებს ერთგვაროვან ადაპტაციურ იმუნიტეტს შორის. სტრესული მოლეკულების ჯგუფი დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური სახის DAMP (Damage-associated molecular pattern) სახელითაა ცნობილი. ეს ენდოგენური მოლეკულები ნებისმიერი სახის დაზიანების (ტემპერატურა, გამოსხივება, ინფექცია და სხვ.) შედეგად წარმოიქმნებიან.

PAMP-ის მთავარი თავისებურებებია:

- უცხოობა (არა იმდენად მოცემული ორგანიზმის, რამდენადაც იმ სახეობის, რომელსაც ეს ორგანიზმი ეკუთვნის),
- კავშირი მიკროორგანიზმის პათოგენობასთან და
- კონსერვატიულობა.

თვისებათა ეს კომბინაცია საშუალებას აძლევს იმუნურ სისტემას, მოლეკულათა შეზღუდული რაოდენობის შეცნობით, ადრეულ ეტაპზევე გამოავლინოს მიკრობდან მომავალი საფრთხე.

PAMP-ის შემცნობი რეცეპტორები სამ ჯგუფად იყოფა (ცხრილი 4.1.):

- მემბრანული რეცეპტორები, რომლებიც ინფორმაციის მიღებისთანავე სიგნალს უჯრედის შიგნით გადასცემენ;
- უჯრედშიდა რეცეპტორები ასრულებენ იგივე ფუნქციას, ოღონდ ინფორმაციას იღებენ არა უჯრედგარეთა, არამედ უჯრედშიდა პათოგენისგან;
- ხსნადი (სეკრეტირებული) რეცეპტორები - პათოგენის ზედაპირზე შეიცნობენ და უკავშირდებიან PAMP-ს.

უცხოს შეცნობა ადაპტაციური იმუნური სისტემის მიერ

ანტიგენი

ნებისმიერი სუბსტანცია, რომელსაც სპეციფიკური 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 კომპონენტებთან - ანტისხეულთან და ლიმფოციტებთან - დაკავშირების უნარი აქვს. მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებაა, რადგან არსებობს ნივთიერებები, რომელთაც, იმუნური პასუხის კომპონენტებთან სპეციფიკურად მოქმედების უნარის მიუხედავად, იმუნური პასუხის გამოწვევა არ შეუძლიათ. ე.ი. ყველა იმუნოგენი ანტიგენია, ხოლო ყველა ანტიგენი იმუნოგენი არ არის.

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 ეითარდება (სურაათი 4.1). ასეთ ნივთიერებებს, არასრულფასოვანი ანტიგენი ანუ ჰაპტენი ეწოდება (ჰაპტენი ბერძნული სიტყვაა და ქართულად დამჭერს ნიშნავს), კონი-

ცხრილი 4.1.
პათოგენის მოლეკულური სახის (PAMP-ის) შემცნობი მოლეკულები

რეცეპტორთა ტიპები და სახეები	ლიგანდები	ფუნქცია
	მემბრანული	
Toll-ის მსგავსი რეცეპტორები (TLR 1-11)	PAMP	თანდაყოლილი იმუნური პასუხის უჯრედების გააქტიურება
C-ლექტინები	ნახშირწყლოვანი ნაშთები	ინტერნალიზაცია
სკავენჯერული რეცეპტორები (მენაგეიები)	ლიპოპროტეინები, ლიპოპოლისაქარიდი, ლიპოტეიქოის მჟავა, ანიპატოზური უჯრედი	ინტერნალიზაცია
ინტეგრინები	იმუნოგლობულინის ზეოჯახის რეცეპტორები, უჯრედშორისი მატრიქსის ცილები	ადჰეზია, მოძრაობა
	უჯრედშიდა	
NOD-მსგავსი (NLR)	პეპტიდოგლიკანები	თანდაყოლილი იმუნური პასუხის უჯრედების გააქტიურება
RIG-მსგავსი (RLR)	რნმ	თანდაყოლილი იმუნური პასუხის უჯრედების გააქტიურება
DAI	დნმ	თანდაყოლილი იმუნური პასუხის უჯრედების გააქტიურება
	ხსნადი (სეკრეტირებული)	
პენტრაქსინები	იმუნოგლობულინები, C1q, PAMP, უჯრედშორისი მატრიქსის ცილები, პეპარინი, ჰისტონები	კომპლემენტის გააქტიურება, ქემოტაქსისი
კოლექტინები		კომპლემენტის გააქტიურება
კომპლემენტის სისტემის კომპონენტები		ოფსონიზაცია, ციტოლიზი, ქემოტაქსისი
ფიკოლინები		ოფსონიზაცია

უგატის მაღალმოლეკულურ კომპონენტს ეი მტარებელს (carier) უწოდებენ. ე.ი. ჰაპტენს დამოუკიდებლად იმუნური პასუხის გამოწვევა არ შეუძლია. იმუნურ პასუხს ის მხოლოდ იმ შემთხვევაში აღძრავს, თუ რაიმე მტარებელს დაუკავშირდა.

იმუნოგენი სამი მთავარი თვისებით ხასიათდება. ესენია:

- უცხოობა,
- მაღალი მოლეკულური წონა და
- ქიმიური კომპლექსურობა.

უცხოობა.

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

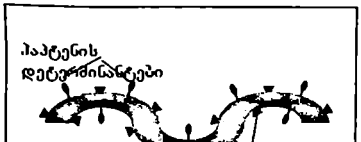
საკუთარი კომპონენტები, როგორც წესი, ინდივიდისათვის უცხო არ არის. თუმცა, გამონაკლის შემთხვევაში, იმუნური პასუხი საკუთარი ქსოვილების მიმართაც შეიძლება განვითარდეს, რასაც აუტოიმუნური პასუხი ეწოდება.

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



სურათი 4.I. ცილოვანი ანტიგენი. სურათზე წარმოდგენილ ცილოვან ანტიგენზე მოსჩანს ორი სახის დეტერმინანტი: ნატიური დეტერმინანტი და ჰაპტენი, რომელიც ცილასთან დაკავშირების შემდეგ ანტიგენური დეტერმინანტის როლში გვეელინება.

გარკვეული ხარისხი წარმოადგენს. მაგ. ამინომჟავათა მრავალი პოლიპეპტიმერი, მაგ. 30.000 დალტონი მოლეკულური მასის ლიზინის პოლიმერი, ი'შვიათადაა 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 ეითარდება 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, ანუ ეწამლების, ანტიბიოტიკების, საკვების დანამატების, კოსმეტიკური საშუალებების და ჰაპარა სინთეზური პეპტიდების საწინააღმდეგოდ შეიძლება განვითარდეს.

ნივთიერების იმუნოგენობას, ზემოთჩამოთვლილი სამი მთავარი თვისების გარდა, სხვა ფაქტორებიც განსაზღვრავს. მათ შორის,

- ნივთიერების დაქვემდებარება ფერმენტული დეგრადაციისადმი და
- იმუნის'ებული ცხოველის გენეტიკური საფუძველი.

მხოლოდ ის ფაქტი, რომ ნივთიერება ფერმენტების მოქმედებით დეგრადაციას განიცდის, არ არის საკმარისი იმუნური პასუხის გამოსაწვევად. ის, ამასთანავე, საკმაოდ მდგრადიც უნდა იყოს, რათა მიაღწიოს T- და B-უჯრედებთან ურთიერთობის ადგილს, სადაც იმუნური პასუხი ირთვება. ამდენად, ცილის ფერმენტული დეგრადაცია აუცილებელია ანტიგენის გადამუშავებისა და წარდგენისათვის. დადგენილია, რომ ფერმენტული დეგრადაციისადმი მდგრადი D-ამინომჟავა არაა იმუნოგენი, თუმცა ფერმენტული დეგრადაციისადმი მგრძნობიარე მისი L-იზომერი იმუნოგენურობას ამჟღავნებს.

გადამუშავებულ და MHC-კომპლექსთან დაკავშირებულ პეპტიდს ანტიგენწარმდგენი უჯრედი T-ლიმფოციტს წარუდგენს, რასაც მისი გააქტიურება მოსდევდა.

ნახშირწყალი T-ლიმფოციტებს ვერ ააქტიურებს, რადგან არ ხდება მისი გადამუშავება (პროცესინგი) და, შესაბამისად, T-უჯრედებისადმი წარდგენა. ნახშირწყალი მხოლოდ B-უჯრედებს ააქტიურებს.

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 აღძერისგან ისეთი სუბსტანციის საწინააღმდეგოდ, 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, ეინაიდან 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. შედეგად, 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 მემბრანული რეცეპტორით ხსნარში თავისუფლად არსებულ ანტიგენს ცნობს და იკავშირებს. ამდენად, მისი რეცეპტორისაღმი ხელმისაწვდომი მხოლოდ ის ეპიტოპია, რომელიც ანტიგენის მოლეკულის ზედაპირზეა მოთავსებული. პოლისაქარიდების ტერმინალური ჯაჭვები და ცილოვანი მოლეკულების პიდროფილური უბნები B-უჯრედის ეპიტოპებია. რაც შეეხება T-უჯრედის ეპიტოპს, T-უჯრედის რეცეპტორი მას მხოლოდ გადამუშავებისა და MHC-მოლეკულასთან დაკავშირების შემდეგ შეიცნობს. გადამუშავებული ეპიტოპები, როგორც წესი, ცილების შიდა, დენატურირებულ, ხასიათან, ჰიდროფობულ უბნებს წარმოადგენს.

ამრიგად, 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 მოგვეელინოს:

ნახშირწყლები (პოლისაქარიდები). პოლისაქარიდები პოტენციური იმუნოგენებია, თუმცა არა ყოველთვის. პოლისაქარიდი, ნეიტრალური, როგორც რაიმე რთული მოლეკულის (მაგ. უჯრედის ზედაპირული გლიკოპროტეინის) შემადგენელი ნაწილი, იმუნურ პასუხს აღძრავს. პოლისაქარიდული ბუნებისაა მიკროორგანიზმებისა და ეუკარიოტული უჯრედების ბევრი კომპონენტი, რომლის საწინააღმდეგოდაც იმუნური პასუხი ვითარდება. ABO სისხლის ჯგუფთან დაკავშირებული იმუნური პასუხი პოლისაქარიდთა ანტიგენობის საუკეთესო მაგალითია, ვინაიდან ABO ანტიგენები სისხლის წითელი უჯრედების ზედაპირულ პოლისაქარიდებს წარმოადგენს. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი ბაქტერიული პოლისაქარიდი, შესაძლოა, დეგრადირდეს ანტიგენწარმდგენი უჯრედების ლიზოსომებში და ამ სახით თ უჯრედებს წარუდგეს.

ლიპიდები. ლიპიდებს იმუნოგენობა იშვიათად ახასიათებს. თუმცა, ცილოვან მტარებლებთან მათი კონიუგირებისას ლიპიდების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი ვითარდება. T უჯრედისაღმი ლიპიდური ანტიგენის წარდგენა CD1 ზედაპირული მოლეკულის საშუალებით ხდება. ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე CD1 მოლეკულის სხვადასხვა ფორმა გვხვდება. ყოველი მათგანი განსაზღვრული სახის ლიპიდური ანტიგენის (მაგ. ლიპოპეპტიდის, გლიკოლიპიდის) წარდგენაზეა სპეციალიზებული.

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

ცილები. პრაქტიკულად ყველა ცილა იმუნოგენია. ამდენად, იმუნური პასუხი ყველასგან ჩნირად ცილების მიმართ ვითარდება. რაც უფრო კომპლექსურია ცილა, მით უფრო ძლიერია იმუნური პასუხი. როგორც წესი, ცილა მულტიდეტერმინანტული ანტიგენია.

ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირი.

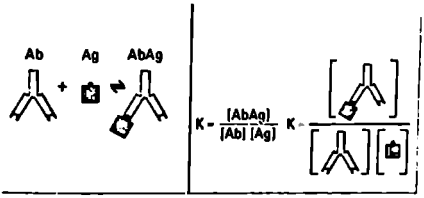
ეპიტოპი და პარატოპი ერთმანეთს არაკოვალენტური ბმებით უკავშირდება. კოვალენტურ ბმებთან შედარებით, ეს კავშირი სუსტია და ახლო დისტანციაზე მოქმედებს. ეპიტოპი და პარატოპი ერთმანეთს ოთხი არაკოვალენტური ბმით უკავშირდება. ეს ბმებია:

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

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

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. მაღალია ბმის აფინობა.

მონოვალენტური ანტიგენის (ჰაპტენის) შემთხვევაში აფინობა შეიძლება ანიგენ-ანტისხეულის ბმის სიმტკიცის შესაფასებლად გამოიყენონთ. 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.



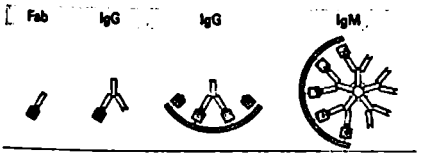
სურათი 4.2. ანტისხეულის აფინობის გამოთვლა. ანტიგენ-ანტისხეულის კაშირი ყოველთვის შექცევადია (მარცხნივ). ანტისხეულის აფინობაზე დისოციაციის კონსტანტას მიხედვით მსჯელობენ (მარჯვნივ). კვადრატულ ფრსხილებში რეაქციაში მონაწილე კომპონენტების კონცენტრაციაა მოცემული.

ანტიგენ-ანტისხეულის დაკავშირებისას მცირე ენერგია იხარჯება და გარკვეულ პირობებში, მაგალითად დაბალი ან მაღალი pH-ის, მარილების მაღალი კონცენტრაციის ან გამთიშველი იონების არსებობის პირობებში, ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები იოლად იშლება. ამდენად, 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 აფინობა. აფინობა ცალკეულ ბმათა აფინობის უბრალო ჯამი არ არის (სურათი 4.3).



სურათი 4.3. აფინობა და აფინობა. მულტივალენტური კაშირი. მონოვალენტურთან შედარებით, მნიშვნელოვნად ზრდის ბმის სიმტკიცეს ანტიგენსა და ანტისხეულს შორის (აფინობა ანუ ფუნქციური აფინობა). ამ მოვლენას მულტივალენტობის ბონუს ეფექტს უწოდებენ. აფინობა ცალკეულ ბმათა აფინობის უბრალო ჯამს მნიშვნელოვნად აღემატება.

იმუნური პასუხის მიმდინარეობაზე დიდ გავლენას ახდენს ანტიგენ-ანტისხეულის ბმის სიმტკიცე. ანტისხეულის ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური ეფექტები აფინობასა და აფინობაზეა დამოკიდებული. მთელ რიგ ბიოლოგიურ რეაქციებში მაღალაფინური ანტისხეულები უფრო აქტიურია, ვიდრე დაბალაფინური. ეს რეაქციებია: ჰემაგლუტინაციის, ტოქსინის განეიტრალების, ვირუსის განეიტრალების, ფერმენტის ინაქტივაციის, კომპლემენტის გააქტიურების, ოფსონიზაციის, ანტიგენის იმუნური ელიმინაციის, მემბრანის დაზიანების და სხვ.

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

იმუნური პასუხის დროს ი'სრდება T-დამოკიდებული ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულთა უმეტესობის აფინობა. 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.

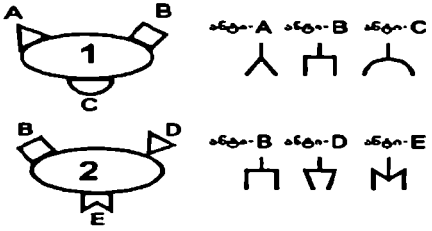
ანტისხეულის ერთ-ერთი მთავარი თვისება სპეციფიკურობაა. ანტისხეულის სპეციფიკურობის გამო წითელას საწინააღმდეგო ანტისხეულები მხოლოდ წითელას ვირუსზე მოქმედებს და არ მოქმედებს სხვა, მაგ. პოლიოვირუსზე. ე.ი. ერთი კონკრეტული ანტიგენის საპასუხოდ წარმოქმნილი ანტისხეული სწორედ მის წარმომქმნელ ანტიგენთან ურთიერთქმედებს,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

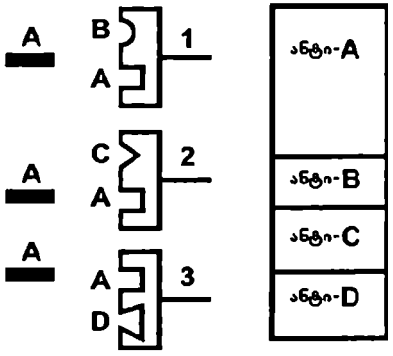
განვიხილოთ მაგალითი (სურათი 4.4): ვოქვათ, ერთ ანტიგენს სამი ანტიგენური დეტერმინანტა - A, B და C აქვს. ორგანიზმი ანტისხეულებს სამივეს საწინააღმდეგოდ გამოიმუშავებს (ანტი-A, ანტი-B და ანტი-C ანტისხეულები). მეორე ანტიგენსაც რამდენიმე დეტერმინანტა აქვს: D, B და E. მის საწინააღმდეგოდ, შესაბამისად, ანტი-D,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



სურათი 4.4. ჯვარედინად-მორეაგირე ანტიგენები. 1 და 2 ანტიგენს სამ-სამი ანტიგენური დეტერმინანტა აქვს. მათგან ერთი B დეტერმინანტა საერთოა ამ ორი ანტიგენისთვის. შესაბამისად, 1 ანტიგენის საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტი-B ანტისხეული დაუკავშირდება 2 ანტიგენთანაც, ისევე, როგორც 2 ანტიგენის საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტი-B ანტისხეული 1 ანტიგენსაც დაიკავშირებს.



სურათი 4.5..შრატის სპეციფიკურობა. სურათზე განსხვავებული სპეციფიკურობის სამი B ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორია (1, 2 და 3) წარმოდგენილი. რეცეპტორთა სტრუქტურიდან გამომდინარე, A ანტიგენის შეცნობა სამივე მათგანს შეუძლია. როგორც სურათიდან ჩანს, ორგანიზმში A ანტიგენის საპასუხოდ გამომუშავებული ანტისხეულები, A ანტიგენის გარდა, ისეთ ანტიგენებსაც დაუკავშირდებიან (B,C და D) რომელთაც ამ ანტისხეულთა წარმოქმნა არ გამოუწვევიათ.

პით 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 მარეუეს შეეიეკანთ, მის მიმართ გამომუშავებული განსხვავებული ანტისხეულები ლიზოციმის მოლიან მოლეკულასთან სუსტად ირეაგირებს. თუ ლიზოციმის მარეუეესაც დაეშლით და მას ორგანიზმში ხაზოვანი სტრუქტურის სახით შეეიეკანთ, მის მიმართ მიღებული ანტისხეულები ლიზოციმის ციკლაზე საერთოდ არ იმოქმედებს.

ამგვარად, ანტისხეულის სპეციფიკურობას ციკლის მესამეული სტრუქტურა განსაზღვრავს.

შრატში, ჩვეულებრივ, მრავალი ანტისხეული ცირკულირებს. შრატის სპეციფიკურობას მასში არსებულ ანტისხეულთა ნაკრები ქმნის. ე.ი. ანტიშრატის სპეციფიკურობა პოპულაციური ფენომენია და ის ანტისხეულთა ჯამერ მახასიათებელს წარმოადგენს. ერთი ანტისხეულის ანტიგენდამაკავშირებელ უბანს სხვადასხვა პარატოპით რამდენიმე ანტიგენი შეიძლება დაუკავშირდეს.

4.5. სურათზე განსხვავებული სპეციფიკურობის B ლიმფოციტების ანტიგენშემცნობი რეცეპტორებია გამოსახული. სამივე რეცეპტორი A ანტიგენს შეიცნობს. ორგანიზმში A ანტიგენის მოხვედრის შემთხვევაში, სამივე B-ლიმფოციტი გააქტიურდება და, შედეგად, ანტი-A, ანტი-B, ანტი-C, ანტი-D და ანტი-E ანტისხეულები გამომუშავდება. ცხადია, ანტი-A ანტისხეულთა ტიტრი ყველაზე მაღალი იქნება. შრატის სპეციფიკურობას მასში არსებული ყველა ანტისხეულის ჯამი განსაზღვრავს, რასაც ანტიმიკრობული დაცვისათვის უდიდესი მნიშვნელობა აქვს.

ანტისხეული ანტიგენის ნებისმიერი უბნის საწინააღმდეგოდ შეიძლება წარმოიქმნას. თუმცა, იმუნური პასუხი, ჩვეულებრივ, მხოლოდ გამორჩეული იმუნოგენობის მქონე ეპიტოპის წინააღმდეგ ეითარდება. ასეთ ეპიტოპს იმუნოდომინანტურს უწოდებენ. ის, თითქმის ყოველთვის, ანტიგენის მოლეკულის ზედაპირსეა მოთავსებული. ხშირად მათ როლში პოლიპეპტიდური მარეუეები გვეკვლინება.

ადიუვანტი

იმუნური პასუხის გასაძლიერებლად ხშირად სხვადასხვა დანამატს ან გადამტანს იყენებენ.

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

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

ადიუვანტად გამოიყენება:

- ფრეინდის სრული ადიუვანტი (FCA - Freund's complete adjuvant) — წყალ-ზეთის ემულსია და დახოცილი ტუბერკულოზის მიკობაქტერია (*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:

- უსრუნველყოფს ანტიგენის ნელ, ხანგრძლივ გამოთავისუფლებას,
- ასტიმულირებს მაკროფაგის მიერ ანტიგენის შთანთქმას, გადამუშავებასა და T-უჯრედისათვის წარდგენას,
- აძლიერებს თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესიას, რითაც T-ლიმფოციტების გააქტიურებას უსრუნველყოფს.

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

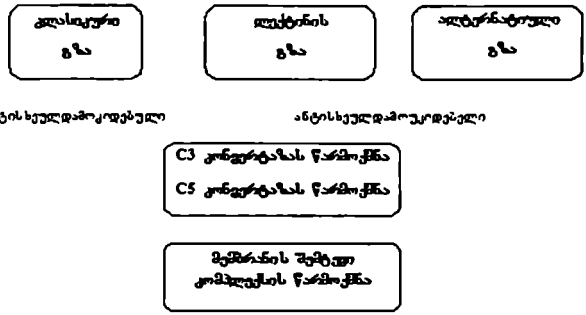
ადამიანში ყველაზე ხშირად ალუმინის ჰიდროქსიდის სუსპენზიაში ადსორბირებული ანტიგენები - ალუმინის პრეციპიტატი გამოიყენება. ის ხსნადი ანტიგენების აგრეგაციას იწვევს და ანტიგენის ნელ და ხანგრძლივ გამოთავისუფლებას უზრუნველყოფს. მას სუსტი ირიტაციული ეფექტიც აქვს, რაც მაკროფაგის მიერ ანტიგენის შთანთქმასა და გადამუშავებას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

შეჯამება:

- თანდაყოლილი იმუნური სისტემის უჯრედები პათოგენთან ან დაზიანებულ უჯრედებთან ასოცირებულ მოლეკულურ სერათს შეიცნობს. იმუნური პასუხის ჩამრთველი სტრუქტურებია: PAMP (პათოგენთან ასოცირებული მოლეკულური სახე) და DAMP (დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური სახე). მოლეკულათა შესწავლული რაოდენობის შეცნობით იმუნური სისტემა ადრეულ ეტაპზევე გამოავლენს მიკრობიდან ან დაზიანებიდან მომავალ საფრთხეს.
- PAMP-სა და DAMP ის გამოვლენას იმუნური სისტემის მემბრანული, უჯრედშიდა და ხსნადი რეცეპტორები ახდენს.
- სპეციფიკურ იმუნურ პასუხს ანტიგენი რთავს. ანტიგენის იმ ნაწილს, რომელიც ანტისხეულის ანტიგენ-დამაკავშირებელ უბანს ან ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობ რეცეპტორს უკავშირდება, **ანტიგენური დეტერმინანტა** ანუ **ეპიტოპი** ეწოდება. ანტისხეულის უბანს, რომელიც ეპიტოპს იკავშირებს, **პარატოპი** ეწოდება.
- პაპტენი არასრულფასოვანი ანტიგენია, რომელსაც იმუნური პასუხის გამოწვევა არ შეუძლია. თუმცა, ინდიფერენტულ ცილასთან დაკავშირების შემდეგ, ის იმუნურ პასუხს აღძრავს ანუ სრულფასოვან ანტიგენად იმუნოგენად გარდაიქმნება.
- **აფინობა** ეპიტოპსა და პარატოპს შორის ბმის სიმტკიცეს ასახავს, **ავიდობა** კი ანტიგენსა და ანტისხეულს შორის კავშირის სიმტკიცეს. მაღალაფინური ანტისხეულები იმუნურ რეაქციებში უფრო ეფექტურია, ვიდრე დაბალაფინური. დაბალაფინური იმუნური კომპლექსები ადვილად დისოცირდება.
- საერთო ანტიგენური დეტერმინანტების მქონე ანტიგენებს ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები ეწოდება, რადგან ერთის წინაადმდეგ გამომუშავებული ანტისხეულები მეორესაც უკავშირდება.
- ადიუვანტი არის ნივთიერება, რომელიც იმუნურ პასუხს აძლიერებს. ადიუვანტებს აქტიურად იყენებენ ვაქცინებში.

თავი V. კომპლემენტის სისტემა

კომპლემენტის სისტემა ბუნებრივი და შეძენილი იმუნური პასუხის მეტად მნიშვნელოვანი ეფექტორული კომპონენტია. ის 25-ზე მეტი ცილისგან შედგება. ეს ცილები შრატში ცირკულირებენ ან უჯრედის ზედაპირულ კომპონენტებს წარმოადგენენ. ისინი კომპლემენტის სისტემის გააქტიურებასა და ინჰიბიციაში მონაწილეობენ. კომპლემენტის სისტემა მე-19 საუკუნის ბოლოს აღმოაჩინეს როგორც სისხლის ბაქტერიოციდული თვისების განმაპირობებელი თერმოლაბილური კომპონენტი. 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 გახლეჩეაა აუცილებელი. კომპლემენტის ცილების გახლეჩეის შედეგად დიდი და პატარა ფრაგმენტები მიიღება. მიღებულ პროდუქტებს პატარა ლათინური ასოებით აღნიშნავენ. პატარა ფრაგმენტს a"-ს, ხოლო დიდს b"-ს უწოდებენ. მაგ. C3 ფრაქციის პროტეოლიზური გახლეჩეის შედეგად C3a (პატარა) და C3b (დიდი) ფრაგმენტი წარმოიქმნება. კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად წარმოქმნილი დიდი ფრაგმენტები კონვერტაზებისა და მემბრანის შემტეები კომპლექსის წარმოქმნაში მონაწილეობს, მათი ნაწილი ოფსონინებს წარმოადგენს. პატარა ფრაგმენტებს ანაფილატოქსიური აქტიურობა აქვთ, რითაც ანთების განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.



სურათი 5.1. კომპლემენტის სისტემის გააქტიურების გზები. კომპლემენტის სისტემის გააქტიურების მნიშვნელოვან ეტაპებია C3 და C5 კონვერტაზას წარმოქმნა, უჯრედის მემბრანაში მემბრანის შემტეი კომპლექსის ჩასმა

კომპლემენტის გააქტიურება.

კომპლემენტის სისტემის გააქტიურება სამი გზით შეიძლება. ესენია:

- კლასიკური,
- ალტერნატიული და
- ლექტინის გზა.

კლასიკური და ლექტინის გზით კომპლემენტის გასააქტიურებლად ანტისხეულებია საჭირო. ალტერნატიული გზა კი ანტისხეულდამოუკიდებელია. კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკურ და ლექტინის გზაში მონაწილე ფრაქციებს ციფრებით (C1, C4, C2 და ა.შ.) აღნიშნავენ, ალტერნატიულ გზაში მონაწილეს კი - დიდი ლათინური ასოებით (FB, FH ან მხოლოდ B, H და ა.შ.).

ნებისმიერი გზით კომპლემენტის გააქტიურების შემთხვევაში, პროცესში ცილების მთელი კასკადი ირთვება, სადაც მთავარი საფეხური C3-კონვერტაზას წარმოქმნაა. C3-კონვერტაზა დასაბამს აძლევს C5-კონვერტაზას, რომელიც ბაქტერიის უჯრედის ზედაპირზე მემბრანის შემტეი კომპლექსის (MAC – membrane attack complex) წარმოქმნას უზრუნველყოფს. სურათი 5.1.

C3 კონვერტაზას სტრუქტურა მისი მიღების გზაზეა დამოკიდებული: კლასიკური ან ლექტინის გზით კომპლემენტის გააქტიურების შემთხვევაში C3 კონვერტაზა - C4b2b მიიღება, ალტერნატიული გზით გააქტიურებისას კი - C3bBb. ნებისმიერი გზით მიღებული C3 კონვერტაზა ერთიდაიგივე ფუნქციას ასრულებს: ის კომპლემენტის C3 კომპონენტს C3a და C3b ფრაქციად ხლეჩს.

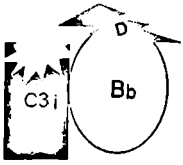
C3 ცილა კომპლემენტის სისტემის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი კომპონენტია. შრატში მისი კონცენტრაციაა 1.2 მგ/მლ-ია, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება სხვა კომპონენტების შემცველობას.

კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიული გზა

კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიული გზის ჩართვაში პლაზმის ოთხი ცილა - C3, B ფაქტორი, D ფაქტორი და პროპერდინი - მონაწილეობს. სურათი 5.2.

კომპლემენტის C3 კომპონენტის თითეთერული ბმა ნორმაში სპონტანურ ჰიდროლიზს განიცდის, რის შედეგადაც C3-ის გააქტიურებული ფორმა - C3i მიიღება. C3i ფუნქციურად C3b-ს ანალოგიურია. იგი პლაზმაში მოცირკულირე B ფაქტორს უკავშირდება (რისთვისაც გარემოში Mg^{2+}-ის იონების არსებობაა საჭირო). D ფაქტორი C3iB-ს Ba ფრაგმენტს აცილებს და, შედეგად, C3 კონვერტაზას - C3iBb-ს წარმოქმნის. C3 კონვერტაზა, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, C3 ფრაქციას C3b და C3a ნაწილებად ხლეჩს. C3b* არასტაბილური მოლეკულაა და ჰიდროლიზის შედეგად აქტიურობას კარგავს. სურათი 3.

სურათი 5.2. კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიულ გზაში მონაწილე პლაზმის ცილები: C3, რომელიც ნორმაში სპონტანურად ჰიდროლიზდება; B ცილა, რომელიც C კომპონენტის დიდ ფრაგმენტს უერთდება; D ფაქტორი, რომელსაც ფერმენტული აქტიურობა აქვს; P ცილა - პროპერდინი, რომელიც C3 კონვერტასას სტაბილურობას განაპირობებს



სურათი 5.3 კომპლემენტის C3 ცილის სპონტანური გააქტიურება. C3 ცილის სპონტანური ჰიდროლისით მიღებული აქტიური ფრაგმენტი C3i პლაზმის B ცილას უკავშირდება. D ფაქტორი B ცილას Ba ფრაგმენტს მოაცლის და შედეგად C3 კონვერტასა C3iBb წარმოიქმნება.

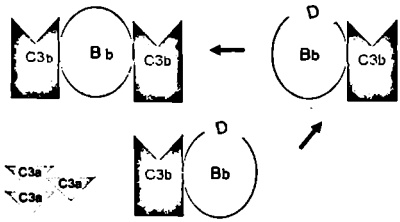
სპონტანურად წარმოქმნილ კონვერტასას - C3iBb-ს სიცოცხლის მოკლე ხანგრძლივობა აქვს. ის თხიერ ფაზაში მოქმედებს და მის მიერ წარმოქმნილი არასტაბილური C3b*-ს უმეტესობა ჰიდროლიზს განიცდის. ამდენად, ნორმაში აღნიშნული პროცესი ფონურ" დონეზე ჩერდება.

C3b პროტეოლიზურ დეგრადაციას მხოლოდ იმ შემთხვევაში გადაურჩება, თუ ის რაიმე ზედაპირზე (მაგ. ბაქტერიის უჯრედის მემბრანაზე) დაფიქსირდება. ასეთ შემთხვევაში კომპლემენტის აქტიურობა ალტერნატიული გზით გაძლიერდება:

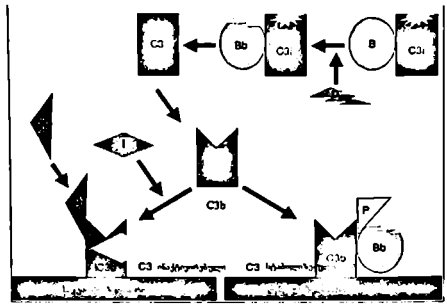
ზედაპირთან დაკავშირებულ C3b-ს B ფაქტორი შეერთდება და C3bB-ს წარმოქმნის. (სტრუქტურითა და ფუნქციით B ფაქტორი კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკურ გზაში მონაწილე C2 ფრაქციის მსგავსია). კომპლემენტის სისტემის ყველაზე პატარა კომპონენტი - D ფაქტორი C3bB-ს Ba ფრაგმენტს მოაცლის, რის შედეგადაც C3bBb ანუ C3 კონვერტასა წარმოიქმნება. ფიქსირებულ კონვერტასას ცილა პროპერდინი უკავშირდება, რაც მის სტაბილურობას უზრუნველყოფს. ის C3b-დან Bb-ს მოცილებას აღკვეთს. შედეგად, სტაბილური C3 კონვერტასა - C3bBbP მიიღება. სურათი 5.4.

ამგვარად, არასტაბილური C3 კონვერტასა-C3iBb და შედეგად C3b*, ორგანიზმში მუდმივად, სპონტანურად წარმოიქმნება. თუმცა მისი აქტიურობა დაბალ, ფონურ დონეზე ჩერდება, რადგან საკუთარი უჯრედების ზედაპირზე სტაბილური კონვერტასა ვერ წარმოიქმნება.

ზედაპირს, რომელიც ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურებას უზრუნველყოფს, პროტექციული (დამცავი) ზედაპირი ეწოდება, ვინაიდან ის პროტეოლიზური დეგრადაციისგან იცავს მასზე დაფიქსირებულ C3b ფრაგმენტს. სურათი 5.5.



სურათი 5.4 ალტერნატიული გზით C3 კონვერტასას წარმოქმნა. ზედაპირზე დაფიქსირებულ C3b ცილას B ფაქტორი უკავშირდება. D ფაქტორი მას Ba ფრაგმენტს მოაცლის და C3 კონვერტასა C3bBb მიიღება. C3 კონვერტასა C3 ცილას C3a და C3b ფრაგმენტებად შლის.



სურათი 5.5. C3b-ს რეგულირება საკუთარი და დამცავი ზედაპირებით. საკუთარი უჯრედის ზედაპირზე დაფიქსირებულ C3b-ს H ფაქტორი უკავშირდება. წარმოიქმნება C3bH, რომელიც I ფაქტორის ზემოქმედებით იშლება. დამცავ (გამააქტიურებელ) ზედაპირთან დაკავშირებულ C3b-ს უკავშირდება B ფაქტორი, რომელსაც D ფაქტორი ხლეჩს და შედეგად C3 კონვერტასა C3bBb მიიღება. მას პროპერდინი (P) უკავშირდება, რაც სტაბილურ კონვერტასას წარმოქმნის.

C3b-ფრაგმენტის დაკავშირება დამცავ ზედაპირთან ის კრიტიკული ეტაპია, სადაც კომპლემენტის სისტემა საკუთარისა და უცხოს არასპეციფიკური გარჩევას ახდენს. C3b-ს დაკავშირება უცხო (მაგ. მიკროორგანიზმის) ზედაპირთან კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიულ გზაში მონაწილე სტაბილური ფერმენტის - C3 კონვერტასას (C3bBb) წარმოქმნას უზრუნველყოფს, მაშინ, როდე-

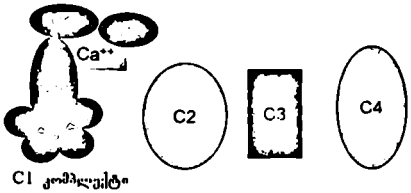
საც საკუთარი უჯრედის მემბრანასთან დაკავშირებული C3b მაღალი აფინობით უკავშირდება H-ფაქტორს. C3b და H ფაქტორის დაკავშირების შედეგად წარმოიქმნება C3bH, რომელიც I ფაქტორის ზემოქმედებით იშლება.

ამგვარად, C3b-ს, რომელიც პროტექციულ ზედაპირზეა დაფიქსირებული, მნიშვნელოვნად მაღალი აფინურობა აქვს B-ფაქტორისადმი, ვიდრე H-ფაქტორისადმი. საკუთარი უჯრედის მემბრანასთან დაკავშირებულ C3b-ს კი პირიქით, რაც საკუთარი უჯრედის ზედაპირზე C3 კონვერტაზას წარმოქმნას აღკვეთს.

ამდენად, ნათელია, რომ ალტერნატიული გზით კომპლემენტის სისტემის გააქტიურებისათვის საკმარისია ორგანიზმში უცხო (მიკრობის) უჯრედის მოხვედრა. C3b-ს დაკავშირება მის ზედაპირთან სტაბილური ფერმენტის - C3 კონვერტაზას (C3bBb) წარმოქმნას უსრულველყოფს.

<u>**კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზა**</u>

კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზის ჩართვაში შემდეგი პლაზმის ცილები მონაწილეობს: C1 კომპლექსი, C2, C4, C3. სურათი 5.6.

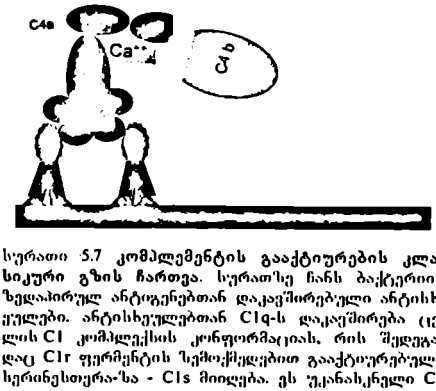


სურათი 5.6 კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზის ჩართვაში მონაწილე კომპონენტები. C1 კომპლექსი შედგება ერთი C1q, ორი C1r და ორი C1s მოლეკულისგან.

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

C1 კომპლექსი Ca^{2+}-დამოკიდებული კომპლექსური პენტამოლეკულაა. ის ერთი C1q, ორი C1r და ორი C1s მოლეკულისგან შედგება. C1q-თან ანტისხეულების დაკავშირება ცვლის C1 კომპლექსის კონფორმაციას, რაც C1r მოლეკულის ოვითგააქტიურებას იწვევს. C1r ფერმენტის ზემოქმედებით C1s-მოლეკულებიდან აქტიური C1s სერინესთერაზები მიიღება. სურათი 5.7.

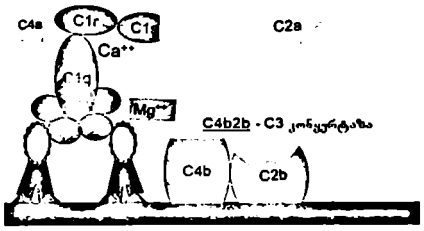
C1s სერინესთერაზა კომპლემენტის გააქტიურების ალტერნატიულ გზაში მონაწილე D-ფაქტორის ანალოგიურია. ის C4 ფრაქციას ორ ფრაგმენტად შლის: პატარა C4a (მცირედ გამოხატული ანაფილატოქსიური აქტიურობით) და დიდ, არასტაბილურ C4b* ფრაგმენტებად.



სურათი 5.7 **კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზის ჩართვა.** სურათზე ჩანს ბაქტერიის ზედაპირულ ანტიგენებთან დაკავშირებული ანტისხეულები. ანტისხეულებთან C1q-ს დაკავშირება ცვლის C1 კომპლექსის კონფორმაციას, რის შედეგადაც C1r ფერმენტის ზემოქმედებით გააქტიურებული სერინესთერა-ზა - C1s მიიღება. ეს უკანასკნელი C4 ცილას C4b და C4a ფრაგმენტებად ხლეჩს.

არასტაბილური C4b*-ს უმეტესი ნაწილი ჰიდ-როლიზს განიცდის და არააქტიური ხდება (iC4b). თუმცა, C4b-*ს უნარი აქვს, კოვალენტურად შეუკავშირდეს უჯრედის ზედაპირული მოლეკულების ამინო და ჰიდროქსილ ჯგუფებს, რის შემდეგაც ის სტაბილური ხდება.

უჯრედის ზედაპირზე ფიქსირებულ C4b-ს ზიმოგენი C2 უკავშირდება. C1s-ის ზემოქმედებით C2-ს სცილდება პატარა ფრაგმენტი - C2a, რის შედეგადაც კლა-სიკური გზის C3 კონვერტაზა - C4b2b მიიღება. სურათი 5.8.



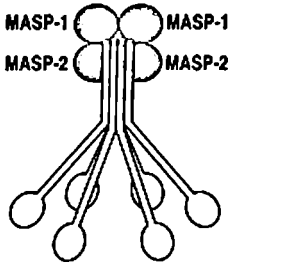
სურათი 5.8 **კლასიკური გზით C3-კონვერტაზას წარმოქმნა.** ბაქტერიის ზედაპირზე დაფიქსირებული C4b ჰიდროლიზს გადაურჩება. მას პლაზმის ცილა C2 უკავშირდება. სერინესთერაზა (C1s) C2 ცილას C2b და C2a ფრაგმენტებად ხლეჩს. შედეგად C3 კონვერტაზა C4bBb მიიღება.

<u>კომპლემენტის გააქტიურების ლექტინის გზა</u>

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

ლექტინის გზის ჩართვას მანან-დამაკავშირებელი ლექტინი - MBL (manan-binding lectin) უზრუნველყოფს. ეს უკანასკნელი კალციუმ-დამოუკიდებელი ლექტინების ოჯახს მიეკუთვნე-

ბა. ამ ოჯახში შედის ასევე C1q (C1 კომპლექსური ცილის ის კომპონენტი, რომელთან ანტისხეულის დაკავშირებაც კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკურ გზას რთავს). სურათი 5.9.



სურათი 5.9. მანოზასთან დამაკავშირებელი ლექტინის (MBL) კომპლექსი სერინპროტეაზებთან. მარცხნივ: MBL სერინპროტეაზებთან (მანან-დამაკავშირებელ ლექტინთან ასოცირებული სერინ-პროტეინაზა 1 - MASP-1 და მანან-დამაკავშირებელ ლექტინთან ასოცირებული სერინ-პროტეინაზა 2 - MAPS-2) კომპლექსს წარმოქმნის. ბაქტერიის ზედაპირთან MBL ის დაკავშირება სერინპროტეაზებს ააქტიურებს. გააქტიურებული სერინპროტეაზები C4 და C2 ცილას ხლეჩს. მარჯვენივ: ელექტრონული მიკროსკოპით MBL ის კლასტერს ყვავილის შესახედაობა აქვს

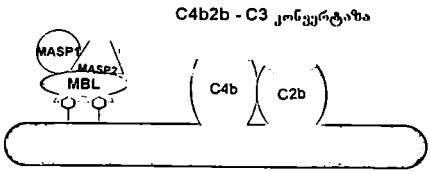
შრატში არსებული MBL ბაქტერიის ზედაპირზე არსებულ მანოზას ტერმინალურ ჯგუფებს იკავშირებს, რის შედეგადაც ორ სერინ-პროტეინაზას MASP-1 (manan-binding lectin-associated serine proteinase -1 მანან-დამაკავშირებელ ლექტინთან ასოცირებული სერინ-პროტეინაზა 1) და MASP-2-ს (manan-binding lectin-associated serine proteinase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

MASP-1 და MASP-2 სტრუქტურულად C1r და C1s-ის ჰომოლოგიურია. MBL ისევე მოქმედებს MASP-1-სა და MASP-2-ზე, როგორც C1qC1r-სა და C1s-ზე (იხ.კომპლენმენტის გააქტიურების კლასიკური გზა). სერინ-პროტეინაზების ზემოქმედებით C4 ფრაქცია ორ ფრაგმენტად იშლება: პატარა C4a და დიდ C4b. უჯრედის ზედაპირზე ფიქსირებულ C4b-ს C2 ცილა უკავშირდება. ესთერაზების ზემოქმედებით C2-ს სცილდება პატარა ფრაგმენტი - C2a, რის შედეგადაც ლექტინის გზის C3 კონვერტაზა - C4b2b მიიღება. სურათი 5.10.

ამგვარად, კომპლემენტის გააქტიურების ლექტინის გზა ანტისხეულებისგან დამოუკიდებლად ირთვება. ბაქტერიის ზედაპირზე შრატის ლექტინის (MBL) დაკავშირება მანოსას ტერმინალურ ჯგუფებთან სერინ-პროტეინაზებს ააქტიურებს, რაც კომპლემენტის სისტემას რთავს.

კომპლემენტის გააქტიურების ბოლო ფაზა

კომპლემენტის გააქტიურების ბოლო ფაზაში მემბრანის შემტვეი კომპლექსი (MAC – membrane



სურათი 5.10 კომპლემენტის გააქტიურების ლექტინის გზის ჩართვა. სურათზე ჩანს ბაქტერიის ზედაპირულ ანტიგენებთან დაკავშირებული მანან-დამაკავშირებელი ლექტინი (MBL). ეს დაკავშირება სერინ-პროტეაზებს ააქტიურებს. გააქტიურებული სერინპროტეაზები C4 და C2 ცილას ხლეჩს.

attack complex) წარმოიქმნება. ამისთვის აუცილებელია C5 ცილის ფერმენტული გახლეჩვა, რასაც **C5** კონვერტაზა ახორციელებს. **C5** კონვერტაზა C3-კონვერტაზასთან C3b-ს დაკავშირებით მიიღება. სურათი 5.11.

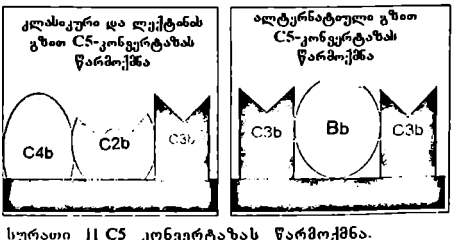
C4b2b3b არის C5-კონვერტაზა, რომელიც კლასიკური ან ლექტინის გზით კომპლემენტის გააქტიურების შემთხვევაში მიიღება.

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

C5-კონვერტაზას ზემოქმედებით C5 ცილა ორ ფრაგმენტად იხლიჩება. C5-დან მოშორებული მცირე ფრაგმენტი - C5a - ანაფილატოქსინს წარმოადგენს. მას გამოხატული ქემოტაქსისური ეფექტიც აქვს. C5a კომპლემენტის გააქტიურების კერაში ანთებითი უჯრედების მოზიდვასა და მათ გააქტიურებას უსრუნველყოფს.

მემბრანის შემტვეი კომპლექსი – MAC (membrane attack complex) - კომპლემენტის C5b-9 ფრაგმენტების არაფერმენტული აწყობის შედეგად მიიღება (C5b-6,7,8,9). MAC უჯრედის მემბრანაში ფორებს ქმნის, რითაც უჯრედის სიკვდილს იწვევს. სურათი 5.12.

მემბრანაში ფორების წარმოქმნა ყველა შემთხვევაში უჯრედულ ციტოტოქსიკურობას განა-



სურათი 11 C5 კონვერტაზას წარმოქმნა. კლასიკური და ლექტინის გზით კომპლემენტის გააქტიურებისას მიიღება C3 კონვერტაზა C4bC2b, ალტერნატიული გზით გააქტიურებისას C3bBbC3b.

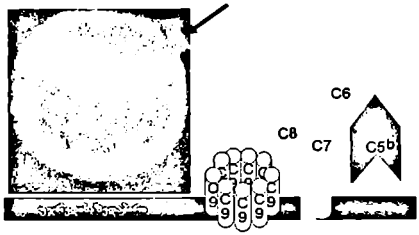
პირობებს. ფორები ჰიდროფობული მოლეკულების პოლიმერიზაციის შედეგად ყალთარდება.

MAC-ის ფორებს 14-მდე C9 მონომერი ქმნის. უჯრედის მემბრანაში ფორის წარმოქმნა ზოგიერთ ბაქტერიულ ტოქსინსაც (მაგალითად სტრეპტოლიზინი O) შეუძლია.

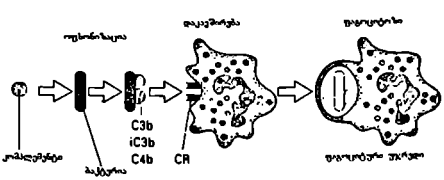
T-ლიმფოციტი თაეის სამი'ნე უჯრედს პერფორინით წარმოქმნილი ფორებით კლავს. პერფორინი C9 ცილის სტრუქტურული ანალოგია. მსგავსი მოლეკულებია ნანახი ეოზინოფილის გრანულებშიც (ეოზინოფილის კათიონური ცილები).

კომპლემენტის რეცეპტორები.

კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად მიღებული ბეური ფრაგმენტი იმუნური უჯრედების ზედაპირზე არსებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებს



სურათი 5.12 მემბრანის შემტეეი კომპლექსი (MAC). მემბრანის შემტეეი კომპლექსი C5b-9 ფრაგმენტების არაფერმენტული აწყობის შედეგად წარმოიქმნება. 14-მდე C9 მონომერი პოლიმერიზაციის შედეგად უჯრედის მემბრანაში ფორას ქმნის.



სურათი 5.13 ოფსონიზაცია და ფაგოციტოზი. სურათზე ჩანს, ოფსონინები: C3b, iC3b და C4b. ისინი ბაქტერიის ზედაპირზე ადსორბირდება და ფაგოციტის ზედაპირზე CR რეცეპტორს უკავშირდება, რაც ბაქტერიის შთანთქმას ააღვილებს.

უკავშირდება. რაც კომპლემენტის ფიზიოლოგიური ეფექტების განხორციელებას უზრუნველყოფს. ეს ეფექტებია:

- კომპლემენტით ოფსონიზებული ნაწილაკების იმუნურ უჯრედებთან დაკავშირება (ოფსონიზებული მიკრობის დაკავშირება ფაგოციტებთან, იმუნური კომპლექსების დაკავშირება ერითროციტებთან). სურათი 5.13.

- კომპლემენტის რეცეპტორის მტარებელი უჯრედების გააქტიურება.

სამი'ნე უჯრედების ზედაპირზე კომპლემენტის შემდეგი კომპონენტები ფიქსირდება: C4b, C3 კომპონენტის სამი პროდუქტი: C3b, iC3b და C3dg (C3b-ზე I ფაქტორის ზემოქმედების შედეგად მიიღება iC3b და C3dg). იმუნურ უჯრედებს მათთან დასაკავშირებლად ოთხი ტიპის რეცეპტორი აქვს: CR1, CR2, CR3, CR4.

CR1 (CD35) რეცეპტორს იმუნური ადჰეზიის რეცეპტორს უწოდებენ. მისი ფუნქციებია:

- ნეიტროფილების, მონოციტებისა და მაკროფაგების მიერ ფაგოციტოზისა და ენდოციტოზის უზრუნველყოფა;

- კომპლემენტის შეტევისგან საკუთარი უჯრედების დაცვა (წარმოადგენს I ფაქტორის კოფაქტორს);

- ერითროციტებსა და თრომბოციტებზე იმუნური კომპლექსების მიმაგრება;

- B-ლიმფოციტის გააქტიურება.

CR2 (CD21) რეცეპტორი B-ლიმფოციტებზე, ფოლიკულურ-დენდრიტულ უჯრედებსა და ზოგ ეპითელურ უჯრედსეა ექსპრესირებული. სპეციფიკური იმუნური პასუხის შემთხვევაში ისინი B-უჯრედების დამხმარე რეცეპტორის როლს ასრულებენ. კომპლემენტის ფრაგმენტის შეკავშირება B-ლიმფოციტის გააქტიურების ზღურბლს აქვეითებს. ამდენად, იგი B-უჯრედული რეცეპტორიდან ანტიგენით მიღებულ სტიმულს აძლიერებს. კომპლემენტის ფრაგმენტების გარდა მისი ლიგანდებია IFNα და ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV).

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

CR4 (CD18/11c) რეცეპტორი გვხვდება როგორც მიელოიდური, ასევე ლიმფოიდური ხაზის უჯრედებზე. ის ლეიკოციტის ინტეგრინია. ქსოვილოვან მაკროფაგებზე CR4 განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება. iC3-თან მისი დაკავშირება Ca^{2+}-დამოკიდებულია. იგი ფიბრინოგენს იკავშირებს და ენდოთელიუმზე ნეიტროფილთა ადჰეზიაში მონაწილეობს.

C3a და C5a - კომპლემენტის ცილების მცირე ფრაგმენტები - პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას იწვევს და ანაფილატოქსინების სახელით იწოდება. აღნიშნული ეფექტი სპეციფიკურ რეცეპტორებთან მათი დაკავშირების შედეგია. მათი აქტიურობა მემბრანასთან დაკავშირებული ფრაგმენტების ინტერნალიზაციითა და დეგრადაციით რეგულირდება.

ორგანიზმის თავდაცვა კომპლემენტის დამაზიანებელი მოქმედებისგან

კომპლემენტის გააქტიურებას საკუთარი ქსოვილების დაზიანება და/ან სისტემური რეაქციის განვითარება შეიძლება მოჰყვეს. ნორმაში კომპლემენტის დამაზიანებელი მოქმედებისგან საკუთარი უჯრედების დაცვას კომპლემენტის სისტემაში

არსებული მარეგულირებელი მოცირკულირე ცილები და მემბრანაზე ექსპრესირებული რეცეპტორები ახორციელებს.

კომპლემენტის შეტევისგან საკუთარი უჯრედების დამცავი პლაზმის მარეგულირებელი ცილებია:

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

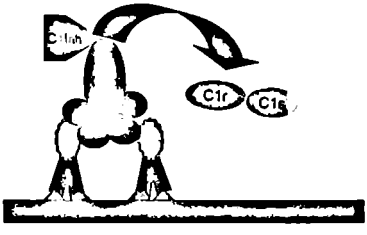
კომპლემენტის აგრესიისგან დამცავი მემბრანული ცილებია:

- კომპლემენტის რეცეპტორები (CR1-CR4),
- DAF,
- MCP,
- CD-59.

C1-ინჰიბიტორი იწვევს C1r-ისა და C1s-ის ინაქტივაციას, რის შემდეგაც წყდება C4 და C2 ცილების გახლეჩვა. სურათი 5.14. C1 ინჰიბიტორის აუტოსომურ-დომინანტური დეფიციტი თანდაყოლილი ანგიონეიროზული შეშუპების სახელითაა ცნობილი. კომპლემენტის ადგილობრივი, უკონტროლო გააქტიურების შედეგად C2-ის ეპზოაქტიური ფრაგმენტით გამოწვეული შეშუპება ეითარდება. სურათი 5.15.

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

H ფაქტორი თხიერ ფაზაში არსებულ ან მემბრანასთან შეკავშირებულ C3b-ს უკავშირდება და I ფაქტორისადმი მის მგრძნობელობას ზრდის. ამასთანავე, ის C3bBb კომპლექსიდან Bb-ს დისოციაციას უსრულეველყოფს. H ფაქტორს ფერმენტული აქტიურობა არ გაანია.



სურათი 5.14. C1 ინჰიბიტორი. C1 ინჰიბიტორი C1 კომპლექსის დისოციაციას იწვევს. ის C1q-ს C1r და C1s ესთერაზებს აცლის, რითაც კომპლემენტის გააქტიურებას აჭერებს.

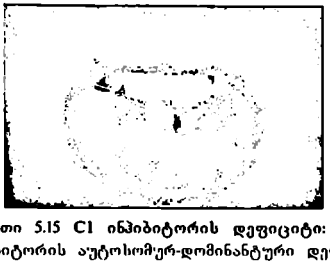
I-ფაქტორი ფერმენტული აქტიურობის მქონეა. ის C3b და C4b-ს კატაბოლიზმში მონაწილეობს. მის კოფაქტორებია, შესაბამისად, H ფაქტორი და C4bp.

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

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

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

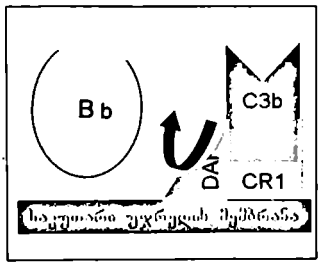
CR 1 (C3b/C4b) რეცეპტორი მემბრანული გლიკოპროტეინია, რომელსაც C3b და C4b უკავშირდება. C3b და C4b-ს დაშლაში ის I ფაქტორის



სურათი 5.15 C1 ინჰიბიტორის დეფიციტი: C1 ინჰიბიტორის აუტოსომურ-დომინანტური დეფიციტი - თანდაყოლილი ანგიონეეროზული შეშუპება

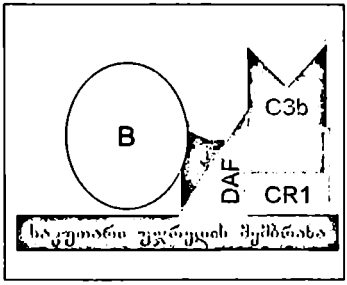
კოფაქტორის როლს ასრულებს და C3 კონვერტაზას დაშლას უსრულველყოფს. სურათი 5.16.

DAF (Decay accelerating factor - დაშლის ამაჩქარებელი ფაქტორი) - მემბრანული გლიკოპროტეინია. ის C4b2b-სა და C3bBb-ს სპეციფიკურად უკავშირდება, რითაც კლასიკური და ალტერნატი-



სურათი 5.16 კომპლემენტის რეცეპტორი (CR1) და DAF ფაქტორი C3-ის სპონტანურ გააქტიურებას აკონტროლებს. კომპლემენტის რეცეპტორი საკუთარი უჯრედების მემბრანაზეა ექსპრესირებული. ის ხელს უშლის C3b ფრაგმენტის მიმაგრებას მემბრანაზე. საკუთარი უჯრედის მემბრანაზე C3bBb-ს წარმოქმნის შემთხვევაში CR1 და DAF ფაქტორი C3bBb-ს დისოციაციას იწვევს.

ული გზით მიღებულ კონიერტაზებს შლის. ის CR 1-ს მხოლოდ მაშინ იკავშირებს, თუ CR1 და DAF ერთიდაიმავე უჯრედებსა ექსპრესირებული. 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 5.17.



სურათი 5.17 DAF ფაქტორი C3-ის სპონტანურ გააქტიურებას აკონტროლებს, DAF ფაქტორი-ბრკოლებს საკუთარი უჯრედის ზედაპირზე C3b თან B ცილის დაკავშირებას

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 და C9-ცილას უკავშირდება და საკუთარ უჯრედებზე MAC-ის წარმოქმნას აღკვეთს. C5b-8 კომპლექსის C8 კომპონენტთან დაკავშირებით ის ხელს უშლის C9 ცილის ჩასმას უჯრედის მემბრანაში.

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

კომპლემენტის სისტემა საკუთარ უჯრედებს MAC-ის ლიზისური ზემოქმედებისგანაც იცავს. ამ მხრივ, ბირთვიანი უჯრედები უფრო საიმედოდაა დაცული, ვიდრე ერითროციტები. ბირთვიანი უჯრედები (როგორიცაა მასპინძლის იმუნური სისტემის უჯრედები) მემბრანის შემტეი კომპლექსისგან თავდაცვას MAC-ის ან მისი ფრაგმენტების ენდოციტოზით/ეგზოციტოზით ახდენს.

კომპლემენტის ბიოლოგიური ეფექტები

კომპლემენტის ბიოლოგიური ეფექტები მასპინძელი ორგანიზმისთვის სასარგებლო და საზიანო ეფექტებად შეიძლება დაყოთ.

მთავარი სასარგებლო აქტიურობებია:

- მიკრობთა კელის უსრუნველყოფა (მემბრანაში ფორების გაკეთებით, ოფსონიზაციით, ანაფილატოქსინების წარმოქმნით).

- იმუნური კომპლექსებისგან ორგანიზმის გათავისუფლება. C3b-თან დაკავშირებული იმუნური კომპლექსები ფაგოციტების მიერ აქტიურად ელიმინირდება. ერითროციტები სისხლში მოცირკულირე, კომპლემენტთან ფიქსირებულ იმუნურ კომპლექსებს CR1 რეცეპტორებით იკავშირებს. ერითროციტებს იმუნური კომპლექსები ღვიძლამდე მიაქვს, სადაც ისინი კუპფერის უჯრედების მიერ ფაგოციტირდება.

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

- მონაწილეობა ხსნადი იმუნური კომპლექსების წარმოქმნაში. ანტისხეულთან დაკავშირებული კომპლემენტის ფრაგმენტები ანტისხეულთან Ag-ის მიერთებას ბლოკავს, რითაც Ag-Ab-ის პრეციპიტაციული ქსელის წარმოქმნას ამკვირებს.

კომპლემენტის დამაზიანებელი აქტიურობებია:

კომპლემენტის დამაზიანებელი ეფექტები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ზოგიერთი დაავადების პათოგენეზში:

- <u>გრამუარყოფითი ბაქტერიებით გამოწვეული ენდოტოქსიკური შოკი.</u> გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიერ გამოწვეულ ენდოტოქსიურ შოკში გარკვეულ როლს კომპლემენტის სისტემაც თამაშობს. ენდოტოქსინი კომპლემენტის სისტემურ გააქტიურებას იწვევს. შედეგად წარმოიქმნება დიდი რაოდენობით ანაფილატოქსინები - C3a და C5a, რომლებიც ნეიტროფილების, ბაზოფილების და პოხიერი უჯრედების მასიურ დეგრანულაციას იწვევს

- <u>იშემიური ნეკროზი.</u> 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.

- <u>იმუნური კომპლექსებით განპირობებული დაავადებები.</u> იმუნური კომპლექსებით განპირობებული დაავადებების დროს ქსოვილთა დაზიანებაში კომპლემენტის გააქტიურება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. აღნიშნული პათოლოგიის დროს, კომპლემენტი ანთების განვითარებას ორი ძირითადი გზით იწვევს: 1. გააქტიურებული ლეიკოციტები იმუნური კომპლექსების არეში ანაფილატოქსინების გაელენით მიიზიდება და კომპლექსებზე ფიქსირებულ C3b და C4b-ს უკავშირდება. 2. MAC, მემბრანის დაზიანების შედეგად, არაქიდონის მჟავადან პროსტაგლანდინების სინთეზს ასტიმულირებს.

კომპლემენტის სისტემის მიერ მიკრობთა კვლის უზრუნველყოფა.

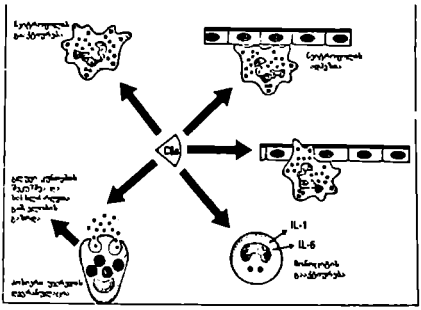
მიკრობთა კელას კომპლემენტის სისტემა სამი გზით ახორციელებს:

- ანაფილატოქსინების წარმოქმნით,

- ფაგოციტოზის გააქტიურებითა და

- მემბრანის შემტეები კომპლექსის (MAC) წარმოქმნით.

ანაფილატოქსინები (C3a, C5a) ანთების კერაში უჯრედებს მოიზიდავს და აქტიურებს. ისინი პოხიერი უჯრედებიდან მედიატორების გადმოფრქვევას იწვევენ, რითაც კაპილარების გაფართოებას, პლაზმის ცილების ექსუდაციასა და ლეიკოციტების კონცენტრირებას განაპირობებენ. C5a-ს გამოხატული ქემოტაქსისური თვისებაც აქვს. ის, ამასთანავე, ენანგბადური აფეთქების" გაძლიერებას და ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის მატებას უწყობს ხელს. იგი მიელოიდური ხაზის ციტოლა უჯრედს აქტიურებს; მონოციტი/მაკროფაგი IL-1-სა და IL-6-ის სინთეზს იწვევს, ბაზოფილებისა და პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შედეგად კი პისტამინი და სხვა ვაზოაქტიური მედიატორები გამოიყოფა. სურათი 5.18.



სურათი 5.18 C5a-ფრაგმენტის ბიოლოგიური როლი. C5a ანთების კერაში უჯრედებს მოიზიდავს და აქტიურებს. მას გამოხატული ქემოტაქსისური თვისება აქვს. იწვევს პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას.

აღსანიშნავია, რომ C3, C4 და C5-ის გახლეჩვა და ანაფილატოქსინების წარმოქმნა, კომპლემენტის გარდა, სხვა ფერმენტულ სისტემებსაც (პლაზმინი, კალიკრეინი, ქსოვილოვანი და ლეიკოციტების ლიზოსომური ფერმენტები) შეუძლია.

ბაქტერიის ზედაპირზე ან იმუნურ კომპლექსებზე ადჰეზირებული C3b და C4b ფრაგმენტები ფაგოციტურ უჯრედებზე ექსპრესირებულ C3b-რეცეპტორს ეკაუშირდება, რაც ფაგოციტოზს აქტიურებს და ბაქტერიისა და იმუნური კომპლექსების დესტრუქციას იწვევს.

ბაქტერიის უჯრედის მემბრანაში MAC-ის წარმოქმნა მემბრანას ანიავებს, მის გამავლობას არღვევს, რაც, საბოლოდ, ბაქტერიის სიკვდილით მთავრდება.

ბაქტერიების თავდაცვა კომპლემენტის დამაზიანებელი ზემოქმედებისაგან

ზოგიერთ პათოგენური ბაქტერია წარმატებით იცავს თავს კომპლემენტის შეტევისაგან:

- ზოგი ბაქტერია C3b-ს და MAC-ს ისეთ ადგილას განალაგებს, რომ მასზე დამაზიანებელი ეფექტი ეეღარ განხორციელდეს. მაგ. გრამუარყოფითი ბაქტერიები MAC-ს უჯრედის მემბრანის გარეთ ათავსებენ. ასეთი ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ ეფექტურია ბაქტერიოციდული ანტისხეულები.

- ზოგი ბაქტერიის ზედაპირული მოლეკულები (მაგ. კაფსულის) ხელს უშლის ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურებას, რადგან მემბრანაზე კომპლემენტის ფრაგმენტების ადჰეზიას აღკვეთენ.

- ზოგ ბაქტერიაზე ექსპრესირებული მოლეკულები 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 მსგავსი 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, ფლავივირუსი (*West Nile virus*) მასპინძლის უჯრედში CR3-ის საშუალებით შედის.

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 დეფიციტ ზრდის ორგანიზმის მგრძნობელობას *Neisseria*-თი ინფიცირებისადმი;

- C3 ცილის დეფიციტი პათოგენური ინფექციებისადმი სიცოცხლისთვის საშიშ,, ხშირად ფატალურ მგრძნობელობას განაპირობებს;

- C4 და C2 ცილის დეფიციტი მგლურას მსგავს, იმუნური კომპლექსების დაავადებას იწვევს;

- DAF-ისა და CD59-ის დეფიციტის შემთხვევაში ვითარდება ღამის პაროქსიზმული ჰემოგლობინურია.

შეჯამება:

- კომპლემენტის სისტემა შრატის და მემბრანული ცილებისგან შედგება. სისტემის გააქტიურების შედეგად ბიოლოგიურად აქტიური ცილოვანი ფრაგმენტები მიიღება. კომპლემენტის სისტემა სამი გზით აქტიურდება: კლასიკურ გზასა და ლექტინის გზას მიერობის ზედაპირი, კლასიკურ გზას კი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები რთავს.
- კომპლემენტის სისტემის აქტიურობა პლაზმისა და მემბრანული ცილებით რეგულირდება. ისინი გააქტიურებული ცილების კასკადს სხვადასხვა ეტაპზე თრგუნავენ.
- კომპლემენტის სისტემის ბიოლოგიური ფუნქციებია: C3-ის პროტეოლიზური ფრაგმენტებით

მიკრობისა და იმუნური კომპლექსების ოფსონიზაცია, მათი შემდგომი ფაგოციტირებით; კომპლემენტის ცილების პროტეოლიზური ფრაგმენტებით ანაფილატოქსინებით (C3a, C4a, C5a) ანთებადი უჯრედების გააქტიურება, უჯრედის მემბრანაში მემბრანის შემტვევი კომპლექსების ფორმირებით გამოწვეული ციტოლიზი; სხნადი იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა და ორგანიზმიდან მათი ელიმინაცია; პუმორული იმუნური პასუხის გაძლიერება.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

3 წლის ბიჭს რამდენჯერმე დაუდგინდა *Str.pneumoniae*-თი გამოწვეული პნევმონია. ყოველ ჯერზე მას უმკურნალეს პენიცილინით და მდგომარეობა გაუმჯობესდა. ამჟამად ეჭვი იქნა მიტანილი იმუნოდეფიციტზე. ელექტროფორეზით - შრატის იმუნოგლობულინის ყვავილა იზოტიპი ასაკობრივ ნორმაშია. შრატში კომპლემენტის ზოგიერთი კომპონენტის დონე შემცირებულია. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი ფაქტორის უკმარისობას შეეძლო მსგავსი პრობლემის გამოწვევა?

1. C1
2. C2
3. C3
4. C5

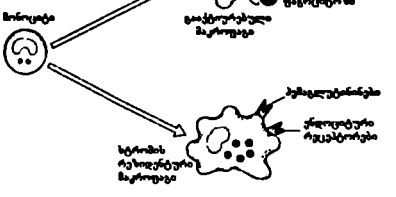
თავი VI. უჯრედების მიგრაცია და ანთება

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

ანთების დროს იმუნურ რეაქციებში მონაწილე უჯრედები

თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მთავარი თავისებურება ანთების განვითარებაში, პროფესიული იმუნური უჯრედების გარდა, სხვა ტიპის უჯრედების ჩართვაში მდგომარეობს. ეს უჯრედებია: სისხლძარღვთა ენდოთელიური უჯრედები, ლორწოვანის, კანის, ღვიძლის ეპითელური უჯრედები და სხვ. ანთებით რეაქციებში მონაწილეობისთვის ამ უკანასკნელთა გააქტიურებაა საჭირო, რაც ორი ტიპის მასტიმულირებელი ფაქტორის გაელენით ხდება. ეს ფაქტორებია:

- პათოგენები და მათი პროდუქტები,
- გააქტიურებული იმუნური უჯრედების, ძირითადად მაკროფაგების მიერ გამომუშავებული პროანთებითი ციტოკინები და სხვა პროდუქტები (სურათი 6.1).



სურათი 6.1. მაკროფაგის გააქტიურება. იმუნური მექანიზმით გააქტიურებული მაკროფაგი განსხვავდება რეზიდენტი მაკროფაგისგან. კერაში მონოციტების მოზიდვა პროანთებითი და ციტოტოქსიკური მაკროფაგების წარმოქმნას უზრუნველყოფს. ციტოკინებით გააქტიურებულ მაკროფაგზე მატულობს MHC II კლასის მოლეკულებისა და კომპლემენტის რეცეპტორის (CR3) ექსპრესია. ძლიერდება ფაგოციტოზი და მაკროფაგის მიერ პროანთებითი მედიატორებისა და ციტოტოქსიკური პროდუქტების წარმოქმნა. რეზიდენტ მაკროფაგს (მაგ. ძვლის ტვინში) ანთების გამომწვევი ფუნქცია არა აქვს. ის ტროფიკულ ფუნქციას ასრულებს (ემოპოეზურ უჯრედებთან მიმართებაში) და ენდოციტოზს ახორციელებს. მიკრო-ბულ სტიმულს მაკროფაგის პირდაპირი გააქტიურება შეუძლია, რის შედეგადაც იცვლება მისი ზედაპირი და სეკრეტორული ფუნქცია

მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ სისხლძარღვთა ენდოთელიუმსე მიკროორგანიზმებისა და მათი პროდუქტების შემცნობი სპეციალიზებული რეცეპტორებია (TLR და სხვ.) ექსპრესირებული. ეპითელურ და ენდოთელურ უჯრედებზე ნანახია TLR-2, TLR-4 და სხვ. რეცეპტორები, რომლებიც პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულურ სურათს (PAMP) შეიცნობს. ენდოთელურ და ბეერ ეპითელურ უჯრედზე კონსტიტუციურად (სპონტანურად) ექსპრესირებულია ისეთი ციტოკინების რეცეპტორები, როგორებიცაა ილ-1, TNF ალფა, ილ-6, ილ-8 და სხვ.

შესაბამის ციტოკინთან დაკავშირების შემდეგ ეს უჯრედები აქტიურდება და თანდაყოლილი იმუნური სისტემის უჯრედებისთვის დამახასიათებელ ისეთ თვისებებს იძენს, როგორიცაა:

- ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესია (ICAM-1, ICAM-3, სელექტინები და მათი რეცეპტორები);
- პროანთებითი ციტოკინების (ილ-1, ილ-6, TNFალფა), კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორებისა და ქემოკინების წარმოქმნა;
- ფაგოციტოზის (Fcγ- და კომპლემენტის რეცეპტორის ექსპრესიის შედეგად) უნარი;
- MHCII კლასისა და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების (CD40, CD80, CD86) ექსპრესია, რაც მათ ანტიგენის წარდგენისა და, შესაბამისად, სხვა იმუნურ უჯრედებთან ურთიერთობის უნარს სძენს.

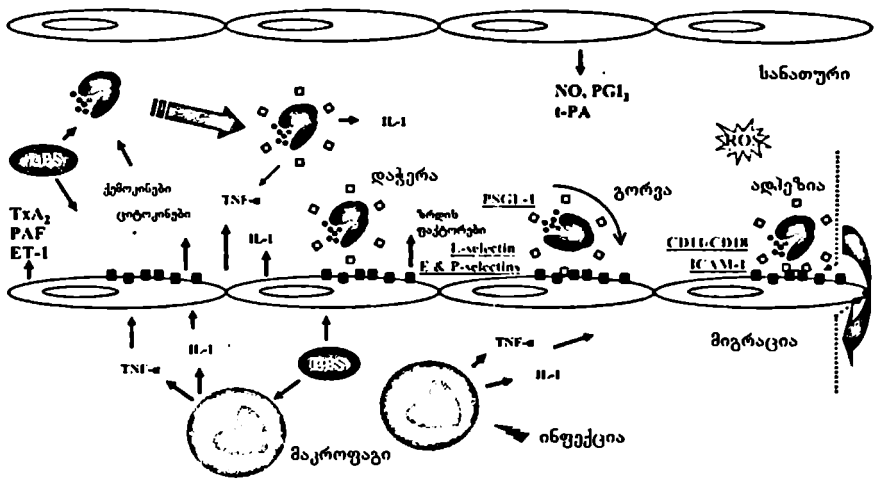
გააქტიურებულ ენდოთელურ და ეპითელურ უჯრედებს სემოთ ჩამოთვლილი ყველა თვისება, მაკროფაგებთან შედარებით, სუსტად აქვთ გამოხატული. თუმცა, ის სრულიად საკმარისია იმუნურ პასუხში მათი მონაწილეობისთვის.

ამგვარად, სხვადასხვა ტიპის უჯრედების ჩართვა ანთების პროცესში პროანთებითი ფაქტორების მოქმედების არეალს მნიშვნელოვნად ზრდის და ორგანიზმის თავდაცვით პოტენციალს აძლიერებს (სურათი 6.2).

ლეიკოციტები, ნეიტრალურივ, 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 ქსოვილებისკენ, ინფექციის ან ანთების კერისკენ მიემართება. ნეიტროფილი 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 ორგანოებისკენ გადაინაცვლებს. ანტიგენით



გააქტიურებული (primed) T-ლიმფოციტი ანთების კერისკენ მიემართება და იქ გროვდება, B-ლიმფოციტები და T-მეხსიერების უჯრედები კი - სხვა მეორად ლიმფურ ორგანოებში სახლდება.

ლანგერჰანსის უჯრედები, რომლებიც დენდრიტულ უჯრედებს წარმოადგენს, ძელის ტვინში ღეროვანი უჯრედიდან წარმოიქმნება და სხვადასხვა ორგანოებში თავსდება. მას ქსოვილში მოხვედრილი ანტიგენი ლიმფურ კვანძში გადაატანს და T-ლიმფოციტს წარუდგენს.

იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედების ორგანიზმში მიგრაციის ერთ-ერთი მიზანია, შექმნას ხელსაყრელი პირობები, რათა ყოველი კონკრეტული ლიმფოციტი (ასეთი ლიმფოციტების რაოდენობა მცირეა) თავის შესაბამის ანტიგენს შეხვდეს. ორგანიზმში უჯრედების მიგრაცია და ლიმფის დრენაჟი ლიმფოციტების, ანტიგენწარმდგენი უჯრედებისა და ანტიგენის შეხვედრას უზრუნველყოფს.

ანტიგენ-სპეციფიკური კლონი მეორად ლიმფურ ქსოვილში მრავლდება და ეფექტორული ლიმფური სადინრებით ცირკულაციაში ხვდება.

ანთების კერაში ლიმფოციტების მიგრაციას ენდოთელიუმზე ექსპრესირებული ადჰეზიური მოლეკულები უზრუნველყოფს. მათ გააქტიურებული ლიმფოციტებისა და ფაგოციტური უჯრედების ზედაპირზე არსებული რეცეპტორები უკავშირდება.

ანთება სამი მთავარი კომპონენტისგან შედგება:

- ანთების კერაში სისხლის მიწოდების გაძლიერება, რაც ანთების კერაში სისხლის უჯრედებისა და შრატის ცილოვანი კომპონენტების გადმოსვლას ემსახურება;
- კაპილარების განვლადობის მატება, რაც აუცილებელია შრატის ცილების (ანტისხეულები, კომპლემენტი, კინინოგენი და სხვ.) ექსუდაციისთვის;
- ქსოვილში ლეიკოციტების მიგრაცია.

ანტიგენური გაღიზიანების საპასუხო იმუნური რეაქციის განვითარებისას ქსოვილებში მოსული ლიმფოციტების ტიპსა და მათი მოსვლის დროს, უპირატესად, ანტიგენის ბუნება და ანთებითი რეაქციის განვითარების ადგილი განსაზღვრავს.

ანთების განვითარება.

მწვავე და ქრონიკული ანთების დროს განსხვავებული რეაქცია ვითარდება. მწვავე ანთების დროს იმუნური პასუხი უცხო აგენტის ელიმინაციას განაპირობებს.

ინფექციით გამოწვეული მწვავე ანთების კერაში ყველაზე ადრე ნეიტროფილი ჩნდება. შემდეგ მას მონონუკლეური ფაგოციტები და ლიმფოციტები მოჰყვება. ანთების კერაში ყველაზე ბოლოს ციტოტოქსიკური CD8+ T-ლიმფოციტი და მცირე რაოდენობით B-ლიმფოციტი ჩნდება. მწვავე ანთების გამოსავალი დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად ხერხდება ანტიგენისგან ორგანიზმის განთავისუფლება. ქრონიკული ანთების კერაში ციტაა ნეიტროფილი, თუმცა ბევრია CD4+T უჯრედი (ჰელპერი) და მონონუკლეური უჯრედები.

პარაზიტული ინფექციის დროს ქსოვილში ეოზინოფილი ჭარბობს, ალერგიული რეაქციის დროს კი - ეოზინოფილი, ბაზოფილი და მაკროფაგი.

ლეიკოციტთა მიგრაცია.

ლიმფოციტთა მიგრაციას უჯრედის ზედაპირული სტრუქტურები და ხსნადი სასიგნალო მოლეკულები აკონტროლებს. ენდოთელიუმს, ქსოვილის სხვა უჯრედებსა და უჯრედგარეთა მატრიქსს მიგრირებადი უჯრედი ზედაპირული სტრუქტურებით უკავშირდება.

მიგრაცია რთული პროცესია. ის, უჯრედის ტიპის გარდა, ამ უკანასკნელის დიფერენციაციისა და გააქტიურების სტადიაზეა დამოკიდებული. უჯრედების მიგრაციისთვის მეტად მნიშ-

ენელოვანია ის გარემოება, რომ სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი სხეულის სხვადასხვა ნაწილში განსხვავებულია. მაგალითად, მეორადი ლიმფური ქსოვილის მაღალენდოთელიუმშიანი ვენულები (HEV) არალიმფური ქსოვილის ვენულებისგან მკვეთრად განსხვავდება. ერომანეთისგან განსხვავდება ასევე სხვადასხვა არალიმფური ქსოვილის პატარა სისხლძარღვების ენდოთელიუმიც.

ანთების განვითარება ადგილობრივად, ენდოთელიუმის ზედაპირზე ახალი მოლეკულების ექსპრესიას განაპირობებს.

განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ლიმფოციტი განსხვავებული მიმართულებით გადაადგილდება. გულუბრყვილო T-უჯრედი HEV-ის საშუალებით მეორად ლიმფურ ორგანოებში გადაინაცვლებს, გააქტიურებული უჯრედი კი - ანთების კერაში.

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

ამდენად, HEV-ს ლიმფოციტთა რეცირკულაციაში მნიშვნელოვანი როლი მიეკუთვნის. HEV, რაც, ნეიტრალურია, მეორად ლიმფურ ქსოვილში გეხვედება, ქრონიკული ანთების კერაში წარმოიქმნება.

ლიმფური ორგანოებისკენ ლიმფოციტის გადაადგილებას ლიმფოიდური HEV-ის უჯრედებზე ექსპრესირებული ადჰეზიური მოლეკულები უზრუნველყოფს. HEV-ის ზედაპირზე ექსპრესირებულ ადჰეზიურ მოლეკულებს **ვასკულური ადრესინები** ეწოდება. ისინი მწვავე ანთების მაკონტროლებელი მოლეკულებისგან განსხვავდება.

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 პროცესსე მრავალი ფაქტორი ზემოქმედებს. მათ შორის:

- ლეიკოციტის ან ფაგოციტის გააქტიურების სტადია: ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესია და აკინობა უჯრედის ტიპზე და გამააქტიურებელ აგენტზეა (ანტიგენი, ციტოკინი, უჯრედთან ურთიერთობა) დამოკიდებული.
- 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, ქემოკინები მათზე შერჩევითად ზემოქმედებს.

უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულები

ადჰეზიური მოლეკულა მემბრანაზე ექსპრესირებული ცილაა, რომლის საშუალებითაც ერთი უჯრედი მეორეს უკავშირდება. ადჰეზიური მოლეკულების რაოდენობის ან აფინობის ცვლილება სხვა ტიპის უჯრედებთან ამ უჯრედის ურთიერთობას ცვლის (სურათი 6.3).

ადჰეზიური მოლეკულის ექსპრესიის ხარისხი ორი გზით შეიძლება შეიცვალოს:

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

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

- სელექტინები,
- ინტეგრინები,
- იმუნოგლობინური დომენის მქონე უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულები (იმუნოგლობულინის ზეოჯახი) და
- სელექტინების ნახშირწყლოვანი ლიგანდები.

სურათი 6.3 უჯრედებზე ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესია. სურათზე ნაჩვენებია ერთიდაიგივე ტიპის მოსვენებული (მარცხნივ) და გააქტიურებული (მარჯვენივ) უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული ადჰეზიური მოლეკულები.

სელექტინები (L-სელექტინი, E-სელექტინი და P-სელექტინი) ლეიკოციტებზე, ენდოთელურ უჯრედებსა და თრომბოციტებზეა განთავსებული. სელექტინი მათ ლექტინისმაგვარი თვისების (ე.ი. ნახშირწყლებთან შეკავშირების უნარის მქონე) უჯრედგარეთა N-ტერმინალური დომენის გამო ეწოდებათ.

ლეიკოციტთა ზედაპირზე *სელექტინების ნახშირწყლოვანი ლიგანდებია* ექსპრესირებული. ამ ლიგანდებსა და ენდოთელური უჯრედების სელექტინებს შორის არსებული დაბალაფინური კავშირები სისხლძარღვის კედლის გასწვრივ ლეიკოციტების გორვას განაპირობებს. HEV-ის ნახშირწყლოვანი ლიგანდები ლიმფოციტებზე

ექსპრესირებულ L-სელექტინს იკავშირებს, რითაც უჯრედებს პერიფერიული ლიმფური კვანძებისაკენ მიმართავს. მუკოსური HEV-ის ვასკულური ადრესინის - MAdCAM-1-ის ნახშირწყალი L-სელექტინს - $\alpha_4\beta_7$-ს უკავშირდება.

ინტეგრინები ეროი α და ერთი β ჯაჭვისაგან შემდგარი ჰეტეროდიმერებია. ისინი სხვადასხვა უჯრედზე, მათ შორის ლეიკოციტზე ექსპრესირდება. ლეიკოციტის ფუნქციური ანტიგენი - LFA-1 ($\alpha_L\beta_2$) (Leukocyte functional antigen) - ლეიკოციტის ადჰეზიის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ინტეგრინია. ნორმაში ის ლეიკოციტის ზედაპირზე დაბალაფინურ მდგომარეობაშია. ის, გარემო პირობების შეცვლასთან ერთად, შესაძლოა, მაღალაფინური გახდეს.

იმუნოგლობულინური დომენის მქონე *უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულები* (CAM – cell adhesion molecules) სისხლძარღვის კედლის გასწვრივ მგორავე ლეიკოციტს იკავებს , რაც მიგრაციის ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ეტაპს წარმოადგენს. LFA-1 ინტეგრინი ენდოთელურ უჯრედებზე ექსპრესირებულ ICAM-1 (intercellular adhesion molecule - უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულა) მოლეკულას უკავშირდება.

უჯრედების მიგრაციის მექანიზმი

სურათი 6.4. ანთების კერაში ლეიკოციტების მიგრაცია. სისხლძარღვის სანათურიდან ქსოვილში ლეიკოციტის გასასვლელად აუცილებელია ენდოთელური უჯრედების გააქტიურება და მათ ზედაპირზე ისეთი ადჰეზიური მოლეკულების გაჩენა, რომლებიც ლეიკოციტის ზედაპირზე არსებულ ადჰეზიურ მოლეკულებს დაუკავშირდება. ენდოთელური უჯრედის ზედაპირზე ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიას ქსოვილის რეზიდენტი ანთებითი უჯრედების მიერ გამომუშავებული ანთების მედიატორები – TNF, ილ-1, ჰისტამინი და სხვა ნივთიერებები იწვევს.

მიგრაციის პროცესი რამდენიმე ეტაპად მიმდინარეობს (სურათი 6.4):

- **გადაადგილების შეზღუდვა:** ვენულებში ლეიკოციტების მოძრაობა ნელდება. ენდოთელიუმზე შეჩერებამდე, ლეიკოციტი ვენულას ზედაპირზე მიგორავს. ამ პროცესს სელექტინებისა და მისი ლიგანდების ურთიერთობა განაპირობებს.

- **შეჩერება:** დაჭერილი ლეიკოციტი ციტოკინების, ქემოკინების, ენდოთელიუმისა და უჯრედგარეთა მატრიქსის ზედაპირული სტრუქტურების მოქმედებით აქტიურდება და მიგრაციის პროგრამას იღებს.

- **გააქტიურება:** ლეიკოციტთა ინტეგრინების აფინურობა იცვლება, რაც პროცესში ენდოთელიუმის უჯრედის ადჰეზიურ მოლეკულებს რთავს. იწყება მიგრაცია.

- **მიგრაცია:** ლეიკოციტი ბაზალურ მემბრანას ადჰეზიური მოლეკულების ახალი ნაკრებით უკავშირდება და ენდოთელური უჯრედის ქვეშ ძერება.

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

ანთების კერაში წარმოქმნილი ანაფილატოქსიური ფაქტორები სისხლძარღვთა კედლის განლადობას ზრდის, რაც აუცილებელია ენდოთელურ უჯრედებს შორის ლეიკოციტების გასასვლელად.

მწვავე ანთების კერაში, თავდაპირველად, მონოციტ-მაკროფაგების მიერ ინტერლეიკინ (IL)-1 და სიმსივნის ნეკროზის α-ფაქტორი (TNFα) წარმოიქმნება, რაც პირველი 4-12 სთ-ის განმავლობაში ენდოთელიუმის ზედაპირზე სელექტინების ექსპრესიას იწვევს. E-სელექტინი, როგორც აღენიშნეთ, ნეიტროფილის ზედაპირულ ნახშირწყლოვან მოლეკულებს იკავშირებს. ამიტომ, ანთების კერაში თავდაპირველად ნეიტროფილები ჩნდება.

8-96 საათისთვის ანთების კერაში წარმოქმნილ ციტოკინებს γ–ინტერფერონი (IFN–γ) ემატება და მათი ერთობლივი მოქმედება ენდოთელურ უჯრედებზე ICAM-1-ის ექსპრესიას განსაზღვრავს. ICAM-1 ლიმფოციტთა ზედაპირზე ექსპრესირებულ LFA-1 მოლეკულებს უკავშირდება. შედეგად, ანთების კერაში ლიმფოციტები ჩნდება.

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

ქსოვილში გასული ლეიკოციტის ზედაპირზე ისეთი მოლეკულები ჩნდება, რომლებიც შემაერთებელი ქსოვილის კომპონენტებთან კავშირს უზრუნველყოფს. ამ ახალ რეცეპტორებს გვიანი ანტიგენები - VLAs (very late antigens) ეწოდება, რადგან 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 ქემოტაქსისური მოლეკულები განაპირობებს.

ანთების კერაში, მიგრირებული უჯრედების გარდა, შრატის მოლეკულებიც გროვდება. თუ უჯრედების მიგრაცია ვენულებში მიმდინარეობს, შრატის ექსუდაცია, ძირითადად, კაპილარებში ხდება, ანუ იქ, სადაც სისხლის წნევა მაღალია. შრატის ექსუდაციისთვის აუცილებელია:

- აღგილობრივი სისხლის მიწოდების გაძლიერება და
- კაპილარების განელადობის გაზრდა.

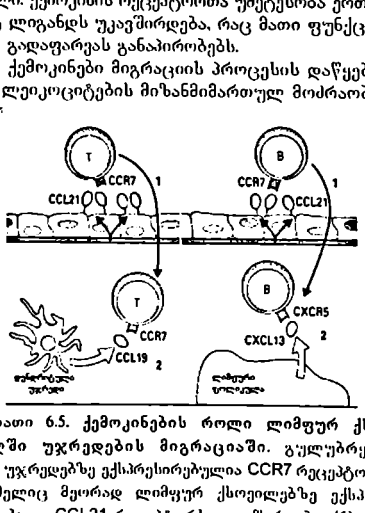
შედეგად, ანტისხეულები, კომპლემენტი და შრატის ფერმენტული სისტემის სხვა დიდი მოლეკულები ანთების კერაში აღმოჩნდება.

ანთებითი რეაქციების განვითარებას ქემოკინები და ციტოკინები, 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 ერთსა მეტ ლიგანდს უკავშირდება, რაც მათი ფუნქციების გადაფარვას განაპირობებს.

ქემოკინები მიგრაციის პროცესის დაწყებას და ლეიკოციტების მიზანმიმართულ მოძრაობას უსა



სურათი 6.5. ქემოკინების როლი ლიმფურ ქსოვილში უჯრედების მიგრაციაში. გულუბრყვილო უჯრედებზე ექსპრესირებულია CCR7 რეცეპტორი, რომელიც მეორად ლიმფურ ქსოვილებზე ექსპრესირებულ CCL21 რეცეპტორს უკავშირდება (1). ენდოთელიუმის გაელის შემდეგ იგივე რეცეპტორი დენდრიტული უჯრედის მიერ წარმოქმნილ CCL19-ს უკავშირდება (2), რაც ლიმფური კვანძის პარაკორტექსში (T ზონაში) T უჯრედების მოქმედებას განსაზღვრავს. ლიმფურ ქსოვილში B უჯრედიც ამავე მექანიზმით ხდება (1). მასზე ექსპრესირებულია ასევე CXCR5 რეცეპტორი, რომელიც ლიმფურ ფოლიკულში წარმოქმნილ CXCL13 ს უკავშირდება, რის შედეგადაც უჯრედი ლიმფური კვანძის B ზონაში გადადის (2). CXCR5 -დეფიციტურ თაგვებში ნორმალური ლიმფური ფოლიკულები არ ეითარდება.

ქემოკინებს მიეკუთვნება: კომპლემენტის C5a ფრაგმენტი, ლეიკოტრიენ B_4, ინტერლეიკინ 8 (IL-8), RANTES, და სხვა. მათი ფიზიოლოგიური დანიშნულება მხოლოდ ქემოტაქსისის უნარით არ ამოიწურება. ცნობილია, რომ ქემოკინები ლეიკოციტთა მოზიდვისა და იმუნური პასუხის განვითარების გარდა, ჰემოპოეზში, იმუნურ სედამხედველობაში, ლიმფოციტთა მიგრაციასა და სხვ. პროცესებშიც მონაწილეობენ.

პლაზმის ცილები.

ანთებას პლაზმის ოთხი მთავარი ფერმენტული სისტემა აკონტროლებს. ეს სისტემებია:

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

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. ამ უკანასკნელს დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოყოფილი ფერმენტებიც წარმოქმნის.

ვაზოაქტიური მედიატორები.

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

ციტოკინები..

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

ამგვარად, ლოკალური ანთება ეფექტური იმუნური პასუხის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ელემენტია, რომლის მიზანი ორგანიზმში შეჭრილი უცხო აგენტის განადგურება და დაზიანებული ქსოვილების აღდგენაა.

ანთების განვითარებასთან ერთად, ქსოვილთა დაზიანებისა და, შემდგომში, ფიბროზის განვითარების საშიშროება ჩნდება. მწვავე ანთება

ფიზიოლოგიური პროცესია და ის, ძირითადად, შესამჩნევი დაზიანების გარეშე მთავრდება. მწვავე ანთების გამოსავალი შეიძლება იყოს: დაზიანებული ქსოვილის სრული აღდგენა. ქრონიკული ანთების განვითარება, შეხორცება ნაწიბურის განვითარებით და აბსცესის ჩამოყალიბება. თუ მწვავე ანთების შედეგად შემოჭრილი აგენტისაგან ორგანიზმი ვერ განთავისუფლდა, ქრონიკული ანთება ვითარდება, რაც ქსოვილთა მძიმე დაზიანებას იწვევს.

შეჯამება:

- ანთება დაზიანების ან ინფექციის საპასუხოდ განვითარებული რეაქციაა, რომლის მიზანი უცხო აგენტის მოცილება და დაზიანებული ქსოვილის აღდგენაა. უცხო აგენტის მოცილებასა და დაზიანებული ქსოვილის აღდგენას ანთების კერაში მოზიდული ლეიკოციტები და პლაზმის მოლეკულები უსრუნველყოფს.
- ანთების კერაში მოსული ლიმფოციტების ტიპს და მათი მოსვლის დროს, უპირატესად, ანტიგენის ბუნება და ანთების განვითარების ადგილი განსაზღვრავს. ანთების კერაში წარმოქმნილი ციტოკინები და ქემოტაქსისური მოლეკულები ლეიკოციტებისა და ენდოთელიუმის ზედაპირზე ადჰეზიური რეცეპტორების ექსპრესიას განაპირობებს.
- ანთება სამი მთავარი კომპონენტისგან შედგება: ანთების კერაში სისხლის მიწოდების გაძლიერება, კაპილარების განვლადობის მატება და ქსოვილში ლეიკოციტების მიგრაცია.
- ანთებას არეგულირებს: ქემოკინები და ციტოკინები, პლაზმის ფერმენტული ცილების სისტემა და ლეიკოციტების მიერ წარმოქმნილი ვაზოაქტიური მედიატორები.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. 4 წლის ბიჭი, საავარაჯიროდ იმუნოლოგიური პრობლემით, მიიყვანეს სამედიცინო დახმარების ცენტრში. ლაბორატორიული გამოკვლევებით ბავშვის პერიფერიულ სისხლში გამოვლინდა სისხლის თეთრი უჯრედების მკვეთრი მატება გამოხატული ლიმფოციტოზით. ცერვიკალური ლიმფური კვანძების ბიოფსიით გამოვლინდა მკვეთრი პოლიკლონალურობა კორტიკალურ და პარაკორტიკალურ არეში. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან ლეიკოციტების რომელი ზედაპირული მოლეკულის არარსებობას შეუძლია გამოიწვიოს ასეთი სურათი?

   1. ადრესინების
   2. CTLA-4-ის
   3. ინტეგრინების
   4. L-სელექტინების

2. ვაქცინაში რომელი ქვემოთდასახელებული ნივთიერების დამატება უზრუნველყოფს ნეიტროფილების მიზიდვას დაზიანებულ მიდამოში?

   1. კომპლემენტის კომპონენტი 3b
   2. IgG
   3. ილ-8
   4. მიელოპეროქსიდაზა

თავი VII. ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე მოლეკულები

T უჯრედის რეცეპტორი (TCR)

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

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

MHC მოლეკულები, რომელსაც ადამიანის ლეიკოციტურ ანტიგენებსაც - HLA (human leukocyte antigens) უწოდებენ, უჯრედის ზედაპირულ გლიკოპროტეინს წარმოადგენს. ის ცილის პეპტიდურ ფრაგმენტებს იკავშირებს. იმის მიხედვით, თუ რომელი წყაროდანაა მიღებული პეპტიდი, MHC მოლეკულები ორ კლასად იყოფა:

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

ამგვარად, T-ლიმფოციტი მხოლოდ MHC მოლეკულასთან ასოცირებულ ანტიგენურ ფრაგმენტებს შეიცნობს. ინფიცირებული უჯრედის გამოცნობა და მისი განადგურება T-უჯრედული დაცვის ერთ-ერთ უმთავრეს ფუნქციას წარმოადგენს.

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

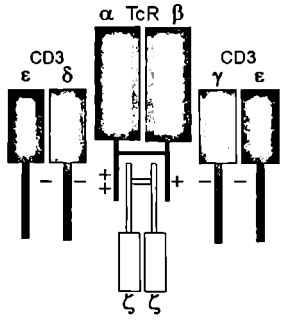
TCR რეცეპტორის სტრუქტურის მიხედვით, ორი ტიპის T-ლიმფოციტს განარჩევენ:

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

ორივე ტიპის T-უჯრედის TCR რეცეპტორი ორი ნაწილისგან შედგება (სურათი 7.1). 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.

CD3 კომპლექსი ყველა T-ლიმფოციტისთვის საერთოა. მას ცვალებადობა არ ახასიათებს. ამდენად, ის T-ლიმფოციტის მარკერს წარმოადგენს. მისი ფუნქცია, αβ ან γδ ჯაჭვებიდან მიღებული სიგნალის ბირთვისაკენ გატარებაა, რაც უჯრედის გააქტიურებისთვის აუცილებელი პროცესების ჩართვას უსრულველყოფს. სიგნალის ინიცირებას MHC-პეპტიდი კომპლექსთან TCR ის დაკავშირება იწვევს.

α და β ჯაჭვები იმუნოგლობულინის ზეოჯახს მიეკუთვნება. მათ უჯრედგარეთა ორი დომენი



სურათი 7.1. **TCR-CD3 კომპლექსი.** TCR ჯაჭვის მოკლე ციტოპლაზმური უბანი მიღებულ სიგნალს უჯრედს ვერ გადასცემს. ამ ფუნქციას CD3-ის ჯაჭვები ასრულებს.

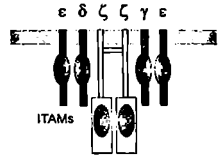
აქვთ, რომელთაგან ერთი ვარიაბელურია (V_α, V_β), მეორე კი კონსტანტური (C_α, C_β).

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 შეჯიდულია, ζ და η ჯაჭვები კი ერთმანეთს ენაცვლება. γ, δ და ε ჯაჭვებს თითო უჯრედგარეთა დომენი აქვს.

T-ლიმფოციტის რეცეპტორის შემადგენელი ჯაჭვების ტრანსმემბრანული ნაწილის მუხტები ერთმანეთისგან განსხვავდება (α და β დადებითი, ხოლო γ, δ, η და ε-უარყოფითი), რაც სიგნალის მიღების შემდეგ რეცეპტორის ინტერნალიზაციას უსრულველყოფს.

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

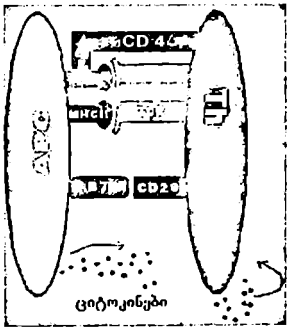


სურათი 7.2. **TCR დან სიგნალის ტრანსდუქცია.** CD3 კომპლექსის ციტოპლაზმური დომენები ITAM (Immunoreceptor Tyrosine -based Activation Motifs) სეკვენსებს შეიცავს. ისინი რეცეპტორიდან სიგნალის გადაცემაში მონაწილეობენ.

კინასების 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 აქტიმულირებს. აღნიშნული პროცესები ლიმფოციტის პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის მაკონტროლებელ გენებს აქტიურებს.

T-ლიმფოციტის გააქტიურებლად მხოლოდ უცხოს შეცნობა, ანუ MHC-ანტიგენთან TCR-ის დაკავშირება არასაკმარისია. ეს T-უჯრედის გააქტიურებელი სიგნალის მხოლოდ ნაწილია.

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



სურათი 7.3. ანტიგენწარმდგენი უჯრედის მიერ T ჰელპერის გააქტიურება. T-უჯრედის გააქტიურებლად ერთდროულად რამდენიმე სიგნალის მიღებაა საჭირო: 1. TCR შეიცნობს კომპლექსს MHC II+ანტიგენი , 2. CD4 თანარეცეპტორი MHC II კლასის მოლეკულას უკავშირდება, 3. B7-CD28 კავშირი გულურვეილო ლიმფოციტს აქტიურებს, ანტიგენწარმდგენი და T ჰელფერული უჯრედები სპეციფიკურ ციტოკინებს გამოიმუშავებენ

TCR რეცეპტორის α და β ჯაჭვების მაკოდირებელი გენები იმუნოგლობულინის გენების ჰომოლოგიურია (იხ. თაი 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.

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

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

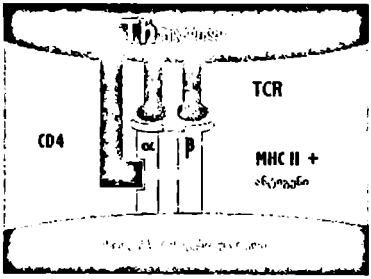
პერიფერიაზე არსებულ T ლიმფოციტთა დაახლოებით 90% $_{\alpha\beta}$T-უჯრედია, 10% - $_{\gamma\sigma}$T-უჯრედი. თუმცა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვანსა და კანში $_{\gamma\sigma}$T-უჯრედთა რაოდენობა 25-30%-ს აღწევს. თიმუსის ონტოგენეზის ადრეულ სტადიებზე T-ლიმფოციტთა უმეტესობას $_{\gamma\sigma}$T-უჯრედები შეადგენს.

$_{\alpha\beta}$T-უჯრედები, ძირითადად, CD4$^+$CD8$^-$ T_H და CD4$^-$CD8$^+$ T_C უჯრედებია (სურათი 7.4 და 7.5). ისინი სხვადასხვა კლასის MHC მოლეკულებს შეიცნობენ და, შესაბამისად, განსხვავებულ ფუნქციებს ასრულებენ. T-უჯრედების ზედაპირული სტრუქტურები - CD4 და CD8 მოლეკულები - MHC I და II კლასის მოლეკულების გამოცნობაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. CD4 -MHC II, CD8 კი MHC I კლასის მოლეკულას უკავშირდება. ანტიგენის შეცნობის პროცესში T-ლიმფოციტის ზედაპირზე CD4 და CD8 მოლეკულები TCR-თან ასოცირდება.

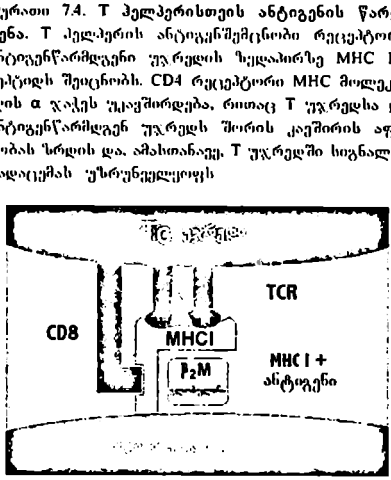
CD4 რეცეპტორი ოთხი იმუნოგლობულინური დომენისგან შემდგარი ერთჯაჭვიანი მოლეკულაა. CD8 მოლეკულა დისულფიდური ბმით დაკავშირებული α და β ჯაჭვებისგან შემდგარი ჰეტეროდიმერია. მათი ციტოპლაზმური ნაწილი მჭიდრო კავშირშია ციტოპლაზმურ თიროზინკინაზასთან (Lck), რაც ამ მოლეკულებს სიგნალის ტრანსდუქციის საშუალებას აძლევს. CD4 რეცეპტორი MHC II კლასის მოლეკულის β_2 დომენს უკავშირდება, CD8 კი MHC I კლასის მოლეკულის α_3 დომენს.

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

$_{\gamma\sigma}$T-უჯრედები, ძირითადად, ორმაგად ნეგატიური, CD4$^-$CD8$^-$ T-უჯრედებია. მათი ფუნქცია ბი-



სურათი 7.4. T ჰელპერისთვის ანტიგენის წარდგენა. T ჰელპერის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორი ანტიგენწარმდგენი უჯრედის ზედაპირზე MHC II+ ჰეპტიდს შეიცნობს. CD4 რეცეპტორი MHC მოლეკულის α ჯაჭვს უკავშირდება, რითაც T უჯრედსა და ანტიგენწარმდგენ უჯრედს შორის კავშირის აფინობას ზრდის და, ამასთანავე, T უჯრედში სიგნალის გადაცემას უსრულველყოფს



სურათი 7.5. T ციტოტოქსიურისთვის ანტიგენის წარდგენა. T ციტოტოქსიკური უჯრედი ინფიცირებული უჯრედის ზედაპირზე MHC I+ჰეპტიდს შეიცნობს. CD8 რეცეპტორი MHC მოლეკულის α ჯაჭვს უკავშირდება, რითაც T უჯრედსა და ანტიგენის წარმდგენ უჯრედს შორის კავშირის აფინობას ზრდის და, ამასთანავე, T უჯრედში სიგნალის გადაცემას უსრულველყოფს.

ლიმდე გარკვეული არ არის. მართალია, ზოგიერთ მათგანს, $_{\alpha\beta}$T-უჯრედის მსგავსად, MHC I და II კლასის მოლეკულის შეცნობა შეუძლია (თუმცა ეს მათ ძირითად ფუნქციას არ უნდა წარმოადგენდეს). MHC I კლასის მსგავსი CD1 მოლეკულები და სითბური შოკის ცილა - HSP (heat schock protein) მათ ლიგანდს წარმოადგენს. მათ აუტოანტიგენებთან მოქმედებაც შეუძლიათ. აღსანიშნავია, რომ, ანტისხეულის მსგავსად, $_{\gamma\sigma}$T-უჯრედებს ანტიგენის გამოცნობა დამოუკიდებლად, MHC მოლეკულების წარდგენის გარეშეც შეუძლია. ყოველივე აქედან გამომდინარე, ფიქრობენ, რომ $_{\gamma\sigma}$T-უჯრედი დაკვის პირველი ხაზს წარმოადგენს, ანუ იმუნურ პასუხში ის $_{\alpha\beta}$T-უჯრედებამდე ერთვება.

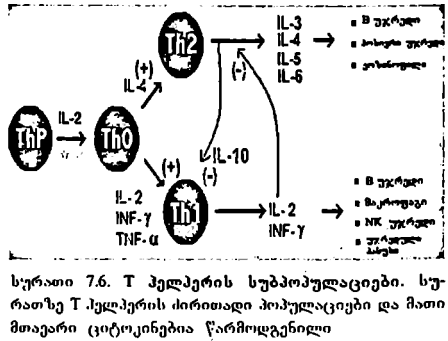
პისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC) მოლეკულები

ინფექციური აგენტი უჯრედის ორ განსხვავებულ კომპარტმენტში მრავლდება. ვირუსები და ზოგიერთი ბაქტერია ციტოზოლში ან ბირთვში მრავლდება, ბევრი პათოგენური ბაქტერია და ზოგიერთი ეუკარიოტული პარაზიტი კი ვეზიკულებში (ენდოსომებსა და ლიზოსომებში). უჯრედის ამ ორი განსხვავებული უბნიდან ინფექციური აგენტის ელიმინაციას იმუნური სისტემა სხვადასხვა გზით ახდენს.

ციტოზოლში მცხოვრები ვირუსებითა და ბაქტერიებით ინფიცირებულ უჯრედებს ციტოტოქსიკური (CD8$^+$) უჯრედები ანადგურებს. ინფიცირებული უჯრედის მოცელით ისპობა ახალი ვირუსული ნაწილაკებისა და უჯრედშიდა ბაქტერიების წარმოქმნის წყარო, რისი შედეგიც ინფექციისგან მასპინძელი ორგანიზმის განთავისუფლებაა.

უჯრედის ვეზიკულურ კომპარტმენტებში (ენდოპლაზმური რეტიკულუმი, გოლჯის კომპლექსი, ენდოსომები, ლიზოსომები და სხვა უჯრედშიდა ვეზიკულები) არსებულ პათოგენებსა და მათ პროდუქტებს T-ჰელპერული უჯრედები (CD4$^+$) ალმოაჩენს. ეს უჯრედები, თავიანთი ფუნქციის მიხედვით, ორ კლასად იყოფა (სურათი 7.6):

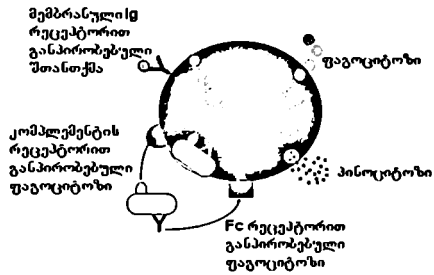
- T_H1 უჯრედები, რომლებიც ინტრავეზიკულური პათოგენის მოსაკლავად მაკროფაგებს აქტიურებენ, და
- T_H2 უჯრედები, რომლებიც ანტისხეულების წარმოქმნის მიზნით B-უჯრედებს აქტიურებენ.



სურათი 7.6. T ჰელპერის სუბპოპულაციები. სურათზე T ჰელპერის ძირითადი პოპულაციები და მათი მთავარი ციტოკინებია წარმოდგენილი

ვეზიკულურ კომპარტმენტში მიკრობული ანტიგენი ორი გზით ხვდება (სურათი 7.7):

- ზოგი ბაქტერია, მაგ. მიკობაქტერია, მაკროფაგში 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 7.7. ეგზოგენური ანტიგენის უჯრედში მოხვედრის გზები. ეგზოგენური ანტიგენი უჯრედში შეიძლება მოხვდეს ფაგოციტოზითა და პინოციტოზით, ან მემბრანულ რეცეპტორთან დაკავშირების შემდგომი ინტერნალიზაციით.

ინფექციაზე ადეკვატური რეაგირებისთვის 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 MHC მოლეკულების სხვადასხვა კლასი წარადგენს.

MHC I კლასის მოლეკულა ციტოზოლიდან მიღებულ პეპტიდს იკავშირებს, უჯრედის ზედაპირზე ააქვს და CD8⁺ T-უჯრედს წარუდგენს.

MHC II კლასის მოლეკულა ვეზიკულური კომპარტმენტიდან მიღებულ პეპტიდს უკავშირდება და მას CD4⁺ T-უჯრედს წარუდგენს.

ამდენად, MHC ანუ ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის მოლეკულები ანტიგენის წარდგენაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს.

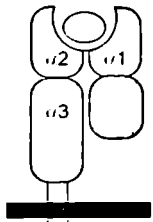
ტერმინი ჰისტოშეთავსების ანტიგენი - H-ანტიგენი - პირველად ჯორჯ სნელმა გამოიყენა, როდესაც ტრანსპლანტატის მოცილების გამომწვევ ანტიგენებს ახასიათებდა. შემდგომში აღმოჩნდა, რომ ამ ანტიგენებს მრავალი გენის რთული კომპლექსი აკოდირებს და მათ ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის ანტიგენები ეწოდა.

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 უკავშირდება. სხვადასხვა წარმოშობის პეპტიდის დაკავშირებასა და წარმოქმნილი კომპლექსების სხვადასხვა უჯრედისადმი წარდგენას ამ ორ კლასს შორის არსებული სტრუქტურული განსხვავება განაპირობებს.

MHC I კლასის მოლეკულა

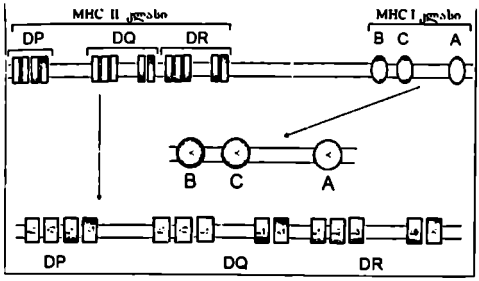
MHC I კლასის მოლეკულა ორი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისგან შემდგარი ქეტეროდიმერია (სურათი 7.8, 7.9). პოლიმორფული α (მძიმე) ჯაჭვი არაპოლიმორფულ β_2 მიკროგლობულინს არაკოვალენტურად უკავშირდება. HLA I კლასის მოლეკულა 3 სახისაა: HLA-A, HLA-B და HLA-C. მათ მე-6 ქრომოსომაში განლაგებული MHC გენები აკოდირებს (სურათი 7.10). β_2-მიკროგლობულინის მაკოდირებელი გენი მე-15 ქრომოსომაშია მოთავსებული.

MHC I კლასის მოლეკულის α ჯაჭვს სამი უჯრედგარეთა დომენი (α_1, α_2 და α_3), ტრანსმემბრანული ნაწილი და ციტოპლაზმაში მდებარე უბანი აქვს. მასთან ასოცირებულია β_2-მიკროგლობულინი, რომელიც მეოთხე დომენს ქმნის α ჯაჭვის მეორე და მესამე დომენში, ასევე β_2-მიკროგლობულინში დისულფიდურ ბმებს ეხვედებით.



სურათი 7.8. MHC I კლასის მოლეკულის სტრუქტურა. MHC I კლასის მოლეკულა პოლიმორფული α ჯაჭვისა და მასთან არაკოვალენტურად დაკავშირებული β2-მიკროგლობულინისგან შედგება. α ჯაჭვი უჯრედის მემბრანასთანაა დაკავშირებული.

სურათი 7.9. MHC I კლასის მოლეკულის სტრუქტურა. სურათზე MHC I კლასის მოლეკულის უჯრედგარეთა ნაწილი და მასთან დაკავშირებული პეპტიდია ნაჩვენები. პეპტიდური ანტიგენი მოთავსებულია ღარში, რომელსაც β-ჯიმებისაგან შემდგარ ფსკერზე α-სპირალები წარმოქმნის. β_2-მიკროგლობულინი α ჯაჭვს არაკოვალენტურად უკავშირდება.



სურათი 7.10. ადამიანის MHC გენების კომპლექსი. MHC გენების კომპლექსი იმ ანტიგენების მაკოდირებელ გენებს მოიცავს, რომელთა უმრავლესობა პასუხისმგებელია ალოტრანსპლანტატის მოცილებაზე. ეს ანტიგენები და მათი გენები სამ ძირითად კლასად იყოფა: I, II და III. I და II კლასის ანტიგენები ექსპრესირებულია უჯრედებისა და ქსოვილების ზედაპირზე, III კლასის ანტიგენები კი შრატსა და სხვა ქსოვილოვან სითხეებში მოცირკულირე ცილებია (მაგ. C4, C2, B ფაქტორი, TNF). III კლასის ანტიგენები ტრანსპლანტატის მოცილებაში არ მონაწილეობენ. ადამიანის MHC I კლასის გენები სამი მთავარი (B,C და A) და, ასევე, მინორული ლოკუსებისგან შედგება. MHC II კლასის გენები სულ მცირე სამ (DP, DQ და DR) ლოკუსს შეიცავს. MHC გენები გამორჩეული პოლიმორფიზმით ხასიათდება.

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

სურათი 7.11. MHC I კლასის მოლეკულის ღარის სტრუქტურა. α1 და α2 დომენი α–სპირალებისა და β–ჭიმებისგან შედგება. პეპტიდის დამჭერი ღარის გვერდებს α–სპირალები წარმოქმნის, ფსკერს კი ანტიპარალელური რვა β-ჭიმი. დასაკავშირებელი პეპტიდის სახეს ღარის ფსკერისა და გვერდების შიგნითა ზედაპირის პოლიმორფიზმი განსაზღვრავს.

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 სტრუქტურული პოლიმორფიზმი წარმოადგენს. 2002 წლის ივლისისთვის 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 დამაკავშირებელი ღარის ფსკერსა და გვერდებზე მოთავსებულ ამინომჟავებს ახასიათებს. შედეგად, I კლასის განსხვავებულ ალელებს განსხვავებული პეპტიდის-შემაკავშირებელი სპეციფიკურობა აქვს.

HLA I კლასის გენების სამი განსხვავებული ლოკუსი არსებობს და თითოეული მათგანი დიდი პოლიმორფიზმით ხასიათდება. ამ ლოკუსების მიხედვით ჰეტეროზიგოტურ ყველა ინდივიდს ექვსი განსხვავებული პეპტიდის-შემაკავშირებელი ღარი აქვს. HLA I კლასის ყოველ მოლეკულას მრავალი პეპტიდის დაკავშირება შეუძლია. ყოველ ინდივიდში ასეთი ექვსი მოლეკულის არსებობა მნიშვნელოვნად ზრდის T-უჯრედისთვის წარსადგენი პეპტიდების რაოდენობას.

T უჯრედის რეცეპტორი MHC I კლასის მოლეკულასა და მის ღარში მოთავსებულ პეპტიდს 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 წარდგენილ სპეციფიკური ანტიგენის შეცნობა, MHC შეზღუდვის სახელითაა ცნობილი.

ამჟღავნებ, 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 უჯრედსა ექსპრესირებული. ქსოვილში მათი ექსპრესიის ხარისხი განსხვავებულია. ყველაზე უხვად ის ლიმფურ ქსოვილზეა წარმოდგენილი, ნაკლებად ღვიძლში, თირკმელში, ფილტვში. ყველაზე უმნიშვნელო რაოდენობითაა ის ტვინსა და ჩონჩხის კუნთებზე.

MHC I კლასის მოლეკულა NK-უჯრედის KIR რეცეპტორის ლიგანდია. მასთან KIR რეცეპტორის დაკავშირება NK-უჯრედის კილერულ ფუნქციას თრგუნავს. თუ საკუთარ უჯრედზე ექსპრესირებული I კლასის მოლეკულა რაიმე მიზეზით შეიცვალა (ვირუსის ან სხვა რაიმე ზემოქმედების შედ-

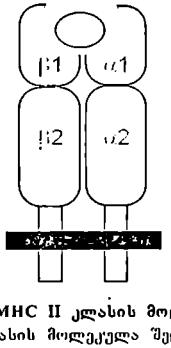
ეგად) ან საერთოდ გაქრა, ასეთ უჯრედს NK-უჯრედი გაანადგურებს.

MHC II კლასის მოლეკულა

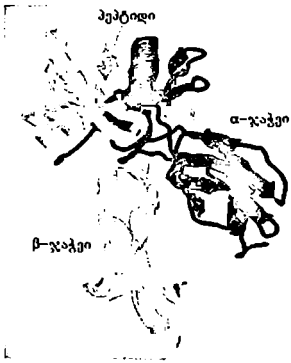
MHC II კლასის მოლეკულა, MHC I კლასის მოლეკულის მსგავსად, ორი - α მძიმე და β მსუბუქი - პოლიპეპტიდური ჯაჭვისგან შედგება. ორივე ჯაჭვი MHC ლოკუსით კოდირებული ტრანსმემბრანული ცილაა (სურათი 7.12, 7.13).

MHC II კლასის მოლეკულას ოთხი დომენი აქვს: ზედა – α_1 β_1 და ქვედა - α_2 β_2. α_1 და β_1 დომენი, I კლასის მოლეკულის α_1 და α_2 დომენის მსგავსად, ანტიგენ-შემაკავშირებელ ღარს ქმნის (სურათი 7.14).

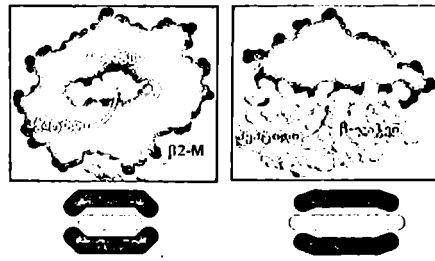
β2 დომენი CD4 მოლეკულას უკავშირდება, რის გამოც MHC II კლასის მიერ წარდგენილი



სურათი 7.12. MHC II კლასის მოლეკულის სტრუქტურა. II კლასის მოლეკულა შედგება ერთმანეთთან არაკოვალენტურად დაკავშირებული პოლიმორფული α და β ჯაჭვებისგან. ორივე ჯაჭვი ციტოპლაზმურ მემბრანასთანაა დაკავშირებული. პეპტიდის დამაკავშირებელი ღარს β1 და α1 დომენები ქმნის.



სურათი 7.13. MHC II კლასის მოლეკულის სტრუქტურა. სურათზე MHC II კლასის მოლეკულის უჯრედგარეთა ნაწილი და მასთან დაკავშირებული პეპტიდია ნაჩვენები. MHC II კლასის მოლეკულა არაკოვალენტურად დაკავშირებული პოლიმორფული α და β ჯაჭვისგან შედგება.



სურათი 7.14. MHC I და II კლასის მოლეკულების ანტიგენის დამაკავშირებელი ღარის შედარებითი დახასიათება. I კლასის მოლეკულის ღარი დახურულია (დაჭერილი პეპტიდი ღარის კიდეებს არ სცილდება), II კლასის მოლეკულის ღარის პირი ღია. შესაბამისად, II კლასის მოლეკულას უფრო დიდი პეპტიდის დაჭერა შეუძლია. I კლასის მოლეკულის მიერ დაკავშირებული პეპტიდი საშუალოდ 8-11 ამინომჟავურ ნაშთს შეიცავს, II კლასის მიერ დაკავშირებული პეპტიდი კი შეიძლება 30 ამინომჟავურ ნაშთამდე და მეტიც იყოს.

პეპტიდის გამოცნობა მხოლოდ $CD4^+$ T-ლიმფოციტს შეუძლიათ.

HLA II კლასის ცილები სამი ძირითადი სახითაა წარმოდგენილი (სურათი 7.10): 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 α (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.

ვინაიდან HLA-DQ და HLA-DP ცილების ორივე ჯაჭვი პოლიმორფულია, ყოველ ადამიანს ოთხ-ოთხი განსხვავებული HLA-DQ და HLA-DP ცილა შეიძლება აქონდეს. ასევე, რადგან მინიმალურად პოლიმორფული α ჯაჭვი, შეიძლება, დედისა და მამის ქრომოსომების HLA-DRB1 და HLA-DRB3 ჯაჭვებს შეუწყვილდეს, ყოველ ინდივიდში, შესაძლოა, ოთხი განსხვავებული HLA-DR ცილა იყოს წარმოდგენილი. თითოეულ ამ ცილას (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) მრავალ ანტიგენურ პეპტიდთან დაკავშირების პოტენციალი აქვს. ამიტომ, ძნელი წარმოსადგენია მიკრობული ანტიგენის ისეთი მუტაცია, რომელიც მას HLA II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებისგან იხსნის.

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

MHC II კლასის მოლეკულები სხვა უჯრედებზეც (ეპითელიურ და ენდოთელიურ უჯრედებზე) შეიძლება ექსპრესირდეს, რაც ანთების კერაში გამომუშავებული ციტოკინების (მაგ. γ-ინტერფერ-

ონის) გაელენით ხდება. ასეთი უჯრედი ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას იძენს.

ეპიდემიოლოგიური კვლევებით 100-ზე მეტი ისეთი დაავადებაა ნანახი, რომლებიც გარკვეული HLA I ან II კლასის მქონე პირებს, საერთო პოპულაციასთან შედარებით, უფრო ხშირად უკითარდებათ. მათი უმეტესობა აუტოიმუნური ბუნებისაა. მაგალითად, მანკილოზებელი სპონდილიტით (ბეხტერევის დაავადება) დაავადებული თეთრკანიანი პაციენტების 90-95%-ს HLA-B27 ანტიგენი აქვს, I ტიპის შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული თეთრკანიანების 30-50% ჰეტეროზიგოტია HLA-DQ2/DQ8 მოლეკულებით. საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ HLA-DQ6 მოლეკულა I ტიპის დიაბეტისგან დაცვას განაპირობებს.

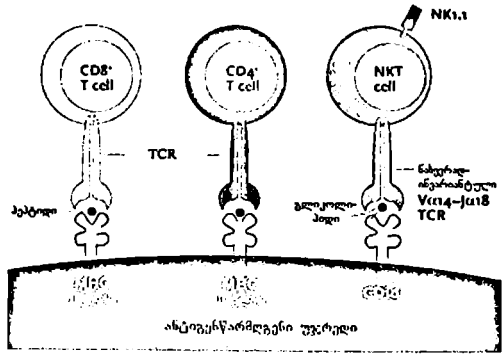
HLA გენოტიპი გარკვეული ვაქცინებისადმი პასუხის ხარისხსაც განსაზღვრავს. მაგალითად, DR3 ანტიგენის მქონე პირები ცუდად ან ვერ პასუხობენ B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის ვაქცინას.

MHC I ან II კლასის მოლეკულები T-ლიმფოციტს ციდოვან ანტიგენებს წარუდგენს. ადრე მიინევდნენ, რომ იმუნური პასუხი პოლისაქარიდულ და ლიპიდურ ანტიგენზე T-დამოუკიდებელი იყო. თვლიდნენ, რომ ეს ანტიგენები, განმეორებადი სტრუქტურების წყალობით, B-ლიმფოციტს T-უჯრედის დაეხმარებლად ააქტიურებდნენ.

ღღეისთვის ისეთი T-ლიმფოციტებია ნანახი (მაგ. ორმაგად ნეგატიური T ლიმფოციტები, NKT ლიმფოციტები), 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 (სურათი 7.15). ადამიანის CD1-ს ხუთი იზოფორმა აქვს: CD1a-CD1e.

α_1 და α_2 დომენებისგან წარმოქმნილ დამაკავშირებულ ღარში CD1 მოლეკულა მიკრობის გლიკოლიპიდურ კომპონენტს იკავშირებს. წარმოქმნილ CD1-ლიპიდი კომპლექსს T-ლიმფოციტი შეიცნობს.

დადგინდა, რომ CD1-ის შეცნობა ორიენტ: αβ და γδ TCR-ს შეუძლია. ამ გზით შეიცნობა მიკობაქტერიის ლიპიდური ანტიგენები. ანტიგენის MHC-დამოუკიდებელი შეცნობა „T-უჯრედებს სხვა ცილების დახმარებითაც შეუძლია. ამ ცილებს ახლადაღმოჩენილი MHC I კლასის მსგავსი ჯაჭვები - MIC (MHC class I-related chains) აკოდირებს.



სურათი 7.15. T ლიმფოციტები. CD8+ და CD4+T უჯრედებზე ექსპრესირებული რეცეპტორები (TCR) MHC I და II კლასის მოლეკულებით წარდგენილ ანტიგენურ ეპიტოპებს შეიცნობენ. NKT უჯრედზე ექსპრესირებული ნახევრად ინვარიანტული TCR რეცეპტორი CD1d მოლეკულის მიერ წარდგენილ გლიკოლიპიდურ ანტიგენს შეიცნობს

T-ლიმფოციტთან წარსადგენი ციტოზოლური ანტიგენების გადამუშავება (პროცესინგი)

MHC I კლასის მოლეკულასთან ასოცირებული ეპეტიდი ციტოზოლური ციდოვების ფერმენტული დეგრადაციით მიიღება. წარმოქმნილი ეპეტიდი ენდოპლაზმურ ბადეზე გადაიტანება, სადაც ახლადწარმოქმნილ MHC I კლასის მოლეკულას უკავშირდება.

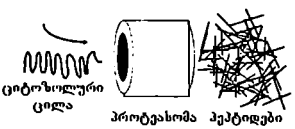
ბიროვიანი უჯრედის ციტოზოლური ციდოვების უმრავლესობა ენდოგენური წარმოშობისაა. ციტოზოლში მოხვედრილი უცხო ანტიგენი შეიძლება იმ ვირუსის ან უჯრედშიდა მიკრობის პროდუქტი იყოს, რომელიც უჯრედში შეიჭრა და საკუთარი სასიცოცხლო ციკლისთვის აუცილებელ ცილებს წარმოქმნის.

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

ციტოზოლური ცილების ფერმენტული დეგრადაცია

ციტოზოლური ციდოვანი ანტიგენები პროტეასომაში დეგრადირდება. პროტეასომა ფართო სპექტრის პროტეოლიზური აქტიურობის მქონე ფერმენტთა კომპლექსია, რომელიც ციტოპლაზმაში მდებარეობს (სურათი 7.16).

აღსანიშნავია, რომ გამა-ინტერფერონის გაელენით პროტეასომას იმ სუბერთეულთა (LMP-2



სურათი 7.16. პროტეასომა. ციტოპლაზმაში არსებული ცილები, მათ შორის უცხოც, პროტეასომაში სისტემატურად დეგრადირდება.

და LMP-7-ის) ტრანსკრიფცია და სინთეზი მატულობს, რომლებიც MHC I კლასის მოლეკულებთან დასაკავშირებელ პეპტიდებს წარმოქმნის. ამ გზით გამა-ინტერფერონი ანტიგენის წარდგენას აძლიერებს.

პეპტიდების გადატანა ციტოზოლიდან ენდოპლაზმურ ბადეზე

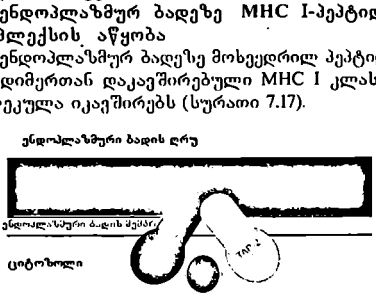
ციტოპლაზმაში წარმოქმნილი პეპტიდი ენდოპლაზმურ ბადეზე სპეციალიზებული ტრანსპორტერის (გადამტანის) საშუალებით ხვდება. აქ ის ახლადწარმოქმნილ MHC I კლასის მოლეკულას უკავშირდება.

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, რომლებიც LMP-2 და LMP-7 გენების გვერდით მდებარეობს, გამა-ინტერფერონით სტიმულირდება.

TAP ცილები ძირითადად ენდოპლაზმურ ბადესია ლოკალიზებული. პეპტიდების გადატანა ციტოზოლიდან ენდოპლაზმურ ბადეზე ATP-დამოკიდებული პროცესია.

ენდოპლაზმურ ბადეზე MHC I-პეპტიდი კომპლექსის აწყობა

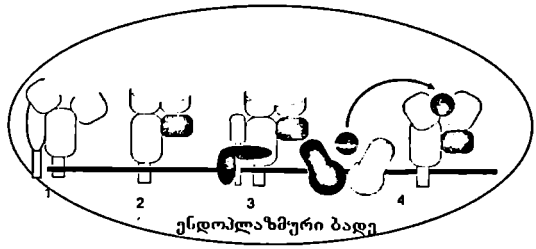
ენდოპლაზმურ ბადეზე მოხვედრილ პეპტიდს TAP დიმერთან დაკავშირებული MHC I კლასის მოლეკულა იკავშირებს (სურათი 7.17).



სურათი 7.17. ანტიგენის გადამუშავებასთან (პროცესინგთან) დაკავშირებული ტრანსპორტერები (TAP-1, TAP-2). ტრანსპორტერებს პროტეოსომადან გამოსული პეპტიდები ციტოზოლიდან ენდოპლაზმურ ბადეზე გადააქვთ.

MHC I კლასის მოლეკულის სინთეზი და აწყობა მრავალ თანამიმდევრულ პროცესს მოიცავს. მოლეკულის α ჯაჭვი და β–2-მიკროგლობულინი ენდოპლაზმურ ბადეზე წარმოიქმნება (სურათი 7.18).

α ჯაჭვის საბოლოო სტრუქტურის ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თანმხლები (ჩაპერონი) ცილები - კალნექსინი და კალრეტიკულინი. ცარიელი MHC I კლასის დიმერი ტაპასინით უკავშირდება TAP კომპლექსს, რომელსაც ციტოზოლური პეპტიდი ენდოპლაზმურ ბადეში შეაქვს. იმ შემთხვევაში, თუ პეპტიდი MHC I კლასის მოლეკულას მტკიცედ დაუკავშირდება და MHC I-პეპტიდი კომპლექსი წარმოიქმნება, MHC I კლასის მოლეკულა ტაპასინს სცილდება და უჯრედის ზედაპირზე გადაინაცვლებს. თუ MHC I კლასის მოლეკულას პეპტიდი არ დაუკავშირდა, ახლადწარმოქმნილი არასტაბილური დიმერი (α ჯაჭვი და β–2-მიკროგლობულინი) ენდოპლაზმურ ბადეზეევე დეგრადირდება.



სურათი 7.18. MHC I კლასის მოლეკულის წარმოქმნა. β2 მიკროგლობულინთან დაკავშირებამდე α ჯაჭვს კალნექსინი უკავშირდება (1). β2 მიკროგლობულინი α ჯაჭვს უკავშირდება (2). ტაპასინი, კალრეტიკულინი, TAP1 და TAP 2 პეპტიდის დამჭერ კომპლექსს ქმნის (3). I კლასის მოლეკულის დარში ციტოპლაზმური პეპტიდის დაკავშირება სტაბილურ კომპლექსს (MHC+პეპტიდი) წარმოქმნის (4).

MHC I -პეპტიდი კომპლექსის ექსპრესია უჯრედის ზედაპირზე

პეპტიდთან დაკავშირებული MHC I კლასის მოლეკულა სტაბილურ სტრუქტურას წარმოქმნის და უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირდება. ის უჯრედის ზედაპირზე გოლჯის აპარატს გადააქვს. უჯრედზე ექსპრესირებულ კომპლექსს CD8+T-უჯრედები შეიცნობს. CD8 თანარეცეპტორი MHC I კლასის მოლეკულის არაპოლიმორფულ უბანს უკავშირდება, რაც T-უჯრედების მიერ ანტიგენის შეცნობაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

ენდოციტოზით უჯრედში მოხვედრილი ანტიგენის გადამუშავება (პროცესინგი)

უჯრედში ენდოციტოზით მოხვედრილი ანტიგენი ენდოციტურ ვეზიკულაში დეგრადირდება. პროტეოლიზური დეგრადაციით მიღებული პეპტიდები MHC II კლასის მოლეკულას ამავე ვეზიკულაში უკავშირდება.

ანტიგენწარმდგენ უჯრედებში უჯრედგარეთა ცილების შესვლა

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.

ანტიგენწარმდგენ უჯრედს ანტიგენი სხვადასხვა გზით უკავშირდება (სურათი 7.7):

- დენდრიტული უჯრედისა და მაკროფაგის ზედაპირული რეცეპტორები მიკროორგანიზმები-

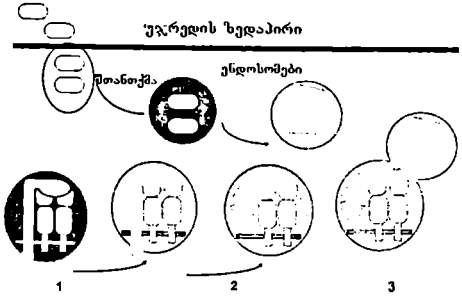
ხოვის საერთო სტრუქტურებს შეიცნობს და უკავშირდება.

- მაკროფაგზე ექსპრესირებული რეცეპტორები ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტებს და კომპლემენტის კომპონენტებს (მაგ. C3b) იკავშირებს. ანტისხეულთან ან კომპლემენტის ცილებთან დაკავშირებულ ანტიგენს მაკროფაგი ითვლად მოანთქამს.
- ანტიგენწარმდგენი უჯრედების სპეციფიკური რეცეპტორის კარგი მაგალითია B უჯრედის იმუნოგლობულინური რეცეპტორი. ეს რეცეპტორი, ანტიგენისადმი მაღალი აფინობის გამო, ანტიგენის ფიქსტურ ინტერნალიზაციას უჯრედგარეთა სითხეში ანტიგენის დაბალი კონცენტრაციის პირობებშიც იწვევს,

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 (სურათი 7.19).

ენდოსომურ და ლიზოსომურ ვეზიკულაში ინტერნალიზებული ცილების პროცესინგი (გადამუშავება)

ინტერნალიზებული ცილები ენდოსომურ და ლიზოსომურ ვეზიკულებში ფერმენტულ დეგრა-



სურათი 7.19. **MHC II კლასის მოლეკულის დაკავშირება პეპტიდთან.** ენდოპლაზმურ ბადეზე წარმოქმნილი და ინვარიანტულ ჯაჭვთან დაკავშირებული II კლასის მოლეკულა ენდოსომისკენ მიემართება (1). ინვარიანტული ჯაჭვის დეგრადაციის შემდეგ MHC მოლეკულის დარი დაფარულია CLIP-ით (class II-associated invariant chain peptide) (2). MHC II კლასის მოლეკულის შემცველი ვეზიკულა ანტიგენის შემცველ ვეზიკულას ერწყმება (3). დარიდან CLIP-ის მოცილების შემდეგ პეპტიდი II კლასის მოლეკულას უკავშირდება.

დაცის განიცდის. (ცილის დეგრადაციით მიღებულ პეპტიდებს), MHC II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირების შემდეგ, CD4 T ლიმფოციტებს წარუდგება.

ანტიგენური ცილები დაბალი pH-ის პირობებში პროტეოლიზით დეგრადირდება. პეპტიდების წარმოქმნაში მნიშვნელოვან როლს ფერმენტი კატეპსინი ასრულებს. ის ენდოსომაში ყველაზე დიდი რაოდენობითაა.

უჯრედზე ექსპრესირებული მემბრანული ცილა, შესაძლებელია, უჯრედში ხელმეორედ, იმავე გზით მოხვდეს. ამდენად, ვირუსიც კი, რომელიც ინფიცირებული უჯრედის ციტოპლაზმაში ხვდება. მემბრანული ცილების წარმოქმნის შემდეგ, შესაძლოა, ისეთ პეპტიდებად დეგრადირდეს, რომელთა პრეზენტაციასაც MHC II კლასის მოლეკულები ახორციელებს. ვირუსული ანტიგენისადმი სპეციფიკური T-სელპრული უჯრედების გააქტიურება, შესაძლოა, ამ მექანიზმით ხდება.

MHC II კლასის მოლეკულის ბიოსინთეზი და ვეზიკულაში გადაადგილება

MHC II კლასის მოლეკულის α და β ჯაჭვი ენდოპლაზმურ ბადეზე წარმოიქმნება და ერთმანეთს აქვე უკავშირდება (სურათი 7.19). სტრუქტურულად არამდგრადი დიმერის შემდგომი აწყობა ნაპერონების (მაგ.კალნექსინის) საშუალებით ხდება. ენდოპლაზმურ ბადეზე მოხვედრილი პეპტიდები MHC II კლასის მოლეკულას ვერ უკავშირდება, რადგან მისი დარი ინვარიანტული ჯაჭვით (Ii) არის დაფარული. Ii ასევე მონაწილეობს MHC II კლასის მოლეკულის აწყობაში და სპეციალიზებულ ენდოსომაში გადატანაში, სადაც ინტერნალიზებული ცილები პეპტიდებად დეგრადირდება.

ვესიკულას, რომელსაც MHC II კლასის მოლეკულა უჯრედის ზედაპირისკენ გადაიქეს, გზაში გადამუშავებული ანტიგენების (ფერმენტული დეგრადაციის შედეგად) შემცველი ვეზიკულები უკავშირდება.

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

MHC II კლასის მოლეკულასთან გადამუშავებული პეპტიდების დაკავშირება

MHC II კლასის მოლეკულას MIIC-ში ინვარიანტული ჯაჭვი სცილდება, რაც პროტეოლიზური ფერმენტებისა და HLA-DM მოლეკულის ერთობლივი ზემოქმედების შედეგია.

პროტეოლიზური ფერმენტები (კატეპსინები), რომელთა საშუალებითაც ინტერნალიზებული ცილებიდან პეპტიდები მიიღება, ინვარიანტული ჯაჭვის დეგრადაციას იწვევს, რის შემდეგაც დარში მხოლოდ ე.წ. II კლასთან ასოციირებული ინვარიანტული ჯაჭვის პეპტიდი - CLIP (class II-associated invariant chain peptide) რჩება. MHC II კლასის მოლეკულის დარში CLIP-ის დარეგება შეუძლებელს ხდის მასთან ანტიგენური პეპტიდის

დაკავშირების. ღარიდან CLIP-ის მოცილებას HLA-DM მოლეკულა უსრულველყოფს.

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 უჯრედი შეიცნობს, რაშიც მნიშვნელოვან როლს CD8 თანარეცეპტორი ასრულებს.

შეჯამება:

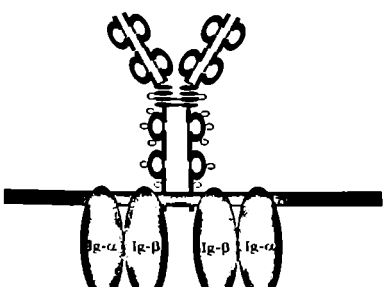
- T უჯრედის გააქტიურების საწყისი ეტაპია ანტიგენწარმდგენ უჯრედზე ექსპრესირებული MHC-პეპტიდი კომპლექსის სპეციფიკური შეცნობა და მიღებული სიგნალის ბირთვისკენ გატარება. აღნიშნული პროცესი T უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული მოლეკულებით ხორციელდება.
- T უჯრედის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორი TCR, დისულფიდური ბმებით დაკავშირებული ორი - α და β - პოლიპეპტიდური ჯაჭვისგან შედგება. ეს ჯაჭვები იმუნოგლობულინის მოლეკულის მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების პომოლოგიურია. ყოველი მათგანი ვარიაბელურ და კონსტანტურ სეგმენტს შეიცავს. ვარიაბელურ სეგმენტში სამი ჰიპერვარიაბელური უბანი გამოიყოფა. ეს რეცეპტორის ის ნაწილია, რომელიც MHC-პეპტიდი კომპლექსს უკავშირდება.
- γδTCR ჰეტეროდიმერი T უჯრედთა მცირე რაოდენობაზეა (αβ ნეგატიურ T უჯრედებზე) ექსპრესირებული. ის განსხვავებული სახის ანტიგენს შეიცნობს. მის მიერ შეცნობილი ანტიგენი (მათ შორის ლიპიდები და სხვა პატარა მოლეკულები) MHC-ის მსგავს, არაპოლიმორფულ მოლეკულებთანაა დაკავშირებული.
- მაღალი პოლიმორფიზმით გამორჩეული ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC) გენები, I და II კლასის ანტიგენების გარდა, სხვა (ოლებსაც აკოდირებს. MHC მოლეკულები, თავდაპირველად, ქსოვილთა ტრანსპლანტაციის ექსპერიმენტებში აღმოაჩინეს როგორც ტრანსპლანტატის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის აღმძერელი ანტიგენები.
- MHC I და II კლასის მოლეკულები პეპტიდურ ანტიგენს ანტიგენ-სპეციფიკურ T ლიმფოციტებს წარუდგენენ. I კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებულ პეპტიდურ ანტიგენს ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტი (CD8+) შეიცნობს, II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებულს კი T ჰელპერი (CD4+).
- MHC I კლასის მოლეკულა მძიმე α-ჯაჭვისა და მასთან დაკავშირებული არაპოლიმორფული β2-მიკროგლობულინისგან შედგება. MHC II კლასის მოლეკულა α და β პოლიმორფული ჯაჭვებითაა წარმოდგენილი. ამ მოლეკულებს სტრუქტურული მსგავსება აქვს: პეპტიდთან შემაკავშირებელი ღარი α-სპირალებისა და ანტიპარალელური β ჭიმებისგან შედგება, Ig-მაგვარი დომენები კი T უჯრედის თანარეცეპტორებს CD4 და CD8-ს უკავშირდება.
- MHC I კლასის მოლეკულა ყველა ბირთვიან უჯრედზეა ექსპრესირებული. MHC II კლასის მოლეკულის ექსპრესია, ძირითადად, ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე (დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები, B ლიმფოციტები) ხდება.
- CD4 და CD8 მოლეკულები მწიფე T ლიმფოციტებზე ექსპრესირებული თანარეცეპტორებია, რომლებიც, შესაბამისად, MHC II და I კლასის მოლეკულების არაპოლიმორფულ უბანს უკავშირდება. CD4 მოლეკულა T ჰელპერს, CD8 კი T ციტოტოქსიკურ უჯრედზე ექსპრესირდება. TCR-ის მიერ MHC-პეპტიდის შეცნობის შემთხვევაში, MHC მოლეკულასთან დაკავშირებული CD4 და CD8 მოლეკულა T უჯრედში გასააქტიურებელ სიგნალს გზავნის.

თავი VIII. ანტიგენის შეცნობაში მონაწილე სტრუქტურები

ანტისხეულები და მათი რეცეპტორები

სპეციფიკური იმუნური პასუხი უცხო ანტიგენის ამოცნობით იწყება, რაც მხოლოდ T და B ლიმფოციტს შეუძლია. ანტიგენის შესაცნობად იმუნური სისტემა სამი ტიპის მოლეკულას იყენებს. ეს მოლეკულებია: ანტისხეულები, ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსი და T ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორი (TCR). მათგან ყველაზე კარგად ანტისხეულის სტრუქტურაა შესწავლილი.

ანტისხეული ანტიგენს სპეციფიკურად უკავშირდება როგორც იმუნური პასუხის საწყის, ასევე მის ეფექტორულ ფაზაში. B ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობ სტრუქტურას მემბრანასთან ასოცირებული ანტისხეული BCR წარმოადგენს (სურათი 8.1). BCR-ის ანტიგენთან დაკავშირება გულუბრყვილო B ლიმფოციტის გააქტიურების ინიცირებას იწვევს. ანტიგენით სტიმულირებული B უჯრედები ანტისხეულთა სეკრეციას ახდენენ. ანტიგენის შეცნობის შემდეგ B-ლიმფოციტი ანტისხეულ-წარმომქმნელ უჯრედად - APC (antibody forming cell) ანუ პლაზმურ უჯრედად დიფერენცირდება. ეს უჯრედი ისეთივე სპეციფიკურობის ანტისხეულებს წარმოქმნის, როგორიც მის წინამორბედ B-უჯრედს ჰქონდა.



სურათი 8.1. B ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორი (BCR). მწიფე B ლიმფოციტის ზედაპირზე ექსპრესირებული IgM დაკავშირებულია Igα და Igβ მოლეკულებთან, რომლებიც ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ სიგნალს უჯრედის შიგნით გადასცემენ

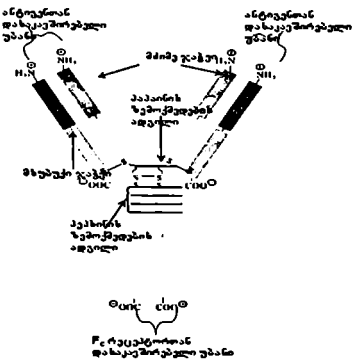
სეკრეტირებული ანტისხეულები იმუნური პასუხის ეფექტორულ ფაზაში ანტიგენს უკავშირდება და იმ ეფექტორულ მექანიზმებს რთავს, რითაც ანტიგენი ორგანიზმიდან გამოიდევნება.

ამდენად, ანტისხეული B-ლიმფოციტის ანტიგენ-სპეციფიკური პროდუქტია. ის პლაზმის ცილების ოჯახს - იმუნოგლობულინს წარმოადგენს. მისი სტრუქტურული ერთეული - იმუნოგლობულინური დომენი - იმუნური და სხვა ბიოლოგიურ სისტემათა მოლეკულის შემადგენლობაში სხვადასხვა ფორმით გვხვდება.

ანტისხეულის მოლეკულას ორი განსხვავებული ფუნქცია აქვს:

1. ანტიგენთან სპეციფიკური დაკავშირება,
2. ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ პათოგენის გამანადგურებელი უჯრედებისა და მოლეკულების ამოქმედება.

ამ ფუნქციებს ანტისხეულის ორი, სტრუქტურულად განსხვავებული, ნაწილი ახორციელებს (სურათი 8.2).



სურათი 8.2. იმუნოგლობულინის სტრუქტურა. პაპაინი იმუნოგლობულინს ორი სახის სამ ფრაგმენტად ხლეჩს. მიიღება ორი Fab ფრაგმენტი - უბანი, რომელიც ანტიგენს უკავშირდება და ერთი Fc ფრაგმენტი (კრისტალიზებადი ფრაგმენტი), რომელიც უჯრედის ზედაპირზე არსებულ Fc რეცეპტორს უკავშირდება.

ანტიგენთან დასაკავშირებელი 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 ეფექტორულ ფუნქციებს ახორციელებს, ამგვარი მრავალფეროვნებით არ ხასიათდება. მას კონსტანტურ (მუდმივ) ანუ C უბანს უწოდებენ. ანტიგენის საპასუხო რეაქციის სახეს სწორედ მოლეკულის ეს ბოლო განსაზღვრავს. საპასუხო რეაქცია შეიძლება იყოს: კომპლემენტით განპირობებული ლიზისი, უჯრედული ციტოტოქსიკურობა, გაძლიერებული ფაგოციტოსი ან (ზოგიერთ შემთხვევაში) ალერგია.

ანტისხეულის მოლეკულათა მრავალფეროვნებას საფუძვლად ის მაღალ-სპეციალიზებული მექანიზმები უდევს (დნმ-ას რეარანჟირება (გადაწყობა)), რომელთა საშუალებითაც უჯრედში ანტისხეულის გენები ექსპრესირდება. V-უბნის

გენი ორი ან სამი განსხვავებული გენის სეგმენტით იწყობა. გენის აწყობილი V-უბანი, DNA-ს შემდგომი რეარანჟირებით, რომელიმე C-უბანს უკავშირდება, რის შედეგადაც ხუთიდან რომელიმე ერთი კლასის ანტისხეული წარმოიქმნება.

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 ჯაჭვისგან 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.

იმუნოგლობულინი G დიდი მოლეკულაა (მოლეკულური წონა დაახლოებით 150 კილოდალტონია), რომელიც ერთმანეთის იდენტური ორი მძიმე ანუ H (heavy) და ორი მსუბუქი ანუ L (light) ჯაჭვისგან შედგება. მძიმე ჯაჭვების ერთი ნახევარი დისულფიდური ბმებით ერთმანეთს, მეორე ნახევარი კი მსუბუქ ჯაჭვებს უკავშირდება.

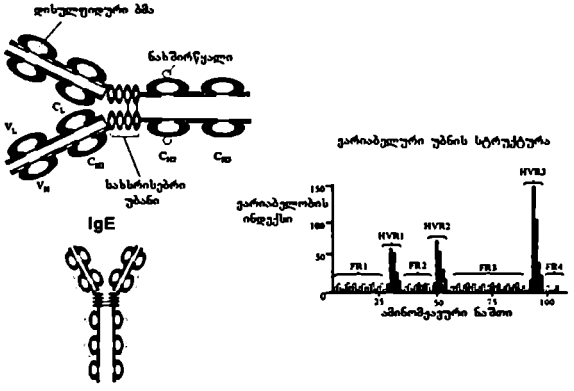
ანტისხეულის მსუბუქი ჯაჭვი ორი ტიპისაა:

- ლამბდა (λ) და
- კაპა (κ).

მათ შორის რაიმე ფუნქციური განსხვავება არ არის. ორივე ტიპის ჯაჭვი ყველა კლასის ანტისხეულის შემადგენლობაში გვხვდება, ოღონდ ანტისხეულის ერთ მოლეკულაში ის მხოლოდ ერთი ტიპითაა წარმოდგენილი.

ანტისხეულის კლასს მძიმე ჯაჭვის სტრუქტურა განსაზღვრავს. მძიმე ჯაჭვის ხუთი ტიპის (μ, δ, γ, α და ε) შესაბამისად, ანტისხეულის ხუთი კლასი განირჩევა. მათ განსხვავებულ ფუნქციებს მძიმე ჯაჭვის ის ნაწილი განსაზღვრავს, რომელსაც მსუბუქი ჯაჭვები არ უკავშირდება.

მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვები დისულფიდური ბმებით დაკავშირებული სამგანზომილებიანი სტრუქტურული ერთეულებისაგან შედგება (სურათი 8.3). ეს სტრუქტურები დომენების სახელითაა ცნობილი. მსუბუქ ჯაჭვს ორი დომენი აქვს,



სურათი 8.3. ანტისხეულის მოლეკულის სქემატური გამოხატულება. მსუბუქ ჯაჭვს ერთი ვარიაბელური და ერთი კონსტანტური დომენი აქვს. მძიმე ჯაჭვს ერთი ვარიაბელური და 3 ან 4 კონსტანტური დომენი. ანტიგენის დასაკავშირებელ უბანს მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის ვარიაბელური დომენები ქმნის. **ვარიაბელური უბნის სტრუქტურა.** ვარიაბელურ დომენებში მაღალი ცვალებადობის, ე.წ. ჰიპერვარიაბელური ზონები განირჩევა. მძიმე და მსუბუქ ჯაჭვს 3-3 ჰიპერვარიაბელური ზონა აქვს: HVR1, HVR2 და HVR3. ზონებს შორის ნაკლები ცვალებადობის, ე.წ. კარკასული უბნებია (framework region) განთავსებული. სულ 4 ასეთი უბანია: FR1, FR2, FR3 და FR4.

მძიმ-მეს კი, ანტისხეულის კლასის მიხედვით - ოთხი ან ხუთი.

მსუბუქ ჯაჭვს ერთი ვარიაბელური (V_L) და ერთი კონსტანტური (C_L) დომენი აქვს. მძიმეს - ერთი ვარიაბელური (V_H) და სამი ან ოთხი კონსტანტური (C_H1, C_H2, C_H3, C_H4). 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. ერთი იზოტიპის ფარგლებში კონსტანტურ დომენებში ამინომჟავათა თანამიმდევრობა მუდმივია.

მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების ვარიაბელურ დომენებში მაღალი ცვალებადობის, ე.წ. ჰიპერვარიაბელური ზონები განირჩევა. როგორც მძიმე, ასევე მსუბუქ ჯაჭვს 3 ჰიპერვარიაბელური ზონა აქვს: HVR1, HVR2 და HVR3. ამ ზონებს შორის განთავსებული უბნები ნაკლები ცვალებადობით ხასიათდება და მათ კარკასულ უბნებს FR (framework region) უწოდებენ. სულ 4 ასეთი უბანია: FR1, FR2, FR3 და FR4. ეს უბნები, β ჭიმების სახით, დომენის საყრდენს ქმნის, რომლის ერთ ბოლოზე ჰიპერვარიაბელური ზონის სამი მარყუჟი მდებარეობს. ანტისხეულის მოლეკულაში V_H და V_L დომე-

ნები ისე წყვილდება, რომ Fab ფრაგმენტის წვეროსე ერთად მოთავსებული ჰიპერვარიაბელური მარეგიონები ჰიპერვარიაბელურ უბანს ქმნის. ანტისხეული ანტიგენს ამ უბნით უკავშირდება და მას **ანტიგენ-დამაკავშირებელი უბანი** ეწოდება. ვინაიდან ანტისხეულის სპეციფიკურობის განმსაზღვრელი, ანტიგენის კომპლემენტარული ზედაპირი ჰიპერვარიაბელური მარეგიონების კომბინაციით იქმნება, ამ უბნებს კომპლემენტა-რობის განმსაზღვრელ უბნებსაც (CDRs - complementarity-determining regions) უწოდებენ. მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის V უბნების განსხვავებული კომბინაცია სხვადასხვა სპეციფიკურობის ანტისხე-ულთა წარმოქმნის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს.

ანტიგენი ანტისხეულს მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების V უბნების შორის არსებული ღარით უკავშირდება. აქ ის ჰიპერვარიაბელურ მარეგიონთ-ან სპეციფიკურ კავშირს ამყარებს (ყველა მარეგიონთან ერთდროულად დაკავშირება აუცილებელი არ არის).

პაპაინი IgG-ს 3 ფრაგმენტად შლის (სურათი 8.2). 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 crystallizable - 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.

იმუნოგლობულინის მოლეკულა პეპსინით იშლება და ერთმანეთთან დაკავშირებული 2 Fab ფრაგმენტი ანუ $F(ab\sim)_2$ ფრაგმენტი და Fc ფრაგმენტის რამდენიმე ნაწილი მიიღება. $F(ab\sim)_2$ ფრაგმენტის ანტიგენ-დამაკავშირებელი თვისება ორიგინალური ანტისხეულის ანალოგიურია. ის ეფექტორულ მოლეკულას არ უკავშირდება.

ბენური ინჟინერიის ტექნიკის გამოყენებით დღეს შესაძლებელია ერთჯაჭვიანი Fv ფრაგმენტის მიღება, რომელიც სინთეზური პეპტიდით დაკავშირებული მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების V უბნებს წარმოადგენს. Fv ფრაგმენტი, მცირე ზომისა და ქსოვილებში ადვილი შეღწევადობის გამო, პერსპექტიულ სამკურნალო საშუალებად ითვლება. მაგ. Fv ფრაგმენტთან დაკავშირებული ცილოვანი ტოქსინი იმუნოტოქსინი, შეიძლება სიმსივნის სამკურნალოდ იყოს გამოყენებული.

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 მოლეკულის მოქნილობის შედეგად Fab ფრაგმენტები სხვადასხვა უბანზე მოთავსებულ ანტიგენებს უკავშირდება. ანტისხეულის მოქნილობით არის ასევე განპირობებული მისი დაკავშირება ეფექტორულ მოლეკულებთან და უჯრედებთან.

Fab-ის სტრუქტურული მრავალფეროვნების წყალობით, ორგანიზმს 100 მილიონზე მეტი ანტიგენური დეტერმინანტის გამოცნობისა და მასზე პასუხის გაცემის უნარი აქვს. ყოველი ანტისხეული მხოლოდ ერთს - მისდამი სპეციფიკურ ეპიტოპს უერთდება.

ანტისხეულის ბიოლოგიური ფუნქცია პათოგენთან ან მის პროდუქტთან დაკავშირება და ორგანიზმიდან მათი მოშორების უზრუნველყოფაა.

ანტიგენის როლში ხშირად ცილა გვევლინება. ანტისხეული ცილის ნატიურ კონფორმაციას უკავშირდება და ამდენად, დეტერმინანტა ანუ ეპიტოპი, რომელსაც ის გამოიცნობს, ცილის ზედაპირზე მდებარე უბანს წარმოადგენს. ცილის ასეთი უბნები სეკვენსის სხვადასხვა ნაწილის ამინომჟავებს შეიცავს, რომლებიც, ცილის საბოლოო კონფიგურაციის წყალობით, ერთ არეში თავსდება.

ამდენად, ანტისხეული ანტიგენს ნატიურ მდგომარეობაში ცნობს.

ანტისხეულთა სტრუქტურული ვარიანტები

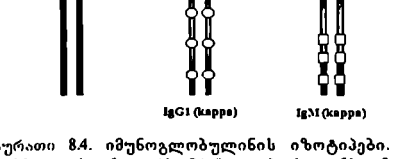
იმუნოგლობულინის მოლეკულას შემდეგი სტრუქტურული ვარიანტები აქვს:

- იზოტიპები (iso – იგივე),
- ალოტიპები (allos – სხვა) და
- იდიოტიპები (idio – მხოლოდ ერთის).

ანტისხეულები ანტიგენურობითა და იმუნოგენობით ხასიათდება. იზოტიპებად, ალოტიპებად და იდიოტიპებად ანტისხეულთა დაყოფას მათ ზედაპირზე სამი ტიპის ანტიგენური დეტერმინანტას არსებობა განსაზღვრავს.

მძიმე ჯაჭვის კონსტანტური უბნის სტრუქტურა ანტისხეულების კლასებად დაყოფას განაპირობებს. ანტისხეულის კლასის განმსაზღვრელ ანტიგენურ დეტერმინანტებს *იზოტიპურ* დეტერმინანტებს უწოდებენ (სურათი 8.4).

უმაღლეს ძუძუმწოვართა უმრავლესობაში მძიმე ჯაჭვის ხუთი იზოტიპი - γ (გამა), μ (მიუ), α (ალფა), δ (დელტა) და ε (ეფსილონი) - არსებობს, რაც ანტისხეულთა ხუთ კლასად დაყოფის საფუძ-



სურათი 8.4. **იმუნოგლობულინის იზოტიპები.** ანტისხეულის იზოტიპს მძიმე ჯაჭვის კონსტანტურ უბანზე არსებული დეტერმინანტები განსაზღვრავს. ანტისხეულთა ხუთ კლასად დაყოფას მძიმე ჯაჭვის ხუთი იზოტიპის (γ,μ,α,δ,ε) არსებობა განაპირობებს.

ელია. ეს კლასებია: IgG, IgM, IgA, IgD და IgE. ნორმაში სისხლში ყველა იზოტიპური ვარიანტი გვხვდება.

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

მძიმე ჯაჭვის იზოტიპური სახესხვაობა მათ განსხვავებულ თვისებებს განაპირობებს. სხვადასხვა იზოტიპის ანტისხეულები ერთმანეთისგან განსხვავდება: მძიმე ჯაჭვების დამაკავშირებელი დისულფიდური ბმების ლოკალიზაციითა და რაოდენობით, მძიმე ჯაჭვებთან ასოცირებული ოლიგოსაქარიდების რიცხვით,C დომენების რაოდენობით და სახსრისებრი უბნის სიგრძით.

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 აქტიურებს. IgE თავის კლასიკურ რეცეპტორს მეორე და მესამე კონსტანტურ დომენებს შორის უკავშირდება.

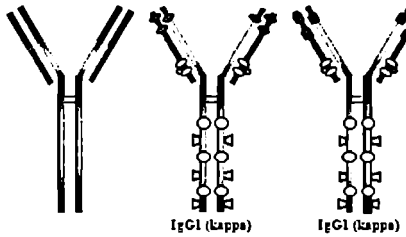
გენეტიკურად განსხვავებული ინდივიდების იმუნოგლობულინთა მძიმე ჯაჭვები ერთმანეთისაგან *ალოტიპური* ჯგუფების ექსპრესიით განსხვავდება (ისევე, როგორც გენეტიკურად განსხვავებული ინდივიდების ერითროციტები ერთმანეთისგან სისხლის ჯგუფის ანტიგენების (A,B,O) ექსპრესიით განსხვავდება) (სურათი 8.5). IgG-სათვის ტიპიურ მარკერს 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 ერთმანეთისგან ვარიაბელური უბნებით განსხვავდება (სურათი 8.6). ყოველი ცალკეული ანტისხეულისთვის დამახასიათებელ ანტიგენურ დეტერმინანტას *იდიოტიპურს* უწოდებენ. იდიოტიპური დეტერმინანტები ჰიპერვარიაბელურ ზონებშია მოთავსებული. ერთიდაიგივე სპეციფიურობის მქონე ანტისხეულებს საერთო იდიოტიპური დეტერმინანტები აქვს.

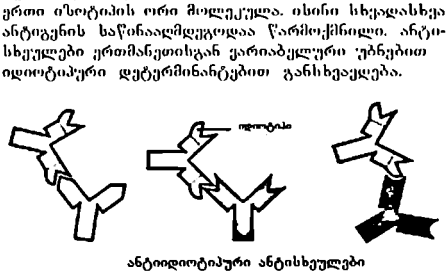
ორგანიზმი საკუთარი იდიოტიპური დეტერმინანტების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს **ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს** გამოიმუშავებს (სურათი 8.7) (ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს უფრო დაწვრილებით მიმდევნო თავებში განეიხილაეთ).

ანტისხეულთა კლასები

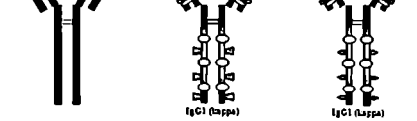
იმუნოგლობულინის სხვადასხვა კლასი ერთმანეთისაგან ზომით, მუხტით, ამინომჟავათა შე-



სურათი 8.6. **იმუნოგლობულინის იდიოტიპები.** სურათზე ნაჩვენებია ერთი ინდივიდიდან მიღებული ერთი იზოტიპის ორი მიელეკული. ისინი სხვადასხვა ანტიგენის საწინააღმდეგოდაა წარმოქმნილი. ანტისხეულები ერთმანეთისგან ვარიაბელური უბნებით იდიოტიპური დეტერმინანტებით განსხვავდება.



სურათი 8.7. **ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები.** სურათზე ნაჩვენებია ანტისხეულის იდიოტიპური დეტერმინანტების საწინააღმდეგო ანტისხეულები



სურათი 8.5. **იმუნოგლობულინის ალოტიპები.** გენეტიკურად განსხვავებული ინდივიდების იმუნოგლობულინთა მძიმე ჯაჭვები ერთმანეთისგან ალოტიპური დეტერმინანტებით განსხვავდება. γ ჯაჭვის მიხედვით 25 Gm ჯგუფი, ხოლო κ ჯაჭვის მიხედვით - 3 Km ჯგუფი არსებობს.

მაღგენლობით და ნახშირწყლების შემცველობით განსხვავდება.

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

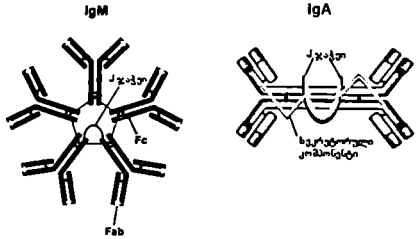
IgG ანტიგენთან მაღალაფინურ ბმას ქმნის. ის სხვა ანტისხეულებთან შედარებით, ექსტრავასკულურ სივრცეებში ადვილად გადის.

IgG-ს მნიშვნელოვანი ეფექტორული ფუნქციებია:

- კომპლემენტის გააქტიურება (ანტიგენთან ასოცირებული IgG C1q-თან დაკავშირების შედეგად კომპლემენტს აააქტიურებს),
- ბაქტერიული ტოქსინის განეიტრალება,
- ფაგოციტოზის გაძლიერება და
- ანტისხეულდამოკიდებული ციტოტოქსიკურობის განხორციელება.

IgM ზომით ყველაზე დიდი იმუნოგლობულინია. ის შრატში პენტამერის სახითაა და ანტისხეულთა დაახლოებით 8%-ს შეადგენს (სურათი 8.8). იმუნოგლობულინის ხუთი მოლეკულა ერთმანეთს რადიალურად უკავშირდება. Fab ფრაგმენტები ერის გარეთ, Fc კი ცენტრში მდებარეობს. IgM პენტამერს დამატებითი ე.წ. დამაკავშირებელი - J (Joining) ჯაჭვი აქვს.

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



სურათი 8.8. **მულტიმერული იმუნოგლობულინები (IgM და IgA).** J ჯაჭვი, რომელიც B უჯრედში სინთეზდება, მძიმე (μ ან α) ჯაჭვებს ერთმანეთთან აკავშირებს. სეკრეტორული კომპონენტი ეპითელურ უჯრედში წარმოიქმნება

IgM ანტისხეული, მრავალი ანტიგენ-დამაკავშირებელი (Fab) უბნის წყალობით, ანტიგენს სწრაფად უკავშირდება და კომპლემენტს ეფექტურად აააქტიურებს. ის კომპლემენტის გააქტიურების უნარს მხოლოდ ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ იძენს. ამ დროს მისი კონფიგურაცია იცვლება, ის კიბორჩხალას ფორმის ხდება (crab-like), რაც მის კონსტანტურ დომენს კომპლემენტის C1q ფრაქციისადმი მისაწვდომს ხდის (სურაათი 8.9).

სურათი 8.9. **IgM-ის ორგვარი სტრუქტურა.** მარცხნივ: ეარსკვლავის ფორმის მოცირკულირე IgM. მარჯვნივ: კიბორჩხალას ფორმის, ანტიგენთან დაკავშირებული IgM.

IgM მწიფე B-ლიმფოციტის მთავარი რეცეპტორია. B-ლიმფოციტის ზედაპირსე ის მონომერის სახითაა წარმოდგენილი.

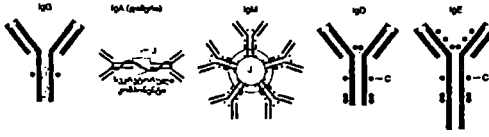
IgA სისხლძარღვის გარეთ არსებულ ანტისხეულთა ძირითად კლასს წარმოადგენს. ის შრატსა და სეკრეტებში მონომერისა და დიმერის სახითაა. შრატში მისი კონცენტრაცია ანტისხეულთა 15-20%-ს შეადგენს. სეკრეტში (ცრემლი, ნერწყვი, ცხვირის სეკრეტი, ბრონქული და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ლორწო, სარძევე ჯირკვლის სეკრეტი) არსებული IgA ორგანიზმის გარეთა ზედაპირებს მიკროორგანიზმების შეტევისგან იცავს. ამდენად, IgA ანტიმიკრობული დაცვის პირველ ხაზს წარმოადგენს.

IgA პლაზმურ უჯრედებში ადგილობრივად წარმოიქმნება. სეკრეციამდე ან სეკრეციის მომენტში ის J-ჯაჭვს უკავშირდება, რის შედეგადაც დიმერად გარდაიქმნება (სურათი 3.15). დიმერული IgA J-ჯაჭვით მუკოზური ეპითელური უჯრედის პოლიმერულ Ig რეცეპტორს უკავშირდება. წარმოქმნილი კომპლექსი ეპითელურ უჯრედში ენდოციტოზით ხვდება, ციტოპლაზმას გაიელის 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 გამოყენება.

IgD შრატში 1%-ზე ნაკლები კონცენტრაციითაა (სურათი 8.10). მისი ფუნქცია ბოლომდე გარკვეული არ არის. ის, IgM-თან ერთად, მწიფე ლიმფოციტის ერთ-ერთ მთავარ რეცეპტორს წარმოადგენს. ფიქრობენ, რომ IgD ლიმფოციტების ანტიგენ-დამოკიდებულ პროლიფერაციაში მონაწილეობს.

IgE ციტოფილური ანტისხეულია (სურათი 8.10). ის შრატში ძალზე მცირე კონცენტრაციითაა (0,004%-ზე ნაკლები), ვინაიდან უჯრედთან დაკავშირების გარეშე პროტეოლიზს განიცდის.

IgE-ის ფიზიოლოგიური ფუნქცია ადვილად ტრანსმირებადი და პათოგენის შეჭრისადმი მგრძნობიარე ანატომიური ადგილების დაცვაა, რასაც ის, მწვავე ანთებითი რეაქციის განვითარების შედეგ-



სურათი 8.10. **იმუნოგლობულინთა კლასები.** სურათზე მოცემულია ხუთი კლასის იმუნოგლობულინის სქემატური გამოსახულება

გად, ალგილობრივ პლასმის ფაქტორებისა და ეფექტორული უჯრედების მოსიდვით ახერხებს.

ინფექციური აგენტი, რომლებიც IgA-ს დაცვით ბარიერს გადალახავს, პოხიერ უჯრედებზე განთავსებულ IgE-ს უკავშირდება, რაც, ვასოაქტიური აგენტებისა და ქემოტაქსიური ფაქტორების გადმოსროლის შედეგად, ანთების კერაში პლასმის IgG-ს, კომპლემენტის, ლეიკოციტებისა და ეოზინოფილების მოსიდვას უსრულველყოფს. ეოზინოფილები, თავის მხრივ, IgG-ით დაფარულ ჭიებს ანადგურებს.

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 იწვევს.

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 ტოქსინს ან ვირუსს უკავშირდება, რითაც სამიზნე უჯრედთან ამ უკანასკნელის დაკავშირებას აღკვეთს. ეს ეფექტორული რეაქცია ნეიტრალიზაციის სახელითაა ცნობილი.

უცხო ორგანიზმის გასანადგურებელ სხვა ეფექტორულ სისტემებს ანტისხეულის Fc ნაწილი 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.

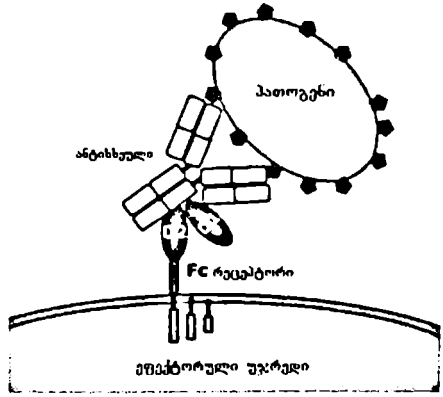
ამდენად, ანტისხეულების ეფექტორული ფუნქციების უმრავლესობა Fc ფრაგმენტთან ასოცირდება და ეფექტორულ მოლეკულებთან ან უჯრედებთან ანტისხეულის დაკავშირების შედეგია. სწორედ ამიტომ, ზოგიერთი პათოგენური მიკროორგანიზმი მასპინძლის იმუნური პასუხის თავიდან აცილებას ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტზე ზემოქმედებით ახერხებს. ისინი ისეთ ცილებს გამოიმუშავებენ, რომლებიც ან Fc ფრაგმენტს უკავშირდება, ან მის პროტეოლიზურ გახლეჩვას იწვევს. მაგ., პათოგენური ბაქტერია *Staphylococcus aureus* IgG-ს Cγ2 და Cγ3 დომენებს შორის არსებული უბნით იკავშირებს.

ანტისხეულთა რეცეპტორები

ეფექტორულ უჯრედებზე ანტისხეულის Fc ფრაგმენტისადმი სპეციფიკური რეცეპტორები (FcR) ექსპრესირდება (სურათი 8.11). უჯრედის ბიოლოგიური აქტიურობის გამოვლენას ამ რეცეპტორებთან Fc ფრაგმენტის დაკავშირება განსაზღვრავს. უჯრედის ბიოლოგიური გააქტიურებისთვის აუცილებელია, რომ ლიგანდს ორი მეზობელი Fc რეცეპტორი ერთდროულად დაუკავშირდეს.

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

FcγR1 (CD64) მონოციტებსა და არასტიმულირებულ მაკროფაგებსა ექსპრესირებული. მონომერულ IgG-ს ის ყველაზე მაღალი აფინობით უკავშირდება.



სურათი 8.11. **Fc რეცეპტორის სქემატური გამოხატულება.** სქემაზე ნაჩვენებია ეფექტორული უჯრედის კედლის ანტისხეულით დაფარულ პათოგენთან, რაც Fc რეცეპტორის საშუალებით ხორციელდება

FcγR2 (CD32) მრავალ უჯრედსა (მონოციტები, მაკროფაგები, ნეიტროფილები, B-უჯრედები) ექსპრესირებული. ის აგრეგირებული (კომპლექსის შემადგენელ ან პოლიმერული) IgG-ს დაბალაფინური ბმით 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 გრანულოციტებზე ექსპრესირდება.

IgG-ის რეცეპტორების საშუალებით განხორციელებული ბიოლოგიური ეფექტებია:

- ფაგოციტოზის გაძლიერება

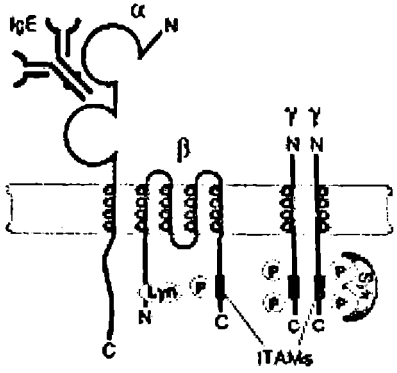
- ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა (ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxity)
- მედიატორთა გამოსვლა
- ანტიგენის წარდგენის გაძლიერება

უჯრედებზე IgE-სათვის ორი სახის რეცეპტორი არსებობს.

FcεR1 IgE-ს კლასიკური, მაღალაფინური რეცეპტორია (სურათი 8.12). ის ტეტრამერია და α, β და 2γ ჯაჭვისგან შედგება. α ჯაჭვთან დაკავშირებული ნახშირწყლები რეცეპტორს პროტეაზების სემოქმედებისგან იცავს.

FcεR1, ძირითადად, ბაზოფილებსა და პოხიერ უჯრედებზეა ექსპრესირებული. თუმცა, ის ლანგერჰანსის უჯრედებსა და ღეროვან უჯრედებზეც შეიძლება შევეხვედეს.

FcεR2 დაბალაფინური რეცეპტორია. FcεR1-გან განსხვავებით, ის იმუნოგლობულინთა ზეოჯახს არ მიეკუთვნება. FcεR2 ზოგიერთი ცხოველური ლექტინის, მაგ. მანოზას დამაკავშირებელი ლექტინის (MBL), ჰომოლოგიურია. ის მემ-



სურათი 8.12. IgE-ს დაკავშირება პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების ზედაპირზე ექსპრესირებულ Fc რეცეპტორთან. IgE ანტისხეული მაღალი აფინობით უკავშირდება პოხიერ უჯრედებსა და ბაზოფილებზე ექსპრესირებულ FcεR1 რეცეპტორს.

ბრანაზე თავდაყირაა დაფიქსირებული: ამინოპეპტიდური ჯაჭვის C ბოლო უჯრედის გარეთაა, ხოლო N ბოლო - მის შიგნით.

ადამიანში FcεR2-ის ორი ფორმაა ნანახი. მათი უჯრედგარეთა დომენები იდენტური. რეცეპტორები ერთმანეთისგან მხოლოდ N-ტერმინალური ციტოპლაზმური ნაწილით განსხვავდება. FcεR2a, სეკრეტორივ. B-უჯრედებზე გვხვდება. T-, B-ლიმფოციტებზე, მონოციტებსა და ეოსინოფილებზე FcεR2b-ს ექსპრესიას IL-4 არეგულირებს. ეგზემის დროს მისი ექსპრესია მატულობს B-ლიმფოციტებსა და მონოციტებზე, თოვის ცხელების დროს კი მხოლოდ B-ლიმფოციტებზე. FcεR ნეიტროფილებზეც გვხვდება.

შეჯამება:

- ანტისხეულები ანუ იმუნოგლობულინები B ლიმფოციტის მიერ წარმოქმნილი, სტრუქტურულად მსგავსი გლიკოპროტეინებია, რომლებიც მემბრანასთან ასოცირებული ან სეკრეტირებული სახით გვხვდება. მემბრანასთან ასოცირებული ანტისხეული B უჯრედის გამააქტივებელ რეცეპტორს წარმოადგენს. სეკრეტირებული ანტისხეულები სპეციფიკური ჰუმორული იმუნიტეტის მედიატორებია, რომლებიც მასთან დაკავშირებული ანტიგენის ელიმინაციისთვის საჭირო ეფექტორულ რეაქციებს რთავენ.

- ანტისხეულის ანტიგენ-დამაკავშირებელი უბანი დიდი ცვალებადობით გამოირჩევა, რისი წყალობითაც ყოველი ინდივიდის ანტისხეულთა სრული ნაკრებით ნებისმიერი სტრუქტურის ანტიგენის გამოცნობა გარანტირებულია.

- ყველა ანტისხეულისთვის საერთო სტრუქტურული ერთეული ორი იდენტური, ერთმანეთთან კოვალენტურად დაკავშირებული მძიმე ჯაჭვისა და თითოეულ მძიმე ჯაჭვთან დაკავშირებული ორი იდენტური მსუბუქი ჯაჭვისგან შედგება. თითოეული ჯაჭვი ორი ან მეტი დომენისგან შედგება.

- განსხვავებული სპეციფიკურობის ანტისხეულთა მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის ვარიაბელური დომენები ერთმანეთისგან განსხვავდება. ანტიგენ-დამაკავშირებელ უბანს თითოეული ვარიაბელური დომენის სამი ჰიპერვარიაბელური უბანი ქმნის.

- ანტისხეულების კლასებად დაყოფას მძიმე ჯაჭვის კონსტანტური უბნის სტრუქტურა განაპირობებს. მძიმე ჯაჭვის ხუთი იზოტიპი - γ, μ, α, δ და ε, ანტისხეულთა ხუთ კლასად დაყოფის საფუძველია. ეს კლასებია: IgG, IgM, IgA, IgD და IgE. ისინი სხვადასხვა ფუნქციებს ასრულებენ. მსუბუქი ჯაჭვის ორი - κ და λ იზოტიტი არსებობს. იმუნოგლობულინის ერთ მოლეკულაში მსუბუქი ჯაჭვები ერთიდაგივე იზოტიპისაა.

- ანტისხეულის ეფექტორულ ფუნქციათა უმრავლესობა მძიმე ჯაჭვის კონსტანტურ უბნებს უკავშირდება. ამ ფუნქციათა განხორციელების ინიცირებას ანტისხეულთან ანტიგენის დაკავშირება იწყებს.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. A ჯგუფის სისხლის მქონე პირიდან გამოყოფილი IgM იზოჰემაგლუტინინები დაამუშავეს პეპსინით და მიღებულ პროდუქტს დაუმატეს B-ჯგუფის

სისხლის მქონე პირის ერითროციტები. რა სახის რეაქცია მიიღება?

1. აგლუტინაცია
2. ერითროციტთა ლიზისი
3. ერითროციტთა ფაგოციტირება
4. არავითარი რეაქცია არ მიიღება

2. სამეანო განყოფილებაში შემოვიდა 26 წლის ქალი, რომელსაც ორსულობის I ტრიმესტრში აღენიშნებოდა ტემპერატურის მატება და ლიმფადენოპათია. პერიფერიულ სისხლში გამოვლინდა *Toxoplasma gondii*-ს საწინააღმდეგო ანტისხეულების მზარდი ტიტრი. ახალშობილი დაიბადა დროული, საშვილოსნოსშიდა ინფექციის კლინიკური გამოვლინების გარეშე. ახალშობილის სისხლში რომელი კლასის პარაზიტ-სპეციფიკური იმუნოგლობულინის აღმოჩენა (იმუნოფერმენტული ანალიზით) მიგვითითებს ბავშვის ტოქსოპლაზმით ინფიცირებაზე?

1. IgA
2. IgD
3. IgG
4. IgM

3. 4 წლის ბიჭს აღენიშნებოდა იმუნოდეფიციტის სიმპტომები: ლორწოვანი გარსების განმეორებითი ინფექციები და ვაქცინაციის შედეგად დამცველობითი იმუნური პასუხის დაგვიანებით განვითარება. იმუნოელექტროფორეზით შრატში არ გამოვლინდა მაკროგლობულინის (IgM) პიკი, ნახველში კი სეკრეტორული IgA. გამდინარე ციტომეტრიამ დადგინდა მონომერული IgM-ის მატარებელი B-ლიმფოციტების ნორმალური რაოდენობა, შრატში მონომერული IgA-ს ნორმალური დონე, ნორმაში იყო ასევე შრატში IgG-ს ოთხივე ქვეიზოტიპი. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი ფაქტორის დეფიციტს შეიძლება მიეკუთვნოთ ეს პათოლოგიური მდგომარეობა:

1. CD40-ის
2. J-ჯაჭვის
3. ილ-4-ის
4. CD 28-ის

4. 28 წლის კაცი, შვილისათვის საავადმყოფოში ყოველთვიური თანხის გადაუხდელობის ბრალდებით, დაბარებული იქნა სასამართლოში. 20 წლის დედა ამტკიცებდა, რომ ეს კაცი იყო მისი შვილის მამა. სასამართლომ გადაწყვიტა, ბრალის დამტკიცებამდე ჩაეტარებინა ქალის, მამაკაცისა და ბავშვის გენეტიკური კვლევა - იმუნოგლობულინის გენეტიკური იდენტიფიკაცია. რომელ იმუნოგლობულინურ მარკერს გამოიყენებდნენ ამ შემთხვევაში?

1. ალოტიპურს
2. იდიოტიპურს
3. IgA-ს
4. იზოტიპურს

თავი IX. ანტიგენის გამომცნობი სტრუქტურების მრავალფეროვნების მიზეზები

T- და B-ლიმფოციტთა რეცეპტორები და ანტისხეულები ორგანიზმში შეკრული ნებისმიერ ანტიგენს გამოიცნობს. მრავალფეროვან ანტიგენთა შეცნობის უნარი ყოველ მათგანს აქვს, თუმცა, ისინი ანტიგენს განსხვავებული მექანიზმით შეიცნობენ. იმუნური სისტემა ანტიგენის ყველა შესაძლო ვარიანტს ცნობს, ვინაიდან ორგანიზმში ნებისმიერი ანტიგენის შემცნობი რეცეპტორის მქონე ლიმფოციტი არსებობს.

ანტისხეულთა რეპერტუარის წარმოქმნა

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

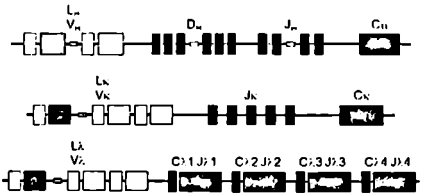
იმუნოგლობულინთა გენების გაშიფრვამდე, ანტისხეულთა მრავალფეროვნების ასახსნელი მრავალი თეორია არსებობდა, რომელთაგან ყველაზე ლოგიკური შემდეგი ორი იყო:

- ჩანასახოვანი თეორია (germline theory), რომლის მიხედვით, ანტისხეულის ყოველ ჯაჭვს ცალკე გენი აკოდირებს, ე.ი. ანტისხეულთა მრავალფეროვნება თანდაყოლილია.
- სომატური მრავალფეროვნების თეორია, რომლის თანახმად, B-უჯრედებში მემკვიდრეულად მიღებული V-უბნის სეკვენსების შესლეფული რაოდენობაა. მასში (ცელილებები სიცოცხლის განმავლობაში ხდება, რაც ანტისხეულთა რეპერტუარის შექმნას უსრუნველყოფს.

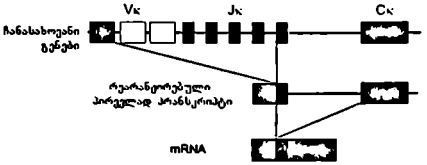
იმუნოგლობულინის მაკოდირებელი გენების კლონირებამ (ცხადყო, რომ ანტისხეულთა რეპერტუარი B-უჯრედების განვითარების პროცესში დნმ-ის რეარანჟირებით (გადაწყობით) ყალიბდება. დნმ-ის რეარანჟირება ყოველი ლოკუსისთვის მემკვიდრეულად მიღებული V-უბნის სეკვენსების მცირე ჯგუფიდან V-უბნის სხვადასხვა გენების სეგმენტების კომბინაციასა და აწყობას გულისხმობს (სურათი 9.1). 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 წარმოქმნის პროცესში მიმდინარეობს).

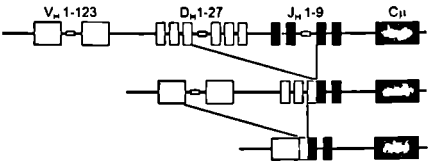
მსუბუქი ჯაჭვის V დომენი დნმ-ს ორი განსხვავებული სეგმენტით კოდირდება (სურათი 9.2). პირველი სეგმენტი მსუბუქი ჯაჭვის V დომენის



სურათი 9.1. იმუნოგლობულინის გენების სტრუქტურა



სურათი 9.2. Ig-ის მსუბუქი ჯაჭვის გენების რეარანჟირება სომატური რეკომბინაციით



სურათი 9.3. Ig-ის მძიმე ჯაჭვის გენების რეარანჟირება. სომატური რეკომბინაცია დნმ-ს დონეზე ხდება. შემდგომი პროცესი ტრანსკრიბციაა

უმეტეს ნაწილს (პირველ 95-101 ამინომჟავას) აკოდირებს და მას V_L სეგმენტი ეწოდება. მეორე სეგმენტი V დომენის დარჩენილ სეგმენტს (13 ამინომჟავა) აკოდირებს და შემაერთებელი (joining) ანუ J_L სეგმენტის სახელით არის ცნობილი. V_L და J_L სეგმენტების შეერთებით მიიღება დნმ-ს უწყვეტი მონაკვეთი, რომელიც მსუბუქი ჯაჭვის V (ვარიაბელურ) უბანს აკოდირებს. J_L სეგმენტს C უბნის გენებისაგან არამაკოდირებელი დნმ გამოაყოფს. V_L და J_L სეგმენტები მხოლოდ ტრანსკრიფციის შემდეგ, რნმ სპლაისინგით ერთიანდება.

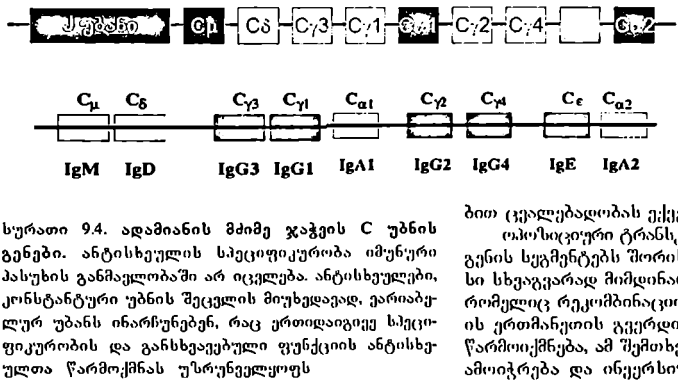
ამგვარად, მსუბუქი ჯაჭვის V უბნის მაკოდირებელი გენი ორი V_L და J_L სეგმენტებისაგან შედგება.

მძიმე ჯაჭვის V უბანს სამი გენის სეგმენტი აკოდირებს (სურათი 9.3). V_H და J_H სეგმენტების გარდა, აქ მესამე D_H გენის (Diversity - მრავალფეროვნება) სეგმენტიც გვხვდება ის V_H და J_H გენების სეგმენტებს შორისაა მოთავსებული. რეკომბინაციის პროცესი, რომლის შედეგადაც მძიმე ჯაჭვის V უბანი წარმოიქმნება, ორ ეტაპად მიმდინარეობს. 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-უბ-

ნის მაკოდირებელ სეგმენტს რნმ სპლაისინგის გზით უკავშირდება.

κ და λ მსუბუქი ჯაჭვების გენების კონსტანტური უბნები ერთი ეგზონის სახით კოდირდება. მძიმე ჯაჭვის გენის ეგზონები კი ცხრა განსხვავებულ კონსტანტურ უბანს აკოდირებს, რომლებიც ანტისხეულთა სხვადასხვა კლასებისა და სუბკლასების იმუნოგლობულინების საწარმოებლად გამოიყენება (სურათი 9.4).

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



სურათი 9.4. ადამიანის მძიმე ჯაჭვის C უბნის გენები. ანტისხეულის სპეციფიკურობა იმუნური პასუხის განმაელობაში არ იცვლება. ანტისხეულები, კონსტანტური უბნის შეცვლის მიუხედავად, ვარიაბელურ უბანს ინარჩუნებენ, რაც ერთდაიგივე სპეციფიკურობის და განსხვავებული ფუნქციის ანტისხეულთა წარმოქმნას უზრუნველყოფს

როგორც აღვნიშნეთ, გენის სეგმენტების რეკომბინაცია, მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის ფუნქციური გენების წარმოქმნის აუცილებელი ეტაპია. ეს პროცესი ჩანასახოვან დნმ-ში არსებული სპეციფიკური სეკვენსების - **რეკომბინაციის სასიგნალო სეკვენსების** - RSS (recombinatuion signal sequences) - საშუალებით ხორციელდება. მაკოდირებელი სეკვენსების მეზობლად მდებარეობს და 7 ნუკლეოტიდისგან შემდგარი კონსერვატული ბლოკის ჰეპტამერის (5~CACAGTG3~), 12 ან 23 ფუძე წყვილისაგან (bp) წარმოქმნილი სიერცისა 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 ეროიდაიგივე ქრომოსომაში ლოკალიზებული გენების სეგმენტებს შორის წარმოებს. 12 ფუძე წყვილის მიმდებარე გენის სეგმენტი მხოლოდ 23 ფუძე წყვილის მომიჯნავე გენის სეგმენტს უკავშირდება (კანონი 12/23). მძიმე ჯაჭვის V_H სეგმენტი J_H სეგმენტს პირდაპირ ვერ დაუკავშირდება, რადგან ორივე სეგმენტი 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 ხდება. ის, ძირითადად, გენის ორ სეგმენტს შორის დნმ-ს მარეგეგის წარმოქმნითა და მისი ამოჭრით ხორციელდება. პენტამერსა და ნონამერს შორის არსებული სიერცის ამომცნობი ცილების საშუალებით, 12 და 23-ფუძიანი სიერცეები ერთმანეთის გვერდით განლაგდება. შემდეგ ტეკაზე, დნმ-ს მონაკვეთის ამოჭრის შედეგად, დნმ-ს ორი მოლეკულა წარმოიქმნება. პენტამერის სეკვენსები ერთმანეთის პირისპირ ერთდება და წარმოქმნის წრიულ მარეგეგს, რომელიც უჯრედის გაყოფის პროცესში გენომს შორდება. V და J სეგმენტების შეერთებით წარმოიქმნილი მაკოდირებელი კაპანური შემდგომში დამატებით ცვალებადობას ექვემდებარება.

ოპოზიციური ტრანსლოკაციები 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 ინვერსიულ ორიენტაციას ინარჩუნებს.

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

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_κ სეგმენტს, 30 D_H სეგმენტს, 6 J_H და 5 J_L ფუნქციურ სეგმენტს შეიცავს. მომავლიდრეულად გადმოცემული V, D და J გენების სეგმენტებისგან უამრავი კომბინაცია შეიძლება წარმოიქმნას.

რამდენადაც ანტისხეულის სპეციფიკურობას მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის V უბანი განსაზღვრავს, მათი სხვადასხვა კომბინაცია განსხვავებული სპეციფიკურობის ანტისხეულს წარმოქმნის. მრავალფეროვნების განმაპირობებელი მხოლოდ ამ ორი გზის საშუალებით თეორიულად დაახლოებით $2{,}5 \times 10^6$ განსხვავებული სპეციფიკურობის ანტისხეული შეიძლება წარმოიქმნას.

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

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

იმუნოგლობულინის ჯაჭვების სამი ჰიპერვარიაბელური მარეკეთდან ორი - CDR1 და CDR2 - დნმ-ს V გენის სეგმენტითაა კოდირებული, ხოლო მესამე (CDR3) V და J გენის სეგმენტების შეერთების ადგილს თანხვედრა. ის მძიმე ჯაჭვში, 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 ერთჯიმიანი ბოლოები, რაც შემაკავშირებელ უბანს აფართოებს. პალინდრომული ბოლოები, საბოლოოდ, სარჭის (hairpin) წარმოქმნას განაპირობებს. დნმ-ს აღმდგენელი ფერმენტები ერთჯიმიან კუდებს კომპლემენტარული ნუკლეოტიდებით ავსებს. ორჯიმიანი ბოლოები ისე ერთდება, რომ დაკავშირების ადგილას მოკლე პალინდრომული სეკვენსები რჩება.

მძიმე ჯაჭვისა და ადამიანში ზოგიერთი მსუბუქი ჯაჭვის გენის რეარანჟირებისას სარჭის წარმოქმნის შემდეგ მიღებულ ერთჯიმიან ბოლოებზე N-ნუკლეოტიდები (non-template-incoded) ემატება. მათ დამატებას ფერმენტი **ტერმინალური დეოქ-სინუკლეოტიდილ ტრანსფერაზა** (TdT) უსრუნველყოფს. 20-მდე ნუკლეოტიდის დამატების შემდეგ ორი ერთჯიმიანი ხოლი მცირე უბანზე წყვილდება. აღმდგენელი ფერმენტები დნმ-ს დარჩენილ ერთჯიმიან 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 უჯრედისთვის აუცილებელი ფერმენტების გარდა, სხვა სპეციალიზებულ ენდონუკლეაზებსაც შეიცავს. დნმ-ს ამოჭრის პირველ საფეხურზე მონაწილეობს სპეციალიზებული ჰეტეროდიმერული ენდონუკლეაზები, რომლებიც რეკომბინაციის გამაქტიურებელი ორი 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 აქვთ. ცნობილია, რომ ილ-7, ციტოკინი, რომელსაც ძელის ტკინის 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 ორჯიმიანი დნმ-ს აღდგენაში მონაწილე ცილებია. ეს ფერმენტებია: დნმ-ს ლიგაზა IV, დნმ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა (DNA-PK) და Ku, 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) ეითარდება. ამიტომ, ამ სახის მუტაცია scid-ის სახელითაა ცნობილი.

გენის სეგმენტების რეარანჟირებაში მონაწილე ზემოთ აღწერილი მექანიზმები, ძირითადად, ცენტრალურ ლიმფურ ორგანოებში B უჯრედების იმუნოგლობულინთა მრავალფეროვნებას განაპირობებს. სომატური ჰიპერმუტაციით იმუნოგლობულინთა ცვლებადობა ანტისხეულის ფუნქციური გენის აწყობის შემდგომ, მეორად ლიმფურ ორგანოებში ხდება.

რეარანჟირებული მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების V უბანში წერტილოვანი მუტაციების განეითარების შედეგად, B უჯრედების ზედაპირზე მუტანტური იმუნოგლობულინის მოლეკულები წარმოიქმნება. ზოგიერთი მუტანტური მოლეკულა ანტიგენს ორიგინალურ იმუნოგლობულინზე უკეთ იკავშირებს და, ამდენად, მათი მტარებელი B უჯრედი ანტისხეულწარმომქმნელ უჯრედად მწიფდება. ეს პროცესი ანტისხეულთა პოპულაციაში **აფინობის მომწიფებას** განაპირობებს.

ანტისხეულთა კლასები, როგორც ვიცით, ერთმანეთისგან მძიმე ჯაჭვებით განსხვავდება. ანტისხეულთა კლასების ფუნქციურ თავისებურებებს სწორედ ისინი განაპირობებს. ყოველი V_H უბანი, დნმ-ს შემდგომი რეარანჟირების გზით, შესაძლოა, განსხვავებულ C_H უბანს დაუკავშირდეს, რაც იზოტიპის გადართვის გზით ხორციელდება.

ნებისმიერ B უჯრედზე ექსპრესირებული V უბნის ეგზონი დიფერენციერების აღრეულ ეტაპზე, ძელის ტეინში წარმოიქმნება, რის შემდეგაც V გენის სეგმენტები რეარანჟირებას აღარ ექვემდებარება. ამდენად, B უჯრედის მთელი შთამომაჟალობა ერთნაირად აწყობილი V გენების მტარებელია. რაც შეეხება B უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებულ C უბნის გენებს, ისინი იმუნური პასუხის

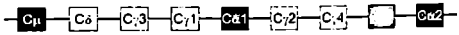
განმაელობაში იცვლება, რასაც B უჯრედების მიმწიფება და დიფერენცირება განსაზღვრავს.

ნებისმიერ B უჯრედსე თავდაპირველად IgM ექსპრესირდება და იმუნური პასუხის დროს წარმოქმნილი პირველი ანტისხეულიც ყოველთვის IgM-ა. თუმცა, იმუნური პასუხის შემდგომ ეტაპზე იგივე V უბანი, შესაძლოა, IgG, IgA ან IgE ანტისხეულებზე ექსპრესირდეს. ასეთ ცვლილებას **იზოტიპის გადართვა** ეწოდება. იზოტიპის გადართვის პროცესი იმუნური პასუხის მიმდინარეობისას წარმოქმნილი ციტოკინებით რეგულირდება.

იმუნოგლობულინის C უბნის გენები ქმნის დიდ კლასტერს, რომელიც J_H გენის სეგმენტების 3 მხარეზე მდებარეობს. მას დაახლოებით 200 კილოფუძე (kb) უკავია. C უბნის გენი განსხვავებული ეგზონებისაგან შედგება (სურათი 9.4). C უბნის გენი, რომელიც M ჯაჭვს აკოდირებს, J_H გენის სეგმენტებთან და, შესაბამისად, დნმ-ს რეარანჟირებით აწყობილი V უბნის ეგზონთან ყველაზე ახლოს მდებარეობს. თუ იზოტიპის გადართვა არ მოხდა, მაშინ რეარანჟირების შედეგად M მძიმე ჯაჭვის სრული კოპია წარმოიქმნება. აწყობილ V გენსა და Cμ გენს შორის დარჩენილი J_H გენის სეგმენტები მ-რნმ-ს წარმოქმნის პროცესში რნმ-ს პროცესინგის დროს ამოიჭრება. ამდენად, თავდაპირველად ყოველთვის M მძიმე ჯაჭვი ექსპრესირდება და IgM არის იმუნოგლობულინის პირველი იზოტიპი, რომელიც B უჯრედის განვითარების პროცესში წარმოიქმნება.

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

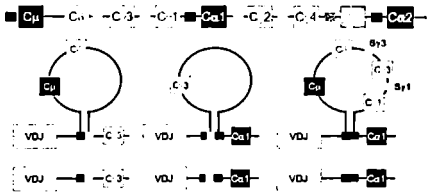
იმუნოგლობულინის სხვა იზოტიპზე გადართვა მხოლოდ B უჯრედების სტიმულაციის შემდეგ ხდება, რასაც დნმ-ის სპეციალიზებული განმეორებადი უბნები, ე.წ. **გადასართავი უბნები** - switching regions (s) უზრუნველყოფს. ინტრონში გადასართავი უბნები რეარანჟირებული V უბნის ეგზონსა და M გენს შორის, ასევე მძიმე ჯაჭვის მაკოდირებელი ყველა სხვა C გენის წინ მდებარეობს. გამონაკლისს D გენი წარმოადგენს. M და D გენებს შორის გადასართავი უბანი არ არის (სურათი 9.5).



სურათი 9.5. იზოტიპის გადასართავი უბნები. გენომის კონსტანტურ ნაწილში შეინიშნება დნმ-ს განმეორებადი, ე.წ. გადასართავი უბნები. გამონაკლისია Cμ-Cδ მონაკვეთი, სადაც გადასართავი უბანი არ არის. იზოტიპის გადართვა ძელის ტეინში არ ხდება. ეს პროცესი მხოლოდ, T უჯრედიდან მიღებული სიგნალის შედეგად, ანტიგენით გააქტიურებულ B უჯრედში ხდება

გადართვის შემდგომი რეკომბინაციაა M (S_μ) და რომელიმე სხვა გადასართავ უბანს (S_γ S_α ან S_γ) 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 გადაერთვება, დნმ-ს რეკომბინაცია S_μ და S_γ-ს შორის ხდება და C_μ და C_γ-ს მაკოდირებელი უბნები ამოიჭრება (სურათი 9.6).

ამგვარად, მძიმე ჯაჭვის C-უბანს, რომლებიც იმუნოგლობულინის ოსტიპს განსაზღვრავს, განსხვავებული გენები აკოდირებს. ისინი V-უბნის გვერდითაა მოთავსებული. რეარანჟირებული V-



სურათი 9.6. Ig-ის იზოტიპის გადართვა. რეკომბინაციის დროს გენომიდან იჭრება კონსტანტური უბნის ნაწილი. IgE-წარმოქმნილი B უჯრედი ეარსებრივ გადაერთვება IgM, IgD, IgG1-4 ან IgA1 წარმოქმნაზე

უბნის ეგზონი, თავდაპირველად, M და D მძიმე ჯაჭვებზე ექსპრესირდება. შემდგომში, ის შესაძლებელია ნებისმიერი ოსტიპის მძიმე ჯაჭვს დაუკავშირდეს, რასაც ოსტიპის გადართვა უსრუნველყოფს.

ოსტიპის გადართვა, VDJ რეკომბინაციისგან განსხვავებით, მხოლოდ სპეციფიკურად გააქტიურებულ B უჯრედებში (ანტიგენსტიმულირებულ B უჯრედს T უჯრედიდან მოსული სიგნალი სჭირდება) ხდება და ეს პროცესი ყოველთვის პროდუქტიულია. ვინაიდან სხვადასხვა ოსტიპის იმუნოგლობულინთა ფუნქციები ერთმანეთისაგან განსხვავდება, ოსტიპის გადართვის შედეგად სხვადასხვა დროსა და პირობებში, ერთიდაიმეე ანტიგენზე განსხვავებული სახის იმუნური პასუხი წარმოიქმნება. იმუნოგლობულინის რნმ-ს პროცესინგი ორგვარად შეიძლება განხორციელდეს, რის შედეგად მემბრანასთან დაკავშირებული ან სინთეზირებული ანტისხეული მიიღება. მემბრანასთან დაკავშირებული იმუნოგლობულინი B-უჯრედის ანტიგენის რეცეპტორს წარმოადგენს. ანტისხეული კი ეფექტორულ იმუნურ პასუხში მონაწილეობს.

T-უჯრედის რეცეპტორის (TCR) მრავალფეროვნების მიზეზები

TCR-ის α და β ჯაჭვების მაკოდირებელი გენის სეგმენტები იმუნოგლობულინის გენის სეგმენტების მსგავსადაა ორგანიზებული. α ჯაჭვი, იმუნოგლობულინის მსუბუქი ჯაჭვის მსგავსად, გენის V და J სეგმენტებისგან იწყობა. თუმცა, იმუნოგლობულინის მსუბუქ ჯაჭვთან შედარებით, მასში Jα სეგმენტების რიცხვი მნიშვნელოვნად მეტია (61 სეგმენტი), რასაც TCR-ის მიერ ანტიგე-

ნის გამოცნობისთვის უდიდესი მნიშვნელობა აქვს. β ჯაჭვის, იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვის მსგავსად, გენის V და J სეგმენტებთან ერთად D სეგმენტებიც აქვს. V-დომენის ეგზონი, სეგმენტების რეარანჟირებით, თიმუსში T-უჯრედების განვითარების პროცესში წარმოიქმნება.

იმუნოგლობულინისა და TCR-ის მაკოდირებელ გენებს შორის არსებული მთავარი განსხვავება მათი განსხვავებული ეფექტორული ფუნქციების საფუძველია. B-უჯრედის ეფექტორულ ფუნქციას მისგან წარმოქმნილი ანტისხეულის იზოტიპის კონსტანტური უბანი განსაზღვრავს, T-უჯრედის ეფექტორულ ფუნქციას კი - უჯრედ-უჯრედული ურთიერთობა, რაც 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 დიაპაზონიც. 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 უბან'ში - ანტიგენ-დამაკავშირებელი უბნის ცენტრში უნდა ხდებოდეს.

ანტისხეულის ანტიგენდამაკავშირებელი უბნის ცენტრს მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის კომპლემენტარობის განმსაზღვრელი მესამე უბანი (CDR3) წარმოქმნის, T-უჯრედის რეცეპტორისას კი - α და β ჯაჭვების სტრუქტურულად ეკვივალენტური მარეგიონი, რომელსაც D და J გენის სეგმენტები აკოდირებს. ანტიგენდამაკავშირებელი უბნის ჰეტეროგენია V გენის სეგმენტებითაა კოდირებული. T-უჯრედის რეცეპტორისათვის მას α და β ჯაჭვების ის უბნები წარმოქმნის, რომლებიც CDR1 და CDR2 მარეგიონების 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 პუმორული და უჯრედული იმუნური პასუხის ჩართვაა. ამიტომ, უაღრესად მნიშვნელოვანია, რომ ის საკუთარ ცილებზე არ რეაგირებდეს. საკუთარ ანტიგენთან მორეაგირე T-უჯრედი განვითარების პროცესშივე ნადგურდება. სომატური მუტაციის განვითარების შემთხვევაში კი, შესაძლებელია, საკუთარი ანტიგენის გამომცნობი მუტანტის წარმოქმნა. ეს შესაძლოა არ ერცელდება B-უჯრედებზე, რადგან მათ მიერ ანტისხეულთა წარმოქმნას T-უჯრედი არეგულირებს.

2. ისინი ანტიგენს განსხვავებული გზით შეიცნობენ. T-უჯრედის რეცეპტორის ლიგანდის უმეტეს ნაწილს საკუთარი კომპონენტი - MHC მოლეკულა შეადგენს. ამიტომ, T-უჯრედმა არ უნდა დაკარგოს საკუთარი MHC მოლეკულის გამოცნობის უნარი, რაც სომატური მუტაციის შემთხვევაში შეიძლება მოხდეს.

შეჯამება:

- T და B ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორის მაკოდირებელი გენები შეზღუდური რაოდენობის გენთა სეგმენტების სომატური რეკომბინაციით მიიღება. Ig-ის მძიმე ჯაჭვს, Ig-ის მსუბუქ κ ჯაჭვს, Ig-ის მსუბუქ λ ჯაჭვს, TCR-ის α, β γ და δ ჯაჭვს გენომის სხვადასხვა ლოკუსი აკოდირებს. ყველა ლოკუსი V და J სეგმენტს შეიცავს. მძიმე ჯაჭვის, ასევე TCR-ის β და δ ჯაჭვის ლოკუსებს დამატებით D სეგმენტიც აქვს. სომატური რეკომბინაცია D სეგმენტთან J სეგმენტის დაკავშირების შედეგად მიღებულ რეკომბინირებულ DJ სეგმენტთან V სეგმენტის დაკავშირებას გულისხმობს. თუ D სეგმენტი არ არის, V სეგმენტი პირდაპირ J სეგმენტს უერთდება. სომატური რეკომბინაციის პროცესს ფერმენტების - V(D)J რეკომბინაზების კომპლექსი წარმართავს, რომელიც ლიმფოციტ-სპეციფიკურ კომპონენტებს - **RAG-1** და **RAG-2** შეიცავს.

- T და B ლიმფოციტის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორის მრავალფეროვნებას გენომში არსებული V, D და J სეგმენტის მრავალი გენის განსხვავებული კომბინაციით დაკავშირება და დაკავშირების ადგილებში ნუკლეოტიდთა შემთხვევითი ჩამატებით მიღებული მრავალფეროვნება გაანაპირობებს. სომატური ჰიპერმუტაცია იმუნოგლობულინის რეარანჟირებული გენის V უბან'ში განვითარებული წერტილოვანი მუტაციაა, რაც მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვის უკვე რეკომბინირებულ ფუნქციურ გენში ცვლილებების განვითარებას უწყობს ხელს. T-უჯრედის რეცეპტორის გენებში სომატური ჰიპერმუტაცია არ ხდება.

- IgM იმუნოგლობულინის პირველი იზოტიპია, რომელიც B უჯრედის განვითარების პროცესში წარმოიქმნება. ანტიგენით სტიმულირებული B უჯრედი G, A და E იზოტიპზე გადართვას მხოლოდ T-უჯრედიდან სიგნალის მიღების შემდეგ ახდენს. ამ პროცესს იმუნური პასუხის დროს წარმოქმნილი ციტოკინები არეგულირებს.

თავი X. T- და B-უჯრედების გააქტიურება

იმუნური პასუხის მთავარ დანიშნულებას დაავადების განვითარებისგან მასპინძლის დაცვა წარმოადგენს. ორგანიზმში უცხო ანტიგენის (ბაქტერია, ვირუსი ან ალოგენური ქსოვილი) მოხვედრის საპასუხოდ ანტისხეულები წარმოიქმნება და ანტიგენისმტარებელი აგენტის გამანადგურებელი უჯრედები მობილიზდება. სირთულისა და კომპლექსურობის მიუხედავად, იმუნური პასუხი სამ თანამიმდევრულ ფაზას გადის: საწყისი, ცენტრალური და საბოლოო.

საწყისი ფაზა:

საწყისი ფაზა მოიცავს პერიოდს ანტიგენის ორგანიზმში შეჭრიდან ლიმფოციტის სპეციფიკურ რეცეპტორთან დაკავშირებამდე. ამ ფაზაში გადამწყვეტ როლს ასრულებს: მაკროფაგები, ნეიტროფილები, NK-უჯრედები და ხსნადი ფაქტორები - ლიზოციმი, კომპლემენტი, მწეავე ფაზის ცილები და ინტერფერონი.

ცენტრალური ფაზა:

ამ ფაზის საფუძველი სხვადასხვა სუბპოპულაციის ლიმფოციტებს შორის არსებული უჯრედული კოოპერაციაა. ის 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 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 უჯრედების მიერ ანტისხეულების წარმოქმნა ანტიგენ-დამოუკიდებელი პროცესია. დიფერენცირებული ეფექტორული T-უჯრედები (ჩვეულებრივ, CD8+ ციტოტოქსიკური T-უჯრედები) განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ვირუსული ინფექციის დროს. ამ ფაზაში ანტიგენი გასანადგურებელი უჯრედის სამიზნის როლს ასრულებს.

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

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

B-უჯრედების გააქტიურებით ანტისხეულები მიიღება.

T-უჯრედების გააქტიურებით უჯრედთა ისეთი პოპულაციები წარმოიქმნება, რომლებიც

- ციტოკინებს გამოიმუშავებს ან
- ციტოტოქსიკურ ეფექტს აყალენებ.

CD4+ T უჯრედების გააქტიურება

ანტიგენი ორგანიზმში სხვადასხვა გზით ხვდება: კანიდან, ლორწოვანი გარსებიდან, ინექციის სახით და სხვ.

ნებისმიერ ადგილას, საიდანაც ანტიგენი ორგანიზმში ხვდება, ასევე ლიმფურ ორგანოებში, სპეციალიზებული ანტიგენწარმდგენი უჯრედებია (APC) განთავსებული. მათი ფუნქცია ანტიგენის დაჭერა, გადამუშავება და T-უჯრედისთვის წარდგენაა. ისინი ანტიგენს CD4+ T უჯრედს წარუდგენენ. CD4+ T უჯრედი ცილოვანი ანტიგენის საწინააღმდეგო რეაქციებში ცენტრალურ ფიგურას წარმოადგენს.

პირველადი იმუნური პასუხის დროს გულუბრყვილო T-უჯრედს ყველაზე ეფექტურად ძელსტვინოვანი წარმოშობის მიელოიდური ტიპის ანტიგენწარმდგენი უჯრედები და დენდრიტული უჯრედები აქტიურებს. აქის მიზეზი ის არის, რომ მათ ზედაპირზე MHC II კლასის მოლეკულები, ისევე როგორც თანამასტიმულირებელი და ადჰეზიური მოლეკულები. კონსტიტუციურად და მაღალი ხარისხით ექსპრესირდება.

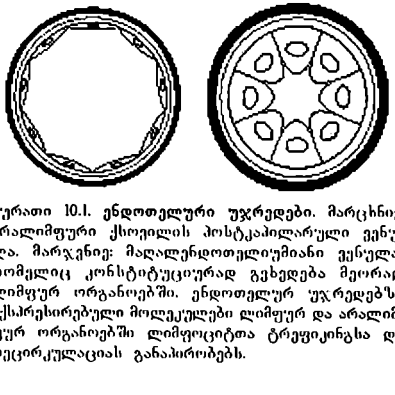
ლიმფოციტი, რომელიც ანტიგენს უკვე შეხვდა, გულუბრყვილო ლიმფოციტისგან განსხვავდება. ანტიგენთან მისი განმეორებითი შეხვედრა მეორადი იმუნური პასუხის განვითარებას უსრულველყოფს. სტიმულირებული B-უჯრედი ეფექტური ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედის როლში გამოდის.

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

კანიდან შემოჭრილ ანტიგენს სპეციალიზებული უჯრედები - ლანგერჰანსის უჯრედები იჭერს. ანტიგენმტარებელი უჯრედი ლიმფურ კვანძში გადაინაცვლებს, სადაც ანტიგენს სპეციალიზებულ T-უჯრედს წარუდგენს.

T-უჯრედი ლიმფურ კვანძში მაღალენდოთელიუმიანი ვენულების საშუალებით შედის. T-უჯრედების უნარი, გადავიდნენ ცირკულაციიდან ლიმფურ კვანძში, T-უჯრედებსა და ენდოთელურ უჯრედებზე არსებულ ადჰეზიურ მოლეკულებს შორის არსებულ პომინგ ურთიერთობებს ემყარება (სურათი 10.1). T-უჯრედები ლიმფური კვანძის T-ზონაში ხერდება, სადაც ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს მასთან შეხვედრისა და მისი გააქტიურების საშუალება აქვს.

გააქტიურებული T- და B-უჯრედი ერთმანეთს ლიმფური კვანძის სპეციალიზებულ რეგიონში - ფოლიკულებში ხვდება. ანტისხეულები ფოლიკულის ე.წ. ჩანასახოვან ცენტრში წარმოიქმნება.



სურათი 10.1. ენდოთელური უჯრედები. მარცხნივ: არალიმფური ქსოვილის პოსტკაპილარული ვენულა. მარჯვნივ: მაღალენდოთელიუმიანი ვენულა, რომელიც კონსტიტუციურად გეხვდება მეორად ლიმფურ ორგანოებში. ენდოთელურ უჯრედებზე ექსპრესირებული მოლეკულები ლიმფურ და არალიმფურ ორგანოებში ლიმფოციტთა ტრფიკინგსა და რეცირკულაციას განაპირობებს.

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

CD4+ T უჯრედის ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორი MHC II კლასის მოლეკულასა და მის ღარში არსებულ პეპტიდს უკავშირდება. T-უჯრედის TCR-ის მიერ ანტიგენწარმდგენ უჯრედზე ექსპრესირებული MHC-პეპტიდი კომპლექსის გამოცნობა T-უჯრედის გააქტიურების საწყისი ეტაპია, თუმცა მხოლოდ MHC-პეპტიდი კომპლექსისა და TCR-ის დაკავშირება T-უჯრედის გასააქტიურებლად საკმარისი არ არის. ამის მიზეზი, შესაძლოა, TCR-ის და MHC-პეპტიდი კავშირის დაბალაფინურობა იყოს, რის გამოც ამ კავშირში სხვა მოლეკულების ჩართვაა საჭირო.

თანარეცეპტორისა და სხვა ადჰეზიური მოლეკულების დანიშნულება

TCR-ის და MHC-პეპტიდის კავშირის აფინობა T-უჯრედზე არსებული CD4 თანარეცეპტორის MHC II კლასის მოლეკულასთან დაკავშირებით იზრდება. ამდენად, CD4 მოლეკულა CD4+ T უჯრედთან იმ უჯრედის კავშირს აძლიერებს, რომლებზეც MHC II კლასის მოლეკულებია ექსპრესირებული (სურათი 10.2).

ამდენად, CD4 მოლეკულა APC - T უჯრედულ კავშირში ადჰეზიური მოლეკულის ფუნქციას ასრულებს. CD4 თანარეცეპტორი, ადჰეზიური ფუნქციის გარდა, სიგნალის გადამცემის ფუნქციასაც ასრულებს. ის სიგნალს T-უჯრედის შიგნით გადასცემს. ამდენად, CD4 მოლეკულასა და MHC II კლასის მოლეკულის დაკავშირება ანტიგენსპეციფიკურ გააქტიურებას უზრუნველყოფს.

ასეთივე ფუნქცია აქვს CD8 მოლეკულას. ის CD8+ T უჯრედებთან იმ უჯრედების კავშირს აძლიერებს, რომლებზეც MHC I კლასის მოლეკულები ექსპრესირდება (სურათი 10.3). ამასთანავე, ის სიგნალის გადაცემაშიც მონაწილეობს.

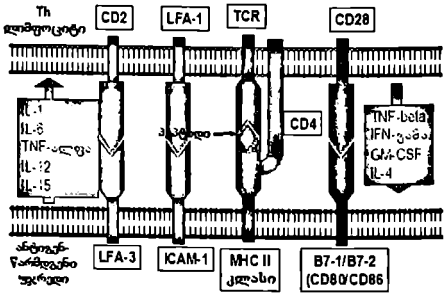
B-უჯრედებში ანალოგიურ ფუნქციას CD19, CD20 და CD21 მოლეკულები ასრულებს. ისინი B-უჯრედის ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორის (BCR) თანარეცეპტორებს წარმოადგენენ.

T-უჯრედი-APC ურთიერთობას, თანარეცეპტორული მოლეკულების გარდა, ადჰეზიური მოლეკულების სხვა წყვილებიც აძლიერებს (სურათი 10.2). ესენია:

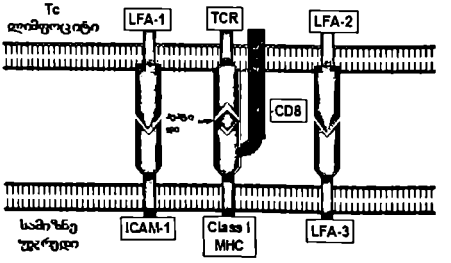
- CD2 და LFA-3,
- LFA-1 და ICAM-1.

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

ამგვარად, T უჯრედსა და APC-ს შორის არსებული ანტიგენსპეციფიკური და არასპეციფიკური ურთიერთობების კომბინაცია T-უჯრედის გააქტიურებისთვის საკმარისი ავიდობის ბმას წარმოქმნის.



სურათი 10.2 ანტიგენწარმდგენი უჯრედის ურთიერთობა Th ლიმფოციტთან. სურათზე ნაჩვენებია ანტიგენწარმდგენ უჯრედსა და T ჰელპერზე ექსპრესირებული რეცეპტორები და მათი ურთიერთკავშირი, რაც ამ ორ უჯრედს შორის მაღალაფინური კავშირის დამყარებას უზრუნველყოფს. ნაჩვენებია ასევე ციტოკინები, რითაც ეს უჯრედები ერთმანეთზე ზემოქმედებენ



სურათი 10.3. Tc უჯრედის ურთიერთობა სამიზნე უჯრედთან. სურათზე ნაჩვენები კავშირები T ციტოტოქსიკურ უჯრედსა და სამიზნე უჯრედს შორის მაღალაფინური კავშირის დამყარებას უზრუნველყოფს.

თანამასტიმულირებელი სიგნალის გუნება

T-უჯრედის TCR-ისა და ანტიგენწარმდგენი უჯრედის MHC-პეპტიდი კომპლექსის დაკავშირება T-უჯრედების გასააქტიურებელი პირველი სიგნალია. T-უჯრედის გააქტიურების პროცესის დასასრულებლად საჭიროა დამატებითი სიგნალები, რაც

თანამასტიმულირებელი ან მეორე სიგნალის სახელითაა ცნობილი.

გულუბრყვილო T-უჯრედის გააქტიურებლად თანამასტიმულირებელი კაუშირები აუცილებელია. თუმცა, ადრე გააქტიურებული ან მეხსიერების უჯრედისთვის ის ნაკლებად მნიშვნელოვანია.

ანტიგენწარმდგენი უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებულია B7 ოჯახის მოლეკულები (B7.1-CD80 და B7.2-CD86), რომლებიც T-უჯრედის ზედაპირზე არსებულ CD28 და CTLA-4 მოლეკულებს უკავშირ-დება.

მოსვენებული T-უჯრედის მიერ IL-2-ის წარმოსაქმნელად, TCR-დან წამოსულ სიგნალთან ერთად, CD28-თან B7-ის დაკავშირებაა აუცილებელი. თუ თანამასტიმულირებელი სიგნალი არ არის, 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. მწიფე დენდრიტულ უჯრედზე თანამასტიმულირებელი B7 მოლეკულა კონსტიტუციურადაა ექსპრესირებული, რაც არ ხდება მოსვენებული B-უჯრედის შემთხვევაში.

B-უჯრედებზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესია ანტიგენწარმდგენ ფუნქციასთან კორელირებს. B7 მოლეკულები მხოლოდ გააქტიურებულ B-უჯრედზე ექსპრესირდება. ამდენად, ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას B-უჯრედი გააქტიურების შემდეგ 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 ლიმფოციტის ზედაპირზე ანტიგენისგან მომდინარე სიგნალით იწყება, უჯრედის ბირთვში ცილილებების განვითარებას უსრუნველყოფს.

ყველაზე ადრეული პროცესი, რაც სპეციფიკურ რეცეპტორთან ანტიგენის დაკავშირების შემდგომ ეითარდება (წამების განმავლობაში), რეცეპტორთან ასოცირებული გარკვეული უჯრედული ცილების (მაგ. T-უჯრედების შემთხვევაში ეს ცილები CD3-თან, ხოლო B-უჯრედების შემთხვევაში - Igαდა 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.

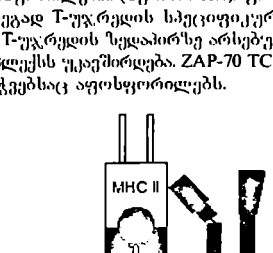
T-უჯრედებში ციტოკინების და ციტოკინის რეცეპტორების გენები აქტიურდება. B-უჯრედებში კი იმუნოგლობულინთა გენების ტრანსკრიფცია იწყება.

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

T-ლიმფოციტის გააქტიურების შემდგომ უჯრედში განვითარებული პროცესები

CD3 კომპლექსი, MHC-პეპტიდი კომპლექსთან TCR-ის ვარიაბელური უბნების (V_α და V_β) დაკავშირების შემდეგ, ინფორმაციის ბირთვისკენ გატარებას უზრუნველყოფს. CD3-ის ციტოპლაზმური დომენები ფოსფოთიროზინკინაზების ორ განსხვავებულ ოჯახთან ურთიერთქმედებს. რის შედეგადაც მათი უჯრედშიდა ცილოვანი სუბსტრატები ფოსფორილდება.

ამგვარად, ერთ-ერთი პირველი პროცესი, რაც T-ლიმფოციტის გააქტიურების შემდეგ ეითარდება, კინაზების მიერ CD3-ის ციტოპლაზმური კუდის ფოსფორილებაა (სურათი 10.4). ფოსფორილების შედეგად T-უჯრედის სპეციფიკური კინაზა - ZAP-70 T-უჯრედის ზედაპირზე არსებული ცილების კომპლექსს უკავშირდება. ZAP-70 TCR კომპლექსის ჯაჭვებსაც აფოსფორილებს.



სურათი 10.4. T უჯრედის გააქტიურება. MHC II კლასის მოლეკულასთან CD4 თანარეცეპტორის დაკავშირება Lck-ის მიერ ZAP-70-ის ფოსფორილებასა და გააქტიურებას უზრუნველყოფს

რიგორც ეიცით, CD4 თანარეცეპტორი T-უჯრედისა და APC-ის კაუშირს აძლიერებს. ეინაიდან 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 გვეეელინება.

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 აცემს.

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 იწვევს. 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 მაკონტროლებელ საიტს უკავშირდება და გენის ტრანსკრიფციას ააქტიურებს. მოგვიანებით IL-2-ის რეცეპტორის გენის ტრანსკრიფცია და ტრანსლაცია ხდება.

24 საათისთვის უჯრედი ზომაში იმატებს და IL-2-ის სეკრეციას იწყებს. IL-2 იმავე ან სხვა T-უჯრედზე ექსპრესირებულ IL-2-ის რეცეპტორს უკავშირდება, რაც პროლიფერაციას განაპირობებს.

სიგნალი, რომელიც T-უჯრედში CD28-დან B7-თან დაკავშირების შემდეგ ერცელდება, IL-2-ის პროდუქციას აძლიერებს.

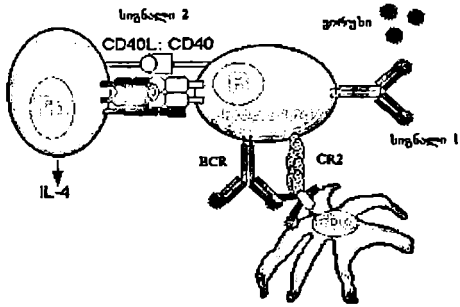
CTLA-4 გააქტიურებული T-უჯრედის ზედაპირზე ჩნდება. ის CD28-ის მსგავსად, APC-ის ზედაპირზე B7-თან ურთიერთქმედებს. CTLA-4 - B7კავშირი T-უჯრედში უარყოფით სიგნალს უშვებს, რაც IL-2-ის სეკრეციას გამორთავს. ამით იმუნური პასუხი სუსტდება და T-უჯრედი მეხსიერების უჯრედად დიფერენცირდება.

გააქტიურებულ T-უჯრედზე CD40L ექსპრესირდება, რაც B-უჯრედში T-უჯრედით განპირობებულ იზოტიპის გადართვას უსრულველყოფს (სურათი 10.5). T ჰელპერზე ექსპრესირებული CD40L მაკროფაგს ააქტიურებს, რაც Th1 პასუხის მნიშვნელოვან რგოლს წარმოადგენს.

აღსანიშნავია, რომ, გააქტიურებულ T-უჯრედებზე ხომინგ რეცეპტორი L–სელექტინი აღარ ექსპრესირდება. ეს რეცეპტორი ლიმფურ ორგანოებში გულურბოლილი T-უჯრედების შესვლას უსრულველყოფს. ამდენად, გააქტიურებული T-უჯრედი მეორად ლიმფურ ორგანოს ტოვებს და ინფექციის კერისკენ გადაინაცვლებს.

გააქტიურებული ლიმფოციტის მოგზაურობას (ტრეფიკინგს) მის ზედაპირზე ექსპრესირებული VLA-4 (CD94d) მოლეკულა უსრულველყოფს. ის ინფიცირებული ქსოვილის ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე არსებულ მოლეკულებს უკავშირდება.

ამგვარად, გააქტიურებული T-ლიმფოციტი ცირკულაციის ჩვეულ მიმართულებას იცვლის და



სურათი 10.5. T ჰელპერის მიერ B უჯრედის თანასტიმულაცია. B უჯრედის კლონური პროლიფერაციისა და პლაზმურ უჯრედად დიფერენციაციისთვის ორი სიგნალია საჭირო. სიგნალი 1 BCR-ით ანტიგენის დაკავშირება. სიგნალი 2 CD40L-CD40 კავშირით B უჯრედის თანასტიმულაცია.

გააქტიურების ადგილიდან მოშორებით, ინფექციის კერაში გადაინაცვლებს, სადაც თავის ეფექტურობას ავლენს.

ციტოკინები

T- და B-უჯრედის გააქტიურებას სრულიად განსხვავებული შედეგები მოჰყვება.

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

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

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

CD4+ T-უჯრედების სუბპოპულაციები

IL-2 გულურბოლილი CD4+ T-უჯრედების გააქტიურების შედეგად გამომუშავებული მთავარი ციტოკინია. ამ 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. გულურბოლილი CD4+

T-უჯრედის ანტიგენით სტიმულაცია, გარემოში IL-12-სა და IFNγ-ს არსებობის შემთხვევაში, Th1 პოპულაციის განვითარებას უსრულველყოფს. ციტოკინებს - IL-12-სა და IFNγ-ს, რომლებიც T-უჯრედის ამგვარ დიფერენციაციას განაპირობებს, ძირითადად, ვირუსული ან ბაქტერიული სტიმულის საპასუხოდ NK-უჯრედები და მაკროფაგები 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.

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

ფუნქციურად განსხვავებული ციტოკინების პროდუქციას უდიდესი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს.

ვირუსის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი და შენელებული ტიპის ზეგრძნობელობის 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 დიფერენციირებას 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 ცი-ლას ასინთეზებს, რაც Th1 ტიპის უჯრედების წარმოქმნას თრგუნავს. Th1 უჯრედების მიერ გამომუშავებული ციტოკინები - IL-2 და IFNγ კი, როგორც აღვნიშნეთ, ანტიფირუსულ პასუხს ავითარებს. ამ გზით პათოგენი თავის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის ნართვას აღკვეთს.

ანტისხეულთა ნარმოსაქმნელად T-B უჯრედების კოოპერაცია

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

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 მრავლდება და ციტოკინებს გამოიმუშავებს. გააქტიურებული T ლიმფოციტის მიერ გამომუშავებული ბევრი ციტოკინი B-უჯრედს ააქტიურებს.

ანტიგენ-სპეციფიკური B-უჯრედის გასააქტიურებლად საკმარია, რომ ის თავისი რეცეპტორით - ზედაპირული იმუნოგლობულინით - ანტიგენს დაუკავშირდეს.

B და T-უჯრედი ერთიდაიგივე ანტიგენის განსხვავებულ ეპიტოპებს პასუხობს. ამ ორი ეპიტოპის ერთდროული გამოცნობა ანტისხეულთა წარმოქმნას უსრულველყოფს. ამიტომ, T-B უჯრედების კოოპერაციის ამ ფენომენს ურთიერთდაკავშირებულ (გადაჯაჭვულ, linked) გამოცნობასაც უწოდებენ.

ანტიგენთან დაკავშირებისა და T-უჯრედული ციტოკინების ზემოქმედების შედეგად B-უჯრედი 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 ანტიგენის საწინააღმდეგოდ არც მეხსიერების B-უჯრედები წარმოიქმნება და არც IgM-დან იზოტიპის გადართვა ხდება.

პირველადი იმუნური პასუხის დროს T-უჯრედის გააქტიურების შედეგად, ძირითადად, IL-2 წარმოიქმნება. B-უჯრედების გააქტიურებისა და პროლიფერაციისათვის IL-2 აუცილებელია. შედეგად, IgM კლასის ანტისხეულები წარმოიქმნება. მეორადი პასუხის დროს, B-უჯრედებში იზოტიპის გადართვის შედეგად, IgG, IgA და IgE კლასის ანტისხეულები წარმოიქმნება.

პირველადი იმუნური პასუხის დროს T-უჯრედებს ყველაზე ეფექტურად კ.წ. პროფესიული ანტიგენწარმდგენი უჯრედები (როგორიცაა დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები) აააქტიურებს. ნაკლებად მოსალოდნელია, რომ სამივე ტიპის უჯრედი (T, B, და პროფესიული APC) ერთიდაიგივე დროს ერთიდიმავე ადგილას აღმონჩდეს.

ფიქრობენ, რომ APC თავ�პირველად T-უჯრედს აააქტიურებს, რის შედეგად წარმოქმნილი ციტოკინები ანტიგენით გააქტიურებული B-უჯრედების ნართვას უსრულველყოფენ. B-უჯრედი T-უჯრედთან ახლო მანძილზე იმყოფება, თუმცა, მათ შორის უშუალო კავშირი შეიძლება არც იყოს.

მეორადი იმუნური პასუხის დროს ორივე ტიპის შესაბამისი უჯრედი – T და B - ანტიგენით უკვე გააქტიურებული და გამრავლებულია. ამ შემთხვევაში, პირველადი იმუნური პასუხისგან განსხვავებით, T-B კოოპერაცია შეიძლება, დენდრიტული უჯრედებისა და მაკროფაგების მონაწილეობის გარეშე 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 მეჟეა-კომპარტმენტში დეგრადირდება და B-უჯრედის ზედაპირზე უკვე MHC-პეპტიდი კომპლექსის სახით ამოდის. ის ამ სახით CD4+ T-უჯრედის TCR-ს წარუდგება.

T- და B-უჯრედს შორის, B-უჯრედის მიერ ანტიგენის წარდგენის გარდა, 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-უჯრედზე ექსპრესირებული CD40 გააქტიურებულ T-უჯრედზე ექსპრესირებულ CD40L-ს უკავშირდება, რითაც B-უჯრედს აააქტიურებს და ანტისხეულის კლასის გადართვას უსრულველყოფს.

CD40 - CD40L კავშირის არარსებობის შემთხვევაში მხოლოდ IgM კლასის ანტისხეული წარმოიქმნება. CD40L-ის ფუნქციური დეფიციტის პირობებში ჰიპერ-IgM იმუნოგლობულინემია ვითარდება. ამ დროს IgM-ის გარდა 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 განსაზღვრავს.

მაგ., თუ T-უჯრედი IL-4-ს გამოიმუშავებს, B-უჯრედები, ძირითადად, IgE ანტისხეულთა სინთეზზე გადაერთვება, ხოლო თუ ის IFNγ-ს წარმოქმნის, მაშინ IgG კლასის ანტისხეულები მიიღება.

პარაზიტის ანტიგენები და ალერგენები T-უჯრედიდან IL-4-ის ინდუქციას უსრულველყოფს, რის შედეგადაც B-უჯრედი IgE ანტისხეულებს წარმოქმნის. ვირუსის მოქმედებით T-უჯრედი, ძირითადად, IFNγ-ს წარმოქმნის, რასაც IgG-ს სინთეზი მოჰყვება.

ამგვარად, პირველადი და მეორადი იმუნური პასუხის დროს, T და B-უჯრედების ურთიერთობის შედეგად, შემდეგი მოელენები ეითარდება:

- T-უჯრედების გააქტიურება, რის შედეგადაც ციტოკინები წარმოიქმნება.

- B-უჯრედების გააქტიურება, რის შედეგადაც ანტისხეულები წარმოიქმნება.

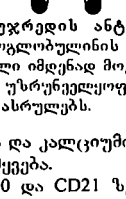
B-უჯრედების გააქტიურება

ზედაპირული იმუნოგლობულინით B-უჯრედის გააქტიურების უჯრედშიდა გზები

ანტიგენსპეციფიკური იმუნოგლობულინური რეცეპტორით (BCR) B-უჯრედის გააქტიურების შემდეგ იმ მოელენათა მსგავსი კასკადი ირთვება, რასაც ადგილი აქვს TCR-ით T-უჯრედების გააქტიურებისას.

Ig მოლეკულის V_H და V_L უბნებთან ანტიგენის დაკავშირების შემდეგ უჯრედის შიგნით სიგნალი BCR-ის Igα და Igβ ჯაჭვებით იგზავნება (სურათი 10.6). 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 ფოსფოთიროზინკინაზასთან ასოცირდება (syk კინაზა მხოლოდ B-უჯრედებში გვხვდება). syk და სხვა კინაზების მიერ უჯრედშიდა სუბსტრატების ფოსფორილების შედეგად ფოსფოლიპაზა C აქტიურდება, რასაც ფოსფოლიპ-

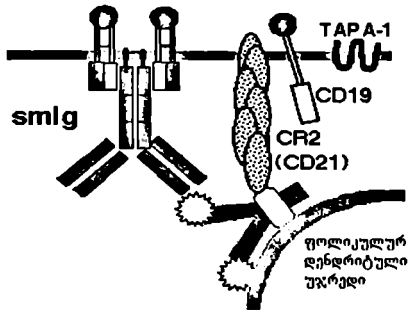


სურათი 10.6. უჯრედის ანტიგენშემცნობი რეცეპტორი. იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვის ციტოპლაზმური ნაწილი იმდენად მოკლეა, რომ სიგნალის გადაცემას ვერ უზრუნველყოფს. ამ ფუნქციას Igα და Igβ ჯაჭვები ასრულებს.

ინდების რეცეპტორ და კალციუმის უჯრედშიდა დონის მატება მოჰყვება.

CD19, CD20 და CD21 ზედაპირული მოლეკულები ანტიგენთან B-უჯრედის დაკავშირების შემდეგ სიგნალის გადაცემას აძლიერებს (სურათი 10.7).

ზედაპირული ფოსფატაზა – CD45, რომელიც B-უჯრედის Ig მოლეკულასთანაა ასოცირებული,



სურათი 10.7. B უჯრედის თანარეცეპტორული კომპლექსი. CD19 და CD21 თანარეცეპტორთა კომპლექსს ქმნის. მათგან წასული სიგნალი უზრუნველყოფს B ლიმფოციტთა პროლიფერაციას და მათ ზედაპირზე ისეთი მოლეკულების ექსპრესიას, რაც აუცილებელია T უჯრედებთან კომუნიკაციისთვის

B-უჯრედის ფოსფოკინაზებს არეგულირებს. CD45 T-უჯრედების TCR-თანაც ასოცირდება და ამ უჯრედების გააქტიურებაში ანალოგიურ როლს თამაშობს.

ტრანსკრიფციული ფაქტორები - NF-AT და NF-kB, აღწერილი მოვლენების შედეგად, B-უჯრედის ბირთვში გადაინაცვლებს და სპეციფიკური გენების ტრანსკრიფციას უზრუნველყოფს. იმუნოგლობულინისა და ციტოკინის რეცეპტორის გენები ამ გენთაგან უმნიშვნელოვანესს 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 შედარებით, შეზღუდულია. CD8+ T-უჯრედები IFNγ-სა და TNFβ-ს გამოიმუშავებს.

IFNγ გარკვეულ ვირუსულ და ბაქტერიულ ინფექციებს არეგულირებს, TNFβ კი სამიზნე უჯრედების კელაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

როგორც ვიცით, CD8+ T-უჯრედები MHC I კლასის მოლეკულასთან ასოცირებულ პეპტიდებს შეაცნობს. მას პეპტიდს ანტიგენწარმდგენი (APC) და სამიზნე უჯრედი წარმოდგენს.

TCR-ის მიერ MHC-პეპტიდი კომპლექსის შეცნობა CD8+ T-უჯრედის გააქტიურება და შედეგად, უცხო პეპტიდის წარმდგენი სამიზნე უჯრედის კელა მოსპობა (სურათი 10.8).

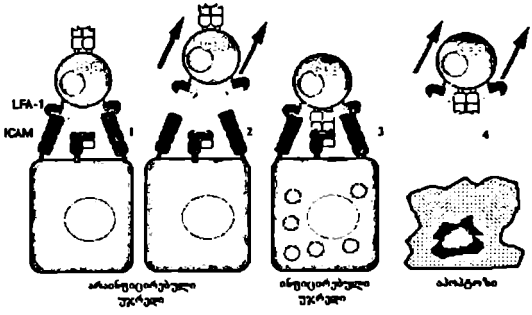
CD8+ T-უჯრედის გააქტიურებას ციტოკინების ზემოქმედება სჭირდება. ამ უჯრედების ზედაპირზე IL-2-ის რეცეპტორის ექსპრესია და მასთან IL-2-ის დაკავშირება მათი პროლიფერაციისა და დიფერენციაციისთვის აუცილებელი პროცესია.

ციტოტოქსიკური T-უჯრედების მიერ სამიზნე უჯრედების განადგურება

გააქტიურებული ციტოტოქსიკური T-უჯრედი სამიზნე უჯრედს კლავს. ის მსხვერპლთან კონტაქტს TCR-ისა და სხვა ადჰეზიური მოლეკულების საშუალებით ახორციელებს.

ციტოტოქსიკური T-უჯრედი სამიზნე უჯრედის განადგურებლად ორ მთავარ გზას იყენებს:

1. უჯრედების კელის პირველ გზას T-უჯრედების გრანულებში მოთავსებული ციტოტოქსიკური ნივთიერებებით სამიზნე უჯრედში აპოპტოზის ჩართვა წარმოადგენს.



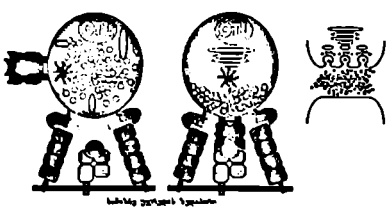
სურათი 10.8. სამიზნე უჯრედის კელა T ციტოტოქსიკური ლიმფოციტის მიერ. ციტოტოქსიკური ლიმფოციტი სამიზნე უჯრედს არასპეციფიკურად უკავშირდება (1). სპეციფიკური კავშირის გარეშე უჯრედები ერთმანეთს სცილდება (2). სპეციფიკური სიგნალი კავშირის სიმტკიცეს უზრუნველყოფს. ლიმფოციტი აპოპტოზის პროგრამას რთავს (3). სამიზნე უჯრედი აპოპტოზით კვდება. ლიმფოციტი უჯრედს სცილდება (4)

მკვლელი უჯრედი, სამიზნე უჯრედთან დაკავშირების შემდეგ, გრანულების მობილიზებას უმუალოდ ამ უჯრედის მიმართულებით ახდენს და ეგზოციტოზის გზით გრანულების შიგთავსს გარეთ, სამიზნე უჯრედისკენ გადმოისვრის (სურათი 10.9).

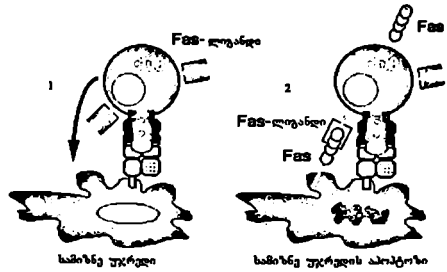
სამიზნე უჯრედის აპოპტოზს ციტოტოქსიკური T-უჯრედებისა და NK-უჯრედების გრანულებში არსებული შემდეგი მოლეკულები იწვევს. მკვლელი მოლეკულებია:

- გრანზიმები - სერინპროტეაზები,

- პერფორინები. კალციუმის არსებობის შემთხვევაში ისინი სამიზნე უჯრედის მემბრანას უკავშირდება და პოლიმერიზაციის შედეგად, C9-ს მსგავსად, მასში რგოლის ფორმის ტრანსმემბრანული არხს წარმოქმნის.



სურათი 10.9. მკვლელი მოლეკულების ფოკუსირება სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე. სამიზნე უჯრედთან სპეციფიკურად დაკავშირებულ T ციტოტოქსიკურ უჯრედში განვითარებული ციტოჩონჩხისა და ორგანულების რეორგანიზაცია ციტოტოქსიკურ გრანულებს უჯრედთა კონტაქტის ადგილას განთავსებს



სურათი 10.10. Fas-რეცეპტორისა და Fas-ლიგანდის ურთიერთობა. გააქტიურებული CD8+ T ლიმფოციტი სამიზნე უჯრედზე Fas რეცეპტორის ექსპრესიას ახდენს (1). Fas-FasL ურთიერთობა სამიზნე უჯრედის აპოპტოზურ კვლას იწვევს (2).

- სერგლიცინი, რომელიც გრანზიმებისა და პერფორინების კავშირს უსრულველყოფს.

სამიზნე უჯრედის მოსაკლავად პერფორინისა და გრანზიმების ერთობლივი მოქმედებაა საჭირო. პერფორინების პოლიმერიზაციის შედეგად უჯრედის მემბრანაში წარმოქმნილი არხი უჯრედში გრანზიმების შესვლას უსრულველყოფს. გრანზიმები უჯრედში აპოპტოზის პროგრამას რთავს, რაც უჯრედის სიკვდილით მთავრდება.

ციტოტოქსიკური T-უჯრედისა და NK-უჯრედის გარდა, კვლის ამ გზას ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის (ADCC) განმახორციელებელი უჯრედებიც მიმართავენ. ისინი IgG-ით დაფარულ სამიზნე უჯრედს Fc-რეცეპტორით უკავშირდებიან.

CD8+ T-უჯრედი ციტოტოქსიკური თვისების ციტო-კინსაც - TNFβ-ს გამოიმუშავებს.

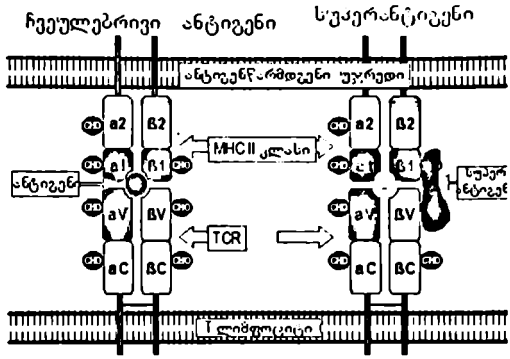
2. უჯრედის კვლის მეორე გზას მკვლელი და სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებული მოლეკულების კავშირი განაპირობებს (სურათი 10.10). გააქტიურებული ციტოტოქსიკური უჯრედის ზედაპირზე მემბრანული რეცეპტორი, ე.წ. Fas ლიგანდი ექსპრესირდება. Fas ლიგანდის დაკავშირება Fas ცილასთან, რომელიც მრავალი უჯრედის ზედაპირზეა ექსპრესირებული, კასპასების გააქტიურებასა და სამიზნე უჯრედის აპოპტოზს იწვევს.

ამდენად, კვლერის გაელენით სამიზნე უჯრედი თვითმკვლელობას ახორციელებს. რადგან აპოპტოზით კვლომის შედეგად უჯრედის შიგთავსი გარემოში 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.

CD8+ T-უჯრედის 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 ვირუს-სპეციფიკური Tc-უჯრედი სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე განთავსებულ იმ სპეციფიკურ კომბინაციას გამოიცნობს, რომელიც განსაზღვრულ MHC მოლეკულასთან ასოცირებული ვირუსული პეპტიდითაა წარმოდგენილი. ეს ნიშნავს, რომ გრიპის ვირუსის პეპტიდისადმი სპეციფიკური Tc-უჯრედი, რომელიც HLA-A2-ის მქონე ინდივიდიდანაა მიღებული, მხოლოდ იმ სამიზნე უჯრედს მოკლავს, რომელსაც HLA-A2-თან დაკავშირებული გრიპის ვირუსის პეპტიდი იქნება წარმოდგენილი. ის არც HLA-A2 ინდივიდის დაუინფიცირებელ უჯრედს გაანადგურებს, რომელსაც HLA-A2 გრიპის ვირუსის პეპტიდის გარეშე იქნება ექსპრესირებული და არც იმ უჯრედს, რომელსაც 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) საფუძველად 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 დაინფიცეროს. შეჭრის შემდეგ პათო-



სურათი 10.11. **ანტიგენი და სუპერანტიგენი.** ანტიგენი T ლიმფოციტს სპეციფიკურად აქტიურებს. სუპერანტიგენი განსხვავებული სპეციფიკურობის მრავალ ლიმფოციტს აქტიურებს. ის გარკვეული სპეციფიკურობის Vb სეგმენტის მქონე ყველა T ლიმფოციტს რთავს, რასაც TCR-სა MHC კომპლექსის ერთმანეთთან დაკავშირებით ახერხებს.

გენი უჯრედის ციტოპლაზმაში ან ენდოპლაზმურ ბადეში უცხო პეპტიდებს წარმოქმნის, რომლებიც MHC I კლასის მოლეკულებს უკავშირდება. უჯრედის ზედაპირზე უცხო პეპტიდისა და MHC I კლასის მოლეკულის კომბინაციას CD8+ T-უჯრედი გამოიცნობს, რასაც შედეგად ინფიცირებული უჯრედის კვლა მოყვება. ამდენად, CD8+ T-უჯრედი ნებისმიერი ინფიცირებული უჯრედის განადგურებას უზრუნველყოფს.

აღსანიშნავია, რომ ციტოტოქსიკურ ეფექტს CD4+ T-უჯრედების გარკვეული ნაწილიც აკეთებს. ისინი სამიზნე უჯრედს მის ზედაპირზე ექსპრესირებული MHC II კლასის მოლეკულებთან ასოცირებული პეპტიდებით ცნობენ და კვლას CD8+ T-უჯრედების მსგავსი მექანიზმებით ახორციელებენ. CD4+ T-უჯრედები პერფორინებსა და გრანზიმებს არ შეიცავს. ისინი უჯრედს Fas ლიგანდის საშუალებით კლავენ.

გულუბრყვილო T-უჯრედების გააქტიურების სხვა გზები

T-უჯრედების გააქტიურების პროცესი, რასაც ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორით (TCR-ით) MHC-პეპტიდი კომპლექსის გამოცნობა განაპირობებს, წინა თავებში განვიხილეთ. კონკრეტული სპეციფიკურობის TCR ყოველი 10^4 T-უჯრედიდან მხოლოდ ერთზეა ექსპრესირებული. ამდენად, T-უჯრედების მთელ პოპულაციაში, რომელიც დაახლოებით 10^8 უჯრედით არის წარმოდგენილი, მეტად რთულია ანტიგენსპეციფიკური პასუხის შეფასება.

გულუბრყვილო T-უჯრედების გააქტიურება სხვა ალტერნატიული გზითაც 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.

სუპერანტიგენი.

სუპერანტიგენები ანტიგენთა ისეთი კლასია, რომელიც Vα მოლეკულისგან დამოუკიდებლად, გარკვეული სპეციფიკურობის Vβ სეგმენტის (როგორიცაა, Vβ3 და Vβ8) მქონე ყველა T-უჯრედს აქტიურებს (სურათი 10.11). რადგან T-უჯრედული პოპულაციის დაახლოებით 10%-ს მსგავსი სპეციფიკურობის Vβ სეგმენტი აქვს, სუპერანტიგენის ზემოქმედებით განსხვავებული სპეციფიკურობის მქონე T-უჯრედების საკმაოდ დიდი ნაწილი აქტიურდება. ამგვარად, სუპერანტიგენი T უჯრედების პოლიკლონურ გააქტიურებას იწვევს.

სუპერანტიგენი ანტიგენწარმდგენი უჯრედის MHC II კლასის მოლეკულას T ლიმფოციტის TCR-თან ისეთი აფინობით აკავშირებს, რაც T უჯრედის გააქტიურებას იწვევს.

სუპერანტიგენი დაავადების გამომწვევი ბევრ ორგანიზმს აქვს. მაგ. სტაფილოკოკს, სტრეპტოკოკს, ცოფის ვირუსს. სუპერანტიგენია: სტაფილოკოკის ენტეროტოქსინი, ტოქსიკური შოკის ტოქსინი, ექსფოლიანტური ტოქსინი, სტრეპტოკოკის პიროგენული ეგზოტოქსინი. სუპერანტიგენი T-უჯრედების დიდ პროცენტს აქტიურებს, რასაც ციტოკინების მასიური გამოთავისუფლება (ციტოკინური შტორმი) მოჰყვება. მასპინძელი ორგანიზმის დაზიანება ქსოვილებზე ციტოკინების ზემოქმედების შედეგია. მისი კლინიკური გამოვლინების მაგალითია საკვებისმიერი მოწამვლა, ტოქსიკური შოკი და სხვა.

მცენარეული ცილები და T-უჯრედის ზედაპირული მოლეკულების საწინააღმდეგო ანტისხეულები.

T-უჯრედების დიდი ნაწილის გააქტიურება ბუნებაში არსებულ მრავალ ნივთიერებას შეუძლია. ასეთ ნივთიერებას, მიტოზის გამოწვევის უნარის გამო, პოლიკლონური გამააქტიურებელი ან მიტოგენი ეწოდება.

მცენარეული გლიკოპროტეინები - კონკანავალინი A (ConA) და ფიტოჰემაგლუტინინი (PHA) ამორჩევითად T-უჯრედების მიტოგენებია. ისინი TCR რეცეპტორის გზით მოქმედებენ.

მცენარეული ლექტინი ჭიაფერას მიტოგენი (*pokeweed mitogen*) T და B უჯრედებს აქტიურებს.

ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდი (LPS) თაგვის B-უჯრედების სპეციფიკურ მიტოგენს წარმოადგენს.

CD3-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულები ყველა T-უჯრედის პროლიფერაციას იწვევს.

აღსანიშნავია, რომ T-უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული სხვა მოლეკულების, მაგ. CD2 და CD28 საწინააღმდეგო ანტისხეულებს უჯრედე-

ბის პროლიფერაციის გამოწვევა დამოუკიდებლად ან სხვა გამააქტიურებელ სიგნალთან კომბინაციაში შეუძლია.

T-დამოუკიდებელი იმუნური პასუხი: B-უჯრედების გააქტიურება T-უჯრედების დახმარების გარეშე

ანტიგენთა უმეტესობა ცილებია. მათი საწინააღმდეგო პასუხის ჩასართავად აუცილებელია T-უჯრედები. არსებობს ანტიგენთა მცირე ნაწილი, რომელსაც B-უჯრედის გააქტიურება T-უჯრედის დახმარების გარეშე შეუძლია.

ანტიგენს, რომელსაც B-უჯრედების გააქტიურება T-უჯრედისგან დამოუკიდებლად შეუძლია, T-დამოუკიდებელ ანტიგენს უწოდებენ. ასეთ ანტიგენებს ბევრი საერთო თვისება აქვს. კერძოდ:

- ისინი განმეორებადი ანტიგენური დეტერმინანტების მქონე დიდი პოლიმერული მოლეკულებია (მაგ. პოლისაქარიდები),
- მიტოგენური თვისება მათ ხშირად სუსტად აქვთ გამოხატული. ამდენად, მათ B-უჯრედების არასპეციფიკური გააქტიურება მხოლოდ მაღალი კონცენტრაციის პირობებში შეუძლიათ.

ასეთ ანტიგენებს პოლიკლონურ გამააქტიურებლებს უწოდებენ.

ამ თვისებების მქონე ანტიგენს (მაგ. ლიპოპოლისაქარიდი, დექსტრანი, ფიკოლი) B-უჯრედების პროლიფერაციისა და ანტისხეულწარმოქმნის გამოწვევა შეუძლია.

მულტივალენტური ანტიგენის მიერ B-უჯრედის გააქტიურება მისი ზედაპირული რეცეპტორების ჯვარედინი დაკავშირების შედეგია, რასაც ე.წ. კეპინგი (*capping*) ანუ უჯრედის მემბრანის მცირე უბანზე ანტიგენსპეციფიკური რეცეპტორების თავმოყრა მოყვება.

აღსანიშნავია, რომ T-დამოუკიდებელი ანტიგენის 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 ანტიგენის 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.

შეჯამება:

- ლიმფოციტთა ზედაპირზე არსებული აფეზური მოლეკულები სხვა უჯრედებზე (APCs, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი, უჯრედგარეთა მატრიქსი) ექსპრესირებულ მოლეკულებს (ლიგანდებს) სპეციფიკურად უკავშირდება. აფეზიური მოლეკულის ლიგანდთან დაკავშირება უჯრედების აფეზიას აძლიერებს. ზოგიერთი აფეზიური მოლეკულა უჯრედში სიგნალის გადაცემაშიც მონაწილეობს. აფეზიური მოლეკულების დაკავშირება ენდოთელურ უჯრედებსა და უჯრედგარეთა მატრიქსთან ლიმფოციტთა რეცირკულაციასა და ტრეფიკინგს (პომინგსა და ანთებით ქსოვილებში შეჭერებას) განაპირობებს.
- CD4 და CD8 თანარეცეპტორული მოლეკულები T უჯრედის TCR-ს ანტიგენწარმდგენი ან სამიზნე უჯრედის MHC-პეპტიდი კომპლექსთან აკავშირებს. აფეზიური ფუნქციის გარდა, ისინი ანტიგენის შეცნობის შემდგომ სიგნალის ტრანსდუქციასაც ახორციელებენ.
- T უჯრედის CD28 რეცეპტორი პროფესიულ ანტიგენწარმდგენ უჯრედზე ექსპრესირებულ B7-ს უკავშირდება, რის შედეგადაც ლიმფოციტის საბოლოო გააქტიურებისთვის აუცილებელი II სიგნალი (I სიგნალს TCR MHC+პეპტიდი კავშირი ქმნის) წარმოიქმნება. B7-ის მეორე რეცეპტორია CTLA-4. ის გააქტიურებულ T უჯრედზე ექსპრესირდება და იმუნურ პასუხს აქვითებს.
- CD40L გააქტიურებულ T უჯრედებზე ექსპრესირდება. CD40L-CD40 კავშირი უჯრედს აქტივირებს და იზოტიპის გადართვაზე უზრუნველყოფს. იზოტიპის სახეს გარემოში არსებული ციტოკინები განსაზღვრავს. CD40L-CD40 კავშირი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მაკროფაგის გააქტივირებაში.
- CD8+ T ლიმფოციტი სამიზნე უჯრედს აპოპტოზით კლავს, რასაც მის გრანულებში არსებული მკელელი მოლეკულები (გრანზიმები, პერფორინები) ან ზედაპირზე ექსპრესირებული კელის რეცეპტორები (Fas ლიგანდი) უზრუნველყოფენ.
- სუპერანტიგენი T უჯრედების პოლიკლონურ გააქტიურებას (განსხვავებული სპეციფიკურობის ლიმფოციტებს აქტივირებს) იწვევს, რასაც გარკვეული Vβ სეგმენტის მქონე MHC მოლეკულის TCR-თან დაკავშირებით აღწევს. მრავალი ლიმფოციტის ერთდროული გააქტიურების შედეგად გავითარებული ციტოკინური შტორმი ქსოვილებს აზიანებს.
- T დამოუკიდებელი ანტიგენები სუსტი მიტოგენური თვისების მქონე დიდი პოლიმერული მოლეკულებია, რომლებიც B ლიმფოციტს T უჯრედის დახმარების გარეშე აქტივირებენ. ასეთი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მეხსიერება არ ყალიბდება. მასზე იმუნური პასუხის განითარების შედეგად მხოლოდ M კლასის იმუნოგლობულინი წარმოიქმნება.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. კურდღელზე მონადირეს დაუსვეს ტულარემიის დიაგნოზი და დაუნიშნეს სტრეპტომიცინით მკურნალობა. ერთი კვირის შემდეგ პაციენტი დაბრუნდა კლინიკაში ტემპერატურითა და კანზე გამონაყარით. ტულარემიული პაპულა, ლიმფადენოპათია და ბაქტერემია აღარ აღენიშნებოდა. არსებული სიმპტომები (ტემპერატურა და კანზე გამონაყარი) გაქრა დანიშნული მედიკამენტის შეწ-

ყველისთანა�p. რა როლს თამაშობდა სტრეპტომიცინი ამ შემთხვევაში?

1. მოქმედებდა როგორც B-უჯრედების მიტოგენი
2. მოქმედებდა როგორც ჰაპტენი
3. მოქმედებდა როგორც სუპერანტიგენი
4. მოქმედებდა როგორც იმუნოგენი

2. II მსოფლიო ომის დროს ქინაქინას იყენებდნენ როგორც მალარიის საპროფილაქტიკო საშუალებას. აღსანიშნავია, რომ სამხედრო პირთა ერთ ნაწილს პრეპარატის მიღების შემდეგ აღენიშნებოდა ცხელება. ცხელების მიზეზი იყო თირკმლების დაზიანება, რასაც იწვევდა ქინაქინასთან დაკავშირებული ერითროციტების კომპლემენტით განპირობებული ლიზისი. რა როლს თამაშობდა ამ შემთხვევაში ქინაქინა?

1. აუტოანტიგენის
2. მტარებლის
3. ჰაპტენის
4. იმუნოგენის

3. დიაბეტით დაავადებულ ხანდაზმულ მამაკაცს ქუსლის მიდამოში განუვითარდა წყლული, რომელიც დაინფიცირდა. ექთანი ყოველდღიურად უსუფთაებდა და ანტიბიოტიკით უმკურნალებდა ჭრილობას. მიუხედავად ამისა, პაციენტს აღენიშნებოდა ტემპერატურის მატება. ანიმიენზია და დაზიანებული მიდამოს ირგვლივ გამონაყარი. რა მექანიზმით იწვევს ამგვარ კლინიკურ სიმპტომებს მიკროორგანიზმის ტოქსინი?

1. მოქმედებს როგორც ილ-1-ის პომოლოგი
2. იწვევს B-ლიმფოციტების პოლიკლონურ გააქტიურებას
3. ააქტიურებს კომპლემენტს
4. გვერდიდან აკავშირებს MHC II კლასის მოლეკულასა და TCR-ს და იწვევს T უჯრედების პოლიკლონურ გააქტიურებას

4. 1998 წელს ეპიდემიური მენინგიტის პრევენციისთვის შეიმუშავეს ბავშვთა ასაკისთვის განკუთვნილი ახალი ვაქცინა. ის წარმოადგენდა B-ტიპის *Haemophilus influenzae*-ს კაფსულის პოლისაქარიდისა და დახოცილი *Bordetella pertussis* ნარევს. რა დანიშნულება აქვს ამ ვაქცინაში *Bordetella pertussis*?

1. მტარებლის
2. ჰაპტენის
3. მიტოგენის
4. ადიუვანტის

თავი XI. ცენტრალური და პერიფერიული ტოლერანტობა

ორგანიზმში ანტიგენის მოხვედრის შემდეგ იმუნურმა სისტემამ მასზე აღექვატური პასუხი უნდა განაცხადოს. უცხოს შეცნობის შემდგომ ან იმუნური პასუხი ეფექტურდება, ან ტოლერანტობა.

იმუნური პასუხი რთული ფიზიოლოგიური პროცესია, რომელიც მრავალ დონეზე კონტროლდება. მის რეგულაციაში ორი ძირითადი ასპექტი გამოიყოფა:

- იმუნოკომპეტენტურობის ჩამოყალიბება და
- მწიფე ლიმფოციტის პასუხი ანტიგენზე.

იმუნური პასუხის რეგულაციის დარღვევას ადგილობრივ განეთარება მოყვება.

ტოლერანტობა გარკვეული ანტიგენური ეპიტოპის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის არ არსებობაა. ასეთ შემთხვევაში, ანტიგენისა და ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედის ურთიერთობას, ლიმფოციტის გააქტიურების ნაცვლად, მისი აქტიურობის დაკარგვა მოყვება. ტოლერანტული მხოლოდ ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედი შეიძლება გახდეს. ტოლერანტობა უჯრედის ონტოგენეზის იმ ეტაპის შემდეგ ეთარდება, როცა ანტიგენის შემცნობი რეცეპტორი ექსპრესირდება.

როგორც ვიცით, T- და B-ლიმფოციტის რეცეპტორთა მრავალფეროვნებას V, D და J გენების სეგმენტების რეარანჟირება, ნუკლეოტიდთა ჩამატება და მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების შემთხვევითი შერწყმა განაპირობებს. შედეგად მიღებულ რეცეპტორთა ნაკრებს ბუნებაში არსებული ნებისმიერი ანტიგენის შეცნობა შეუძლია. ანტიგენშემცნობ რეცეპტორთა ასეთი მრავალფეროვნების პირობებში, ბუნებრივია, საკუთარი ანტიგენის შემცნობი რეცეპტორებიც წარმოიქმნება. ეს ის უმთავრესი პრობლემაა, რომლის გადაჭრაც აუტოაგრესიის აღკვეთას უკავშირდება.

ამ პრობლემის გადაწყვეტა ინდივიდის მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მიმდინარეობს და მრავალი მექანიზმის შეთანხმებული მოქმედებით მიიღწევა. ეს მექანიზმები ორ ჯგუფად შეიძლება დავყოთ: ცენტრალური იმუნური სისტემის ცენტრალურ ორგანოებში განხორციელებული და პერიფერიული პერიფერიაზე მოქმედი.

ცენტრალური ტოლერანტობა

ცენტრალური ტოლერანტობა, იმუნური სისტემის ცენტრალურ ორგანოებში, თიმოციტის საკუთარ ანტიგენთან შეხვედრის შემდგომ ყალიბდება. მას თიმუსურ აღზრდასაც უწოდებენ. ცენტრალური ტოლერანტობა ორი სახისაა:

- ნეგატიური სელექცია და
- მარეგულირებელი T უჯრედების (ბუნებრივი Treg) წარმოქმნა.

ნეგატიური სელექცია.

ნეგატიური სელექციის შედეგად საკუთარი ანტიგენისადმი რეაქტიული უჯრედი ფუნქციურ აქტიურობას კარგავს (იხ. თავი III). T-უჯრედების ნეგატიური სელექცია თიმუსში, T-უჯრედის რეცეპტორის საბოლოოდ ჩამოყალიბების შემდეგ ხდება. B-უჯრედების ნეგატიური სელექცია ძვლის ტვინში მიმდინარეობს.

ნეგატიური სელექციის შედეგად ის თიმოციტები ნადგურდება, რომელთა რეცეპტორიც ანტიგენს მაღალი აფინობით უკავშირდება. საშუალო და დაბალაფინური კავშირის შემთხვევაში თიმოციტი ნეგატიურ სელექციას გაუძღვრება, ბოლომდე მწიფდება და პერიფერიაზე გადადის.

მეტად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ თუ უმწიფარი T- და B-უჯრედი უცხო ანტიგენს შეხვედა, ის გააქტიურების ნაცვლად აქტიურობას კარგავს. ე.ი. ჩამოყალიბების პროცესში იმუნური სისტემა უცხო ანტიგენსაც საკუთრად აღიქვამს და მის მიმართ ტოლერანტობას აეითარებს.

ამ გზით იმუნური პასუხის მოტყუება პირველად ოუენმა, დიზიგოტურ ტყუპ ხბოებზე ჩატარებული ექსპერიმენტით მოახერხა. მან ხბოების სისხლის მიმოქცეეის სისტემები მუცლადყოფნის პერიოდში ერთმანეთს დაუკავშირა. დაბადებული ხბოები ერითროციტური ქიმერები აღმოჩნდნენ; ხბოებში, საკუთარის გარდა, ტყუპისცალის ერითროციტები ცირკულირებდა. ასეთი ხბოები, განსხვავებული კანის ფერისა და სქესის მიუხედავად, ერთმანეთის კანის ტრანსპლანტატისადმი ტოლერანტული იყვნენ.

ოუენის ექსპერიმენტი საფუძველად დაედო მედაჟარისა და მისი კოლეგების ექსპერიმენტებს, რაც ნობელის პრემიით აღინიშნა.

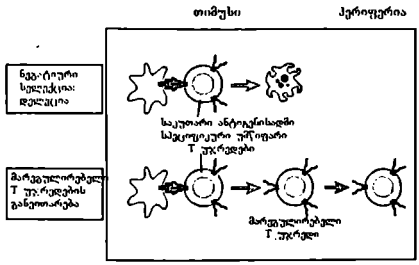
მეცნიერებმა ერთი ხაზის (A) ნეონატალურ თაგვებს მეორე ხაზის (CBA) თაგვების ელენთის უჯრედები შეუყვანეს. ზრდასრულ ასაკში ეს თაგვები არათავსებადი CBA ხაზის თაგვის კანის ტრანსპლანტატისადმი ტოლერანტული აღმოჩნდნენ, თუმცა, CBA-ს გარდა, ყველა სხვა ხაზის თაგვის ტრანსპლანტატს წარმატებით იცილებდნენ.

ამ ექსპერიმენტმა დაადასტურა, რომ ნეონატალურ თაგვში უცხო უჯრედების ინექცია გამორთავს ამ უკანასკნელთა ანტიგენებისადმი სპეციფიკური, უმწიფარი ლიმფოციტების ფუნქციას და ტოლერანტობას აყალიბებს.

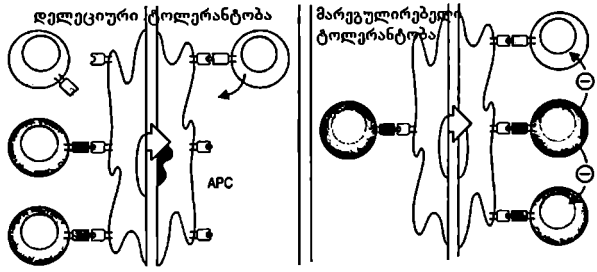
საყურადღებოა იმ ფაქტიც, რომA ხაზის თაგვებში ამავე ხაზის ინტაქტური დონორის ლიმფური უჯრედების შეყვანა CBA უჯრედების ინექციით მიღწეულ ტოლერანტობას ხსნის. ამ გზით ტოლერანტობის მოხსნა იმის სასარგებლოდ მეტყველებს, რომ ბუნებრივად ტოლერანტობა ნეონატალურ სტადიაზე ეითარდება.

მარეგულირებელი T უჯრედების (ცენტრალური Treg) წარმოქმნა

თიმუსში ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ ზოგიერთი თიმოციტი მარეგულირებელ უჯრედად Treg-ად დიფერენცირდება (სურათი 11.1). ამ უკანასკნელის ფუნქცია პერიფერიაზე პოტენციური იმუნოპათოლოგიური რეაქციების აღკვეთაა, რასაც აუტოაგრესიული კლონების გაჩუმებით აღწევს (სურათი 11.2). ასეთ უჯრედებს ბუნებრივ მარეგულირებელ T (Treg) უჯრედებს უწოდებენ. ადამიანის ბუნებრივი Treg უჯრედები CD4+CD25+ ფენოტიპისაა. თიმუსიდან გამოყოფილი CD4+CD25+ უჯრედები T უჯრედების პროლიფერაციას თრ-



სურათი 11.1. **თიმუსში საკუთარი ანტიგენის შეცნობა.** თიმუსში საკუთარი ანტიგენის მაღალი აფინობით შეცნობის შემდგომ თიმოციტთა ნაწილი ნეგატიური სელექციით ნადგურდება (ზემოთ), ნაწილი კი მარეგულირებელ უჯრედად გარდაიქმნება.



სურათი 11.2. **ცენტრალური Treg უჯრედები.** მარცხნივ: თიმუსში აუტორეაქტიული თიმოციტები ნეგატიური სელექციით ნადგურდება. თუმცა, ზოგი ასეთი უჯრედი სელექციას გაუძერება და პერიფერიაზე გადადის. აუტოაგრესიულ უჯრედს პერიფერიაზე ქსოვილის დაზიანება შეუძლია. მარჯვნივ: თიმუსში საკუთარ პეპტიდთან შეხვედრის შემდეგ წარმოქმნილი Treg უჯრედი პერიფერიაზე გადმოსულ აუტორეაქტიულ კლონებს ანუმებს.

გუნაეს, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ CD4+CD25+ უჯრედები ბუნებრივად წარმოქმნილ განსხვავებული უჯრედული ხაზია. CD4+CD25+ Treg უჯრედები პერიფერიაზეც წარმოიქმნება, რაზეც ქვემოთ გვექნება საუბარი.

თუ იმუნოდეფიციტურ თაგვს CD25+ უჯრედებმოცილებულ T უჯრედებს შეუყვანთ, მრავალ ორგანოში აუტოიმუნური დაზიანება განვითარდება. ასეთ თაგვებში CD25+ უჯრედების შეყვანა აუტოიმუნური დაავადების განვითარებას აღკვეთს. ამ ექსპერიმენტის შედეგი აუტოაგრესიული რეაქციებისგან დაცვაში CD25+ უჯრედების მნიშვნელოვან როლზე მეტყველებს.

ადამიანსა და თაგვში CD4+CD25+ Treg უჯრედები პერიფერიულ სისხლის 5-10%-ს შეადგენს. ეს უჯრედები ჭიპლარის სისხლშიც გეხვდება, რაც მათ თიმუსურ წარმომავლობას ადასტურებს.

CD25 IL-2-ის რეცეპტორის ნაწილია (IL-2R-ის α ჯაჭვი). ამდენად, ლიმფოციტებზე მისი ექსპრესია უჯრედის გააქტიურების მანიშნებელია. Treg უჯრედზე CD25 მოლეკულა, გააქტიურებული T უჯრედისგან განსხვავებით, მაღალი ხარისხითაა ექსპრესირებული. Treg უჯრედებზე ექსპრესირდება ასევე CTLA-4, GITR (Glucocorticoid-induced TNFR-related), Toll რეცეპტორთა ფართო სპექტრი. CD4+CD25+ Treg უჯრედები სუპრესიულ ციტოკინებს IL-10 და TGFβ-ს გამოიმუშავებენ.

ბუნებრივი CD4+CD25+ Treg უჯრედების სუპრესიული ქმედება ტრანსკრიპციულ ფაქტორს - Foxp3-ს უკავშირდება. Foxp3 გენის მუტაცია იმუნური დისრეგულაციის, X-გენთან შეჭიდული სინდრომის - პოლიენდოკრინულ ენტეროპათიის განვითარებას იწვევს. ამ სინდრომის მქონე პირს აუტოიმუნური და ანთებითი დაავადებები აქვს. Foxp3 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს CD4+CD25+ Treg-ის განვითარებაში. Foxp3-ის ტრანსდუქციის შემდეგ გულუბრყვილო უჯრედის (მასში Foxp3 არ ექსპრესირდება) ზედაპირზე CD25-ის ექსპრესია მატულობს, უჯრედი კი სუპრესიის უნარს იძენს.

თიმუსში Treg უჯრედების დიფერენცირების თავისებურება ის არის, რომ, სუპრესიული აქტიურობის შეძენის ფონზე, ისინი აუტოანტიგენის მაღალი აფინობით შეცნობის უნარს ინარჩუნებენ. მათი დიფერენცირების ზუსტი მექანიზმი დღემდე გაურკვეველია. ფიქრობენ, რომ დადებითი სელექციის დროს, ქერქის ეპითელურ უჯრედებთან კონტაქტის შედეგად, ზოგიერთი თიმოციტი IL-2-ის მაღალაფინურ რეცეპტორს აექსპრესირებს. ასეთ თიმოციტში, IL2-ის ზემოქმედებით, Foxp3-ის გენი ექსპრესირდება, რაც უჯრედს აპოპტოზისადმი მდგრადს ხდის. შედეგად, ასეთი უჯრედი თიმუსის დენდრიტულ და ეპითელურ უჯრედებთან შეხვედრისას, აუტოანტიგენის მაღალი აფინობით შეცნობის მიუხედავად, უარყოფით სელექციას გადაურჩება.

ამრიგად, საკუთარისა და უცხოს გარჩევას ლიმფოციტი მომწიფების პერიოდში სწავლობს და ეს პროცესი ცენტრალურ ტოლერანტობად იწოდება. თიმუსში საკუთარი ანტიგენის მაღალი აფინობით შეცნობა ორი განსხვავებული შედეგით შეიძლება დამთავრდეს (სურათი 11.1): თიმოციტთა ნაწილი ნადგურდება, ნაწილი კი მარეგულირებელ უჯრედად გარდაიქმნება. პოტენციურად აგრესიული აუტორეაქტიული ლიმფოციტები, რომლებიც საკუთარ პეპტიდს დაბალი აფინობით შეიცნობენ, ნეგატიურ სელექციას გაუძერება და პერიფერიაზე გადადის. ცენტალური Treg უჯრედები მათ გაჩუმებას უსრულველყოფენ (სურათი 11.2).

პერიფერიული ტოლერანტობა

აუტოაგრესიის აღსაკვეთად მხოლოდ ცენტრალური ტოლერანტობის მექანიზმები არ არის საკმარისი. აუტოიმუნური დაავადებების არსებო-

ბა და ექსპერიმენტულად ამ დაკვირვებათა გამოწვევის შესაძლებლობა იმის სასარგებლოდ მეტყველებს, რომ ნორმაში პერიფერიაზე აუტოაგრესიული კლონები არსებობს. პერიფერიაზე მათი გადმოსვლა შემდეგი მიზეზებით აიხსნება:

- აუტორეაქტიული T-ლიმფოციტები, რომელთა აფინობა ანტიგენისადმი დელეციისთვის აუცილებელ კრიტიკულ ზღვარზე ნაკლებია, ნეგატიურ სელექციას გადაურჩნენ და პერიფერიაზე გადადის.

- T-ლიმფოციტთა დელეციას მხოლოდ ის ანტიგენი ახდენს, რომელიც თიმუსის მიკროგარემოში საკმარისი რაოდენობით ხედება. ანტიგენი, რომლის წარდგენა თიმუსში საკმაოდ არ ხდება (ორგანოსპეციფიკური ანტიგენები), ან მცირე რაოდენობითაა, ვერ იქნება შეცნობილი თიმოციტის მიერ და, ამდენად, მისი შემცნობი უჯრედი ანერგიას არ ექემდებარება.

- ცნობილია, რომ B-უჯრედების ნეგატიური სელექცია T-უჯრედებისგან მკაცრად არ ხორციელდება. შესაბამისად, საკუთარი კომპონენტებისადმი რეაქტიული B-უჯრედები ორგანიზმში უფრო მრავლად გვხვდება.

აუტოაგრესიული კლონების დამაზიანებელი მოქმედების აღკვეთას პერიფერიული ტოლერანტობის მექანიზმები განაპირობებს. საკუთარი ანტიგენის საწინააღმდეგო პასუხის ჩართვას ორი აგრესიული უჯრედის (T- და B-უჯრედის) ერთდროული მოქმედება სჭირდება. ამდენად, აუტორეაქტიული უჯრედების მხოლოდ არსებობა ორგანიზმს ვერ დააზიანებს. ასეთი ლიმფოციტები გარკვეულ პირობებში აქტიურდება, რის შედეგადაც საკუთარ უჯრედებსა და ქსოვილებს აზიანებს.

პერიფერიაზე ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ გულუბრყვილო ლიმფოციტის აქტიურობის დაკარგვის მიზეზი შეიძლება იყოს:

- უჯრედის დელეცია განადგურება,
- ანერგია - ანტიგენის მიმართ მგრძნობელობის დაკარგვა და
- სუპრესია.

დელეციის შემთხვევაში ანტიგენის შემცნობი ლიმფოციტი აპოპტოზით კვდება.

ანერგიული მდგომარეობის დროს აქტიურობადაკარგული უჯრედი ფიზიკურად არსებობს, მაგრამ მას ანტიგენის სტიმულზე პასუხის გაცემა არ შეუძლია.

სუპრესიის შემთხვევაში პოტენციურად აგრესიულ კლონს სხვა უჯრედი ან მასუპრესირებელი ციტოკინი თრგუნავს.

ლიმფოციტის ანტიგენ-სპეციფიკური გააქტიურება რთული, მრავალსაფეხურიანი პროცესია, რომლის საბოლოო შედეგი უჯრედის პროლიფერაცია და დიფერენცაციაა. გააქტიურების ერთ-ერთ საფეხურზე ზემოქმედების შედეგად უჯრედმა, შესაძლოა, დასახული პროგრამის მხოლოდ ზოგიერთი ეტაპი გაიაროს და შედეგად, ანერგიული გახდეს.

ანერგია და დელეცია ურთიერთგამომრიცხავი მდგომარეობა არ არის. შესაძლოა, დელეცია თავდაპირველად ანერგიზებულმა უჯრედმა განიცადონ.

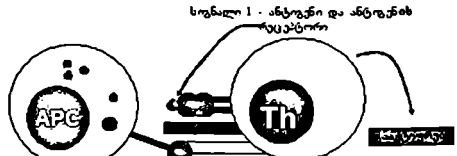
T-უჯრედების აქტიურობის დათრგუნვა

დადგენილია, რომ თუ T-უჯრედის რეცეპტორს ანტიგენი არაფექტური გზით წარედგება, პერიფერიული ტოლერანტობა ეითარდება. როგორც ადრე აღენიშნეთ, ლიმფოციტის გააქტიურებას თანამასტიმულირებელი მოლეკულებიდან და ციტოკინებიდან წამოსული სიგნალები იწვევს.

გულუბრყვილო Th-უჯრედის ეფექტურ ლიმფოციტად გარდასაქმნელად, ანუ იმისთვის, რომ მან აქტიური პროლიფერაცია და ციტოკინების პროდუქცია დაიწყოს, მინიმუმ ორი სიგნალია საჭირო (სურათი 11.3):

1. TCR-ის მიერ MHC II-პეპტიდი კომპლექსის შეცნობა და
2. T-უჯრედის მიერ თანამასტიმულირებელი სიგნალის მიღება.

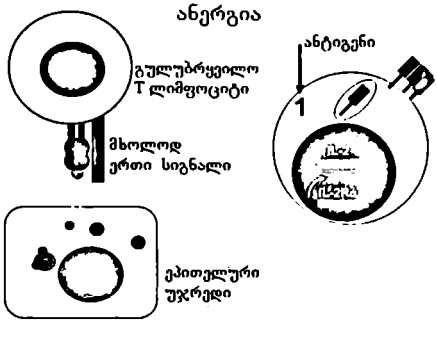
ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედზე ექსპრესირებული B7 მოლეკულა, რომელიც T-უჯრედის CD28 რეცეპტორს უკავშირდება, ყველაზე კარგად შესწავლილი თანამასტიმულირებელი სიგნალია.



სურათი 11.3. T უჯრედის გააქტიურება. T პელპერს გასააქტიურებლად ორი სიგნალი სჭირდება. სიგნალი 1 ანტიგენშემცნობი რეცეპტორის და MHC+პეპტიდი კომლექსის დაკავშირების შედეგად წარმოიქმნება. სიგნალი 2 ანტიგენწარმდგენ უჯრედზე ექსპრესირებული B7 და T უჯრედზე ექსპრესირებული CD28 მოლეკულის კავშირის შედეგია.

გულუბრყვილო 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 პასუხის უნარს კარგავს (სურათი 11.4).

ანერგია შემდეგი მექანიზმით ეითარდება: TCR-ით მიღებული პირველი სიგნალი გარკვეულ ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს ააქტიურებს. მათგან ერთ-ერთი IL2-ის გენის პრომოტორს უკავშირდება და ამ გენის ტრანსკრიფციას იწვევს. IL2-ის m-რნმ-ს სტაბილიზაციას B7-CD28 კავშირი უსრულველყოფს. თუ TCR-ით ანტიგენის შეცნობას თანამასტიმულირებელი სიგნალი არ მოჰყვა, გააქტიურების პროცესი წყდება და ანერგია ვითარდება. ანერგიული T-უჯრედი IL2-ს არ წარმოქმნის,



სურათი 11.4. ანერგია. TCR-ით მიღებული პირველი სიგნალი IL2-ის გენის ტრანსკრიფციას იწვევს. IL2-ის მ-რნმ-ს სტაბილიზაციას B7-CD28 კავშირიდან მომავალი სიგნალი უსრულყოფს. მხოლოდ ერთი სიგნალის შემთხვევაში გააქტიურების პროცესი წყდება და ანერგია ვითარდება უჯრედი პასუხის უნარს კარგავს.

თუმცა სხვა ციტოკინების, მაგ. IL3-ის, პროდუქცია შეუძლია.

ამდენად, პერიფერიული ტოლერანტობის განვითარების ერთ-ერთ მისაღს კლონური ანერგია წარმოადგენს.

კლონური ანერგიის მაგალითია პერიფერიული ტოლერანტობის განვითარება იმ შემთხვევაში, როცა IFNγ-თი ინდუცირებული MHC II კლასის მოლეკულა პანკრეასის, ღვიძლის ან სხვა ორგანოთა ანტიგენს თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე წარადგენს. თუმცა, თუ ანტიგენის წარდგენა ინფექციის ან სხვა რაიმე პროცესის შედეგად ინდუცირებული მეორე სიგნალის (B7 ან სხვა თანამასტიმულირებელი მოლეკულის) თანხლებით მოხდა, T-უჯრედი გააქტიურდება და ქსოვილებზე იმუნურ შეტევას განახორციელებს, რის შედეგადაც ქსოვილი დაზიანდება. ასეთ შემთხვევაში, ძირითადად, ქსოვილ-სპეციფიკური ანტიგენის (ანტიგენის, რომელიც თიმუსში არ ექსპრესირდება და, შესაბამისად, მისი შემცნობი ლიმფოციტი პერიფერიაზე გადმოდის) წარდგენა ხდება, რის შედეგადაც აუტორეაქტიული T-უჯრედები აქტიურდება.

გააქტიურებული ლიმფოციტი, გულუბრყვილოსგან განსხვავებით, ეფექტორულ ფუნქციას თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე ასრულებს. სამისნე უჯრედის მოსაკლავად გააქტიურებულ ციტოტოქსიკურ T უჯრედს მის ზედაპირზე მხოლოდ MHC-პეპტიდის შეცნობა სჭირდება (სურათი 11.5).

მაინჰიბირებელი რეცეპტორიდან (B7-CTLA-4 კავშირი; CTLA-4 რეცეპტორი გააქტიურებულ უჯრედზე ექსპრესირდება) სიგნალის მიღების შემთხვევაში, გააქტიურებული CD4+T უჯრედი ფუნქციას კარგავს.

B-უჯრედების აქტიურობის დათრგუნვა

B-უჯრედის გააქტიურება და ანტისხეულწარმომქმნელ უჯრედად დიფერენცირება მრავალ თანამიმდევრულ სიგნალს მოითხოვს.

ანტიგენთან Ig-რეცეპტორის დაკავშირების შემდეგ B უჯრედის გასააქტიურებელ მთავარ ფაქტორს T-უჯრედიდან მოსული სიგნალები წარმოადგენს. T-უჯრედის დახმარების გარეშე B-უჯრედი უარყოფით სიგნალს იღებს, რაც მისი ფუნქციის დათრგუნვას ანუ ანერგიული მდგომარეობის განვითარებას უსრულყოფს (სურათი 11.6).

ამდენად, ანტიგენის ისეთი სახით შეყვანა, რაც T-უჯრედის ჩართვას გამორიცხავს (მაგ. დიდი დოზით, ხსნადი სახით), სპეციფიკური Ig-რეცეპტორის საშუალებით B-უჯრედის ნაწილობრივ გააქტიურებას, და თანამასტიმულირებელი სიგნალების არარსებობის პირობებში, ტოლერანტობის ჩამოყალიბებას იწვევს.

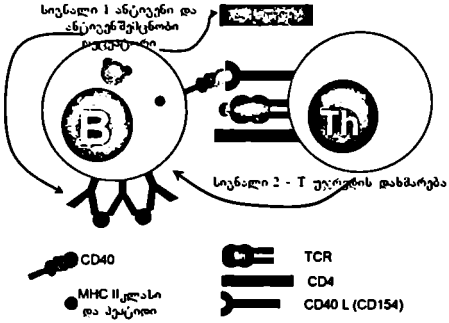
T- და B-უჯრედების ანერგიული მდგომარეობა უჯრედის სიკვდილს ან მისი რეცეპტორის დაკარგვას ყოველთვის არ გულისხმობს. ანერგიულ უჯრედში ისეთი ფიზიოლოგიური მდგომარეობა ვითარდება, რაც სპეციფიკური ანტიგენით მის შემდგომ გააქტიურებას აღკვეთს.

სურათი 11.5. ეფექტორული ფუნქცია თუ ანერგია? ეფექტორული და გულუბრყვილო ლიმფოციტი ანტიგენთან შეხვედრაზე განსხვავებულად რეაგირებს. კლონური სელექციის, პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის შემდგომ ეფექტორული T უჯრედი B7-ნეგატიურ ეპითელურ უჯრედს ხვდება (1). სამიზნე უჯრედის კვლის პროგრამა თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე ირთვება (2). გულუბრყვილო T ლიმფოციტის შემთხვევაში სიტუაცია რადიკალურად განსხვავებულია. თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე ანერგია ვითარდება (3).

სუპრესია

სუპრესიული უჯრედები ეცხო ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აქვეითებს. მათი როლი მეტად მნიშვნელოვანია იმ აუტოაგრესიული უჯრედების დათრგუნვაში, რომლებიც კლონური დელეციისა და კლონური ანერგიის დამცავ მექანიზმებს გადაურჩნენ.

ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ თაგვებში გარკვეული ანტიგენისადმი განვითარებული ტოლერანტობა დიდი რაოდენობით ნორმალური



სურათი 11.6. T ჰელპერით B უჯრედის გააქტიურება. T-დამოკიდებული ანტიგენის (ანტიგენთა უმეტესობა T-დამოკიდებულია) საპასუხოდ B ლიმფოციტის გააქტიურებას ორი სიგნალი სჭირდება. სიგნალი 1 მოდის უშუალოდ ანტიგენიდან, სიგნალი 2 T ჰელპერიდან CD40-CD40 ლიგანდის სახით.

T-უჯრედების შეეჯანითაც კი ვერ ახსნება. გერშონმა ასეთ ცხოველებში ანტიგენ-სპეციფიკური T-უჯრედების ისეთი კლასი აღმოაჩინა, რომელიც ნორმალური T-უჯრედების სუპრესიას იწვევს. მანვე დაადგინა, რომ ტოლერანტული ცხოველიდან ნორმალურ რეციპიენტში ასეთი T-უჯრედების გადატანა განსაზღვრული ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხს აღკვეთს. ამ პროცესს მან ინფექციური ტოლერანტობა" უწოდა.

აღნიშნული ტიპის ტოლერანტობას მარეგულირებელ ტოლერანტობას ან დომინანტურ იმუნოსუპრესიასაც უწოდებენ.

აქტიური, ანუ ინფექციური ტოლერანტობა, როგორც სპეციფიკური უპასუხობის მექანიზმი, ლღვმდე 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 (Treg უჯრედებს) უწოდებენ.

ცნობილია მარეგულირებელი უჯრედების რამდენიმე ტიპი, რომელთაგან ყველაზე მეტი ინფორმაცია $CD4^+CD25^+$ T-უჯრედების შესახებ გვაქვს.

CD4+ Treg პოპულაციები სხვადასხვა გზით წარმოიქმნება. ისინი სუპრესიას განსხვავებული მექანიზმებით ახორციელებენ (ცხრილი 11.1). 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+ Treg პოპულაციების წარმოქმნა შესაძლოა მოხდეს თიმუსში ან პერიფერიაზე. ამის მიხედვით განარჩევენ:

- ბუნებრივად წარმოქმნილ, თიმუსურ T მარეგულირებელ უჯრედებს - CD4+CD25+Treg და
- პერიფერიაზე ინდუცირებულ CD4+ მარეგულირებელ უჯრედებს (ინდუცირებული CD4+CD25+ Treg, Tr1, Th3).

თუ თიმუსური (ბუნებრივი) Treg უჯრედების უმთავრესი ფუნქცია, აუტოაგრესიული კლონების გაჩუმების გზით, აუტოიმუნური პროცესების აღკვეთაა, პერიფერიაზე წარმოქმნილი Treg უჯრედები, ძირითადად, უცხო ანტიგენზე იმუნური პასუხის განვითარებას ზღუდავენ ან უკვე ჩართულ იმუნურ პასუხს აჩერებენ.

ბუნებრივად წარმოქმნილ CD4+CD25+ Treg უჯრედებზე ცენტრალური ტოლერანტობის მექანიზმების გახილვისას უკვე ვისაუბრეთ.

პერიფერიაზე ინდუცირებული CD4+ მარეგულირებელი უჯრედები

ბუნებრივი CD4+25+ Treg. ცნობილია, რომ ბუნებრივად წარმოქმნილი CD4+25+ T მარეგულირებელი უჯრედები, თიმუსის გარდა, პერიფერიაზეც წარმოიქმნება.

მარეგულირებელი უჯრედები (CD4+CD25+Treg) ეს პოპულაცია CD4+CD25–FoxP3– გულუბრყვილო ლიმფოციტის ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ, გარემოში უმწიფარი დენდრიტული უჯრედებისა და შესაბამისი ციტოკინების თანაარსებობის შემთხვევაში წარმოიქმნება. ეს პროცესი კონვერსიის სახელითაა ცნობილი. თუ გარემოში TGFβ IL-2-

ცხრილი 11.1

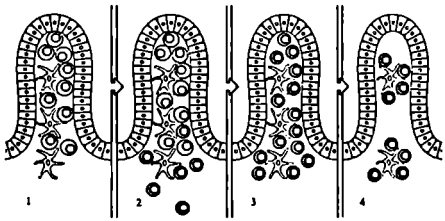
CD4+ მარეგულირებელი უჯრედების შედარებითი დახასიათება

	CD4+CD25+ Treg	Th3 და Tr1
განსხვავება	- წარმოიქმნება თიმუსში და ინდუცირდება პერიფერიაზე - ახასიათებს Foxp3-ს ექსპრესია - მაღალი ხარისხით აექსპრესირებს CD25-ს - მოქმედებს უჯრედ-უჯრედული კონტაქტით - სუპრესიისთვის საჭიროებს IL-2-ს	- წარმოიქმნება პერიფერიაზე - არ ახასიათებს Foxp3-ს ექსპრესია მაღალი ხარისხით არ აექსპრესირებს CD25-ს - არ მოქმედებს უჯრედ-უჯრედული კონტაქტით - სუპრესიისთვის არ საჭიროებს IL-2- ს
მსგავსება	- წარმოიქმნებიან სპეციფიკური ანტიგენის საწინააღმდეგოდ - in vitro არ რეაგირებენ ანტი CD3-ზე	

თან ერთადაა, მაშინ CD4+ უჯრედი ადაპტაციურ მარეგულირებელ FoxP3+ უჯრედად გარდაიქმნება. გარემოში TGFβ-სა და IL-6-ის კომბინაციის პირობებში კი CD4+ უჯრედი T17-ად დიფერენცირდება.

მარეგულირებელი T უჯრედების მთავარ სამიზნეს ეფექტორული აუტოაგრესიული CD4+ და CD8+ უჯრედები წარმოადგენს. ლიმფურ ორგანოებში Treg უჯრედები კონტაქტს ამყარებენ დენდრიტულ და T უჯრედებთან. ეარაედობენ, რომ მათი ეფექტის გამოელინებაში უმნიშვნელოვანეს როლს CTLA-4 მოლეკულა ასრულებს (ამ მოლეკულის ბლოკადა სუპრესიულ აქტიურობას ხსნის), თუმცა გარკვეული წელილი, ამ მხრივ, სუპრესიულ ციტოკინებსაც მიუძღვით (სურათი 11.7).

მიუხედავად იმისა, რომ Treg უჯრედები სპეციფიკურად სტიმულირდება, მისი სუპრესიული ეფექტის გამოელინება სამიზნე უჯრედის იდენტურ სპეციფიკურობას არ საჭიროებს.



სურათი 11.7. CD4+CD25+ Treg უჯრედების ფუნქცია. სურათზე ნაჩვენებია ნაწლავის ანთებითი დაზიანება, გამოწვეული საკუთარ ფირფიტაში (lamina propria) არსებული პათოგენური T უჯრედებით (1). დაავადების მკურნალობა CD4+CD25+ Treg უჯრედების შეყვანით შეიძლება (2). შეყვანის შემდეგ CD4+CD25+ Treg უჯრედები მრავლდება და პათოგენურ T უჯრედებს თრგუნავს (3). CD4+CD25+ Treg უჯრედები, ანთების ჩამთავრების შემდეგაც, კონტაქტშია დენდრიტულ უჯრედებსა და ეფექტორულ T უჯრედებთან (4).

სხვა CD4+ T მარეგულირებელი უჯრედები. აღწერილია პერიფერიაზე ინდუცირებული სხვა CD4+ T უჯრედებიც, რომელთა შესახებაც მწირი ინფორმაცია მოგვეპოვება.

Tr1 ლიმფოციტთა ერთ-ერთი ასეთი პოპულაციაა. ის ბარიერულ ორგანოებშია ნანახი. ცნობილია, რომ ის ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ IL-10-ის ზეგავლენით T ჰელპერიდან დიფერენცირდება. ამ უჯრედებს CD25 და Foxp3-ის ექსპრესია არ ახასიათებს და ისინი სუპრესიას IL-10-ის სეკრეციით ახორციელებენ. მათი ფუნქცია სიმბიოზური მიკროორგანიზმებისა და საკვების ანტიგენებზე ტოლერანტობის განვითარებაა.

Th3 ლიმფოციტი მარეგულირებელ უჯრედად TGFβ ციტოკინის გარემოში დიფერენცირდება, ის სუპრესიულ ფუნქციას TGFβ-ს სეკრეციით ავითარებს.

CD4+ Treg უჯრედები, აუტოიმენური დაავადებების პრევენციის გარდა, იმენური პასუხით განპირობებული დაზიანებისგან ორგანიზმის დაცვაშიც მონაწილეობენ. ანთების შემცირებას ისინი TH1 ან TH2 პასუხის სუპრესიით ახერხებენ.

CD4+ Treg უჯრედებს ვირუსსპეციფიკური იმენური პასუხის სუპრესიაც შეუძლია. ზოგი ვირუსი, დიდი რაოდენობით IL-10 და TGFβ-ს გამომუშავებით, Treg-უჯრედების წარმოქმნას უსრულველყოფს. ცნობილია, რომ ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი, ციტომეგალოვირუსი, მარტივი ჰერპესის ვირუსით გამოწვეული ქრონიკული ვირუსული ინფექციების დროს Treg უჯრედების რაოდენობა მატულობს, რაც ანტიგენსპეციფიკური CD4+ და CD8+ T უჯრედების ფუნქციის დათრგუნვას იწვევს. 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 უჯრედების 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 ენდოთელიური უჯრედების ზედაპირზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესიას თრგუნავენ. არასაკმარისი თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე ანტიგენის შეცნობა კი ტოლერანტობის განვითარებას იწვევს.

CD8+ Treg უჯრედები:

- პირველადი იმენური პასუხის დროს CD4+ უჯრედების დახმარებით აქტიურდებიან და შემდგომში მეორად იმენური პასუხის დათრგუნვას უზრუნველყოფენ,
- თრგუნავენ როგორც Th1, ასევე Th2 პასუხს,
- იმენური პასუხის სუპრესიას ციტოკინების - IFNγ, IL-6 და IL-10-ის სეკრეციის გზით ახდენენ.

NKT უჯრედები

NKT უჯრედები მარეგულირებელი უჯრედების ერთ-ერთი ტიპია (სურათი 7.15). ის თანდაყოლილი იმენური პასუხის კომპონენტია და T_H1-T_H2 პასუხის განვითარებას არეგულირებს. ლიმფოციტების აღნაშნული პოპულაცია თიმუსში და პერიფერიულ ლიმფურ ორგანოებშია ნანახი. მის TCR-ს CD1d მოლეკულასთან ასოცირებული გლიკოლიპიდური ანტიგენების შეცნობა შეუძლია. NKT-უჯრედს ციტოკინების სწრაფი წარმოქმნის უნარი აქვს. ისინი დიდი რაოდენობით IL-4-ს, IL-10-სა და IFNγ-ს ასინთეზებენ. როგორც ჩანს, მარეგულირებელ ფუნქციას ამ გზით ახორციალებენ.

NKT-უჯრედის ზედაპირზე $_{\alpha\beta}$TCR და NK-უჯრედების ზედაპირული რეცეპტორი ერთდროულად ექსპრესირდება.

იმენური პასუხის რეგულაციაში NKT-უჯრედების მნიშვნელოვან როლზე კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევების შედეგები მეტყველებს:

- NOD თაგვებს (აუტოიმუნური დიაბეტის ექსპერიმენტული მოდელი) NKT-უჯრედების დეფიციტი აქვთ. აუტოიმუნური დიაბეტი ამ ხაზის თაგვებს გარკვეულ ასაკში სპონტანურად უვითარდებათ. მათში NKT-უჯრედების შეყვანა დიაბეტის განვითარებას აღკვეთს.

- NKT-უჯრედების დეფიციტი აუტოიმუნურ დაავადებებთან ასოცირდება. ეს დაავადებებია: შაქრიანი დიაბეტი, რევმატოიდული ართრიტი, ფსორიაზი, წყლულოვანი კოლიტი, გაფანტული სკლეროზი.

დადგენილია, რომ NKT-უჯრედები, γδT უჯრედებთან ერთად, პერიფერალური ტოლერანტობის განვითარებაში მონაწილეობენ. ისინი სასარგებლო მიკროორგანიზმებისა და საკვების ანტიგენების საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აღკვეთენ. მათი ტოლერიგენური მოქმედება უმწიფარი დენდრიტული უჯრედების საპასუხოდ სუპრესიული ციტოკინების (IL-10 და TGFβ) გამომუშავებით აიხსნება.

γδT უჯრედები. γδT უჯრედების მარეგულირებელი ფუნქცია აუტოგრესიისა და გადაჭარბებული იმუნური პასუხის აღკვეთაში მდგომარეობს.

შეჯამება:

- იმუნური ტოლერანტობა არის ანტიგენით ინდუცირებული უპასუხობა, რომელიც სპეციფიკურ ლიმფოციტთან ანტიგენის შეხვედრის შემდეგ ყალიბდება. საკუთარი ანტიგენებისადმი ტოლერანტობის განვითარება ნორმალური იმუნური სისტემის ფუნდამენტური თვისებაა. აუტოტოლერანტობის დაკარგვის შედეგად აუტოიმუნური დაავადება ვითარდება.

- ცენტრალური ტოლერანტობა იმუნური სისტემის ცენტრალურ ორგანოებში (თიმუსსა და ძვლის ტვინში), უმწიფარი ლიმფოციტის საკუთარ ანტიგენთან შეხვედრის შედეგად ვითარდება. პერიფერიული ტოლერანტობა პერიფერიულ ქსოვილებში მწიფე ლიმფოციტის მიერ, გარკვეულ პირობებში, საკუთარი ანტიგენის შეცნობის შედეგია.

- ტოლერანტობის განვითარების პრინციპული მექანიზმებია: დელეცია (აპოპტოზით სიკვდილი), ანერგია (ფუნქციური ინაქტივაცია) და სუპრესია (მარეგულირებელი უჯრედის გავლენით ხდება).

- თიმუსში T უჯრედების ნეგატიური სელექცია (ცენტრალური ტოლერანტობა) ორმაგად დადებითი თიმოციტის მაღალაფინური რეცეპტორით ანტიგენის შეცნობის შედეგად ვითარდება. თიმუსში საკუთარი ანტიგენის შეცნობას შეიძლება განსხვავებული შედეგი - Treg უჯრედების წარმოქმნა მოჰყვეს.

- CD4+ T უჯრედი ანერგიული ხდება, თუ ის ანტიგენს ადექვატური თანამასტიმულირებელი სიგნალის გარეშე შეხვდა ან ანტიგენთან შეხვედრის მომენტში მაინჰიბირებელი სიგნალი მიიღო. ზოგიერთი საკუთარი ანტიგენი Treg უჯრედებს ააქტიურებს.

თავი XII. იმუნური პასუხის რეგულაცია

იმუნური პასუხი, ყველა სხვა ბიოლოგიური სისტემის მსგავსად, მრავალი მაკონტროლებელი მექანიზმით რეგულირდება. კონკრეტულ ანტიგენზე განვითარებული იმუნური პასუხის ნამოიერების შემდეგ ისინი იმუნურ სისტემას მოსვენებულ მდგომარეობაში აბრუნებენ.

იმუნური პასუხი ლიმფოციტთა ინტენსიური გამრავლების ფონზე მიმდინარეობს, რაც, გარკვეულად, ლიმფოპროლიფერაციული დაავადების განვითარების რისკს ქმნის. ინტენსიური იმუნური პასუხის დროს ეფექტორული ფუნქციის რეალიზაციასთან ერთად ნორმალური ქსოვილებიც ზიანდება. ყოველი იმუნური პასუხის დამთავრების შემდეგ საჭიროა იმუნური პასუხის დროს ლიმფურ ორგანოებში განვითარებული მორფოლოგიური ცვლილებების ალაგება. ამდენად, იმუნური პასუხი მაღალი დონის კონტროლსა და რეგულაციას მოითხოვს, რაც მის ეფექტურობასთან ერთად, ორგანიზმისთვის მის უსაფრთხოობას გარანტირებს.

იმუნური პასუხის დასასრულს ანტიგენის შემცირებული რაოდენობა IL-2-ის სინთეზსა და მისი რეცეპტორის ექსპრესიას ამცირებს, რაც ანტიგენ-სპეციფიკური T უჯრედების ანოპტოზს 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 აფითარებს. ნაყოფს, ჯერ კიდევ ჩამოყალიბებული იმუნოკომპეტენტურობის გამო, ზოგიერთი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ მხოლოდ IgM ანტისხეულის წარმოქმნა შეუძლია. ნაყოფი IgG პასუხს, ძირითადად, ვერ აფითარებს.

განერალიზებული იმუნოკომპეტენტურობა დაბადებიდან მხოლოდ რამდენიმე თვის შემდეგ ყალიბდება. სწორედ ეს ფაქტორი განაპირობებს იმ ფაქტს ასაკობრივი ზღვრის დადგენას, რომლამდეც მთელი რიგი დაავადებების საწინააღმდეგო აცრები არ ტარდება. ორ წლამდე ბავშვებში Th2 პასუხი დომინირებს, შემდეგ Th1/Th2 პასუხი ბალანსირდება, ასაკთან ერთად (40-50 წლიდან) კი Th1 პასუხის უპირატესობა შეიმჩნევა.

იმუნური სიბერე იმუნური ფუნქციის გარდუვალი და პროგრესული შეცვლით ხასიათდება, რაც იმუნური ფუნქციის რემოდელირების შედეგად ფუნქცია უცვლელია, ზოგი შესუსტებული, ზოგიც გაძლიერებული. იმუნური სისტემის ასაკობრივ ცვლილებებთან ერთად იზრდება მგრძნობელობა ისეთი დაავადებებისადმი, რომელიც ეკუთვნის ინფექციური დაავადებები, აუტოიმუნიტეტი, კიბო. ასაკთან დაკავშირებული იმუნური ძვრები ასაკთან ასოციირებული დაავადებების (გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ნეიროდეგენერაციული დაავადებები, II ტიპის დიაბეტი, ოსტეოპოროზი) განვითარების ერთ-ერთი მიზეზია.

ნაკვეთგზა

მრავალი ორგანოს, მათ შორის იმუნური სისტემის ფუნქციაზე, ასაკის მსგავსად, ყველის ხრტილიც მოქმედებს.

ცალფანი ფეფეფეფეფეს დროს ადრეულ ეტაპზევე აღინიშნება მოცილებული T-ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება, შესაბამისად ტანის რეაქციის შესუსტება. ასევე თრგუნავდა კომპლემენტის სისტემა და ფაგოციტური ყველის მექანიზმი. აღსანიშნავი მოქმედებები ანტიგენსპეციფიკურობით არ ხასიათდება.

იმუნური პასუხის რეგულაცია ანტიგენით

ანტიგენი იმუნური პასუხის ჩართვის ინიციატორს წარმოადგენს. ის დამოკიდებულია ფაქტორებისადმი ადრეული სიგნალიზაციის, ბუნებრივია, რომ ანტიგენი იმუნური პასუხის სახეს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს.

იმუნური პასუხის ეტაპები. მის ტიპს, და სიძლიერეს ანტიგენის ბუნება, დოზა, შესვლის ადგილებზე სხვადასხვა ორგანოებში შეყვანის გზა, განსაზღვრავს.

ანტიგენის ბუნება.

ცალფანს ანტიგენი. უმეტესობა ორიგინალ - T- და B-ლიმფოციტი გამოიყენება. ამ სიტუაციაში, შესაბამისად, ეს ტიპი ფ. ანტიგენი იმუნური პასუხი ვითარდება. ადამიანს ქრონიკული ფ. ფიფეფ ფიფეფ ანტიგენი. რომელიც; ანტიგენსპეციფიკური T-უჯრედებს. ბევრ ვერ შეიცნობ, ამიტომ ადგილად IgM პასუხს ინვევს.

ანტიგენის დოზა.

ანტიგენის ოპტიმალური დოზა. ოპტიმალური იმუნური პასუხის. ეს ეფექტი ეფექტიანობა. თუ ანტიგენის დოზა. ძალიან დაბალია, მის ამბავი ტოლერანტობა ვით ეფექტი.

ანტიგენის ორგანიზმში შეყვანის გზა.

ორგ. ნაწილში ანტიგენული. ადრეული ფ. ინტრავენური ბუნით ბიოტვიდრილში ანტიგენი შეიძლება ტოლერანტობა ეფექტიანობის. ანუ, ან ჭეშმ ან ენერგიში შეყვ. ნაწილი ანტიგენი ეფექტიანობის იმუნურ პასუხს ადარებს.

თუ თაგვს ლიმფოციტური ქორიომენინგიტის ვირუსის (LCMV) ანტიგენს ფრეინდის ადიუვანტთან ერთად ინექციის შეეყვანით, იმუნური პასუხი ვითარდება. ანტიტელეფიბის ლრეში იგივე ანტიგენის განმეორებითი შეყვანა ტოლერანტობას აფითარებს. ამ ფაქტს პრაქტიკული გამოყენება აქვს.

მაგ. გაფანტული სკლეროზის დროს პაციენტს პერიფერიულად აძლევენ იმ ანტიგენს (MBP), რომლის მიმართაც აუტოიმუნური პასუხია განვითარებული. რევმატოიდული ართრიტის დროს ავადმყოფს ქათმის კოლაგენს აკმევენ.

იმუნური პასუხის ინდუქტორის – ანტიგენის ელიმინაციის შემდგომ იმუნური პასუხი გამოირთვება და იმუნური სისტემა მოსვენებულ მდგომარეობას უბრუნდება.

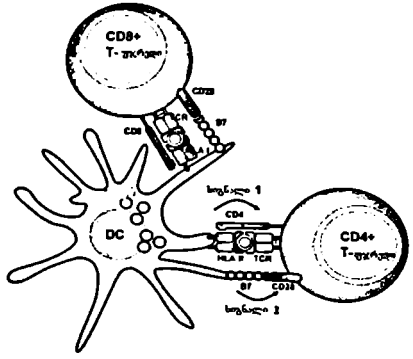
ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედების როლი იმუნური პასუხის რეგულაციაში

ანტიგენთან სპეციფიკური ლიმფოციტის შეხვედრის შემდეგ ორი სახის რეაქცია შეიძლება განვითარდეს:

- იმუნური პასუხი ან
- ტოლერანტობა.

იმუნური სისტემის მიერ ასეთი არჩევანის გაკეთების დიდად განსაზღვრავს იმ უჯრედების ბუნება, რომლებიც ანტიგენს წარადგენენ.

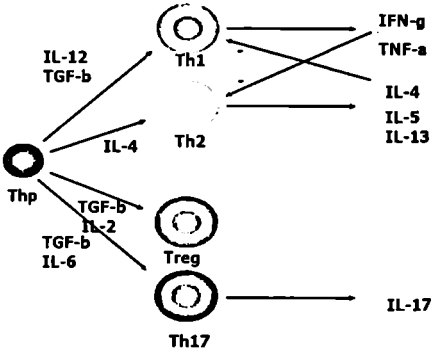
T-უჯრედების ეფექტური გააქტიურებისთვის აუცილებელია, რომ ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულები იყოს ექსპრესირებული (სურათი 12.1).



სურათი 12.1. T ლიმფოციტების გააქტიურება. გულებრფელი CD4 და CD8 უჯრედების გააქტიურებას ორი დამოუკიდებელი სიგნალი სჭირდება. ერთი სიგნალია TCR-ის დაკავშირება დენდრიტულ უჯრედზე (DC) ექსპრესირებულ კომპლექსთან - MHC+პეპტიდი. T უჯრედების გააქტიურება და ექსპანსია მხოლოდ იმ შემთხვევაში ხდება, თუ არის თანამასტიმულირებელი მეორე სიგნალი CD28-ის კავშირი B7 მოლეკულასთან.

თანამასტიმულირებელი მოლეკულები პროფესიულ ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე (დენდრიტული უჯრედები, გააქტიურებული მაკროფაგი) ექსპრესირდება, რის გამოც ისინი T-უჯრედებს ეფექტურად აქტივირებენ.

თუ მოსვენებულ T-უჯრედს ანტიგენს არაპროფესიული ანტიგენწარმდგენი უჯრედი (მოსვენებული B-უჯრედი) წარუდგენს, T-უჯრედი ტოლერანტული ხდება.



სურათი 12.2. T უჯრედების სუბპოპულაციების ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური ეფექტები. Th1 უჯრედშიდა პათოგენებისგან თავდაცვა, აუტოიმუნური რეაქციები; Th2 ჭიების საწინააღმდეგო დაცვა, ალერგია; Th17 უჯრედგარეთა პათოგენებისგან თავდაცვა, აუტოიმუნური პროცესები, Treg აუტოაგრესიისგან დაცვა, იმუნოდეფიციტი.

ადიუვანტის მიერ იმუნური პასუხის გაძლიერების ერთ-ერთ მიზეზს ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე MHC და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესიის გაზრდა წარმოადგენს.

იმუნური პასუხის ტიპს Th უჯრედები განსაზღვრავს

CD4+ T უჯრედების გააქტიურების ადრეულ ეტაპზე, მარეგულირებელი სიგნალების ზემოქმედებით, IL-2-ის გარდა (რომელიც გააქტიურებული უჯრედების პროლიფერაციულ ექსპანსიას უზრუნველყოფს), ბევრი სხვა ციტოკინის გენიც მინიმალურად ექსპრესირდება. ამ ეტაპზე CD4+ T უჯრედებს Th0 ლიმფოციტებს უწოდებენ. სხვადასხვა სუბპოპულაციად მათი დიფერენციცირება Th0 უჯრედების გამრავლების პროცესში ხდება (სურათი 12.2.).

Th1 სუბპოპულაციის მთავარი ციტოკინებია - IFNγ, TNFβ და IL2. ამ სუბპოპულაციის განვითარებას გარემოში შემდეგი ციტოკინების არსებობა უზრუნველყოს: IL-12, IFNγ, IL-18, IL-23, IL-27. მისი ძირითადი ფუნქცია უჯრედშიდა პათოგენის განადგურებაა, ეფექტური რეაქციები კი:

- მაკროფაგების გააქტიურება,
- ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა,
- შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობა.

Th2 სუბპოპულაციის ციტოკინებია: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 და IL-13. მის განვითარებას გარემოში IL-4-ის არსებობა უზრუნველყოფს. მისი ფუნქცია პარაზიტებისა და უჯრედგარეთა პათოგენების განადგურებაა, რისთვისაც შემდეგი პროცესების განვითარებას ახორციელებს:

- IgG1 და 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 უსრულველყოფს, Th2 პასუხთან კი ძლიერი ანტისხეულწარმოქმნა და ალერგიული რეაქციების განვითარება ასოცირდება.

გარემოში IL-6, IL-23 და TGFβ ციტოკინების თანაარსებობისას Th0 უჯრედები Th17 სუბპოპულაციად დიფერენცირდება. მისი ფუნქცია უჯრედგარეთა პათოგენებთან ბრძოლაა. IL-17 ამ პოპულაციის მთავარი ციტოკინია.

Th0 უჯრედებიდან Treg უჯრედების წარმოქმნაზე წინა თაგში ვისაუბრეთ.

NK უჯრედები იმუნომარეგულირებელ ციტოკინებსა და ქემოკინებს გამოიმუშავებს

NK უჯრედი ინფექციისა და სიმსივნის საწი-ნააღმდეგო იმუნური პასუხის რეგულაციაში მონაწილეობს. მისი 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 ეტაპზეევე 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.

NKT უჯრედები

აუტოიმუნური რეაქციების, პარაზიტული ინფექციებისა და სიმსივნური უჯრედების ზრდის რეგულაციაში NKT უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

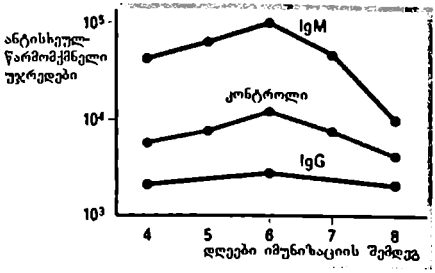
ისინი, უჯრედული რეცეპტორით (TCR) CD1d-თან ასოცირებული გლიკოლიპიდების შეცნობის შემდეგ, ციტოკინების წარმოქმნას იწყებენ.

NKT უჯრედს Th1 (IFNγ) და Th2 (IL-4) ტიპის ციტოკინების წარმოქმნა შეუძლია. მის მიერ გამომუშავებული ციტოკინის ტიპს გააქტიურებისას გარემოში არსებული ციტოკინების პროფილი განსაზღვრავს. მაგ. გარემოში IL-7-ს არსებობა NKT 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

ანტისხეული, ეფექტორული ფუნქციის განხორციელებასთან ერთად, იმუნური პასუხის რეგულაციაშიც მონაწილეობს.

ანტიგენთან ერთად IgM ანტისხეულების შეყვანა ამ ანტიგენის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს აძლიერებს, IgG-ის შეყვანა კი პირიქით, აქვეითებს (სურათი 12.3).



სურათი 12.3. **ანტისხეულების როლი იმუნური პასუხის რეგულაციაში.** სურათზე შუა დიაგრამა გვიჩვენებს თაგვის ელენთაში ანტიგენწარმომქმნელი უჯრედების რაოდენობას იმუნიზაციის შემდეგ დღეებში. ქვემოთ ნაჩვენებია იგივე უჯრედების რაოდენობა თაგვში იმუნიზაციამდე ანტიგენის საწინააღმდეგო IgG ანტისხეულების შეყვანის შემთხვევაში. ზემოთ IgM ანტისხეულების შეყვანის შემთხვევაში.

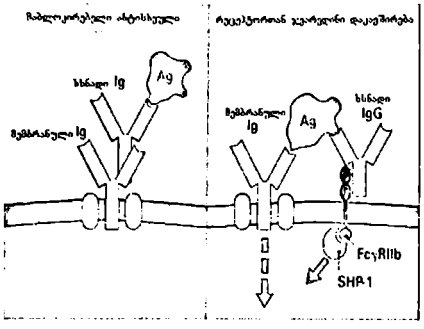
ანტისხეულთა მარეგულირებელი ფუნქციის ცოდნას პრაქტიკული მედიცინისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს:

- ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებში გარკვეული ვაქცინით (მაგ. წითელას, ყბაყურას) იმუნიზაცია არ ტარდება, რადგან დედისგან პასიურად გადმოცემული IgG ექვს თვემდე ასაკის ბავშვებში მაღალი კონცენტრაციითაა. ამ ფონზე ჩატარებული ვაქცინაციის შედეგად ეფექტური იმუნური პასუხი არ მიიღება.
- რეზუს (Rh) შეუთავსებლობის დროს Rh⁻ დედაში ანტი-RhD ანტისხეულები შეიქმნება, რაც ნაყოფის Rh⁻ სისხლის უჯრედებისადმი დედის პირველად სენსიბილიზაციას აღაგენთს. ამის მიზეზი ანტი-RhD ანტისხეულების მიერ ნაყოფის ერითროციტების დედის ცირკულაციიდან მოშორებაა.

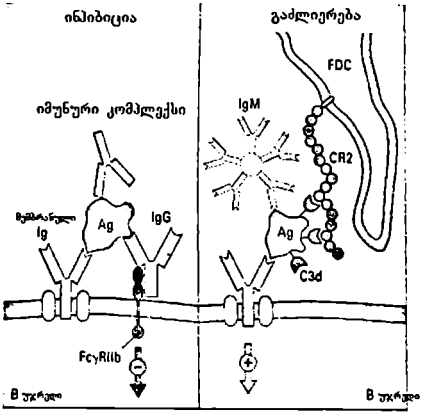
IgG ანტისხეულები სპეციფიკური იმუნური პასუხის სუპრესიას ორი მექანიზმით იწვევს (სურათი 12.4):

- ანტიგენის დაბლოკვით - პასიურად შეყვანილი ანტისხეული ანტიგენს უკავშირდება, რითაც B-უჯრედებთან მის დაკავშირებას ბლოკავს.
- რეცეპტორებთან (BCR და Fc-რეცეპტორთან) ჯვარედინი დაკავშირებით - B-უჯრედის ზედაპირზე ანტიგენის ერთდროული, ჯვარედინი დაკავშირება ორ რეცეპტორთან - იმუნოგლობულინურ რეცეპტორთან (BCR) და Fc-რეცეპტორთან - B-უჯრედის დიფერენციაციის პროცესს თრგუნავს. შესაძლებელია, რომ ანტისხეულები ანტიგენის სხვადასხვა ეპიტოპს უკავშირდებოდნენ.

IgM ანტისხეულებით იმუნური პასუხის გაძლიერება იმით შეიძლება აიხსნას, რომ



სურათი 12.4. B უჯრედების სუპრესია ანტისხეულებით. მარცხნივ: მოცირკულირე IgG ანტისხეული ანტიგენს იკავშირებს, რაც B უჯრედთან ანტიგენის დაკავშირებას ბლოკავს. მარჯვნივ: B უჯრედის ზედაპირზე ანტიგენი ჯვარედინად უკავშირდება BCR-ს და Fc რეცეპტორს. შედეგად, Fc რეცეპტორიდან უჯრედში უარყოფითი სიგნალი მიდის.



სურათი 12.5. იმუნური კომპლექსების როლი იმუნური პასუხის რეგულაციაში. მარცხნივ: IgG-ს შემცველი იმუნური კომპლექსის ანტიგენი B უჯრედის რეცეპტორს უკავშირდება. ამავდროულად კომპლექსის შემადგენელი ანტისხეული B უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებული Fc რეცეპტორიდან უჯრედში გამომრთველ სიგნალს უშვებს. მარჯვნივ: ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედი IgM-ის შემცველ იმუნურ კომპლექსს კომპლემენტის რეცეპტორით იკავშირებს და B ლიმფოციტს ანტიგენს ეფექტურად წარუდგენს.

- ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედი IgM-შემცველ იმუნურ კომპლექსებს, ანტიგენთან შედარებით, უფრო იოლად იკავშირებს (Fc- და კომპლემენტის რეცეპტორის საშუალებით), შთანთქამს და გადაამუშავებს.
- ფოლიკულურ-დენდრიტულმა უჯრედმა, B ლიმფოციტისთვის ანტიგენის წარსადგენად, IgM-შემცველი იმუნური კომპლექსი კომპლემენტის რეცეპტორით უნდა დაიკავშიროს (სურათი 12.5).

იდიოტიპური ქსელი

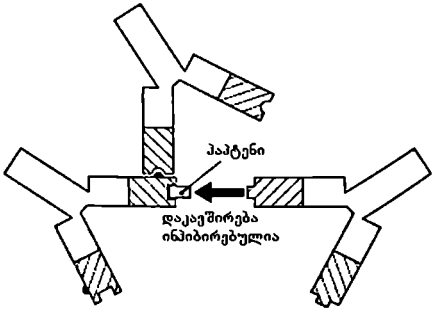
იერნემ (ნობელის პრემიის ლაურეატი) იმუნური პასუხის რეგულაციის შესახებ სრულიად განსხვავებული შეხედულება ჩამოაყალიბა. მისი თეორიის თანახმად, იმუნური სისტემა იდიოტიპერ-ანტიიდიოტიპური ქსელით კონტროლდება:

T- და B-უჯრედის ანტიგენ-სპეციფიკური რეცეპტორის V უბანი (იდიოტიპი), როგორც იმუნოგენი, საკუთარი იმუნური სისტემის მიერ შეიცნობა. მისი შეცნობა, კონკრეტული გარემოს შესაბამისად, B-უჯრედებს დაჭან T-ჰელპერულ და სუპრესორულ უჯრედებს ააქტიურებს.

იდიოტიპური დეტერმინანტა, რომელიც ანტისხეულთა ვარიაბელურ (V) უბანშია 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.

იერნეს ქსელის თეორიის მიხედვით, ურთიერთობა იდიოტიპებს და ანტი-იდიოტიპებს შორის იმუნური სისტემას არეგულირებს.

T- და B-უჯრედებს, რომლებიც შესაბამისი ანტიგენით აქტიურდება, კომპლემენტური იდიოტიპები აქვს. ანტიიდიოტიპური B-უჯრედები ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს წარმოქმნის, რომლებსაც ორიგინალური იდიოტიპების (ანტისხეულების) განეიტრალება ან მარეგულირებელი T-უჯრედების იდიოტიპებთან დაკავშირება შეუძლიათ (სურათი 12.6). ანტიიდიოტიპები ანტი-ანტიიდიოტიპურ ანტისხეულებს წარმოქმნის და ასე იქმნება ქსელი, რომელიც იმუნური პასუხის ჩართვას (გაძლიერებას) და გამორთვას უზრუნველყოფს.



სურათი 12.6. ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები. სურათზე ორი ანტიიდიოტიპური ანტისხეულია ნაჩვენები. ერთ-ერთი (მარჯვნივ) ანტიგენ-დამაკავშირებელი უბნის საწინააღმდეგოდაა გამომუშავებული. ეს ანტიიდიოტიპური ანტისხეული იდიოტიპურ დეტერმინანტას ანტიგენის მსგავსად უკავშირდება.

ამგვარად, იდიოტიპს და ანტიიდიოტიპს შორის ურთიერთობა შეიძლება წარმოვიდგინოთ, როგორც ანტისხეულის ან რეცეპტორის დეტერმინანტების საწინააღმდეგოდ მიმართული, თვითმარეგულირებული იმუნური პასუხი.

იდიოტიპ-სპეციფიკური ანტისხეულებისა და უჯრედების რეგულაციაში სამი'ნსედ V უბნებთან დაკავშირებული უნიკალური დეტერმინანტები - იდიტიპები გვეფლინება. იმუნური პასუხის რეცეპტორ-სპეციფიკური რეგულაციის საფუძველს ლიმფოციტთა კლონების ერთმანეთთან დაკავშირება წარმოადგენს, რაც სწორედ ამ მოლეკულების საშუალებით ხორციელდება.

იდიოტიპური ქსელის თეორიის თანახმად, იმუნური სისტემა შეიძლება წარმოვიდგინოთ როგორც იდიოტიპთა ქსელი. იმუნურ სისტემას ყოველი უნიკალური რეცეპტორისა და ანტისხეულის გამოცნობა შეუძლია. ე.ი. იმუნური პასუხი ყოველი იდიოტიპური დეტერმინანტას საწინააღმდეგოდ შეიძლება აღიძრას.

ამგვარად, ანტისხეულებსა და რეცეპტორებს ორი ძირითადი ფუნქცია აქვს:

1. დაუკავშირდეს ანტიგენს და
2. თავად გამოვიდეს ანტიგენის როლში.

ანუ, როგორც იერნე ამბობდა, ანტისხეულები გამოიცნობენ და არიან გამოცნობილი.

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 ქონდეს. 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.

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.

ანტიიდიოტიპურ ანტისხეულზე (Ab_2) ანტიგენის ეპიტოპის მსგავსი ეპიტოპია ექსპრესირებული. ამდენად, ლიგანდ-რეცეპტორთან Ab_2-ის დაკავშირების რეცეპტორის-მტარებელი უჯრედის გააქტიურება შეუძლია. ე.ი. Ab_2 ლიგანდის როლში გამოდის.

ნორმაში იმუნური სისტემა საკუთარი ანტიგენებისადმი ტოლერანტულია. თუმცა, ის საკუთარი იდიოტიპებისადმი ტოლერანტული არ არის, ვინაიდან ორგანიზმში იდიოტიპების რაოდენობა (ანტიგენების დონეა) იმდენად მცირეა, რომ ტოლერანტობას ვერ განავითარებს.

იდიოტიპურ-ანტიიდიოტიპური ქსელის რომელიმე რგოლის გარღვევა ქომეოსტაზის 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 მოდელაციის სისწორე პრაქტიკამაც დაადასტურა:

- აუტოიმუნური დაავადების (სისხლის აუტოიმუნური დაავადებები, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი, თვეებლური დერმატოზი და სხვ.) მქონე პირთა სამკურნალოდ ბევრი დონორისგან მიღებული ანტისხეულების ნარევის ინტრავენური ინექციები გამოიყენება. მის დადებით ეფექტს იდიოტიპური ქსელის ხელოვნური აღდგენით ხსნიან.

- ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულების საფუძველზე ახალი ტიპის ვაქცინები იქმნება. მაგ. გაფანტული სკლეროზის სამკურნალოდ შექმნილია ვაქცინა, რომელიც მიელინის ფუძე ცილისადმი (MBP) სპეციფიკური TCR-ის V_β სექვენსს წარმოადგენს. ვაქცინაციის შედეგად MBP-სპეციფიკური Th1 უჯრედების რაოდენობა მცირდება. ვაქცინა კლინიკური გამოცდის ფაზაშია.

იმუნური პასუხის გენეტიკური კონტროლი

ერთიდაიგივე ანტიგენის საწინააღმდეგოდ სხვადასხვა ინდივიდში განსხვავებული იმუნური პასუხი ვითარდება, რისი მი'ზეზიც ინდივიდთა გენეტიკური საფუძველია.

მეცნიერებმა, გენის გათიშვის ტექნოლოგიის (ნოკაუტი) გამოყენებით, დაადგინეს, რომ იმუნური პასუხის რეალი'ზაციას მრავალი გენი სჭირდება. იმუნური უჯრედის გააქტიურების პროცესში ასობით გენი ექსპრესირდება.

გავიხსენოთ MHC I და II კლასის მოლეკულის სტრუქტურა, ღარი, რომელსაც T-უჯრედებთან წარსადგენი პეპტიდები (ანტიგენის პროცესინგის შედეგად მიღებული) უკავშირდება. ანტიგენურ პეპტიდებთან დამაკავშირებელი უბანი დიდი პოლიმორფიზმით გამოირჩევა. ყოველ ინდივიდს MHC მოლეკულათა ორიგინალური ნაკრები აქვს. MHC მოლეკულის მნიშვნელობა ნათლად ჩანს იმ იშვიათი პათოლოგიის დროს, როდესაც ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე MHC მოლეკულები არ ექსპრესირდება ('მიშველი ლიმფოციტის სინდრომი). ასეთ ინდივიდში ანტიგენზე T-უჯრედული პასუხი საერთოდ არ ვითარდება. ამდენად, როგორი ძლიერი იმუნოგენიც არ უნდა იყოს ანტიგენი, ის იმუნურ პასუხს ვერ გამოიწვევს, თუ მასპინძელს ანტიგენის მოცემული ეპიტოპის დამაკავშირებელი MHC პაპლოტიპი არ გაანია.

ადამიანში იმუნური პასუხის გენეტიკური კონტროლის კავშირი MHC II კლასის გენებთან (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) აუტოიმუნური დაავად-

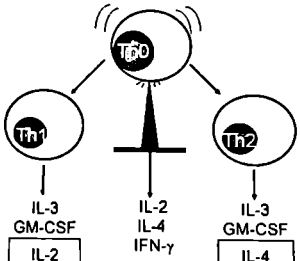
ბების კონკრეტულ გენებთან კორელირებით დასტურდება.

იმუნური პასუხის გენეტიკური დეტერმინაცია მხოლოდ მისი კონტროლით არ შემოიფარგლება. გენეტიკური ფაქტორები იმუნური პასუხის ისეთ ხარისხობრივ მაჩვენებლებსაც განსაზღვრავს, როგორიცაა Th1- და Th2-დამოკიდებული პროცესების დომინირება.

ციტოკინები და ქემოკინები

იმუნური პასუხის ტიპი ანტაგონისტურ ციტოკინებს შორის არსებული ბალანსით განისაზღვრება (სურათი 12.7).

ციტოკინები იმუნური უჯრედების მიერ გამომუშავებული პატარა ცილებია, რომლებიც სამიზნე უჯრედებთან სპეციფიკური დაკავშირების შედეგად უჯრედებს შორის აუტოკრინულ და პარაკრინულ კომუნიკაციებს უზრუნველყოფენ. ისინი პაიოგენის საწინააღმდეგო დაცვაში მრავალ მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებენ და თანდაყოლილ და ადაპტაციურ იმუნურ პასუხს შორის დამაკავშირებელ რგოლად გვეელინებიან. ციტოკინების გამაძლიერებელი მექანიზმები საშუალებას აძლევს მცირე რაოდენობით სპეციფიკურ ლიმფოციტს, ჩართოს მრავალი ეფექტორული მექანიზმი, რითაც ანტიგენის ელიმინაციას უზრუნველყოფს.



სურათი 12.7. იმუნური პასუხის ტიპი ციტოკინებით განისაზღვრება

ციტოკინები, ლიმფოციტების ფუნქციის რეგულაციასთან ერთად, ჰემოპოეზური უჯრედების, პოხიერი უჯრედების, ფიბრობლასტების და ოსტეოკლასტების დიფერენციაციაზეც მოქმედებს.

ამდენად, იმუნური უჯრედების ანტიგენ-ინდუცირებული გააქტიურება ჰემოპოეზურ ჰომეოსტაზსე, ანთებაზე, დაჟეოვნებელ სემგრანობელიობასა და ჭრილობის შეხორცებასაც ზემოქმედებს.

ციტოკინები იმუნურ პროცესებს ;ყველა დონეზე აკონტროლებს. კერძოდ, მათი გავლენით ხდება უჯრედების გააქტიურება, დიფერენციაცია, მიმწოფება, პროლიფერაცია, აპოპტოზი, ეფექტორული ფუნქციების განვითარება.

ციტოკინის გადაჭარბებული პროდუქცია და მოქმედება საკუთარ უჯრედებსა და ქსოვილებს აზიანებს. ორგანიზმში ციტოკინების შეყვანა ან მათი ინჰიბიცია იმუნური და ანთებითი დაავადებების მკურნალობის პოტენციურ მიდგომას წარმოადგენს.

ქემოკინები იმუნური პასუხის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. ისინი ლიმფოციტთა მიგრაციას განსაზღვრავენ. ანთებით კერაში Th1 და Th2 უჯრედების შერეულითი მოსიდეა ჰოლარიზებული იმუნური პასუხის შენარჩუნებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. ანთების კერაში, ქემოტაქსისური სიგნალების წყალობით, განსხვავებული T უჯრედების მისელას ლიმფოციტებზე განსხვავებული ქემოკინის რეცეპტორების ექსპრესია (Th1-ზე CXCR3 და CXCR5, Th2-ზე - CCR3, CCR4, CCR8) განაპირობებს.

ქემოკინების ინდუქცია იმუნური პასუხის ტიპის მიხედვით ხდება და მას ანთების კერაში წარმოქმნილი ციტოკინები განსაზღვრავს. ადგილობრივად მოსიდული T უჯრედები შესაბამისი ეფექტორული უჯრედების მიგრაციას თავადვე იწვევენ. მაგ. TH1 პასუხის დროს CCL2, CCL3, CCL10 და CCL5-ის წარმოქმნა, ანთების კერაში მონონუკლეური უჯრედების მოსიდეას უზრუნველყოფს.

აპოპტოზი იმუნურ სისტემაში ჰომეოსტაზის მუდმივობას ინარჩუნებს

მიკრობის ან მისი პროდუქტის მიერ დაზიანებული უჯრედები ნეკროზით კვდება, რაც ორგანიზმში საფრთხის არსებობის მაჩვენებელია (სიგნალი) და, შესაბამისად, იმუნური პასუხის აღძვრას იწვევს.

უჯრედების აპოპტოზური სიკვდილი ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. არასაჭირო უჯრედებს ორგანიზმი აპოპტოზით, სიკვდილის პროგრამის ჩართვით იცილებს. 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 მაღალაევიდური უჯრედების განადგურებას, რაც იმუნური ტოლერანტობის ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.
- იმუნურ სისტემაში ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას.

იმუნური პასუხის დასასრულს ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედების უმეტესობა აპოპტოზით კვდება, რაც იმუნური პასუხის განმავლობაში წარმოქმნილი და, უკვე არასაჭირო ეფექტორული უჯრედების განადგურებას უზრუნველყოფს.

აპოპტოზით სიკვდილს უჯრედთა მხოლოდ მცირე რაოდენობა გადაურჩება. ეს უჯრედები მეხსიერების უჯრედებია.

აპოპტოზის პროცესს მრავალი ფაქტორი აკონტროლებს. გააქტიურებული ლიმფოციტების აპოპტოზი მათ ზედაპირზე სიკვდილის გამშვები Fas მოლეკულის (CD95) ექსპრესიასა და დამოკიდებული. Fas-FasL კავშირებით ლიმფოციტები ერთმანეთს ხოცავენ და თავსაც იკლავენ. ამ პროცესს ძმათა კვლას უწოდებენ.

უჯრედს სიკვდილისგან ანტიაპოპტოზური Bcl-2 მოლეკულა იცავს. მეხსიერების T უჯრედებზე ეს მოლეკულა დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება, რაც მათ აპოპტოზისადმი რეზისტენტულს ხდის.

იმუნურად პრივილეგირებული ზონები

ადგილებს, სადაც ნორმაში იმუნური პასუხი არ ვითარდება, იმუნურად პრივილეგირებულ ზონებს უწოდებენ. ასეთი ზონებია: თვალის ტვინი, თვალის წინა საკანი, სათესლე. ამ ზონებში გადანერგილი ქსოვილი არ ცილდება.

რა იწვევს მათ ასეთ პრივილეგიას? რატომ არ სცილდება ამ ზონებში გადანერგილი ქსოვილი? რატომ არ ვითარდება იმუნური პასუხი ამ ზონიდან გამოსული ანტიგენის T უჯრედთან შეხვედრის შემდეგ?

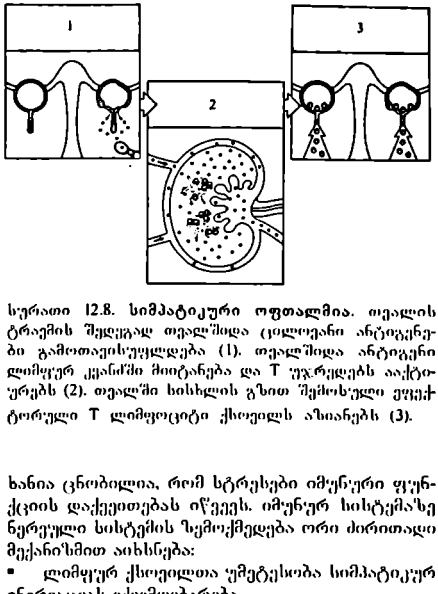
ცნობილია რამდენიმე ფაქტორი, რაც ამ ზონებს ორგანიზმის დანარჩენი უბნებისგან გამოარჩევს:

- პრივილეგირებულ ზონებსა და ორგანიზმს შორის არატიპიური ურთიერთობაა: უჯრედგარეთა სითხე ამ რეგიონებიდან, სხვა ქსოვილებისგან განსხვავებით, ლიმფურ სადინრებში არ მიედინება. გულუბრყვილო ლიმფოციტები, ქსოვილოვანი ბარიერის არსებობის გამო (მაგ. ჰემო-ენცეფალური ბარიერი), ამ ზონაში ვერ შემდგარ.
- ადგილობრივად წარმოქმნილი მაინჰიბირებელი ციტოკინები - TNFβ და IL-10 - აღნიშნული ზონიდან ანტიგენთან ერთად გამოდის. ცნობილია, რომ ანტიგენი, მაინჰიბირებელი ციტოკინების გარემოში, ისეთ T უჯრედულ 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, ხშირად იმუნოლოგიურად პრივილეგირებული ზონიდან სეკვესტრირებული ანტიგენი აუტოიმუნური შეტევის სამიზნე ხდება. მაგ. ერთი თვალის ტრავმული დაზიანების შედეგად, შესაძლოა, თვალის ცილის საწინააღმდეგო აუტოიმენური პასუხი განვითარდეს (სიმპატიკური ოფთალმია), რაც ორივე თვალს აზიანებს (სურათი 12.8).

იმუნური პასუხის ნეიროენდოკრინული მოდულაცია

ნერვული, ენდოკრინული და იმუნური სისტემა ურთიერთშეთანხმებულად მოქმედებენ. დიდი



სურათი 12.8. სიმპატიკური ოფთალმია. თვალის ტრავმის შედეგად თვალში და ცილოვანი ანტიგენები გამოთავისუფლდება (1). თვალშიდა ანტიგენი ლიმფურ კვანძში მიიტანება და T უჯრედებს ააქტიურებს (2). თვალში სისხლის გზით შემოსული ეფექტორული T ლიმფოციტი ქსოვილს აზიანებს (3).

ხანია ცნობილია, რომ სტრესები იმუნური ფუნქციის დაქვეითებას იწვევს. იმუნურ სისტემასზე ნერვული სისტემის ზემოქმედება ორი ძირითადი მექანიზმით აიხსნება:

- ლიმფურ ქსოვილთა უმეტესობა სიმპატიკურ ინერვაციას ექვემდებარება.
- ნერვული სისტემა, მრავალი ჰორმონის პროდუქციას (გლუკოკორტიკოიდები, ზრდის ფაქტორები, თიროქსინი, ადრენალინი) პირდაპირი თუ არაპირდაპირი მექანიზმით აკონტროლებს.

ლიმფოციტთა ზედაპირზე ბევრი ჰორმონის, ნეიროტრანსმიტერისა და ნეიროპეპტიდის რეცეპტორია (სტეროიდების, კატექოლამინების, ენდორფინების, ენკეფალინების, ვაზოაქტიური ინტესტინური პეპტიდის) ექსპრესირებული. ცნობილია, რომ კორტიკოსტეროიდები, Th1 ციტოკინების პროდუქციის დათრგუნვის ფონზე, TGFβ-ს წარმოქმნას ზრდიან, რითაც იმუნოსუპრესიას იწვევენ. იმუნური სისტემაც, თავის მხრივ, ნეიროენდოკრინულ სისტემაზე ზემოქმედებს.

შეჯამება:

- იმუნური სისტემა მრავალი მექანიზმით კონტროლდება. მარეგულირებელი მექანიზმების მიზანია, დაბრუნოს იმუნური სისტემა მოსვენებულ მდგომარეობაში მას შემდეგ, რაც ანტიგენზე შემდგომი პასუხის საჭიროება აღარ არის.
- ნებისმიერი იმუნური პასუხის გამოსავალს მრავალი ფაქტორი განსაზღვრავს. ეს ფაქტორებია: თვითონ ანტიგენი (დოზა, ორგანიზმში შესვლის გზა), ანტიგენწარმდგენი უჯრედის მდგომარეობა, გარემო, გენეტიკური საფუძველი.
- ანტიგენწარმდგენი უჯრედები იმუნურ პასუხზე ზეგავლენას თანამასტიმულირებელი ფაქტორების საშუალებით ახდენენ. მწიფე დენდრიტული უჯრედი იმუნურ პასუხს რთავს, უმწიფარი კი ტოლერანტობის განვითარებას უზრუნველყოფს.

▪ ანტიგენით ინდუცირებული იმუნური პასუხის ტიპს T უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინთა სპექტრი განსაზღვრავს.

▪ იმუნოგლობულინები იმუნური პასუხის მიმდინარეობაზე განსხვავებულად (აძლიერებენ ან ასუსტებენ) ზემოქმედებენ.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. პაციენტს აღენიშნება ლიმფადენოპათია და სპლენომეგალია, ძლიერი ლიმფოციტოზი და თრომბოციტოპენია. მას ასევე აქვს აუტოიმუნური ანემია. T უჯრედული მიტოგენით პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების სტიმულაციისას, მიტოგენური სტიმულის მოხსნის შემდეგაც კი, ლიმფოციტები კვირების განმავლობაში ინტენსიურად მრავლდება. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი გენეტიკური დეფექტი შეიძლება იყოს ამ პათოლოგიური მდგომარეობის მიზეზი?

   1. კომპლემენტის არარსებობა
   2. Fas-ის არარსებობა
   3. IFN-γ-ს არარსებობა
   4. პერფორინების არარსებობა

თავი XIII. ზემგრძნობელობის რეაქციები. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები

ტერმინი ზემგრძნობელობა გაძლიერებული ან არაადეკვატური შეძენილი იმუნური პასუხის აღსანიშნავად იხმარება. ზემგრძნობელობის რეაქციის შედეგი, დამცავი იმუნური რეაქციისგან განსხვავებით, საკუთარი უჯრედებისა და ქსოვილების დაზიანებაა. ზემგრძნობელობის პროვოცირება ბევრ ანტიგენს შეუძლია და მისი მიზეზი სხვადასხვა ადამიანში განსხვავებულია.

კუმბსისა და გელის მიერ ზემგრძნობელობის რეაქციების ოთხი ტიპია გამოყოფილი. თუმცა, პრაქტიკაში ისინი ყოველთვის იზოლირებული სახით არ გვხდება. ზემგრძნობელობის პირველი სამი ტიპი ანტისხეულებით, მეოთხე 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 მოგვეელინოს: 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-ისა და Richet-ის (მიენიჭათ ნობელის პრემია) მიერ. ისინი ძაღლებზე ხმელთაშუა ზღვის მცენარის - ანემონის ტოქსინის გაელენას სწავლობდნენ. ტოქსინის თავდაპირველი შეყვანიდან რამდენიმე კვირის შემდეგ, მიღებული იმუნური პასუხის შესამოწმებლად, მათ ძაღლებს ტოქსინის განმეორებითი დოზა შეუყვანეს. ზოგ ძაღლს, ტოქსინისადმი რეზისტენტობის განვითარების ნაცვლად, ძლიერი სალივაცია, ფაღარათი, სუნთქვის განელება, უკანა კიდურების დამბლა განუვითარდა, რასაც რამდენიმე წუთში სიკვდილი მოყვა. აღწერილ ფენომენს Portier და Richet-მა ანაფილაქსია უწოდეს, რას ბერძნულად დაცვის არაარსებობას (*ana* შორს, *phylaxis* - დაცვა) ნიშნავს.

ანაფილაქსიური რეაქციის განვითარება სამ ფაზას მოიცავს:

- *სენსიბილიზაციის ფაზა* ამ ფაზაში ანტიგენის საწინააღმდეგოდ IgE ანტისხეულები წარმოიქმნება. ისინი 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 ანტისხეული, რასაც ადრე რეგინულ ანტისხეულს უწოდებდნენ, I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის განვითარებას განაპირობებს.

ნებისმიერ ნორმალურ ინდივიდში პარენტერული გზით მოხვედრილი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ IgE-ანტისხეული შეიძლება წარმოიქმნას. პოპულაციის 50%-ს ლორწოვანი გარსებიდან (ცხვირის, ფილტვის, კონიუნქტივის ლორწოვანიდან) შეჭრილ აეროგენულ ანტიგენზე (ალერგენზე) IgE პასუხი უვითარდება. თუმცა, ამ ალერგენის განმეორებით მოხვედრის შემთხვევაში, კლინიკური სიმპტომატიკა (თიკვის ცხელება) მხოლოდ პოპულაციის 10%-ში გვხვდება. ასეთ კლინიკურ გამოვლინებას ალერგოლოგები ატოპიურს უწოდებენ. სიტყვა ატოპია ენიგმატურ ნიშნავს.

ატოპია ინდივიდუალური ან ოჯახური მიდრეკილებაა, რაც ალერგენისადმი ზემგრძნობელობის განვითარებასა და მათ საპასუხოდ IgE კლასის ანტისხეულების გამომუშავებას განაპირობებს. შედეგად, ატოპიურ პირს, შესაძლოა, ანაფილაქსიური ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებით განპირობებული ალერგიული დაავადების კლინიკური სიმპტომები განვითარდეს.

რატომ ვითარდება გამოკვეთილი კლინიკური ნიშნები პოპულაციის მხოლოდ მცირე პროცენტს, თუ მოცემული პოპულაციის ყველა წევრი თითქმის ერთნაირი სიხშირით ეხება გარკვეულ ანტიგენს (ალერგენს)?

ალერგისადმი ოჯახური განწყობა დასაბუთებულია. ცნობილია, რომ იმუნურ პასუხს MHC გენები აკონტროლებს. ასევე, ზედაპირდან ორგანიზმში ანტიგენის მოხვედრის ალბათობას ლორწოვანი გარსების განსხვავებული შეღწევადობა განსაზღვრავს.

IgE ანტისხეულის წარმოქმნა T-უჯრედზეა დამოკიდებული. ნეონატალური თიმექტომიის შედეგად ექსპერიმენტული ცხოველი IgE ანტისხეულის წარმოქმნის უნარს კარგავს.

TH2 უჯრედების გააქტიურება

IgE სინთეზს შემდეგი პროცესები განსაზღვრავს:

- CD4 T უჯრედების TH2 სუბპოპულაციად დიფერენცირება და

- TH2 უჯრედების მიერ IL-4-ის წარმოქმნა.

ორგანიზმში ეპითელური ზედაპირიდან შეგროვილ ალერგენს დენდრიტული უჯრედი იჭერს და ლიმფურ კვანძში გადააქვს. აქ დენდრიტული უჯრედი გადამუშავებულ ალერგენს T უჯრედს წარუდგენს, რის შემდეგაც T უჯრედი TH2 ეფექტორულ უჯრედად დიფერენცირდება (სურათი 13.1).

TH2 უჯრედი IL-4-ს გამოიმუშავებს, რომელიც B უჯრედში IgE-ზე იზოტიპის გადართვას უწყობს ხელს. TH2 უჯრედის მიერ წარმოქმნილი IL-5 ეოზინოფილებს აქტივირებს, IL-13 კი უპირველესი უჯრედებიდან ლორწოს პროდუქციას ასტიმულირებს.

დაუჯდომელი ტიპის რეაქციების განვითარებაში TH2 უჯრედების წამყვანი როლს ისიც ადასტურებს, რომ ატოპიურ პირებში, არაატოპიურ პირებთან შედარებით, ალერგენ-სპეციფიკური TH2 უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნად მაღალია. ამასთანავე, ატოპიური პირის ალერგენ-სპეციფიკური TH2 უჯრედი IL-4-ს ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნის.

TH2 უჯრედი, IgE-ს წარმოქმნის სტიმულაციასთან ერთად, ანთების გეიანი ფაზის განვითარებაშიც მონაწილეობს.

B უჯრედების გააქტიურება IgE-ზე იზოტიპის გადართვა

ალერგენ-სპეციფიკურ B უჯრედს TH2 უჯრედი აქტივირებს. CD40L-ისა და ციტოკინების (უპირატესად TH2 უჯრედების მიერ წარმოქმნილი IL-4-ის) გაელენით B უჯრედი მძიმე ჯაჭვის იზოტიპს IgE-ზე გადართავს.

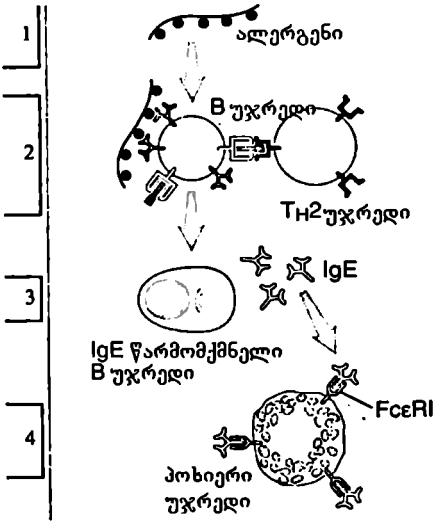
ნორმაში IgE-ს შემცველობა 1 მკგ/მლ-ზე ნაკლებია. ჭიებით ინვაზიისა და მძიმე ატოპიის დროს მისი დონე მნიშვნელოვნად მატულობს და შესაძლოა 1000 მკლ/მლ-ს გადააჭარბოს.

ცირკულაციაში მყოფი ალერგენ-სპეციფიკური IgE ქსოვილებში პოხიერი უჯრედების Fc რეცეპტორს უკავშირდება (სურათი 13.1). IgE-ს მოცირკულირე ბაზოფილები და ეოზინოფილებიც იკავშირებს.

ε მძიმე ჯაჭვისადმი მაღალაფინური Fc-რეცეპტორი - FcεRI - პოხიერ უჯრედებზე, ბაზოფილებსა და ეოზინოფილებზე ექსპრესირდება.

ინტერლეიკინ 4 (ილ-4), რომელსაც CD4⁺ Th2 უჯრედი გამოიმუშავებს, IgE-ს სინთეზს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს. ილ-4-ის გამჩენტრალებელი ანტისხეულები IgE პასუხს თრგუნავს. ისიც ცნობილია, რომ არაალერგიულ პირებში IgE-ს დაბალი დონის შენარჩუნებას სუპრესორული T-უჯრედები და გამა ინტერფერონი (IFNγ IgE-ს წარმოქმნას აქეეითებს) განაპირობებს. გარკვეული პირობები, როგორიცაა ვირუსული ინფექცია, ამ ბალანსს არღვევს და IgE-წარმომქმნელ B-უჯრედებს ასტიმულირებს. ამდენად, ალერგიული ზემგრძნობელობა, შესაძლოა, იმუნური პასუხის მარეგულირებელი მექანიზმების დარღვევის შედეგად განვითარდეს.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ინდივიდი სენსიბილიზებულია, თუ ორგანიზმში ნებისმიერი გზით მოხვედრილი ალერგენის საპასუხოდ IgE-ანტისხეულები წარმოიქმნა. IgE ანტისხეულები მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება (სისხლში მისი კონცენტრაცია ყველა სხვა იმუნოგლობულინზე ნაკლებია). იგი პოხიერ უჯრედებსა და ბაზოფილებზე სწრაფად ფიქსირდება და მათი საშუალებით ცირკულირებს.



სურათი 13.1. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის სენსიბილიზაციის ფაზა. ანტიგენთან პირველი შეხვედრა (1). ანტიგენის გაელენით გააქტიურებული Th2 უჯრედი B უჯრედში ანტისხეულის კლასის IgE-ზე გადართვას ასტიმულირებს (2). IgE-ს სეკრეცია (3). IgE-ს დაკავშირება პოხიერი უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირებულ FcεRI-თან (4).

პოხიერი უჯრედები ანაფილაქსიური ტიპის რეაქციების მთავარი ეფექტორული უჯრედებია. ისინი ორგანიზმში ფართოდაა გავრცელებული: სისხლძარღვთა ირგვლივმდებარე შემართებელ ქსოვილში, ნაწლავებისა და ფილტვების ამომფენ გარსებში. პოხიერი უჯრედი 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. ისინი, პოხიერი უჯრედებისგან განსხვავებით, ძვლის ტვინშივე მწიფდება და ცირკულაციაში უკვე დიფერენცირებული სახით ხვედება.

პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფუნქცია სპეციფიკური რეცეპტორებით IgE-მოლეკულის Fc-ფრაგმენტის დაკავშირებაა. შეკავშირებული IgE-მოლეკულა მის ზედაპირზე კეირების განმაელობაში რჩება. უჯრედები სენსიბილიზებულია მანამ, სანამ მის ზედაპირზე IgE-ა მოთავსებული.

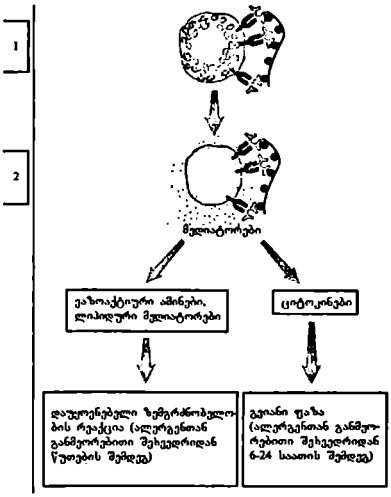
სენსიბილიზაციის მიღწევა პასიურადაც, სპეციფიკური IgE ანტისხეულის შემცველი შრატის გადატანითაც, შეიძლება. ამ ფენომენს ემპირებოდა 1921 წ. პრაუსნიტსისა და კიუსტნერის მიერ ალერგიული რეაქციის მექანიზმის პირველი აღწერა: კიუსტნერმა, რომელსაც ალერგია ქქონდა თევზზე, პრაუსნიტს კანში თავისი შრატი შეუჭედნა. მოგვიანებით, 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 ი'ბიზაკამ კოლეგებთან ერთად ატოპიური რეაგინი გამოპეო და დაადგინა, რომ ის იმუნოგლობულინის ახალ კლასს - IgE-ს წარმოადგენდა.

გააქტიურების ფაზა

ზემგრძნობელობის I ტიპის რეაქციის გააქტიურების ფაზა პოხიერი უჯრედების გააქტიურებით იწყება, რასაც მათი გრანულებიდან ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გადმოსროლა მოყვება. პოხიერი უჯრედების გააქტიურების აუცილებელ პირობას მის სუდაპირზე ექსპრესირებული IgE-ანტისხეულის რეცეპტორების ერთმანეთთან სტაბილური დაკავშირება წარმოადგენს. IgE-ს Fc-ფრაგმენტის დამაკავშირებელი რეცეპტორების ჯვარედინ დაკავშირებას ყველაზე ხშირად მულტივალენტური ანტიგენი ახდენს (სურათი 13.2). 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), წამლები, როგორიცაა კოდეინი, მორფინი, იოდიზირებული რადიოკონტრასტული საღებავი, პოხიერი უჯრედების გააქტიურებით ალერგიულ რეაქციებს იწვევს. პოხიერი უჯრედების გააქტიურება შეუძლია ფიზიკურ ფაქტორებსაც, როგორიცაა სიცხე, სიცივე, წნევა (ანაფილაქსიური გამონაყარი ზოგიერთ ინდივიდში კანის ფხანის შედეგადაც შეიძლება განვითარდეს).

რეცეპტორების ჯვარედინი დაკავშირებით პოხიერი უჯრედის გააქტიურებით მთელი რიგი პროცესები ირთვება, რომელთა დაგვირგვინებაც პოხიერი უჯრედების დეგრანულაცია და ფარმაკოლოგიურად აქტიური მოლეკულების გამოყოფაა. ფოსფოლიპიდების მეთილირების შედეგად რეცეპტორთა აგრეგაციასა და მემბრანის სიბლანტის შეცვლას Ca^{2+}-ის ინფლუქსი მოყვება. შემდგომ განვითარებულ პროცესებზე მნიშვნელოვანად მოქმედებს ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატისა (cAMP) და ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) უჯრედშიდა დონე. ამ სტადიაზე cAMP-ის უჯრედშიდა დონის მატება დეგრანულაციის პროცესს ანელებს ან სრულად ანერვებს. ამდენად, ფერმენტი ადენილატციკლაზა (ადენილატციკლაზა



სურათი 13.2. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის გააქტიურების ფაზა. ალერგენთან განმეორებითი შეხვედრა (1). პოხიერი უჯრედების გააქტიურება. მედიატორთა გამოყოფა (2). ეოზოიკტიური ამინები და ლიპიდური მედიატორები დაუყოვნებელი ზემგრძნობელობის რეაქციებს (ანტიგენთან განმეორებითი შეხვედრიდან წუთებში) განაპირობებს. (ციტოკინები გვიანი ფაზის რეაქციების (ანტიგენთან განმეორებითი შეხვედრიდან 6-24 საათის შემდეგ) განვითარებას უზრუნველყოფს.

ადენოზინტრიფოსფატს cAMP-ად გარდაქმნის) ანაფილაქსიურ პროცესებს აკონტროლებს.

დეგრანულაციის პროცესში პოხიერი უჯრედის გრანულები, მიკროფილამენტების საშუალებით, უჯრედის ზედაპირისკენ გადაადგილდება, სადაც მათი და უჯრედის მემბრანები ერთმანეთს ერწყმის და შიგთავსი გარეთ გადმოსროლება. გრანულების ასეთი ფეთქებადი გადმოფრქვევა ფიზიოლოგიურია და მას თან არ სდევს უჯრედის სიკვდილი. დეგრანულირებული უჯრედები რეგენერაციას განიცდის. გრანულების შიგთავსის წარმოქმნისთანავე უჯრედი მზადაა იგივე ფუნქციის განსახორციელებლად.

ეფექტორული ფაზა

პოხიერი უჯრედების, ბაზოფილებისა და ეოზინოფილების როლი დაუყოვნებელი ზემგრძნობელობის რეაქციების განვითარებაში

I ტიპის რეაქციებში ეფექტორულ უჯრედებად გვეელინება:

- პოხიერი უჯრედები,
- ბაზოფილები და
- ეოზინოფილები.

ამ უჯრედებს, მათთვის დამახასიათებელი უნიკალური თვისებების გარდა, საერთო ნიშანთვისებებიც აქვთ. ეს თვისებებია:

ცხრილი 13.1

პოხიერი უჯრედების მიერ გამომუშავებული მოლეკულები

კლასი	დასახელება	ბიოლოგიური მოქმედება
ბიოლოგიური ამინები	ჰიტამინი, ჰეპარინი	სისხლძარღვთა გამაელობის გაზრდა
ფერმენტები	ტრიპტაზა, ქიმაზა	- მიკრობის სტრუქტურის დეგრადაცია, - ქსოვილების დაზიანება, - ლორწოს სეკრეციის სტიმულაცია
ციტოკინები	IL-4, IL-13 IL-3, IL-5, GM-CSF TNFα	- Th2 პასუხის სტიმულაცია და გაძლიერება - ეოზინოფილების წარმოქმნისა და გააქტიურების უზრუნველყოფა - ანთების უზრუნველყოფა - სხეადასხვა უჯრედიდან ციტოკინების წარმოქმნის სტიმულაცია - ენდოთელიუმის გააქტიურება
ქემოკინები	CCL3	მონოციტების, მაკროფაგების, ნეიტროფილების მოზიდვა
ლიპიდური მედიატორები	ლეიკოტრიენები C4, D4,E4 თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი	- გლუვი კუნთების შეკუმშვა - სისხლძარღვთა გამაელობის გაზრდა - ლორწოს სეკრეციის სტიმულაცია - ლეიკოციტების მოზიდვა - ლიპიდური მედიატორების წარმოქმნის გაძლიერება - ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, თრომბოციტების გააქტიურება

- ციტოპლაზმურ გრანულებში ალერგიული რეაქციების მთავარი მედიატორების თავმოყრა,
- ლიპიდური მედიატორების წარმოქმნა
- ანთებითი ციტოკინების წარმოქმნა.

პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი მედიატორები

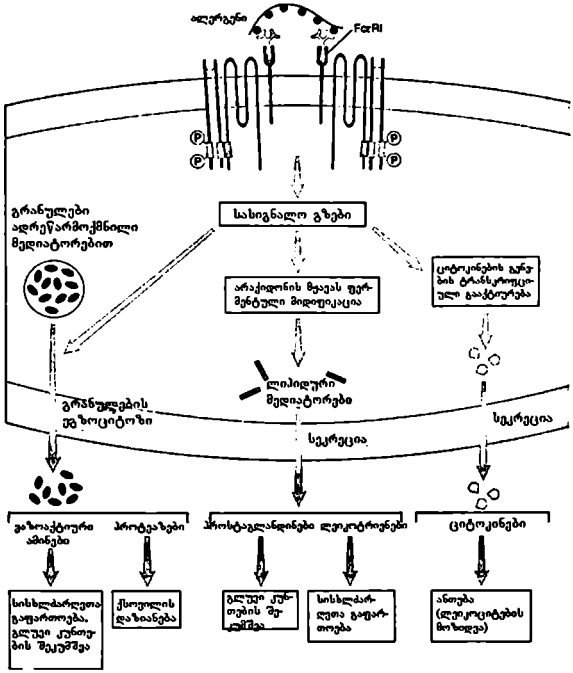
ანაფილაქსიის სიმპტომებს გააქტიურებული პოხიერი უჯრედებიდან გადმოსროლილი ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები განაპირობებს (ცხრილი 13.1, სურათი 13.3). ეს მედიატორები ორ ძირითად კატეგორიად იყოფა. ესენია:

- 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, თავმოყრილია გრანულებში და იონების, ძირითადად Na^+-ის, ინფლუქსის შედეგად გამოიყოფა. გრანულებიდან გამოყოფილი ნივთიერებები, დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციის განვითარებასთან ერთად, ე.წ. გვიანი ფაზის რეაქციებშიც მონაწილეობს.

მედიატორთა მეორე კატეგორია *de novo* წარმოქმნილი ნივთიერებები, მემბრანული ლიპიდებისაგან წარმოქმნილი ნივთიერებები და ციტოკინებია. ისინი ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ და გვიანი ფაზის რეაქციებში მონაწილეობენ.



სურათი 13.3. **პოხიერი უჯრედის გააქტიურების შედეგები.** FcεR–რეცეპტორებთან ალერგენის ჯვარედინი დაკავშირება უჯრედში სამი სახის სიგნალს უშვებს: ერთი სიგნალი გრანულების ეგზოციტოზს განაპირობებს, რასაც მასში არსებული მედიატორების (ეაზოაქტიური ამინების და პროტეაზების) გადმოსროლა მოყვება; მეორე სიგნალი, არაქიდონის მჟავას ფერმენტული მოდიფიკაციის შედეგად, ლიპიდური მედიატორების (პროსტაგლანდინების და ლეიკოტრიენების) წარმოქმნას იწვევს; მესამე სიგნალი ციტოკინების გენების ტრანსკრიფციას ააქტიურებს და ციტოკინთა (TNFα, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF) პროდუქციას უზრუნველყოფს.

ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე დაკავშირება კი სისხლძარღვთა გამაელვებაზე მოქმედებს (ცხრილი 13.2).

H2-რეცეპტორთან ჰისტამინის დაკავშირებას თან სდევს ლორწოს სეკრეცია, სისხლძარღვთა გაფართოების ზრდა, ასევე კუჭის ლორწოვანიდან მჟავას გამოყოფა.

ჰისტამინის ალერგიული ეფექტები სისტემური ანაფილაქსიის ძირითად სიმპტომებს განაპირობებს:

- სუნთქვის გაძნელება (ასთმა) ან ასფიქსია ბრონქების ირგვლივ გლუვი კუნთების შეკუმშვის შედეგად;
- სისხლის წნევის დაქვითება (სისხლძარღვთა გამაელვების გაძლიერების შედეგად) ქსოვილებში სითხის ექსტრავაზაციის შედეგია.

ანტიჰისტამინური საშუალებები (მაგ. სუპრასტინი) H1-რეცეპტორს პირდაპირი კონკურენციით ბლოკავს. ასეთი წამლის ადრეულ ეტაპზე მიცემა ხელს უშლის ჰისტამინის ეფექტის გამოვლინებას. H2-რეცეპტორს სხვა წამლები, მაგ. ციმეტიდინი ბლოკავს. აღსანიშნავია, რომ ანტიჰისტამინური წამლები, ზოგჯერ, გლუვი კუნთის შეკუმშვას ვერ აკონტროლებს. ეს უფრო ნელი და გახანგრძლივებული პროცესია, და მასში ჰისტამინის გარდა სხვა მედიატორებიც მონაწილეობს. ეს დაკავირება საფუძვლად დაედო ისეთი ნიეთიერების აღმოჩენას, როგორიცაა ანაფილაქსიის ნელა მორეაგირე სუბსტანცია (SRS-A), რომელიც დღეს ლეიკოტრიენების ჯგუფში შედის.

სეროტონინი

სეროტონინი მხოლოდ ზოგიერთი სახეობის (მაგ. მღრღნელების) პოხიერი უჯრედის შეშადგენლობაშია. მას ისეთივე ეფექტი აქვს, როგორიც ჰისტამინს: გლუვი კუნთის შეკუმშვასა და სისხლძარღვთა გამაელვების გაზრდას იწვევს.

ადრეწარმოქმნილი მედიატორები

ბიოლოგიური ამინები

ჰისტამინი.

ჰისტამინი ამინომჟავა ჰისტიდინის დეკარბოქსილირებით წარმოიქმნება. ის ელექტროსტატიკურ კავშირშია ჰეპარინთან, რომელიც გრანულების მჟავე მატრიქსულ ცილას წარმოადგენს. ჰისტამინი გამოყოფისთანავე სხვადასხვა უჯრედს უკავშირდება. ეს დაკავშირება ორი ტიპის რეცეპტორით - H1 და H2 - ხდება. ამ რეცეპტორებს ორგანიზმში განსხვავებული განაწილება აქვს.

გლუვი კუნთის ზედაპირზე H1-რეცეპტორთან ჰისტამინის დაკავშირება კუნთის შეკუმშვას იწვევს.

გრანულების ცილები და პროტეოგლიკანები

ტრიპტაზა და ქიმაზა

პოხიერი უჯრედის გრანულებში არსებული ტრიპტაზა და ქიმაზა დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციებში ქსოვილის დაზიანებას იწვევს.

ტრიპტაზა, პოხიერი უჯრედის 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 უჯრედშია და, ამდენად, მისი აღმოჩენა პოხიერი უჯრედების ამ პოპულაციის გააქტიურებაზე მიუთითებს.

ცხრილი 13.2

გააქტიურებული პოხიერი უჯრედების გავლენა ქსოვილებზე

ქსოვილები	ეფექტი	შედეგი
კუჭ-ნაწლაევის ტრაქტი	- სითხის სეკრეციის გაზრდა - პერისტალტიკის გაძლიერება	- კუჭ-ნაწლაევის ტრაქტის შიგთავსის გამოძევება (დიარეა, ღებინება)
სასუნთქი გზები	- დიამეტრის შემცირება - ლორწოს სეკრეციის გაძლიერება	- სასუნთქი გზების ბლოკირება (ხიხინი, ხველა, ლორწოს დაგროვება) - ცხვირის ლორწოვანი გარსის 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

ტრიპტაზა ფიბრინოგენის გახლეჩვით კოლაგენაზას აქტიურებს, რითაც ქსოვილის დაზიანებას იწვევს. ქიმაზა ლორწოს სეკრეციას ასტიმულირებს.

ჰეპარინი

ჰეპარინი გრანულას მარტიქსის შემადგენელი მჟავა პროტეოგლიკანია. მას ორი მთავარი მედიატორი - ჰისტამინი და სეროტონინი უკავშირდება. ჰეპარინი განსაზღვრავს პოხიერი უჯრედის მეტაქრომატულ ბუნებას, რაც ფუძე საღებავით - ტოლუიდინის ლურჯით შეღებვისას ვლინდება. ჰეპარინი კოაგულაციას აქვეითებს, თუმცა ის ანაფილაქსიის სიმპტომების პირდაპირი განმსაზღვრელი არ არის.

***de novo* ნარმოქმნილი მედიატორები**

ლეიკოტრიენები

ჰისტამინით გლუვი კუნთის (მაგ. ზღვის გოჭის საშვილოსნოს მილის) დამუშავება მის შეკუმშვას იწვევს. ჰისტამინის ჩამორეცხვისას რელაქსაცია სწრაფად ვითარდება. ჰისტამინით დამუშავებამდე ანტიჰისტამინური პრეპარატის გამოყენება ჰისტამინის შემკუმშავ ეფექტს თრგუნავს. თუ ამ ცდაში ჰისტამინის ნაცვლად პოხიერი უჯრედების სუპერნატანტს (უჯრედსაზდა სითხეს) გამოიყენებთ და ჰისტამინით გამოწვეული შეკუმშვის დაუყოვნებელ ეფექტს ანტიჰისტამინით დაებლოკავთ, კუნთის შენელებული და გახანგრძლივებული შეკუმშვა მაინც მოხდება. მისი რეკერსია პრეპარატის გარეცხვითაც კი ძნელი მისაღწევია.

სწორედ ეს დაკვირვება დაედო საფუძველად ანაფილაქსიის ნელა მორეაგირე სუბსტანციის (SRS-A) აღმოჩენას. ჰეპტიდთა ეს მეტად ეფექტური ჯგუფი ლეიკოტრიენებად იწოდება. ისინი ძალიან მცირე კონცენტრაციით გამოიყოფა.

ლეიკოტრიენები არაქიდონის მჟავადან ლიპოოქსიგენაზური გზით მიიღება. ლეიკოტრიენების - LTB4, LTC4, LTD4-ის უმნიშვნელო რაოდენობა გლუვი კუნთის გახანგრძლივებულ შეკუმშვას იწვევს. ასთმის დროს ბრონქოკონსტრიქციის განვითარებაში მათ მნიშვნელოვანი წვლილი მიუძღვით.

ლეიკოტრიენებს ადამიანში ანტიჰისტამინრეზისტენტული ასთმის მიზეზად განიხილავენ.

პროსტაგლანდინები

ლეიკოტრიენები არაქიდონის მჟავადან წარმოქმნილი ნივთიერებების მხოლოდ მცირე ნაწილია. არაქიდონის მჟავა პოლიუჯერი, გრძელჯაჭვიანი ნახშირწყალია, რომელიც ორი განსხვავებული გზით იჟანგება:

- ლიპოგენაზათი დაჟანგვის გზით ლეიკოტრიენები მიიღება და
- ციკლოოქსიგენაზათი დაჟანგვის შედეგად პროსტაგლანდინები წარმოიქმნება.

პროსტაგლანდინები ვაზოდილატაციასა და ბრონქოკონსტრიქციას იწვევენ.

თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (PAF)

თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი პოხიერი უჯრედის წარმოქმნილი მესამე ტიპის ლიპიდური მედიატორია. ის თრომბოციტების აგრეგაციასა და მათგან მედიატორთა (ჰისტამინის, ზოგ სახეობებში სეროტონინის) გამოყოფას იწვევს. არაქიდონის მჟავას მედიატორების გამოყ-

ოფა თრომბოციტთა გააქტიურებამაც შეიძლება გამოიწვიოს, რაც პოხიერი უჯრედების ეფექტს აძლიერებს.

PAF, თავის მხრივ, ძლიერ ბრონქოკონსტრიქციას და ეასოდილატაციას იწვევს, რაც სწრაფად განვითარებული შოკისმაგვარი სიმპტომების განვითარების მიზეზია.

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 უჯრედის გააქტიურება ზემოთჩამოთვლილი ციტოკინების გენთა ტრანსკრიფციას ააქტიურებს და ციტოკინთა *de novo* სინთეზს იწვევს. თუმცა, უჯრედის გრანულებში მოთავსებული, ადრე წარმოქმნილი TNFa პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციისთანავე გამოიყოფა.

პოხიერი უჯრედის მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები უპირატესად გვიანი ფაზის რეაქციების განვითარებას იწვევს.

ეოზინოფილის როლი I ტიპის ზეგმგრძნობელობის რეაქციებში

ეოზინოფილი დაუყოვნებელი პირის ზეგრძნობელობის რეაქციის ეფექტორული უჯრედია. ის გვიანი ფაზის რეაქციების ანთებად ინფილტრატებში ჭარბად გვხვდება და ალერგიული დაავადების დროს პათოლოგიური პროცესების განვითარებას უზრუნველყოფს.

ნორმაში ეოზინოფილები პერიფერიული ქსოვილების - რესპირაციული, კუჭ-ნაწლავის, უროგენიტალური ტრაქტის ლორწოვან შრეშია.

TH2 ციტოკინები ეოზინოფილებს ააქტიურებს და ანთების კერაში მოიზიდავს. IL-5 ეოზინოფილის 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 მედიატორე-ბი

ცხრილი 13.3

ეოზინოფილების მიერ წარმოქმნილი მოლეკულები

კლასი	დასახელება	ბიოლოგიური მოქმედება
ფერმენტი	ეოზინოფილის ზეანგი ეოზინოფილის კოლაგენაზა	- სამიზნე უჯრედებზე ტოქსიკური მოქმედება - პოხიერი უჯრედებიდან ჰისტამინის გამოყოფის სტიმულირება - შემაერთებელქსოვილოვანი მატრიქსის რემოდილება
ტოქსიკური ცილები	ძირითადი ფუძე ცილა MBP ეოზინოფილის კატიონური ცილა	- პარაზიტებსა და ძუძუმწოვართა უჯრედებზე ციტოტოქსიკური მოქმედება - პოხიერი უჯრედებიდან ჰისტამინის გამოყოფის სტიმულირება - პარაზიტებზე ციტოტოქსიკური მოქმედება - ნეიროტოქსინი
ციტოკინები	IL-3, IL-5, GM-CSF CXCL8 (IL-8)	- ძელის ტვინში ეოზინოფილების წარმოქმნის გაძლიერება - ეოზინოფილების გააქტიურება - ლეიკოციტების ინფლუქსის გაძლიერება
ლიპიდური მედიატორები	ლეიკოტრიენები C4, D4, E4 თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი	- გლუვი კუნთების შეკუმშვა - სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა - ლორწოს სეკრეციის სტიმულაცია - ლეიკოციტების მოზიდვა - ლიპიდური მედიატორების წარმოქმნის გაძლიერება - ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, თრომბოციტების გააქტიურება

(PAF და LTB4) ეოზინოფილებს ანთების კერაში მოიზიდავს.

ეოზინოფილი, ანტიგენთან დაკავშირებული IgE-, IgA- და IgG-ანტისხეულების Fc-ფრაგმენტის (Fc-რეცეპტორით) დაკავშირების შედეგად აქტიურდება და დეგრანულაციას განიცდის.

ეოზინოფილი მიკროორგანიზმს ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის (ADCC) გზის ცლავს. მიკრობის კედლის გრანულების შიგთავსი იწვევს.

ეოზინოფილის გრანულები, სხვა გრანულოციტებისგან განსხვავებით, ლიზოსომურ ჰიდროლაზებთან ერთად სხვა სპეციფიკურ ცილებსაც შეიცავს (ცხრილი 13.3). ისინი ჰელმინთებისადმი განსაკუთრებული ტოქსიკურობით გამოირჩეიან. ეს კატიონური პოლიპეტიდებია:

- ძირითადი ფუძე ცილა (MBP) - 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 ჰელმინთოტოქსინია.

გააქტიურებული ეოზინოფილი, ბოხიერი უჯრედისა და ბაზოფილის მსგავსად, ლიპიდურ მედიატორებსაც წარმოქმნის. ეს მედიატორებია: ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (PAF).

ეოზინოფილის მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები - IL-3, IL-5, GM-CSF- ანთების განვითარებას უზრუნველყოფენ.

დაუყოვნებელი და გვიანი ფაზის რეაქციები

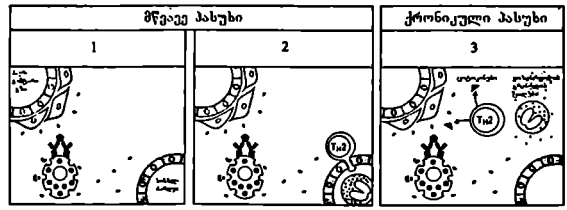
IgE ანტისხეულებითა და ბოხიერი უჯრედების მედიატორებით განპირობებული დაუყოვნებელი ზემგრძნობელობის რეაქციები, თავის მხრივ, მოიცავს:

- დაუყოვნებელ რეაქციას, სადაც წამყვანი სისხლძარღვებისა და გლუვი კუნთების რეაქციაა და
- გვიანი ფაზის რეაქციას, რომელიც ლეიკოციტთა მოზიდვითა და ანთებით ხასიათდება.

დაუყოვნებელი ზემგრძნობელობის რეაქციისთვის დამახასიათებელი აღრეული სისხლძარღვოვანი ცვლილებების გამოვლინება ანტიგენის კანში შეყვანით შეიძლება. ანტიგენის შეყვანიდან 5-10 წუთის შემდეგ ინექციის ადგილზე შესიება და სიწითლე ჩნდება.

დაუყოვნებელი რეაქციიდან 2-4 საათის შემდეგ გვიანი ფაზის რეაქცია ვითარდება, რომელიც ლეიკოციტების - ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, ბაზოფილების და Th2 უჯრედების აკუმულაციით ხასიათდება. ანთებითი რეაქცია 24 საათისთვის პიკს აღწევს და შემდეგ თანდათან ქრება.

გვიანი ფაზის რეაქციისთვის დამახასიათებელი ტიპიური უჯრედები ეოზინოფილები და Th2 უჯრედებია. ის განსხვავდება შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებისგან, სადაც ეფექტორულ უჯრედებს მაკროფაგები და TH1 უჯრედები წარმოადგენენ.



სურათი 13.4. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის დროს ფილტვებში განვითარებული მწვავე და ქრონიკული ანთების შედარება. მწვავე ანთება: ბოხიერი უჯრედის დეგრანულაციის შედეგად გამოთავისუფლებული ანთებადი მედიატორები, ლორწოს სეკრეციის გაზრდითა და გლუვი კუნთების შეკუმშვით, პაერგამტარი გზების ობსტრუქციას იწვევს (1). ანთების კერაში ცირკულაციიდან Th2 უჯრედები მოიზიდება (2). ქრონიკული ანთება: ქრონიკული პასუხის დროს ქსოვილთა დაზიანებას Th2 ციტოკინები და ეოზინოფილის პროდუქტები იწვევს (3).

გვიანი ფაზის რეაქცია, შესაძლებელია, დაუყოვნებელი რეაქციის გამოელინების გარეშე განვითარდეს.

ბრონქული ასთმა და ეგზემა, ეოზინოფილებისა და TH2 უჯრედების აკუმულაციით მიმდინარე, ქრონიკული ანთებადი დაავადებებია (სურათი 13.4). ამ დროს დაუყოვნებელი რეაქციისთვის დამახასიათებელი სისხლძარღვოვანი ცვლილებები არ ვითარდება, ბოხიერი უჯრედების გააქტიურებას მცირე მნიშვნელობა აქვს, ხოლო ციტო-კინებს, რომლებიც გვიანი ფაზის რეაქციის განვითარებას იწვევს, უპირატესად TH2 უჯრედები გამოიმუშავებენ.

I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების კლინიკური ასპექტები

ალერგენთან განმეორებითი კონტაქტის შემთხვევაში ბოხიერი უჯრედის ზედაპირზე IgE რეცეპტორთა ჯვარედინი დაკავშირება ბოხიერი უჯრედიდან მედიატორთა გადმოსროლას იწვევს. პირველი მედიატორი, რომლის ეფექტიც გამოჩნდება, ჰისტამინია (ზოგ სახეობაში სეროტონინი). თუ ჰისტამინი მხოლოდ ლოკალურად გამოიყოფა, მაგ. ალერგენის კანში შეყვანისას ან კოღოს კბენისას, ამ ადგილზე ბუშტუკი და ჰიპერემია ვითარდება. ამის მიზეზი სისხლძარღვთა გაფართოება და მათი გამავლობის გაზრდაა. თუ ჰისტამინის გამოყოფას სისტემური ხასიათი აქვს, როგორც ეს ანტი-

გენის ორგანიზმში ფართოდ გავრცელების შემთხვევაში ხდება, გაცილებით მძიმე შედეგები მიიღება.

ალერგიული რეაქციების კლინიკურ გამოვლინებას გააქტიურებული პოხიერი უჯრედების ლოკალიზაცია განსაზღვრავს

ალერგიული რეაქციის შედეგად განვითარებული კლინიკური სინდრომის სახეს შემდეგი ფაქტორები განსაზღვრავს:

- ალერგენ-სპეციფიკური IgE-ს რაოდენობა,
- ორგანიზმში ალერგენის შესვლის გზა,
- ალერგენის დოზა.

სისტემური ანაფილაქსია

თუ ალერგენი პირდაპირ სისხლში ხვდება ან ნაწლავებიდან ძალიან სწრაფად შეიწოვება, შესაძლებელია, ყველა სისხლძარღვთან ასოცირებული შემაერთებელქსოვილოვანი პოხიერი უჯრედები გააქტიურდეს, რასაც ძალიან საშიში სინდრომის - **სისტემური ანაფილაქსიის** განვითარება მოყვება.

პოხიერი უჯრედების სისტემურ გააქტიურებას ბევრი, პოტენციურად ფატალური ეფექტი აქვს:

- სისხლძარღვთა გამაელობის გაზრდის შედეგად განვითარებული (პროგრესული პერიფერიული შეშუპებით გამოწვეული) სისხლის წნევის კატასტროფული დაცემა,
- სასუნთქი გზების კონსტრიქციის შედეგად განვითარებული სუნთქვის გაძნელება,
- ხორხის შეშუპებით გამოწვეული მოგუდვა.

ეს პოტენციურად ფატალური სინდრომი ანაფილაქსიური შოკის სახელითაა ცნობილი. სენსიბილიზებულ პირში ანაფილაქსიური შოკი შეიძლება განვითარდეს:

- წამლის შეყვანისას,
- მწერის კბენის შემდეგ,
- ზოგიერთი საკვების მიღების შემდეგ.

ყველაზე ხშირად ალერგიული რეაქცია პენიცილინის ჯგუფის წამლებზე ვითარდება.

აღნიშნული რეაქცია სასიკვდილო შეიძლება აღმოჩნდეს, თუმცა *ავადმყოფის გადარჩენა ეპინეფრინის დაუყოვნებლივ შეყვანას შუძლია*, რაც გლუვი კუნთების მოდუნებასა და კარდიოვასკულური ეფექტების შესუსტებას უსრულველყოფს.

რინიტის ან ასთმის განვითარება ალერგენის ინჰალაციასთან ასოცირდება

ალერგენი ორგანიზმში ყველაზე ხშირად ინჰალაციის გზით ხვდება. შესუნთქულ ალერგენზე განვითარებული სუსტი რეაქცია, რაც ცემინებითა და ცხვირიდან გამონადენით გამოვლინდება, ალერგიული რინიტის სახელით არის ცნობილი. ის მოსახლეობის დიდ ნაწილში გვხვდება.

კონიუნქტივაზე მოხვედრილი აეროგენული ალერგენი კონიუნქტივიტის განვითარებას იწვევს.

ალერგიულ რინიტს და კონიუნქტივიტს, ჩვეულებრივ, ისეთი ალერგენი იწვევს, რომელიც გარემოში წლის გარკვეულ პერიოდში ჩნდება. მაგ. თიეის ცხვლება (პოლინოზი) შეიძლება გამოიწვიოს: ამბროზიამ ან სხვა მცენარეთა მტვერმა, სოკოს სპორებმა და სხვ. ისეთი ალერგენები, როგორიცაა კატის ქერცლი, ოთახის მტვრის ტკიპა, დაიჯდებას მთელი წლის განმავლობაში იწვევს.

ალერგიული ასთმა

ალერგიული ასთმა სერიოზული სინდრომია, რომელსაც ქვემო სასუნთქი გზების, ალერგენით გააქტიურებული, სებმუკოსური პოხიერი უჯრედები იწვევს.

პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციიდან წუთების განმავლობაში ვითარდება ბრონქოკონსტრიქცია, ადგილობრივ მატულობს სითხისა და ლორწოს რაოდენობა, რაც სუნთქვის გაძნელებას იწვევს. ასთმას, რინიტსა და კონიუნქტივიტს ერთი და იგივე ალერგენები იწვევს.

ასთმის დროს სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთება ვითარდება, რისთვისაც ანთების კერაში TH2 ლიმფოციტების, ეოსინოფილების, ნეიტროფილებისა და სხვ. ლეიკოციტების მოზიდვაა დამახასიათებელი. აღნიშნული უჯრედების მოქმედება სასუნთქი გზების პროგრესულ შეკიეროვებასა და ლორწოს სეკრეციის მატებას იწვევს.

ასთმისთვის 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. ასთმის შეტევა, სასუნთქი გზების ზემგრძნობელობის ჩამოყალიბების შემდეგ, ნებისმიერმა გამღიზიანებელმა შეიძლება გამოიწვიოს. მაგ. ასთმიანი ავადმყოფის სასუნთქი გზები ზემგრძნობიარეა სიგარეტის კვამლისადმი, გამონაბოლქვისა და სხვ ფაქტორებისადმი. სასუნთქი გზების ვირუსულმა ან ბაქტერიულმა ინფექციამ TH2 ლოკალური პასუხის ჩართვით, შესაძლოა, ასთმის გამწვავება გამოიწვიოს.

ურტიკარია (ჭინჭრის ციება) და ქრონიკული ეგზემა

კანი, ალერგენთა უმეტესობისთვის, 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 განვითარების ფილტვებში ასთმის დროს და/ან კანში ატოპიური დერმატიტის დროს მრავალი ფაქტორი უსრუნველყოფს:

- გააქტიურებული პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების ადგილობრივად მოზიდვა ალერგენზე პასუხს აძლიერებს. ეს მექანიზმი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მცენარეთა ყვავილობის დროს პოლინოზის სიმპტომების განვითარებაში.

- 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

ალერგენი, რომელიც საკვებისმიერ ალერგიას იწვევს, პეპსინისადმი მდგრადობით გამოირჩევა, რაც მას წვრილი ნაწლავის ლორწოვანზე ინტაქტური სახით მოხვედრის საშუალებას აძლევს.

საკვებთან ერთად მოხვედრილი ალერგენი ძირითადად ორი სახის რეაქციას იწვევს:

- დიარეა და ღებინება (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტთან ასოცირებული პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შედეგად),

- ურტიკარია (ჭინჭრის ციება) (სისხლის გზით კანში მოხვედრილი ალერგენით კანსა და კანქვეშა ქსოვილის პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შედეგად).

პერორალურად მიღებულმა ალერგენმა, შესაძლოა, გენერალიზებული ანაფილაქსიაც გამოიწვიოს, რაც კარდიოვასკულური კოლაფსითა და ასთმის სიმპტომებით გამოვლინდება.

კვებითი ალერგია ყველაზე ხშირია მიწის თხილზე, ნიგოზზე, თხილზე, მოლუსკებზე.

დიაგნოსტიკა

სენსიბილიზებული ინდივიდის კანში სპეციფიკური ანტიგენის შეყვანით ადგილობრივი ანაფილაქსიური რეაქცია ვითარდება. 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.

ამა თუ იმ ნივთიერებისადმი პაციენტის სენსიბილიზაციის ხარისხს კანის რეაქციებით ადგენენ. ამ დროს პაციენტის კანში პოტენციური ალერგენები შეჰყავთ და რეაქციის ინტენსივობას აკვირდებიან.

ძლიერ სენსიბილიზებული პირის კანში ანტიგენის შეყვანამ მძიმე შედეგები შეიძლება გამოიწვიოს. გართულების თავიდან ასაცილებლად კანის ჩხვლეტის ტესტს, ე.წ. პრიკ-ტესტს (skin-prick test) მიმართავენ. ამ დროს კანში ანტიგენის უმცირესი რაოდენობა ხვდება.

სენსიბილიზაციის დონეს კანის ტესტის ხარისხი განსაზღვრავს, რასაც ანტიგენის შეყვანიდან 15-20 წთ-ის შემდეგ აკვირდებიან. რამდენიმე საათის შემდეგ, შესაძლებელია, გვიანი ფაზის რეაქციაც გამოვლინდეს, რაც ზოგჯერ 24 სთ გრძელდება.

სენსიბილიზაციის გამოსაყენებად ორგანიზმში სპეციფიკური IgE ანტისხეულებს საზღვრავენ, რისთვისაც რაოდენობრივ ლაბორატორიულ ტესტებს იყენებენ. ტესტის შედეგები კლინიკურ სიმპტომებთან კორელირებს. თუმცა, ეს კორელაცია 100%-იანი არ არის.

ავადმყოფთა შრატში სპეციფიკური IgE ანტისხეულების აღმოსაჩენად მონიშნულ (რადიაქტიური ნივთიერებით, ფლუორესცენტით ან ფერმენტით) ანტი-IgE ანტისხეულებს იყენებენ.

რადიოალერგოსორბენტული ტესტი (RAST.): იყენებენ უხსნად მატრიქსზე - ქაღალდის დისკებზე ან ბურთულებზე - კოვალენტურად დაკავშირებულ ალერგენებს. ალერგენისადმი სპეციფიკური ანტისხეულების დასაკავშირებლად, ანტიგენით დაფარულ მატრიქსს პაციენტის შრატში ათავსებენ. შემდეგ დისკებს რეცხავენ და IgE-ს საწინააღმდეგო, რადიაქტიური ნივთიერებით მონიშნულ ანტისხეულებს უმატებენ. ნიმუშში სპეციფიკურ IgE ანტისხეულების რაოდენობას დისკების რადიაქტიულობით ადგენენ.

მკურნალობა

ალერგიის მკურნალობა ეფუძნება:

- IgE ანტისხეულთა წარმოქმნის დათრგუნვას ან

- უჯრედის ზედაპირზე ფიქსირებული IgE ანტისხეულის ჯვარედინი დაკავშირების შედეგად განვითარებული ეფექტორული გზების დათრგუნვას.

გარემო პირობების შეცვლა.

ალერგენთან კონტაქტის თავის არიდება ალერგიის მკურნალობის ყველაზე იოლი გზაა. თუმცა, ხშირად ეს ვერ ხერხდება. თუ რეაქციას რომელიმე მცენარის მტვერი იწვევს, ამ მცენარის ყვავილობის პერიოდში პაციენტს გარემოს შეცვლის რეკომენდაცია ეძლევა. ალერგენისგან თავის დასაცავად ზოგჯერ ნიღბები ან ჰაერის ფილტრებიც გამოიყენება. თუმცა, ძირითადად, ალერგენთან კონტაქტის თავის არიდება მეტად რთულია.

ფარმაკოლოგიური საშუალებები.

საფდეისოდ გამოყენებული ფარმაკოლოგიური საშუალებები ანაფილაქსიური რეაქციის განვი-

თარების სხვადასხვა ეტაპზე მეტ-ნაკლები ეფექტურობით მოქმედებს. ეს წამლებია:

- ნატრიუმის ქრომოგლიკატი. ის, უჯრედის მემბრანის სტაბილიზაციით, ხელს უშლის Ca^{2+}-ის ინფლუქსს. ორგანიზმში ანტიგენის მოხვედრამდე მისი შეყვანა პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას თრგუნავს ან საერთოდ აღკვეთს.

- ასევე მოქმედებს თეოფილინი და სხვა ნივთიერებები, რომელთაც უჯრედში cAMP-ის დონის მომატება და შესაბამისად, პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შეფერხება შეუძლია. ისინი ასთმის მქონე პაციენტებს პერორალურად ან ინჰალაციის გზით ეძლევათ. მათი მიცემა სასურველია ანტიგენთან კონტაქტამდე.

- კორტიკოსტეროიდები - ძირითადად ადგილობრივი მოქმედების. ეს პრეპარატები არაქიდონის მეავას მეტაბოლიზმის გზებს თრგუნავს, რითაც ხელს უშლის გვიანი ფაზის რეაქციების განვითარებას. კორტიკოსტეროიდები ძლიერი ანთებისსაწინააღმდეგო მოქმედებით ხასიათდება.

- ანტიჰისტამინური პრეპარატები, ჰისტამინის რეცეპტორისადმი კონკურენციის გზით, დაუყოვნებელ სიმპტომებს - ქავილს, ცემინებას, ცხვირიდან გამონადენს და სხვ. - თრგუნავს ან აღკვეთს.

- ეპინეფრინი - ანაფილაქსიის სისტემურ, სიცოცხლისთვის საშიშ გამოვლინებებზე ყველაზე ეფექტურად მოქმედებს. ეპინეფრინი, გლუვი კუნთების მოდუნებითა და სისხლძარღვთა განვლადობის დაქვეითებით, ჰისტამინის ეფექტების რევერსიას უსრულველყოფს.

იმუნოლოგიური მიდგომა.

დიდი ხანია, რაც ალერგიული დაავადებების სამკურნალოდ ალერგოლოგები სპეციფიკურ ჰიპოსენსიბილიზაციას მიმართავენ. პაციენტს ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში მზარდი დოზებით იმ ანტიგენის ინექციებს უკეთებენ, 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 უჯრედის ზედაპირზე IgE ანტისხეულს დაუკავშირდება. ტერმინის - *მაბლოკირებელი ანტისხეულების* შემოღება სწორედ ამ IgG ანტისხეულებს უკავშირდება. წარმოქმნილი IgG ანტისხეულების ტიტრი მკაცრ კორელაციაშია კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებასთან.

ცხრილი 13.4

ალერგიის მკურნალობის თანამედროვე საშუალებები

სამიზნე	მკურნალობის მექანიზმი	სპეციფიკური მიდგომა
TH2-ის გააქტიურება	TH2/TH1 ბალანსის რევერსია	-სპეციფიკური ანტიგენის ან პეპტიდის ინექცია - ციტოკინების შეყვანა მაგ. IFN-გამა, 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
ეოზინოფილზე დამოკიდებული ანთება	ეოზინოფილების მოზიდვისა და გააქტიურების განმაპირობებელი ციტოკინებისა და ქემოკინების რეცეპტორთა ბლოკირება	- IL-5-ის ინჰიბირება - CCR3-ის ბლოკირება

- ცნობილია ასევე, რომ ჰიპოსენსიბილიზაციის დროს ადგილი აქვს თავდაპირველ IgE ანტისხეულების მატებას, რაც ხანგრძლივი თერაპიის შედეგად, მისი კლებით იცვლება. IgE ანტისხეულების კლება სიმპტომთა ინტენსივობის კლებასთან კორელირებს. IgE ანტისხეულების კლება, შესაძლოა, გამოწვეული იყოს: ტოლერანტობის აღძვრით, T უჯრედების Th2-დან Th1-ზე გადართვით, ან T სუპრესორული უჯრედების გაჩენით.

- სუბკლინიკური დოზით ანტიგენის განმეორებით შეყვანის შედეგად ანტიგენისადმი პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების მგრძნობელობა ქვეითდება.

ამდენად, როგორც ჩანს, იმუნოთერაპიის წარმატება მხოლოდ ზემოთჩამოთვლილი რომელიმე ერთი ეფექტით ვერ აიხსნება.

ჰიპოსენსიბილიზაცია უნდა განვასხვაოთ დესენსიბილიზაციისგან.

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 შეეუყვანოთ, მას კი ცხენის შრატზე ალერგია აქვს. ასეთ შემთხვევაში სენსიბილიზებულ პაციენტს მცირე დროის განმავლობაში (საათების) ცხენის შრატის მზარდი, დიდი დოზები ისე უნდა შეეუყვანოთ, 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 რისკის შემცირება ანტიჰისტამინური პრეპარატებისა და სტეროიდების წინასწარი შეყვანითაც შეიძლება. ასეთი მკურნალობა დროებით არეაქტიულობას აყალიბებს, რისი მიზეზიც სენსიბილიზებულ პოხიერ უჯრედებზე IgE ანტისხეულთა გამოფიტვაა (ათვისება). 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 ამბროზია) პირველადი ან უკვე ჩამოყალიბებული IgE-პასუხის დათრგუნვა შეუძლია. ამის მიზეზი, შესაძლოა, ანტიგენ-სპეციფიკური და იზოტიპ-სპეციფიკური სუპრესორული T-უჯრედების ინდუქცია იყოს. მოდიფიცირებული ალერგენები ალერგიული დაავადების სამკურნალო პერსპექტიულ საშუალებად მოიაზრება. კიდევ უფრო რაციონალურია ალერგენის სპეციფიკური ეპიტოპების განსაზღვრა და მათ მიმართ სპეციფიკური ტოლერანტობის აღძვრა.

13.4 ცხრილში ალერგიული რეაქციების დაქვეითების შესაძლო მეთოდებია თავმოყრილი. ფარდო კლინიკური გამოყენება მათგან მხოლოდ ორს აქვს. ესენია:

- ანტიგენის ინექციით სპეციფიკური დესენსიბილიზაცია და

- პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ანთებითი მედიატორების სინთეზის ან მათი ეფექტის სპეციფიკური დათრგუნვა.

შეჯამება:

• I (დაუყოვნებელი) ტიპის ზემგრძნობელობა იმუნური რეაქციაა, რომელიც გამოწვეულია პოხიერ უჯრედზე დაფიქსირებულ IgE-თან ანტიგენის ჯვარედინი დაკავშირებით, რისი შედეგიც ანთებითი მედიატორების გამოყოფაა.

• დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის განვითარების საფეხურებია: ალერგენის მიერ Th2 პასუხისა და IgE-ს პროდუქციის სტიმულაცია, IgE-ს დაკავშირება პოხიერ უჯრედზე ექსპრესირებულ Fcε-რეცეპტორთან, ალერგენის მიერ IgE-სა და Fcε-რეცეპტორების ჯვარედინი დაკავშირება, პოხიერი უჯრედების გააქტიურება და მედიატორების გამოთავისუფლება.

• დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის მქონე ინდივიდებს ატოპიურს უწოდებენ. IgE-ს სინთეზის ინდუქციას ანტიგენი და Th2 ციტოკინები, კერძოდ IL-4, ახდენს.

• პოხიერი უჯრედები ძვლის ტვინში წარმოიქმნება და ქსოვილებში მწიფდება. მათზე IgE-ს მაღალაფინური რეცეპტორებია ექსპრესირებული. პოხიერი უჯრედები ანთებითი მედიატორების შემცველ გრანულებს შეიცავს. ბაზოფილები მოცირკულირე გრანულოციტებია, რომლებიც, პოხიერი უჯრედების მსგავსად, ანთებითი მედიატორების შემცველ გრანულებს შეიცავს და IgE-ს მაღალაფინურ რეცეპტორს აექსპრესირებს.

• ეოსინოფილი IgE-ანტისხეულებით ინიცირებული რეაქციების ეფექტორული უჯრედია. ანთების კერაში ის ქემოკინებითა და IL-4-ით მოიზიდება და IL-5-ით აქტიურდება. ეოზინოფილი ანტისხეულ-დამოკიდებული ციტოტოქსიკური რეაქციის გზით პარასიტებს ანადგურებს. ალერგიულ რეაქციებში ეოზინოფილი ქსოვილს აზიანებს.

• ალერგენის მიერ მაღალაფინური Fcε-რეცეპტორების ჯვარედინი დაკავშირების შედეგად ხდება გრანულების გამოყოფა და მედიატორთა სინთეზი. პოხიერი უჯრედები და ბაზოფილები სამი ძირითადი კლასის მედიატორებს წარმოქმნის. ესენია: ბიოგენური ამინები (მაგ. ჰისტამინი), ლიპიდური

მედიატორები (პროსტაგლანდინები, ლეიკოტრეინები, PAF) და ციტოკინები (TNF, IL-4, IL-5).

• მკურნალობის მიზანს პოხიერი უჯრედების მედიატორთა წარმოქმნის დათრგუნვა და სამიზნე ორგანოზე მედიატორთა ეფექტის ბლოკირება წარმოადგენს. იმუნოთერაპიის მიზანია ალერგენზე Th2 პასუხისა და IgE-ს წარმოქმნის აღკვეთა ან შესუსტება,

• დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები, ეოსინოფილით განპირობებული ანტისხეულ-დამოკიდებული ციტოტოქსიკურობითა და ნაწლავის პერისტალტიკის გაძლიერებით, ჭიების საწინააღმდეგო დაცვას განაპირობებს.

თავი XIV. ზემგრძნობელობის რეაქციები. II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები

II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებს IgG- და IgM-კლასის ანტისხეულები იწვევს. სპეციფიკური ანტისხეული უჯრედის ზედაპირულ ანტიგენს უკავშირდება და უჯრედს ასიანს. უჯრედი ორი გზით ზიანდება (სურათი 14.1): 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. აღნიშნულ ეფექტორულ მექანიზმებს, ჩვეულებრივ, იმუნური სისტემა ინფექციისგან თავდასაცავად იყენებს. ოღრცა, ზოგჯერ ისინი არაინფექციური ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მოქმედებენ, 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.

დაზიანების მექანიზმები.

უჯრედის ზედაპირულ ანტიგენთან დაკავშირებულმა ანტისხეულმა, შესაძლოა, კომპლემენტის C1 კომპონენტი გააააქტიუროს, ე.ი. კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზა ჩართოს:

- კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად წარმოქმნილი ფრაგმენტები (C3a და C5a) ამ არეში მაკროფაგებსა და პოლიმორფონუკლეარ 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-რეცეპტორით, კომპლემენტის ფრაგმენტებს კი C3-რეცეპტორით უკავშირდება.

ფაგოციტის Fcγ-რეცეპტორთან ანტისხეულის დაკავშირება ანთებაში მონაწილე მოლეკულების - ლეიკოტრიენებისა და პროსტაგლანდინების წარმოქმნას ასტიმულირებს. ეფექტორული უჯრედი მასთან მჭიდროდ დაკავშირებულ სამიზნე უჯრედს აზიანებს.

ამდენად, აღსანიშნაია, რომ მექანიზმი, რითაც II ტიპის ზემგრძნობელობის შემთხვევაში ეფექტორული უჯრედი სამიზნე უჯრედს აზიანებს, არაფრით განსხვავდება იმ მექანიზმისგან, რაც, ჩვეულებრივ, ინფექციური პათოგენის გასანადგურებლად გამოიყენება.

II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების კლინიკური ვარიანტები

სისხლის უჯრედებისა და თრომბოციტების სანინააღმდეგო რეაქციები

ერითროციტის საწინააღმდეგოდ მიმართული II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების თვალსაჩინო მაგალითებია:

- შეუთავსებადი სისხლის ტრანსფუზია - რეციპიენტი სენსიბილიზებულია დონორის ერითროციტის ზედაპირული ანტიგენებისადმი;
- ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება - ორსული ქალი სენსიბილიზებულია ნაყოფის ერითროციტებისადმი;
- აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია - პაციენტი სენსიბილიზებულია საკუთარი ერითროციტებისადმი.

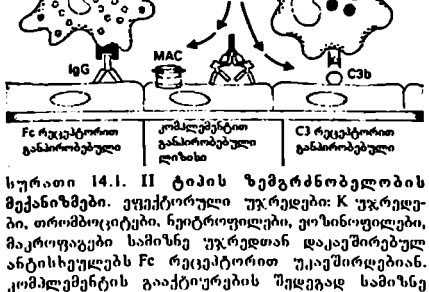
ტრანსფუზიული რეაქციები.

იმუნური მექანიზმით განპირობებული ტრანსფუზიული რეაქციის სამი ტიპი არსებობს: ჰემოლიზური რეაქცია, ფებრილური რეაქცია და ალერგიული რეაქცია.

ჰემოლიზური რეაქცია სისხლის გადასხმის ექელაზე სერიოზული გართულებაა. მის განვითარებას, ძირითადად, იწვევს:

- ABO შეუთავსებლობა,
- Rh შეუთავსებლობა და
- სისხლის ჯგუფის სხვა ანტიგენების (როგორიცაა Kell და Duffy ანტიგენების) შეუთავსებადობა.

ძლიერი ჰემოლიზური რეაქცია სისხლის გადასხმიდან რამდენიმე წუთში ეითარდება. მას



სურათი 14.1. II ტიპის ზემგრძნობელობის მექანიზმები. ეფექტორული უჯრედები: K უჯრედები, თრომბოციტები, ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, მაკროფაგები სამიზნე უჯრედთან დაკავშირებულ ანტისხეულებს Fc რეცეპტორით უკავშირდებიან. კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად სამიზნე უჯრედი ორი გზით ზიანდება: კომპლემენტით განპირობებული ლიზისით და ოფსონიზაციით (კომპლემენტის ფრაგმენტებით).

ახასიათებს ტემპერატურის მატება, ჰიპოტენზია, ტაიეილი სურგსა და მკერდში, კუნთების დიფუზური ტკივილი, თავის ტკივილი, გულისრევა, სიგჯერ ღებინება. რეაქციის შედეგად, შესაძლოა, შოკი ან თრომბოზის უკმარისობა განვითარდეს.

აღსანიშნავია, რომ დაზიანებული ერითრო-ციტის მიერ სისხლის შემადედებელი ფაქტორების გააქტიურებამ, შესაძლოა, აღნიშნულ ფაქტორთა გამოფიტვა გამოიწვიოს, რის ფონზეც გენერალიზებული ჰემორაგიების განვითარების საფრთხე ჩნდება.

ABO სისტემის ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები IgM კლასისაა. ამდენად, ისინი აგლუტინაციას, კომპლემენტის გააქტიურებასა და სისხლძარღვშიდა ჰემოლიზს იწვევენ.

სისხლის სხვა ჯგუფების ანტიგენების საწინააღმდეგოდ G კლასის ანტისხეულები წარმოიქმნება. ის, IgM-თან შედარებით, აგლუტინაციას ნაკლებად იწვევს. IgG-სენსიბილიზებული უჯრედები ღვიძლსა და ელენთაში ფაგოციტირდება.

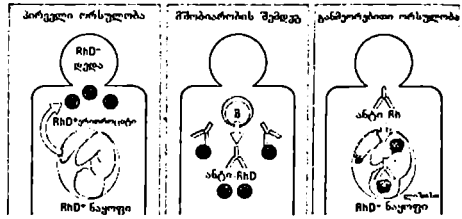
ძლიერი რეაქციის გამოწვევა შეუძლია ასევე ერითროციტთა დესტრუქციას, რაც კომპლემენტის გააქტიურების შედეგია. ერითროციტების დაშლის შედეგად გამოთავისუფლებულმა კომპონენტებმა (ჰემური კომპლექსების ზემოქმედებით), შესაძლოა, თრომბოზის მილაკების მწვავე ნეკროზი გამოიწვიოს. თრომბოზის დაზიანებაში დესტრუქციული ეროთროციტების მემბრანებით მიკალების დახშობაც მონაწილეობს.

ტრანსფუზიული რეაქცია, ერითროციტების გარდა, სისხლის სხვა კომპონენტების საწინააღმდეგოდაც შეიძება განვითარდეს. თუმცა, მისი შედეგები გაცილებით ნაკლებ მძიმეა.

ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება. ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება იმ შემთხვევაში ვითარდება, როცა დედა ბავშვის ერითროციტებისადმი სენსიბილიზებულია (ის ბავშვის ერითროციტული ანტიგენების საწინააღმდეგოდ IgG-ანტისხეულებს წარმოქმნის). ეს ანტისხეულები, პლაცენტაში გასვლის შემდეგ, ნაყოფის ერითროციტებს უკავშირდება და მის დესტრუქციას იწვევს. ასეთი ანტიგენის როლში ყველაზე ხშირად რეზუს (RhD) ანტიგენი გეევლინება.

ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების განვითარების რისკი იზრდება, როდესაც RhD⁻ სენსიბილიზებული RhD⁻ დედა RhD⁺ ნაყოფით განმეორებით ორსულდება. ჩვეულებრივ, RhD⁻-ერითროციტებით RhD⁻ დედის სენსიბილიზება RhD⁺ ბავშვის დაბადების პროცესში ხდება (სურათი 14.2). ამ დროს ნაყოფის ერითროციტები, პლაცენტის გაელით, დედის ცირკულაციაში ხვდება და დედის იმუნური სისტემის მიერ შეიცნობა. ამდენად, რეზუს-შეუთავსებელი პირველი ბავშვი, როგორც წესი, არ ზიანდება. (თუ ორსულობის დროს პლაცენტა არ დაზიანდა).

ცნობილია, რომ ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების განვითარების რისკი ნაკლებია იმ შემთხვევაში, თუ დედა და მამა განსხვავებულ ABO ჯგუფს მიეკუთვნებიან. ეს იმით შეიძლება აიხსნას, რომ ABO-შეუთავსებლობის შემთხვევაში

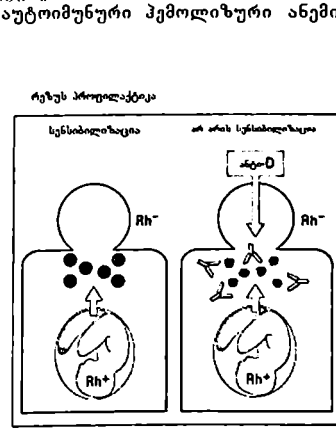


სურათი 14.2. **ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება.** RhD+ ნაყოფის ერითროციტები დედის ცირკულაციაში. ჩვეულებრივ, მშობიარობის პროცესში ხვდება, რაც IgG კლასის ანტი-Rh ანტისხეულების წარმოქმნას ანტიმულერებს. შემდეგი ფეხმძიმობის დროს ანტი-Rh ანტისხეულები პლაცენტის გაელით ნაყოფის ცირკულაციაში ხვდება და Rh+ ერითროციტებს ანიავებს

RhD⁻დედა RhD⁻-უჯრედებს იმდენად სწრაფად ანადგურებს, რომ RhD⁻-ანტიგენისადმი სენსიბილიზაციის განვითარება ვერ ესწრება.

აღნიშნული ფაქტი საფუძველად დაედო რეზუს-პროფილაქტიკის შემუშავებას (სურათი 14.3): RhD⁻დედას RhD⁻ბავშვით მშობიარობისთანავე უკეთდება ანტი-RhD ანტისხეულები, რაც ნაყოფის ერითროციტებს სენსიბილიზაციის გამოწვევამდე ანადგურებს.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია



სურათი 14.3. **რეზუს პროფილაქტიკა.** პროფილაქტიკის გარეშე Rh+ ერითროციტები დედის ცირკულაციაში ხვდება და მის სენსიბილიზაციას იწვევს (1). თუ დედას ანტი-Rh ანტისხეულებს მშობიარობისთანავე შეუყვანთ, ის Rh+ ერითროციტებს გაანადგურებს და დედის სენსიბილიზაციას აღკეთეს (2).

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის დროს პაციენტი საკუთარი ერითროციტების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს გამოიმუშავებს.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია, როგორც აუტოიმუნური დაავადება, სპონტანურად ან წამალზე რეაქციის შედეგად შეიძლება განვითარდეს.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის გამოწვევა სამი ტიპის ანტისხეულს შეუძლია. ესენია:

- აუტოანტისხეულები, რომლებიც ანტიგენთან 37°C-ის პირობებში ურთიერთქმედებენ;
- სიცივეში მორეაგირე აუტოანტისხეულები, რომლებიც ანტიგენთან მხოლოდ 37°C-ზე დაბალი ტემპერატურის პირობებში მოქმედებენ; ასეთ შემთხვევაში ანტისხეული ანტიგენს მხოლოდ კიდურების არეში, ისიც სიცივეში უკავშირდება
- ანტისხეულები, რომელთა წარმოქმნაც წამალზე ალერგიული რეაქციის შედეგია.

ზოგიერთი ადამიანი ინფექციური დაავადების ან სხეა, დღემდე უცნობი, მიზეზის შედეგად საკუთარი ერითროციტის საწინააღმდეგო ანტისხეულებს გამოიმუშავებს. ეს ანტისხეულები ერითროციტებს უკავშირდება და აზიანებს. იმ შემთხვევაში, თუ ერითროციტების განახლება შესაბამისი რაოდენობით არ ხდება, პროგრესული ანემია ვითარდება.

წამალმა (ან მისმა მეტაბოლიტებმა) სისხლის უჯრედების საწინააღმდეგო ზემგრძნობელობის რეაქცია შემდეგნაირად შეიძლება გამოიწვიოს:

- 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, ქინინების, სულფონამიდების გამოყენება იწვევს.
- ერითროციტის მემბრანაზე წამალი-ანტისხეულის იმუნური კომპლექსები ადსორბირდება. უჯრედის დესტრუქცია კომპლემენტით განპირობებული ლიზისის შედეგია;
- უჯრედის ზედაპირზე ადსორბირებული წამალი საკუთარი ანტიგენისადმი ტოლერანტობას ხსნის, რაც T-ჰელპერის სტიმულაციის შედეგი უნდა იყოს. ალფა-მეთილდოფას მიღებისას პაციენტთა 0,3%-ს ერითროციტური ანტიგენების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები წარმოექმნება.

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.

იდიოპათიური 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 ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეული იწვევს. ასეთი ანტიგენი უჯრედგარეთ მდებარე სტრუქტურულ ცილებზე ან უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესირდება.

ასეთ დაავადებათა რიცხვს მიეკუთვნება:

- გუდპასჩერის სინდრომი,
- პემფიგუსი,
- ავთეისებიანი მიასთენია,
- გრეივსის დაავადება.

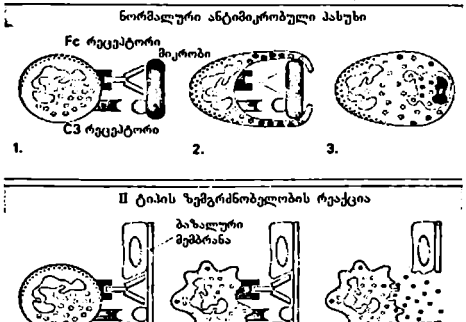
გუდპასჩერის სინდრომი

გუდპასჩერის სინდრომის დროს ნეფრიტის გამომწვევი მიზეზი გლომერულების ბაზალური მემბრანის გლიკოპროტეინის (IV ტიპის კოლაგენის) საწინააღმდეგო ანტისხეულებია. ამ ტიპის ნეფრიტის კავშირი ფილტვის დაზიანებასთან პირველად გუდპასჩერმა აღწერა. ეს კავშირი თირკმლისა და ფილტვის ბაზალურ მემბრანაზე 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 აქტიურებს. ამ დროს წარმოქმნილი ქემოკინები გლომერულებში ნეიტროფილების მოსიდვას უსრუნველყოფს, რაც ქსოვილთა მძიმე დაზიანებას განაპირობებს (სურათი 14.4). 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 - desmoglein-3) გვევლინება. აუტოანტისხეულები ეპიდერმული უჯრედების ადჰეზიას აბრკოლებს და ეპიდერმისის დაშლას იწვევს. დაავადება HLA-DR4-ის იმ იშვიათ ჰაპლოტიპთან (DRB1*0402) ასო-



სურათი 14.4. ნეიტროფილით განპირობებული დაზიანება. ნეოტროფილი ანტიმიკრობული დაცვის მთავარი ეფექტორული უჯრედია. ნეიტროფილი მიკრობს Fc და C3 რეცეპტორით იკავშირებს (I). მიკრობი ფაგოციტირდება (2) და ფაგოლიზოსომაში იშლება (3). II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებში ანტისხეულთან დაკავშირებულ უჯრედს ნეიტროფილი უკავშირდება (I). ნეიტროფილი უჯრედის შთანთქმას ცდილობს, მაგრამ შუალედად (II). ლიზოსომის შიგთავსის უგზოციტოზის შედეგად ქსოვილი ზიანდება (III).

ცირდება, რომელსაც დესმოგლეინ-3-ის პეპტიდის წარდგენის უნარი აქვს.

ავთვისებიანი მიასთენია და ლამბერტ-იტონის სინდრომი

ავთვისებიანი მიასთენიისა (Myasthenia gravis) *და ლამბერტ-იტონის სინდრომის* მიზეზი აუტოანტისხეულებით აცეტილქოლინის ეფექტის ბლოკირებაა.

ავთვისებიანი მიასთენიის დროს წარმოქმნილი აუტოანტისხეული ნერვ-კუნთოვან კავშირში ჩონჩხის კუნთის მემბრანაზე არსებული აცეტილქოლინის რეცეპტორის საწინააღმდეგოდ გამოიშუშადება (სურათი 14.5). ის აცეტილქოლინის რეცეპტორს უკავშირდება და ამ უკანასკნელის ინტერნალიზაციასა და უჯრედშიდა დეგრადაციას იწვევს, რითაც ნერვული იმპულსის გადაცემას ბლოკავს.

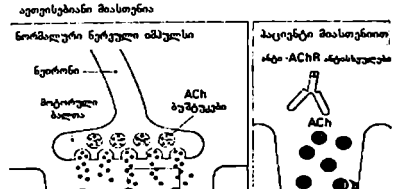
პაციენტს პოტენციურად ფატალური პროგრესული სისუსტე უვითარდება, რაც ღეჭვის, ყლაპვის, სუნთქვის გაძნელებით გამოვლინდება. სიკვდილს, ძირითადად, სუნთქვის უკმარისობა იწვევს.

ავთვისებიანი მიასთენიით დაავადებული დედის ზოგიერთ შვილს (ახალშობილობის ასაკში) კუნთების გარდამავალი სისუსტე აქვს, რაც ბავშვში პლაცენტის გზით დიდი რაოდენობით დედის პათოგენური IgG ანტისხეულების გადასვლის შედეგია.

ამ დაავადების განვითარება გარკვეულად თიმუსს უნდა უკავშირდებოდეს. ამ კავშირის სასარგებლოდ ის ფაქტი მეტყველებს, რომ პაციენტთა უმეტესობას თიმომა ან თიმუსის ჰიპერტროფია აქვს. ამასთანავე, თიმუსის ამოკვეთა ზოგჯერ დაავადების რეგრესიას უწყვნელეყოფს. თიმუსის უჯრედებზე (მაგ. თიმოციტებსა და ეპითელურ უჯრედებზე) აცეტილქოლინის რეცეპტორებთან ჯვარედინად-მორეაგირე მოლეკულებია აღმოჩენილი. თუმცა, რამდენად წარმოადგენენ ისინი დაავადების განვითარების პირველად სტიმულს, უცნობია. დადგენილია, რომ ავთვისებიანი მიასთენია HLA-DR3 მოლეკულასთან ასოცირდება.

ავთვისებიანი მიასთენიის მსგავსი მდგომარეობის - ლამბერტ-იტონის სინდრომის დროს კუნთების სისუსტის მიზეზი ნეირონების მიერ აცეტილქოლინის წარმოქმნის დეფიციტია. აუტოანტისხეულები, ამ შემთხვევაში, მიმართულია პოტენციალთა სხვაობაზე დამოკიდებული კალციუმის არხების ან სინაფსური ბუშტუკების მემბრანული ცილის - სინაპტოტაგმინის საწინააღმდეგოდ.

ავთვისებიანი მიასთენია და ლამბერტ-იტონის სინდრომი იმ დაავადებათა რიცხვს მიეკუთვნება, სადაც რეცეპტორის საწინააღმდეგო აუტოანტისხეული ამ რეცეპტორის ნორმალურ ფუნქციას ბლოკავს. თუმცა, ზოგჯერ რეცეპტორის საწინააღმდეგო აუტოანტისხეული საპირისპირო ეფექტს აელენს. ის ლიგანდის ფუნქციას ასრულებს და, ამდენად, რეცეპტორის ფუნქციას ასტიმულირებს. ამის კლასიკურ მაგალითს გრეივსის დაავადება (თირეოტოქსიკოზი) წარმოადგენს.



სურათი 14.5. ავთვისებიანი მიასთენია. ავთვისებიანი მიასთენიის დროს ნერვ-კუნთოვან კავშირში ჩონჩხის კუნთის მემბრანაზე არსებული აცეტილქოლინის რეცეპტორის საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები წარმოიქმნება. აცეტილქოლინის რეცეპტორთან დაკავშირებული აუტოანტისხეული ამ უკანასკნელის ინტერნალიზაციასა და უჯრედშიდა დეგრადაციას განაპირობებს, რითაც ნერვული იმპულსის გადაცემას ბლოკავს.

გრეივსის დაავადება

გრეივსის დაავადების დროს თირეოიდული უჯრედების ზედაპირული რეცეპტორის - თირეოიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) რეცეპტორის წინააღმდეგო აუტოანტისხეულები წარმოიქმნება.

რეცეპტორთან მათი დაკავშირება ისეთიუე ეფექტს იწვევს, რასაც რეცეპტორთან ჰორმონის დაკავშირება.

ანტისხეულებით რეცეპტორთა ხანგრძლივი სტიმულაცია ფარისებრ ჯირკვალს ასტიმულირებს, რის შედეგადაც ჰიპერთირეოიდიზმი ყალიბდება.

გრეივსის დაავადება ოჯახური განწყობა ახასიათებს. ის HLA-DR3 მოლეკულასთან ასოცირდება.

დაავადების პათოგენეზში აუტოანტისხეულთა წამყვან როლზე თიროიდმასტიმულირებელი ანტისხეულების ტრანსპლაცენტური გადაცემაც მეტყველებს. თირეოტოქსიკოზიანი დედის შვილებს გარდამავალი ნეონატალური ჰიპერთიროიდიზმი უეითარდებათ, რაც ნაყოფში დედის აუტოანტისხეულების გადასვლის შედეგია.

შეჯამება:

- II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციას IgG და IgM ანტისხეულები იწვევს. ის უჯრედის ზედაპირული ან უჯრედგარე მატრიქსის ანტიგენის საწინააღმდეგოდ აღიძერება.

- ერითროციტების საწინააღმდეგო ტრანსფუზიულ რეაქციას სისხლის ჯგუფის ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები იწვევს, რომლებიც ბუნებრივად ან შეუთავსებად სისხლსა და ქსოვილთან კონტაქტის (ტრანსპლანტაციის, ტრანსფუზიის ან ორსულობის დროს) შედეგად წარმოიქმნება.

- ანტისხეულები უჯრედებსა და ქსოვილებს ორი გზით აზიანებს: კომპლემენტის გააქტიურებით ან Fcγ რეცეპტორის მქონე გააქტიურებულ ეფექტორულ უჯრედებთან დაკავშირებით.

- ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების დროს დედის ანტისხეულები, რომლებიც ნაყოფის ერითროციტური ანტიგენის საწინააღმდეგოდ წარმოიქმნა, ნაყოფში პლაცენტის გზით ხვდება და ერითროციტებს აზიანებს.

- მემბრანული ანტიგენის, უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულების ან რეცეპტორების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტისხეულები ქსოვილთა დაზიანებას იწვევს. გარვითარებული პათოლოგიის სახეს სამიზნე მოლეკულები და ქსოვილები განსაზღვრავს.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. ახალგაზრდა ახლადდაქორწინებულმა ქალმა მიაკითხა თერაპევტს დედისგან გადმოცემული მემკვიდრული პრობლემის გამო. პრობლემა იმაში მდგომარეობდა, რომ დედამისის პირველი შვილი დაიბადა ციანოზური, ლაქებით დაფარული, მდგომარეობის სტაბილიზაციისთვის მას დასჭირდა მრავალჯერადი ტრანსფუზიური მანიპულაციები. თავად პაციენტი დაიბადა ნორმალური, ხოლო დედის შემდგომი ორსულობები დასრულდა მკვდრადშობადობით. პაციენტი მოელის მსგავსი პრობლემის განვითარებას საკუთარი ორსულობის შემთხვევაში. როგორია თქვენი ტაქტიკა და რა დასკვნის გამოტანა შეიძლება ამ მონათხრობიდან?

   1. საჭიროა ქმრის გამოკვლევა Rh თავსებადობაზე
   2. პაციენტი არის RhD- და მშობიარობის შემდგომ უნდა იმკურნალოს ანტირეზუსული გამაგლობულინით
   3. პაციენტი არის RhD+ და მშობიარობის შემდეგ უნდა იმკურნალოს ანტირეზუსული გამაგლობულინით
   4. პაციენტი არის RhD+ და არავითარი რისკი ნაყოფისთვის არ არსებობს

2. ნაყოფს გესტაციის მე-7 თვეს ჩაუტარდა კუმბსის პირდაპირი ტესტი. ანამნეზში საყურადღებოა წინა ორი პრობლემური ორსულობა. დედას ანტი-RhD იმუნოგლობულინი არ გაუკეთებია. თერაპევტს ეჭვი აქვს ფეტალურ ერითრობალსტოზზე. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი ინგრედიენტები გამოიყენეს კუმბსის პირდაპირი ტესტის დასადგმელად?

   1. დედის შრატი, ანტი-RhD იმუნოგლობულინი, კუმბსის რეაქტივი
   2. დედის შრატი, Rh+-ერითროციტები, კუმბსის რეაგენტი
   3. ანტი-RhD იმუნოგლობულინი, ნაყოფის Rh+-ერითროციტები
   4. ნაყოფის Rh+ ერითროციტები, კუმბსის რეაქტივი

3. ორიეე შემთხვევაში სისხლის ABO ჯგუფის განსაზღვრისას და კუმბსის ტესტში (გამოიყენება ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების დასადგენად), დადებით პასუხად ერითროციტების შეწებება (აგლუტინაცია) ითელება. რატომ არ არის საჭირო კუმბსის რეაქტივის გამოყენება სისხლის ჯგუფობრივობის დასადგენად?

   1. ერითროციტების გლიკოპროტეინული ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები IgG კლასისაა
   2. კომპლემენტით განპირობებული ლიზისი არ არის მნიშვნელოვანი ABO შეუთავსებლობაში
   3. კუმბსის რეაქტივი მხოლოდ ანტი Rh-ანტისხეულებს აზღვრავს
   4. IgM პენტამერის ზომა საკმარისია იმისთვის, რომ დამოუკიდებლად მოახდინოს ერითროციტების აგლუტინაცია
   5. ბუნებრივი ისოჰემაგლუტინინების მაღალი ტიტრის გამო კუმბსის რეაქტივის გამოყენება საჭირო არ არის

თავი XV. ზემგრძნობელობის რეაქციები. III ტიპის ზემგრძნობელობის (იმუნური კომპლექსებით განპირობებული) რეაქციები

III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებს ხსნადი ანტიგენები იწვევს. პათოლოგიური ცვლილებები ანტიგენ-ანტისხეულის აგრეგატის ანუ იმუნური კომპლექსების ქსოვილებში ჩალაგების შედეგად ვითარდება.

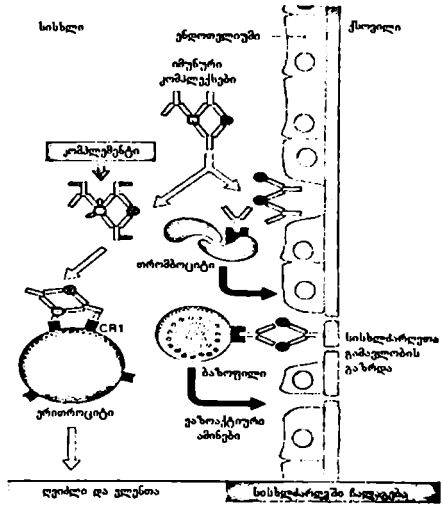
იმუნური კომპლექსების ფორმირება ანტისხეულთა წარმოქმნის თანმხლები პროცესია. ანტისხეულისა და ანტიგენის დაკავშირებით ყოველთვის იმუნური კომპლექსი წარმოიქმნება. მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემა, კომპლემენტის გააქტიურების შემდგომ, ორგანიზმიდან იმუნური კომპლექსების მოშორებას უზრუნველყოფს.

III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების განვითარების მექანიზმები

იმუნური კომპლექსები ანთებით რეაქციებს შემდეგი მექანიზმებით იწვევს:

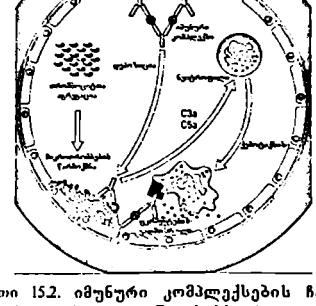
- იმუნური კომპლექსები კომპლემენტის სისტემის გააქტიურების კლასიკურ გზას რთავს. კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად ანაფილატოქსინები — C3a და C5a - წარმოიქმნება, რაც პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილებისგან ეოზოაქტიური ამინებისა და ქემოტაქსისური ფაქტორების გადმოსროლას უზრუნველყოფს. C5a, თავის მხრივ, ბაზოფილების, ეოზინოფილებისა და ნეიტროფილებისათვის ქემოტაქსისური ფაქტორია.
- ანთების განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს გააქტიურებული მაკროფაგების მიერ გამომუშავებული ციტოკინები (კერძოდ, TNFα და IL-1-ს) ასრულებს.
- იმუნური კომპლექსები, Fc-რეცეპტორის საშუალებით, ბაზოფილებსა და თრომბოციტებს უკავშირდება. გააქტიურებული უჯრედები ეოზოაქტიურ ამინებს გამოყოფს.

ეოზოაქტიური ამინები, რომლებიც გააქტიურებული უჯრედებიდან (ბაზოფილები, თრომბოციტები და პოხიერი უჯრედები) გამოთავისუფლდება, ენდოთელური უჯრედების რეტრაქციას იწვევს, რის შედეგადაც სისხლძარღვთა გამავლობა ძლიერდება და სისხლძარღვთა კედელში იმუნური კომპლექსების ჩალაგების პირობები იქმნება (სურათი 15.1).



სურათი 15.1. **იმუნური კომპლექსების მოქმედება სისხლძარღვებზე.** იმუნური კომპლექსების ციტოლიზიდან მოცილებას ერითროციტები უზრუნველყოფს. მათ იმუნური კომპლექსები (კომპლემენტის რეცეპტორით (CR1) დაკავშირებული) ღვიძლსა და ელენთაში გადააქვთ. სისხლში თავისუფლად მოცირკულირე იმუნური კომპლექსები ბაზოფილებსა და თრომბოციტებს ააქტიურებს (Fc რეცეპტორით უკავშირდება). გააქტიურებული უჯრედები ეოზოაქტიურ ამინებს გამოყოფს, რაც სისხლძარღვთა კედლის გამავლობას ზრდის.

სისხლძარღვთა ბაზალურ მემბრანაზე თრომბოციტების აგრეგაცია, რასაც იმუნური კომპლექსების Fc-ფრაგმენტები განაპირობებს, მიკროთრომბების წარმოქმნას იწვევს. აგრეგირებული თრომბოციტები ეოზოაქტიური ამინების გამოყოფას და ანაფილატოქსინების პროდუქციის სტიმულაციას განაგრძობს. C5a-ს მიერ მოსნიდული პოლიმორფულბირთვიანი უჯრედები აქ განთავსებული იმუნური კომპლექსების შთანთქმას ცდილობენ, თუმცა, კომპლექსების სისხლძარღვის კედელზე დაფიქსირება მათ ამის საშუალებას არ აძლევს



სურათი 15.2. **იმუნური კომპლექსების ჩალაგება სისხლძარღვის კედელში.** სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა განაპირობებს სისხლძარღვის კედელში იმუნური კომპლექსების ჩალაგებას, რაც თრომბოციტების აგრეგაციასა და კომპლემენტის გააქტიურებას იწვევს. აგრეგირებული თრომბოციტები მიკროთრომბებს წარმოქმნის. კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად მოზიდული ნეიტროფილები იმუნურ კომპლექსებს უკავშირდება და მათ შთანთქმას ცდილობს. გააქტიურებული ნეიტროფილი ლიზოსომურ ფერმენტებს გარეთ გადმოაფრქვევს, რაც სისხლ-ძარღვის კედლის დაზიანებას იწვევს.

(სურათი 15.2). ამდენად, ფაგოციტები თავიანთ ლიზოსომურ ფერმენტებს უჯრედგარეთ გადმოაყრქვევენ, რითაც ირგვლივმდებარე ქსოვილებს აზიანებენ.

III ტიპის ზემგრძნობელობის ადგილობრივი და სისტემური რეაქციები

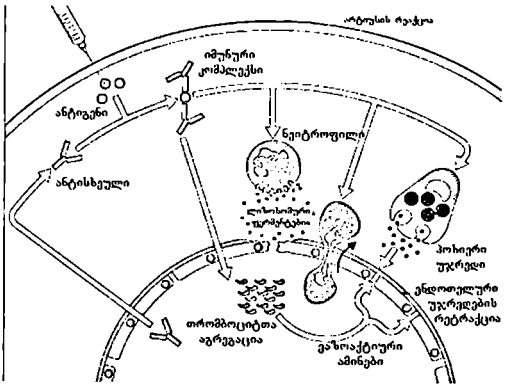
იმუნური კომპლექსებით განპირობებული დაავადება სამ შემთხვევაში ვითარდება:

- *როდესაც იმუნური პასუხი ვერ ახდენს ინფექციური აგენტის ელიმინაციას* (მაგ., ქრონიკული ბაქტერიული ენდოკარდიტი, ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტი). ასეთ შემთხვევაში ბაქტერიის ან ვირუსის რეპლიკაცია გრძელდება და, სპეციფიკური ანტისხეულების წარმოქმნის ფონზე, სისტემატურად ახალ-ახალი ანტიგენები მიიღება. შედეგად წარმოქმნილი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები ქსოვილებისა და ორგანოების წვრილ სისხლძარღვებს აზიანებს.
- *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 იწვევს.
- *ანტიგენის განმეორებადი ინჰალაციის შემთხვევაში.* ზოგიერთი ანტიგენის ინჰალაციის შედეგად IgE-ს ნაცვლად IgG-ანტისხეულები წარმოიქმნება, რისი მიზეზიც ჰაერში ანტიგენის მაღალი კონცენტრაცია შეიძლება იყოს. თუ პიროვნება ინჰალაციური ანტიგენის დიდ დოზას განმეორებით შეისუნთქავს, ფილტვის ალვეოლებს კედელში იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება. შედეგად, ალვეოლას კედელში სითხე, ცილები და უჯრედები გროვდება, ირითა ცელა სუსტდება და ფილტვის ფუნქცია ქვეითდება. ამ ტიპის რეაქცია ხშირად ვითარდება ფერმერებში, რომლებიც სისტემატურად თივის მტვერს ან სოიოს სპორებს ისუნთქავენ.

III ტიპის ზეგრძნობელობის ადგილობრივი რეაქციის გამოწვევა სენსიბილიზებული ინდივიდის კანში ისეთი ანტიგენის ინექციით შეიძლება, რომლის საწინააღმდეგოდაც IgG-ანტისხეულებია წარმოქმნილი.

მოცირკულირე IgG-ანტისხეულები ადგილობრივად კანში შეყვანილ ანტიგენთან იმუნურ კომპლექსებს წარმოქმნის (სურათი 15.3). ისინი პოხიერი უჯრედებისა და სხვა ლეიკოციტების ზედაპირზე ექსპრესირებულ Fc-რეცეპტორებს უკავშირდება, რაც, სისხლძარღვთა განვლადობის გაძლიერების შედეგად, ადგილობრივ ანთებით რეაქციას ანვითარებს.

ინექციის ადგილას, სისხლძარღვთა განვლადობის გაძლიერების შედეგად, სისხლძარღვებიდან სითხე და უჯრედები (ძირითადად ჰოლიმორფონუკლეური უჯრედები) გადმოდის. აღნიშნული ფენომენი ცნობილია **არტიუსის რეაქციის** სახელით.



სურათი 15.3. **არტიუსის რეაქცია.** კანში შეყვანილი ანტიგენი სისხლში არსებულ სპეციფიკურ ანტისხეულს უკავშირდება. იმუნური კომპლექსები კომპლემენტსა და თრომბოციტებს აქტიურებს, რაც ვაზოაქტიური ამინების გადმოსროლას იწვევს. იმუნური კომპლექსები მაკროფაგის მიერ TNF და IL-1-ის წარმოქმნასაც ასტიმულირებს (არ არის ნაჩვენები). კომპლემენტის ფრაგმენტები (C3a და C5a) პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას იწვევს და ქსოვილში ნეიტროფილებს მოიზიდავს. პოხიერი უჯრედის პროდუქტები (ჰისტამინი, ლეიკოტრიენები) ანთებით რეაქციას რთავს, რასაც ნეიტროფილიდან გადმოფრქვეული ლიზოსომური ფერმენტები აძლიერებს. ასეთი რეაქცია ვითარდება ფერმერის ფილტვების მქონე პაციენტის ფილტვის ქსოვილში

იმუნური კომპლექსები კომპლემენტსაც აქტიურებს, რის შედეგადაც C5a წარმოიქმნება. ეს უკანასკნელი ანთების გაძლიერებას უწყობს ხელს. ის ანთების კერაში ლეიკოციტებს მოიზიდავს და აქტიურებს.

თაგვებს, რომლებსაც პოხიერ უჯრედებზე Fc-რეცეპტორის დეფიციტი აქვთ, არტიუსის ფენომენი არ უვითარდებათ, რასაც ვერ ეიტყვით კომპლემენტ-დეფიციტურ თაგვებზე.

ამდენად, იმუნური კომპლექსების მიერ ანთების რეაქციის განვითარებაში უპირატესობა Fc-რეცეპტორს ენიჭება.

შრატისმიერი დაავადება *III ტიპის ზეგრძნობელობის სისტემური რეაქციაა.* მისი გამოწვევა ორგანიზმში ძნელად კატაბოლიზებადი ანტიგენის დიდი რაოდენობით შეყვანით შეიძლება.

ამ რეაქციას შრატისმიერი დაავადება იმიტომ უწოდეს, რომ ის ხშირად ვითარდებოდა ცხენის შრატით ნამკურნალებ პაციენტებში. ანტიბიოტიკების წინა ერაში პნევმოკოკური პნევმონიის სამკურნალოდ ცხენის შრატიდან მიღებულ ანტიპნევმოკოკურ ანტისხეულს იყენებდნენ. გველით დაკბენილი ადამიანის გადასარჩენად დღესაც გველის შხამით იმუნიზებური ცხენის შრატიდან მიღებული გამანეიტრალებელი ანტისხეულები გამოიყენება.

შრატისმიერი დაავადება შრატის შეყვანიდან 7-10 დღის შემდეგ ეითარდება. ეს დრო პირველადი იმუნური პასუხის განეითარებასა და უცხო ანტიგენის საწინააღმდეგოდ IgG-ანტისხეულების წარმოქმნას სჭირდება.

შრატისმიერი დაავადების კლინიკური სიმპტომებია: შემცივნება, ცხელება, გამონაყარი, ართრიტი, ზოგჯერ გლომერულონეფრიტი.

გამონაყარი ურტიკარიის სახითაა, რაც აღნიშნულ პროცესში ჰისტამინის როლზე მეტყველებს. ჰისტამინი, Fc-რეცეპტორზე IgG-შეკვეული იმუნური კომპლექსების სემოქმედების შედეგად, ჰოხიერი უჯრედებიდან გამოთავისუფლდება.

დაავადების გამოვლინება ხსნადი ცილოვანი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ დიდი რაოდენობით ანტისხეულების გამომუშავების პერიოდს ემთხვევა. ორგანიზმში წარმოქმნილი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები კომპლემენტის ფიქსაციას იწვევს. ამასთანავე, ისინი, Fc- და კომპლემენტის რეცეპტორთან დაკავშირებით, ლეიკოციტებს აქტიურებს და ქსოვილებს აზიანებს.

შრატისმიერი დაავადების კეთირება თავისთავად ხდება, რადგან იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა, თავის მხრივ, ანტიგენის ელიმინაციას უწყვნეელყოფს.

შრატის განმეორებითი შეყვანისას კლინიკური სურათი 1-2 დღეში გამოვლინდება.

დღეეანდელ პირობებში შრატისმიერი დაავადება, ძირითადად, ორგანოგადანერგილ პაციენტებში, იმუნოსუპრესიული აგენტის (ანტი-ლიმფოციტური გლობულინის) შეყვანის შედეგად ეითარდება, ან, იშვიათად, მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს თრომბოლიზური აგენტის - სტრეპტოკინაზას (ბაქტერიული ფერმენტის) შეყვანისას.

დიდი იმუნური კომპლექსები კომპლემენტს იკავშირებს და მონონუკლეერი 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 ეითარდება, როცა იმუნური პასუხი ანტიგენის მოშორებას ვერ უზრუნველყოფს და ეს უკანასკნელი ორგანიზმში პერსისტირებს.

ინფექციასთან ასოცირებული იმუნური კომპლექსების დაავადებები

რეკვატიული ცხელება A ჯგუფის სტრეპტოკოკით გამოწვეული ანგინის შედეგია. ამ შემთხვევაში ანთებითი პროცესები გულს, სახსრებსა და თირკმლებს აზიანებს. დადგენილია, რომ სტრეპტოკოკის უჯრედის კედლისა და მემბრანის ანტიგენები ჯვარედინად რეაგირებს ადამიანის გულის კუნთის, ხრტილის და გლომერულების ბაზალური მემბრანის ანტიგენებთან. სტრეპტოკოკური ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები ნორმალური ქსოვილის კომპონენტებს უკავშირდება და ანთებად რეაქციებს ანეითარებს.

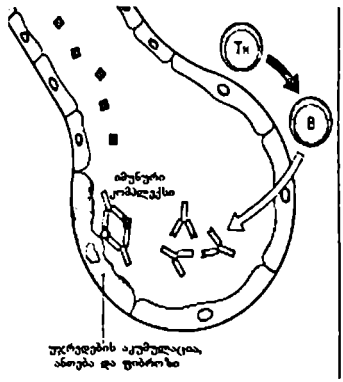
რეკვატიული ართრიტის დროს რეკვატიული ფაქტორი წარმოიქმნება. ის აუტოანტისხეულია, რომელიც ნორმალური IgG-ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტს უკავშირდება. იმუნოგლობულინური კომპლექსები სახსრების ანთებასა და დაავადებისთვის დამახასიათებელ სხვა დაზიანებებს იწვევს.

ზოგიერთი *ინფექციური დაავადების* მიმდინარეობის (მალარია, ზოგიერთი ვირუსული ინფექცია, კეთრი) გარკვეულ პერიოდში ორგანიზმში, ერთდროულად, დიდი რაოდენობით ანტიგენი და ანტისხეული გვხვდება. მათ მიერ წარმოქმნილი იმუნური აგრეგატები ორგანიზმის სხვადასხვა უბანში ლაგდება და ქსოვილებს აზიანებს. ამდენად, ყოველ ასეთ კონკრეტულ შემთხვევაში დაავადების სიმპტომოკომპლექსი III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის კომპონენტსაც მოიცავს.

პროფესიული დაავადებები (ზემგრძნობელობითი პნევმონიტები)

ფერმერთა ფილტვები და *მტვრის მიკვარულთა ფილტვები* პროფესიულ დაავადებათა კლასიკური მაგალითებია. ამ შემთხვევებში მოცირკულირე ანტისხეულები სოკოს (დაობებული თივიდან) ან მტვრის ანტიგენის საწინააღმდეგოდ გამომუშავდება. ანტიგენთან განმეორებითი კონტაქტის შედეგად ალერგიული ალვეოლიტი ეითარდება (სურათი 15.4). აღსანიშნავია, რომ ამ დროს გამომუშავებული ანტისხეულები IgG-კლასისაა, განსხვავებით ინჰალაციურ ანტიგენებზე სხვა შემთხვევებში განეითარებული IgE-პასუხისგან, რასაც ადგილი აქვს I ტიპის ზემგრძნობელობის შემთხვევაში.

ანტიგენის განმეორებით შესუნთქვისას, ადგილობრივად, ალვეოლებში იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება, რის შედეგადაც ანთება და ფიბროზი ეითარდება. ფერმერთა ფილტვებით დაა-



სურათი 15.4. **ალერგიული ალვეოლიტი.** სოკოს ანტიგენის განმეორებითი ინჰალაციის შედეგად ალვეოლებში იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება.

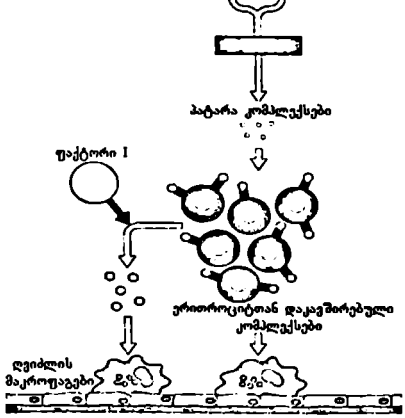
ვადებულთა 90%-ს შრატში აქტინომიცეტის ანტიგენის საწინააღმდეგო პრეციპიტაციული ანტისხეულები აქვს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ამ ანტისხეულების აღმოსჩენა ჯანმრთელ პირებშიც შეიძლება. ყოველივე ეს დაავადების პროცესში კიდევ სხვა ფაქტორთა მონაწილეობის (მათ შორის IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებისაც) სასარგებლოდ მეტყველებს.

იმუნური კომპლექსების პერსისტენცია

მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემის მიერ ორგანიზმიდან იმუნური კომპლექსების მოცილება, ძირითადად, ღვიძლსა და ელენთაში ხდება. ეს პროცესი შემდეგნაირად მიმდინარეობს:

C3b-თი ოფსონიზებული იმუნური კომპლექსები ერითროციტის ზედაპირზე ფიქსირდება, რისთვისაც ის ერითროციტზე ექსპრესირებულ C3b-რეცეპტორს - CR1-ს უკავშირდება (სურათი 15.5).

ერითროციტები, ნეიტროფილებივე, პატარა სისხლძარღვების ცენტრში მიედინება და მათ სისხლძარღვის კედელთან შეხება არა აქვთ. ფორმიან ელემენტებს (რომელთა ცენტრში ერითროციტებია განთავსებული) სისხლძარღვის კედლიდან სისხლის პლაზმა გამოსყოფს. ამდენად, სისხლძარღვის კედელს არც ერითროციტის ზედაპირთან დაკავშირებული იმუნური კომპლექსები ეხება.



სურათი 15.5. **იმუნური კომპლექსების ტრანსპორტი და ელიმინაცია.** იმუნური კომპლექსები ერითროციტებს CR1 რეცეპტორით უკავშირდება. ერითროციტებს იმუნური კომპლექსები ღვიძლში მიაქვთ, სადაც მათ ერითროციტის ზედაპირიდან I ფაქტორი აშორებს. კუპფერის უჯრედები იმუნურ კომპლექსებს შთანთქამს. კომპლემენტი იმუნური კომპლექსების ხსნადობას უსრულველყოფს. პატარა ხსნადი კომპლექსები მაკროფაგების მიერ პირდაპირ ფაგოციტირდება.

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 ერითროციტის ზედაპირიდან I ფაქტორის საშუალებით შორდება და იმ უჯრედების მიერ შთაინთქმება, რომელთა ზედაპირზეც Fc- და კომპლემენტის რეცეპტორია ექსპრესირებული.

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.

კომპლემენტის სისტემა იმუნური კომპლექსებს ხსნად მდგომარეობაში ინარჩუნებს. 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 ერომანეთისაგან. IgG-კომპლექსები ერითროციტებს კარგად უკავშირდება და ცირკულაციიდან ოთლად შორდება. IgA-კომპლექსები ერითროციტებს სუსტად უკავშირდება, თუმცა ცირკულაციიდან სწრაფად ქრე-

ბა, რისი მიზეზიც ქსოვილებში (თირკმლებში, ფილტვებსა და ტვინში) მათი ჩალაგებაა.

როგორც ეთქვით, ოფსონინებური იმუნური კომპლექსების ფაგოციტირებას მონონუკლეერი ფაგოციტები, ძირითადად, ღვიძლსა და ელენთაში ახდენს. კომპლექსების დიდმა რაოდენობამ, შესაძლოა, ფაგოციტური სისტემის გადატვირთვა, შედეგად, მოცირკულირე კომპლექსების დონის მატება და ქსოვილებში მათი მოჭარბებული განთავსება გამოიწვიოს.

ფაგოციტური უჯრედების მიერ იმუნური კომპლექსების შთანთქმის ინტენსიობა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული იმუნოგლობულინების ზედაპირზე არსებულ ნახშირწყლოვან ჯგუფებზე. მაგ. რევმატოიდული ართრიტის დროს ამ ნახშირწყლოვან ჯგუფებში განვითარებული ცელი-ლები დაავადების აგრავაციას იწვევს.

ქსოვილებში იმუნური კომპლექსების ჩალაგება

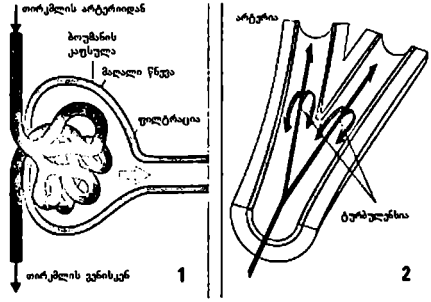
იმუნური კომპლექსები შესაძლოა ორგანიზმში დიდი ხნის განმავლობაში ცირკულირებდეს. ქსოვილთა დაზიანებას მხოლოდ მათი პერსისტენცია არ იწვევს. პათოლოგიური პროცესები იმუნური კომპლექსების ქსოვილებში ჩალაგებით იწყება. ამ მხრივ ორი საკითხია მნიშვნელოვანი:

- რატომ ლაგდება კომპლექსები ქსოვილებში?

- რატომ ლაგდება კომპლექსები სხვადასხვა დაავადების დროს სხვადასხვა ქსოვილში?

ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორი, რომელიც ქსოვილებში იმუნური კომპლექსების ჩალაგებას იწვევს, სისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა უნდა იყოს (სურათი 15.6).

იმუნური კომპლექსები ყველაზე ხშირად მაღალი არტერიული წნევის ან ტურბულენსიის ადგილებში (არტერიათა ბიფურკაცია, სისხლძარღ-



სურათი 15.6. **ქსოვილებში იმუნური კომპლექსების ჩალაგებაზე მოქმედი ჰემოდინამიკური ფაქტორები.** იმუნური კომპლექსების ჩალაგებაზე მოქმედი ფაქტორები ფილტრაციისა და მაღალ სისხლის წნევას მოიცავს. ორივე ფაქტორი თირკმლის გლომერულებში ულტრაფილტრაციის პროცესში მონაწილეობს (1). ტურბულენტობა არტერიის ბიფურკაციის ადგილებში იმუნური კომპლექსების ჩალაგებას უსრულველყოფს (2).

ვოვანი ფილტრები - ქლოროიდული წნელი, თეალის (ცილიარული სხეული) ლაგდება. ბევრი მაკრომოლეკულა გლომერულების კაპილარებში ილექება, რადგან აქ სხვა კაპილარებთან შედარებით წნევა ოთხჯერ მეტია.

გარკვეულ უბნებში კომპლექსების ჩალაგების მიზეზი სპეციფიკური ქსოვილებისადმი ანტიგენთა აფინობა შეიძლება იყოს. მნიშვნელობა უნდა აქონდეს ასევე ანტიგენისა და ანტისხეულის მეხტს. მაგ. დადებითი მეხტის მქონე ანტიგენი და ანტისხეული უარეყოფითად დამუხტული გლომერულების ბაზალურ მემბრანაზე განლაგდება.

ზოგიერთი დაავადების დროს ანტიგენი და ანტისხეული სამიზნე ორგანოში წარმოიქმნება. მაგ. რევმატოიდული ართრიტის დროს ჭლაშმური უჯრედების მიერ IgG-ანტისხეულისა და ანტი-IgG რევმატოიდული ფაქტორის წარმოქმნა სინოვიალურ გარსებში ხდება (სურათი 15.7).

იმუნური კომპლექსების ჩალაგების ადგილი, გარკვეულწილად, კომპლექსების ზომასა და იმუნოგლობულინების კლასსაც არის დამოკიდებული.

შეჯამება:

სურათი 15.7. **რევმატოიდული ართრიტი**

• იმუნური კომპლექსებით გამოწვეული დაავადებები სამ ჯგუფად შეიძლება დაიყოს. ყოველთვის, როცა ანტიგენი ანტისხეულს უკავშირდება, იმუნური კომპლექსი მიიღება. იმუნური კომპლექსების მოცილებას, კომპლემენტის გააქტიურების შემდგომ, მონონუკლეური ფაგოციტები უსრულველყოფენ. იმუნური კომპლექსების დაავადება. რაც გახანგრძლივებული ინფექციის ან აუტოიმუნური დაავადების ფონზე ვითარდება, ანტიგენის პერსისტირების შედეგია.

• იმუნური კომპლექსები ანთებით პროცესებს რთავს. ქსოვილების დაზიანებაში განსაკუთრებულ როლს იმუნურ კომპლექსებსა და ეფექტორულ უჯრედებს შორის (ნეიტროფილები, თრომბოციტები) Fc-FcR კავშირები ასრულებს.

• ნორმაში იმუნური კომპლექსების მოცილებას მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემა ახდენს. კომპლემენტი დიდი კომპლექსების წარმოქმნას ზღუდავს და იმუნურ კომპლექსებს ხსნად მდგომარეობაში ინარჩუნებს. ერითროციტები იმუნურ კომპლექსებს C3b რეცეპტორით იკავშირებს და ღვიძლსა და ელენთაში გადააქვს. კომპლემენტის დეფიციტის დროს დიდი, უხსნადი კომპლექსები წარმოიქმნება და ქსოვილებში ლაგდება.

• კომპლექსების ქსოვილებში ჩალაგება მათ ზომასა და მუხტსეა დამოკიდებული. პატარა, დადებითად დამუხტული კომპლექსები სისხლძარღვებში ლაგდება, დიდი კომპლექსები ღვიძლსა და ელენთაში ადვილად ელიმინირდება.

• იმუნური კომპლექსების ჩალაგება ქსოვილებს ასიანს. იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა შეიძლება მოხდეს ცირკულაციაში, რაც სისტემურ დაავადებას იწვევს და ლოკალურად, მაგ. ფილტვებში. ფაქტორები, რომლებიც სისხლძარღვთა განვლადობას ზრდის, ქსოვილებში იმუნური კომპლექსების ჩალაგებას უსრუნველყოფს.

თავი XVI. ზემგრძნობელობის რეაქციები. IV ტიპის ზემგრძნობელობის (შენელებული ტიპის) რეაქციები

შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობა ანუ IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია, ანტისხეულებით გამოწვეული დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობისგან განსხვავებით, ანტიგენ-სპეციფიკური ეფექტორული T-უჯრედებითაა განპირობებული.

ანტიგენით გააქტიურებული T-უჯრედი ხსნად მედიატორებს - ციტოკინებს გამოაყოფს. ციტოკინები სხვა მონონუკლეარულ უჯრედებს მოთიდავს და აქტიურებს. მოსიდული უჯრედები, როგორიცაა მონოციტი და მაკროფაგი, ანტიგენ-სპეციფიკურობით არ ხასიათდება.

ამდენად, ანტიგენ-სპეციფიკურ უჯრედთა მეტად მცირე რაოდენობა ისეთ რეაქციებს რთავს, რომელშიც მთავარ როლს ანტიგენ-არასპეციფიკური მონონუკლეარული უჯრედები ასრულებს. რეაქციის შემდგომ მიმდინარეობასა და გამოსავალს სწორედ ეს უჯრედები განსაზღვრავენ.

IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის გამოწვევა შეუძლია:

- უცხო ქსოვილს (მაგ. რეაქცია ალოტრანსპლანტატის წინააღმდეგ),
- უჯრედშიდა პარაზიტს (მაგ. ვირუსები, მიკობაქტერია, ლეიშმანია, სოკოები)
- ხსნად ცილას ან
- ისეთ ქიმიურ ნივთიერებას, რომელსაც კანში პენეტაციის და ორგანიზმის ცილებთან შეკავშირების უნარი აქვს.

დაყოვნებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის სენსიბილიზებულიდან არაიმუნურ ინდივიდში გადატანა, დაუყოვნებელი ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებისგან განსხვავებით (რომელიც შრატით გადადის), T-უჯრედებით გადაიტანება.

დაყოვნებული ტიპის რეაქციას ადრე ტუბერკულინის რეაქცია ერქვა. ამის მიზეზი კოხის აღმოჩენა იყო: 1890 წელს კოხმა დაადგინა, რომ *Mycobacterium tuberculosis*-ით დაინფიცირებულ პირს კანში მიკობაქტერიის ლიზატის შეყვანის შემდეგ ადგილობრივ 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 ზემგრძნობელობის რეაქციის სამი ვარიანტი არსებობს:

- კონტაქტური - რეაქცია გამოვლინდება ანტიგენთან კონტაქტიდან 48-72 სთ-ის შემდეგ.
- ტუბერკულინის - რეაქცია გამოვლინდება ანტიგენთან კონტაქტიდან 48-72 სთ-ის შემდეგ.
- გრანულომური - რეაქცია გამოვლინდება ანტიგენთან კონტაქტიდან 21-28 დღის შემდეგ.

ერთიდაიგივე ანტიგენის საპასუხოდ სხვადასხვა ტიპის რეაქცია შეიძლება განვითარდეს. კლინიკური თვალსაზრისით გრანულომური ტიპის რეაქცია ყველაზე სერიოზულია.

ზემგრძნობელობის რეაქციის ტიპების ერთმანეთისგან იმ რეაქციის მიხედვით განასხვავებენ, რაც კანთან ანტიგენის ურშეალი კონტაქტის ან კანში შეყვანის შედეგად ვითარდება.

რეაქციის ხარისხი ცხოველებში კანის სისქის მიხედვით ფასდება. ადგილობრივად განვითარებულ პასუხს, შესაძლოა, თან სდევდეს სისტემური იმუნური რეაქციების განვითარება.

კონტაქტური ზემგრძნობელობა

კონტაქტურ ზემგრძნობელობას, როგორც წესი, მაღალრეაქტიული ჰაპტარა მოლეკულები იწვევს. ისინი ინტაქტური კანის პენეტრაციის უნარით გამოირჩევიან. ზოგი მათგანი ქაფილს იწვევს, რითაც კანში შეღწევა კიდევ უფრო იოლდება. ამ აგენტების იმუნოლოგიურად აქტიური ნაწილის - ჰაპტენის მოლეკულური წონა ერთ კილოდალტონზე ნაკლებია.

კონტაქტური ზემგრძნობელობის გამოწვევა შეუძლია ნიკელს, პენტადეკატექოლს (poison ivy), ქრომატს.

ზოგიერთი ჰაპტენი, მაგ. დინიტროქლორობენზინი (DNCB) კონტაქტურ ზემგრძნობელობას ყველა ინდივიდში იწვევს, რის გამოც ის T-უჯრედული იმუნური პასუხის შესაფასებლად გამოიყენება. DNCB, კანთან კონტაქტისას, ეპიდერმულ ცილებს ლიზინის -NH_2 ჯგუფის საშუალებით უკავშირდება.

კანში პენეტრირებული ქიმიკატები ორგანიზმის ცილებს უკავშირდება და MHC-მოლეკულებით T-უჯრედებს წარუდგება.

კონტაქტური ზემგრძნობელობის რეაქციებში ორ ფაზას განარჩევენ. ესენია:

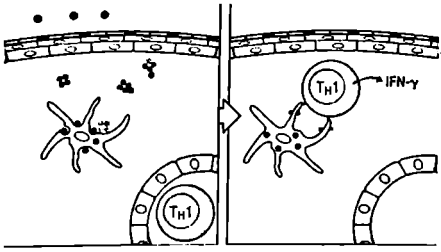
- სენსიბილიზაციის ფაზა და
- გამოვლენის ფაზა.

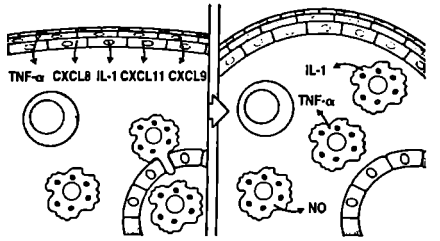
სენსიბილიზაციის ფაზა

სენსიბილიზაციის ფაზა ადამიანში 10-14 დღე გრძელდება. ლანგერჰანსის უჯრედები ანტიგენს იკავშირებს და ის ადგილობრივ ლიმფურ კვანძში გადაქვს, სადაც T-უჯრედები აქტიურდება (სურათი 16.1). შედეგად, მეხსიერების T-უჯრედები მიიღება.

გამოვლენის ფაზა

გამოვლენის ფაზა ორგანიზმში მასენსიბილიზებელი ქიმიური აგენტის განმეორებითი მოხვედრის შედეგად ვითარდება. ანტიგენი დერმაში მეხსიერების T-უჯრედებს წარუდგება (სურათი 16.2). მათ წარმოქმნილი ციტოკინები - γ-ინტერფერონი და ილ-17 - კერატინოციტებს აქტივირებს. გააქტიურებული კერატინოციტები ისეთ ციტოკი-





სურათი 16.2. **კონტაქტური ზემგრძნობელობის გამოელენის ფაზა.** გააქტიურებული კერატინოციტები ციტოკინებსა (IL-1, TNFa) და ქემოკინებს (CXCL8 - იგივე IL-8, CXCL11, CXCL9) წარმოქმნის (მარცხნივ). კერატინოციტებისა და Th1 უჯრედების პროდუქტები მაკროფაგებს ააქტიურებს. გააქტიურებული მაკროფაგი ანთებით მედიატორებს წარმოქმნის (მარჯვნივ).

ნებსა (ილ-1, ილ-6, TNF–α, GM-CSF) და ქემოკინებს (ილ-8) წარმოქმნის, რომლებიც დაზიანების კერაში მაკროფაგებსა და T-უჯრედებს მოიზიდავს. ამ უკანასკნელთა მოზიდვა ანთებით პასუხს აძლიერებს.

კონტაქტური დერმატიტი

კონტაქტური დერმატიტის კლინიკური გამოვლინება ეგზემისმაგვარი რეაქციაა. კონტაქტიდან 4-8 საათის შემდეგ დაზიანების არეში სისხლძარღვთა ირგვლივ ჩნდება მონონუკლეური უჯრედები, რომლებიც შემდგომში ეპიდერმისში ინფილტრირდებიან. 48 სთ-ის განმავლობაში დერმასა და ეპიდერმაში მაკროფაგები თაესდება. 48-72 საათისთვის უჯრედებით ეპიდერმისა და დერმის ინფილტრაცია მაქსიმუმს აღწევს.

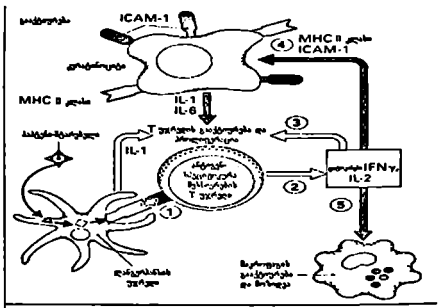
ინფილტრატში ძირითადად CD4-ლიმფოციტებია, მცირეა CD8-უჯრედების რაოდენობა. ანტიგენსპეციფიკური მეხსიერების CD4 TH1-უჯრედები ინფილტრატში არსებულ უჯრედთა 1%-ზე ნაკლებია.

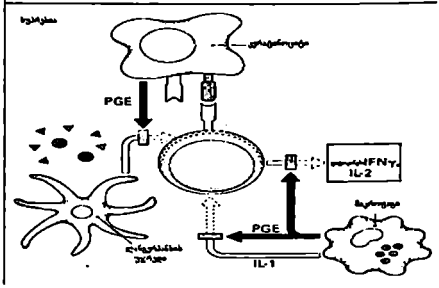
ამდენად, დაზიანების არეში T-უჯრედების მოზიდვის მექანიზმი ანტიგენდამოუკიდებელია.

48-72 სთ-ის შემდეგ რეაქცია ცხრება, რაც შემდეგი მექანიზმებით აიხსნება (სურათი 16.3):

მაკროფაგებისა და კერატინოციტების მიერ წარმოქმნილი პროსტაგლანდინი E (PGE) პროანთებითი ციტოკინების (ილ-1, ილ-2) პროდუქციას თრგუნავს. T-უჯრედები გააქტიურებულ კერატინოციტებს უკავშირდება, პაპტენი კი ფერმენტულ და უჯრედულ დეგრადაციას განიცდის.

კონტაქტური ზემგრძნობელობის დასადგენად კანის ტესტი (patch test) გამოიყენება. ზემგრძნობელობაზე საეჭვო ნივთიერებას გამოსაკვლევი ადამიანის კანზე დამწოლი ნახევეთი ამაგრებენ. 2-3 დღის შემდეგ კონტაქტის არეში წარმოქმნილი





სურათი 16.3. **კონტაქტურ ზემგრძნობელობაში მონაწილე უჯრედები, ციტოკინები და ქემოკინები.** ლანგერჰანსის უჯრედებს, Th1 ლიმფოციტებს, კერატინოციტებს, მაკროფაგებსა და ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებულ კომპლექსურ ურთიერთობაში ციტოკინებსა და პროსტაგლანდინებს წამყვანი როლი მიეძღვით. ანტიგენის პრეზენტაციას (1) ციტოკინთა კასკადის წარმოქმნა მოჰყვება (2). წარმოქმნილი ციტოკინები იწვევს: Th1 ლიმფოციტების გააქტიურებასა და პროლიფერაციას (3), კერატინოციტებსა და ენდოთელურ უჯრედებზე ICAM-1 და MHC II კლასის მოლეკულების ექსპრესიას (4) და ანთების კერაში T უჯრედებისა და მაკროფაგების მოზიდვას (3,5). მოგვიანებით კერატინოციტები და მაკროფაგები პროსტაგლანდინების გამომუშავებას იწყებს, რაც IL-1 და IL-2-ის წარმოქმნას თრგუნავს. პროსტაგლანდინთა წარმოქმნა, გააქტიურებული T უჯრედების კერატინოციტებთან დაკავშირება და პაპტენი-მტარებელი კომპლექსის ფერმენტული დეგრადაცია ანთების ჩაცხრობას განაპირობებს.

კანის გასქელება (ინდურაცია) და გაწითლება (ერითემა) ზემგრძნობელობის მაჩვენებელია.

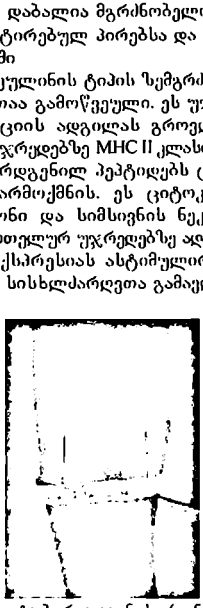
ტუბერკულინის ტიპის ზემგრძნობელობა

ტუბერკულინის ტიპის ზემგრძნობელობას სხვადასხვა მიკროორგანიზმის ხსნადი ანტიგენები იწვევს. ამ ორგანიზმებით სენსიბილიზებული პირების გამოსაკვლევად კანის ტესტი გამოიყენება. ზემგრძნობელობის ეს ტიპი არამიკრობული ანტიგენების (მაგ. ბერილიუმი, ქრომიუმი) საწინააღმდეგოდაც შეიძლება განვითარდეს.

ტუბერკულინის ტესტი (კანის ტესტი) შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის პროტოტიპია (სურათი 16.4). მისი საშუალებით ინდიკატორ *M.tuberculosis*-ით ინფიცირებას ადგენენ. ის საყო-ველთაოდ აღიარებული, შესასრულებლად მარტივი და იაფი ტესტია. ტუბერკულინი *M.tuberculosis*-დან მიღებული პეპტიდებისა და ნახშირწყლების ნარევია (200 ანტიგენი). ის კანში მცირე რაოდენობით შეჰყავთ. თუ ორგანიზმი ადრე კონტაქტში იყო ამ ბაქტერიასთან - პათოგენურთან ან BCG ვაქცინის (BCG - კალმეტისა და ჟუენერის ვაქცინა - *M.tuberculosis* ატენუირებული ფორმაა) სახით, ინექციიდან 24-72 საათის შემდეგ კანზე ანთებადი რეაქცია ვითარდება. ტუბერკულინის კანის ტესტს ის ნაკლი აქვს, რომ მისი საშუალებით ვერ განვასხვავებთ:

- ტუბერკულოზის ლატენტურ და აქტიურ ფორმას
- ლატენტურ ფორმას ვაქცინირებულისგან და ტუბერკულოზის სხვა ფორმისაგან (არა *M.tuberculosis*-გან)
- ძალიან დაბალია მგრძნობელობა იმუნოკომპრომენტირებულ პირებსა და აივ-ინფიცირებულებში

ტუბერკულინის ტიპის ზემგრძნობელობა T_HI-უჯრედებითაა გამოწვეული. ეს უჯრედები ანტიგენის ინექციის ადგილას გროვდება, ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე MHC II კლასის მოლეკულების მიერ წარდგენილ პეპტიდს ცნობს და ციტოკინებს წარმოქმნის. ეს ციტოკინები (მაგ. γ-ინტერფერონი და სიმსივნის ნეკროზის β-ფაქტორი) ენდოთელურ უჯრედებზე ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიას ასტიმულირებს და ადგილობრივად სისხლძარღვთა გამაელობას ზრდის,



სურათი16.4. ტუბერკულინის (კანის) ტესტი

რითაც ინექციის ადგილას პლაზმისა და დამხმარე უჯრედების გამოსვლას უზრუნველყოფს. ეოზინოფილი 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 48 საათისთვის პიკს აღწევს. ინფილტრატის უჯრედთა 80-90% მონოციტია.

მაკროფაგი ტუბერკულინის ზემგრძნობელობის რეაქციებში მთავარი ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედია. გააქტიურებული მაკროფაგი მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური ფუნქციების მქონე ციტოკინებს წარმოქმნის. შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის მიმდინარეობას სწორედ მოზიდული უჯრედების მიერ გამოყოფილი ციტოკინები განსაზღვრავს.

აღსანიშნავია, რომ ამ რეაქციის ჩახართავად ანტიგენ-სპეციფიკური T-უჯრედების სულ მცირე რაოდენობაა საკმარისი. 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) აქტიურებს მონონუკლეარულ უჯრედებს,
- სიმსივნის ნეკროზის β-ფაქტორი (TNF-β).

გააქტიურებულ მაკროფაგს, რომელიც რეაქციის არეში არსებულ უჯრედთა უმრავლესობას წარმოადგენს, მიკროორგანიზმების შთანთქმისა და კვლის მაღალი აქტივობა აქვს. ამდენად, უჯრედშიდა მიკროორგანიზმების განადგურებაში ისინი უმთავრეს როლს ასრულებენ.

ტუბერკულინის რეაქცია, ჩვეულებრივ, 5-7 დღეში ქრება. იმ შემთხვევაში, თუ ქსოვილებში ანტიგენი დარჩა და პერსისტირებს, გრანულომური რეაქცია ვითარდება.

ტუბერკულინის რეაქციის შედეგად, ანტიგენის ელიმინაციის შემთხვევაში, ქსოვილი უმნიშვნელოდ ზიანდება. თუ ანტიგენი ფერმენტული დეგრადაციისადმი მდგრადია (მაგ. შინტოსომას კვერცხები, მიკობაქტერია) და მას გააქტიურებული მაკროფაგი ვერ ანადგურებს, გრანულომური რეაქცია ვითარდება, რაც ქსოვილთა მნიშვნელოვნად დაზიანებას იწვევს.

გრანულომური ზემგრძნობელობა

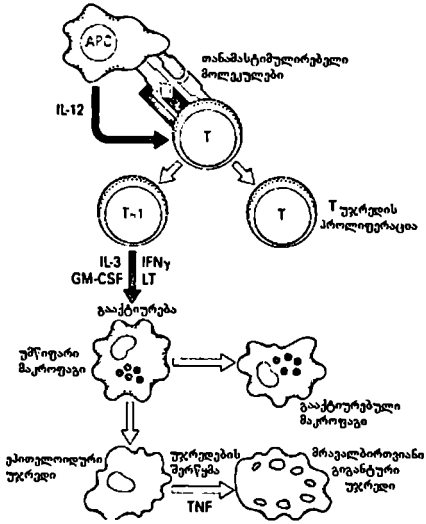
გრანულომური ზემგრძნობელობა IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების შორის ყველაზე მეტი კლინიკური მნიშვნელობისაა. ის, T-უჯრედული იმუნური პასუხით მიმდინარე დაავადებების დროს, ქსოვილთა მთავარი დამაზიანებელი ფაქტორია.

ტუბერკულოზის, კეთრის, სარკოიდოზის შემთხვევაში ქსოვილთა რღვევა იმუნური გრანულობის განვითარების შედეგია.

ტალკის, სილიკონისა და სხვა ნაწილაკების საპასუხოდ უცხო სხეულით განპირობებული გრანულომა ვითარდება. არაორგანულ ნაწილაკებს მაკროფაგი ვერ ინელებს. იმუნური გრანულომასაგან განსხვავებით, ამ შემთხვევაში დაზიანების არეში ლიმფოციტებს ვერ ნახულობენ.

გრანულომური ზემგრძნობელობის არეში ეპითელიოიდური და გიგანტური უჯრედები გვხვდება.

ეპითელიოიდური უჯრედი ციტოკინებით მაკროფაგის ხანგრძლივი სტიმულაციის შედეგად მიიღება (სურათი 16.5). მას კარგად განვითარებული ენდოპლაზმური ბადე აქვს. ეპითელოიდური



სურათი 16.5. **მაკროფაგის დიფერენციაცია.** ბაქტერული პროდუქტების გაელენით მაკროფაგი IL-12 ის წარმოქმნას იწყებს. IL-12 ის თანაობისას გააქტიურებული T უჯრედი IFNα ს, ლიმფოტოქსინს (LT), IL-3-ს და GM-CSF-ს წარმოქმნის. ეს ციტოკინები, უჯრედშიდა პარაზიტების ელისთვის, მაკროფაგებს აააქტიურებს. ანტიგენური სტიმელის გახანგრძლივება ციტოკინთა წარმოქმნას ახანგრძლივებს, რაც მაკროფაგების ეპითელოიდურ უჯრედებად დიფერენცირებას იწვევს. ეპითელოიდური უჯრედები დიდი რაოდენობით TNFα-ს წარმოქმნის. ეპითელოიდური უჯრედების შერწყმით მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედები მიიღება.

უჯრედის ფუნქცია ციტოკინების სეკრეციაა, რაც ანთებითი პროცესის გაგრძელებას უსრუნველყოფს.

ეპითელოიდური უჯრედების შერწყმით მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედები წარმოიქმნება.

გიგანტურ უჯრედს ბევრი ბირთვი და პატარა ენდოპლაზმური ბადე აქვს. მისი მიტოქონდრიები და ლიზოსომური აპარატი დეგენერაციას განიცდის. გიგანტური უჯრედი მონოციტურ/მაკროფაგური ხაზის დიფერენციაციის ტერმინალურ სტადიას წარმოადგენს.

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, ფიბროლასტების პროლიფერაციისა და კოლაგენის სინთეზის გაძლიერების შედეგად, ფიბროზი ვითარდება, რაც ქსოვილის დამაზიანებელ აგენტს ჯანსაღი ქსოვილისგან შემოსაზღვრავს (იზოლაციაში აქცევს).

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, პერსისტენციურ ანტიგენურ სტიმულაციას იწვევს.

ლიმფოციტების მიერ გააქტიურებული მაკროფაგები ინფექციას ასუსტებს, თუმცა, განუწყვეტელი ანტიგენური სტიმულაციის შედეგად ამაეე მაკროფაგების წარმოქმნილი პროდუქტები ქსოვილებს აზიანებს.

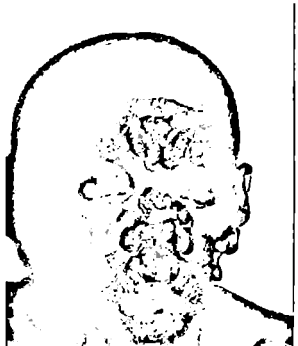
მიუხედავად იმისა, რომ შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობა T-უჯრედების აქტიურობის მახასიათებელია, ის ყველა შემთხვევაში ინფექციისგან დაცვას ვერ უსრუნველყოფს. ამდენად, ის ფაქტი, რომ ინდივიდს შენელებული ზემგრძნობელობის რეაქცია აქვს, არ ნიშნავს, რომ მას მომავალში დაავადება არ განვითარდება.

კეთრი.

კეთრის სამ კლინიკურ ფორმას განარჩევენ: ტუბერკულოზურს, შუამდებარეს და ლეპრომატოზურს.

ტუბერკულოზური კეთრის შემთხვევაში კანსე გამოხატულია ლიმფოციტებითა და ეპითელოიდური უჯრედებით ინფილტრირებული ჰიპოპიგმენტური ლაქები, რომლებიც. მიკროორგანიზი არ არის.

ლეპრომატოზური კეთრის დროს კანის დაზიანებულ უბნებში უხვადაა ბაცილები, „ქაფიანი“ მაკროფაგები და ლიმფოციტები (სურათი



სურათი 16.6. კეთრის ლეპრომატოზური ფორმა.

16.6). კეთრის დროს ორგანიზმს უჯრედული (და არა ჰუმორული) იმუნური პასუხი იცავს. ლეპრომატოზური ფორმის დროს დამცავ უჯრედულ პასუხს არადამცავი ანტი-*M.leprae* ანტისხეულების წარმოქმნა ჭარბობს.

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 ქსოვილოვა დაზიანებას იწვევს. ფილტვში კავერნებისა და თანმხლები ფიბროზის განვითარება გრანულომური რეაქციის შედეგია. ჰისტოლოგიურად ამ დროს ტიპიური გრანულომური რეაქცია ვითარდება. ცენტრში კაზეოზური (ხაჭოსებური) ნეკროზის უბანია, რომელიც ეპითელიოიდური უჯრედებითაა გარშემორტყმული. მათ შორის გიგანტური უჯრედებიც გვხვდება. გრანულომას კიდეები მონონუკლეური უჯრედებითაა ინფილტრირებული.

შისტომატოზი.

შისტოსომიაზს ტრემატოდა შისტოსომა იწვევს. ამ დროს გრანულომური რეაქცია ჭიის კვერცხების საწინააღმდეგოდ ვითარდება. გრანულომის საშუალებით ორგანიზმი ტოქსიკურ კვერცხებს ჯანსაღი ქსოვილისგან მოჯნავს.

სარკოიდოზი.

სარკოიდოზი უცნობი ეტიოლოგიის ქრონიკული დაავადებაა, რომლის დროსაც მრავალ ორგანოში გრანულომები და ფიბროზი ვითარდება.

ეს დაავადება *in vitro* და *in vivo* შენელებული ზემგრძნობელობის დეპრესიის ფონზე ვითარდება, რაც კლინიკური იმუნოლოგიის ერთ-ერთ პარადოქსს წარმოადგენს. პაციენტი ტუბერკულინის ტესტზე ანერგიულია. თვემცა, თუ კანის ტესტის ნარარებისას ტუბერკულინის ანტიგენთან ერთად კორტიზონსაც შეყვანთ, ტესტი დადებითი ხდება. ეს იმას ადასტურებს, რომ ანერგიას კორტიზონ-მგრძნობიარე T-სუპრესიული უჯრედები იწვევს. ნორმაში კორტიზონი შენელებულ ზემგრძნობელობას თრგუნავს.

სარკოიდოზის დროს გრანულომა უფრო ხშირად ფილტვებში, ლიმფურ კვანძებში, ნერვულ ქსოვილსა და კანში ვითარდება. დიაგნოზი კლინიკური სურათისა და რადიოგრაფიული ცვლილებების საფუძველზე ისმება და ქსოვილის ბიოფსიით დასტურდება.

კრონის დაავადება.

კრონის დაავადებაც უცნობი ეტიოლოგიისაა. ამ დროს გრანულომები ნაწლავის ლორწოვან და ლორწქვეშა შრეებში ვითარდება. ყველაზე ხშირად თეძოს ნაწლავის ტერმინალური ნაწილი ზიანდება, რის გამოც დაავადებას ტერმინალურ ileიტსაც უწოდებენ.

გრანულომური რეაქცია და ფიბროზი ნაწლავის სტრიქტურისა და ფისტულების წარმოქმნას იწვევს.

პაციენტებისა და ოჯახის წევრების გენეტიკური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ დაავადების განვითარება NOD2 გენს უკავშირდება. ეს გენი უპირატესად მაკროფაგში ექსპრესირდება. მისი მუტაცია ან NOD2 ცილის იშვიათი პოლიმორფული ვარიანტები დაავადების განვითარებასთან ასოცირდება.

NOD2 ცილის ფუნქცია დღემდე უცნობია. ერთ-ერთი ჰიპოთეზის თანახმად, ის ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდის (LPS) უჯრედშიდა რეცეპტორია და მის გენში ცვლილებების შემთხვევაში პაციენტს ნაწლავის ფლორის მიმართ არანორმალური პასუხი აქვს.

არსებობს ალტერნატიული ჰიპოთეზაც, რომლის თანახმადაც NOD2 აპოპტოზის სასიგნალო გზის ნაწილია. აღსანიშნავია, რომ კრონის დაავადებას ის ანთებითი მაკროფაგები იწვევს, რომელთაც აპოპტოზის უნარი დაკარგული აქვთ.

შეჯამება:

- შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობას ანტიგენ-სპეციფიკური CD4 T უჯრედები იწვევს.
- IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის სამი ვარიანტი არსებობს: კონტაქტური, ტუბერკულინის და გრანულომური.
- ალერგენთან კონტაქტის შედეგად კონტაქტური ზემრძნობელობა ვითარდება. კანის პენეტრაციით ორგანიზმში მოხვედრილ ჰაპტენს

ლანგერჰანსის უჯრედები შთანთქამს, გადაამუშავებს და ლიმფურ კვანძში ანტიგენ-სპეციფიკურ T უჯრედს წარუდგენს. კანის იმუნოკომპეტენტური უჯრედების (კერატინოციტები, ლანგერჰანსის უჯრედები, T უჯრედები) მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები მაკროფაგებსა და ანტიგენ-არასპეციფიკურ T უჯრედებს მოინიდავს.

- ტუბერკულინის ტიპის ზემგრძნობელობას მიკროორგანიზმების ხსნადი ანტიგენები იწვევს. ტუბერკულინის რეაქციას ინფექციურ აგენტებთან ექსპოზიციის სადიაგნოსტიკო ტესტად იყენებენ.
- გრანულომური რეაქცია, IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციათა შორის, კლინიკურად ყველაზე დიდი მნიშვნელობისაა. ანტიგენის პერსისტენცია მაკროფაგების ეპითელოიდურ უჯრედებად დიფერენციაციას და, მათი შერწყმის შედეგად, გიგანტური უჯრედების წარმოქმნას იწვევს. ეს პათოლოგიური პასუხი, რომელიც გრანულომურ რეაქციად იწოდება, ქსოვილებს აზიანებს. გრანულომას წარმოქმნა T უჯრედთა გააქტიურებით ინიცირდება. ამ პროცესში წამყვან როლს TNF ასრულებს.
- ბევრი ქრონიკული დაავადება IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციით მანიფესტირდება. ეს დაავადებებია: ტუბერკულოზი, ლეპროზი, შისტოსომიაზი, სარკოიდოზი, კრონის დაავადება.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. Micobacterium leprae-თი გამოწვეული ადამიანის ინფექცია ხასიათდება კლინიკური გამოვლინების ფართო სპექტრით, რაც უჯრედშიდა მიკროორგანიზმის საპასუხოდ განვითარებული იმუნური პასუხის ხასიათითა და ინტენსივობით აიხსნება. იმუნური პასუხის შედეგად წარმოქმნილი გრანულომა ილ-2, გამა-ინტერფერონისა და TNFβ-ს მაღალი შემცველობით ხასიათდება. იმუნური სისტემის რომელი უჯრედებია პასუხისმგებელი ამ ციტოკინების წარმოქმნაზე?

1. ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები
2. ეპითელური უჯრედები
3. Th-1 უჯრედები
4. Th-2 უჯრედები

2. დადგენილია, რომ თუ კეთრით ინფიცირებისას ანტიგენის ამოცნობის საწყის ეტაპზე იზრდება ილ-4-ის, ილ-5-ის, ილ-6-ის და ილ-10-ის პროდუქცია, სავარაუდოდ, წარუმატებელი შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის განვითარების შედეგად, დაავადების ლეპრომატოზური ფორმა განვითარდება. ლეპრომატოზური კეთრისთვის დამახასიათებელი რომელი სადიფერენციაციო მაჩვენებლის განვითარებას უზრუნველყოფს გრანულომაში ილ-4-ის, ილ-5-ის, ილ-6-ის და ილ-10-ის ჭარბი პროდუქცია?

1. აუტოიმუნურობის
2. პიპერგამაგლობულინემიის
3. დაუყოვნებელი ზემგრძნობელობის რეაქციის
4. ანთების

3. აშშ-ში ძმის მოსანახულებლად ჩასული 42 წლის ნიგერიელი მამაკაცი მოხედა ჰოსპიტალში. ბოლო თვეების მანძილზე მას აღენიშნებოდა წონის საგრძნობი კლება, ღამის ოფლიანობა, სისხლიანი ნახველი. ტუბერკულინის კანის ტესტი აღმოჩნდა დადებითი. რა დასკვნის გამოტანა შეიძლება ამ მონაცემებზე დაყრდნობით?

1. საქმე გვაქვს უჯრედულ იმუნური პასუხთან
2. სახეზეა ჰუმორული იმუნური პასუხი
3. B-უჯრედული სისტემა დეფექტურია
4. საქმე გვაქვს ფაგოციტური სისტემის ფუნქციის დაქვეითებასთან

4. 36 წლის ფერმერს სამუშაოზე რამდენჯერმე შეხება ჰქონდა სუროს შხამთან, რის შემდეგაც კანის დაზიანება განუვითარდა. დღეისათვის ცნობილია, რომ ფარმაცევტული კომპანიები დნმ რეკომბინაციული ტექნოლოგიით ხელოვნურად იღებენ და მალამოს სახით უშვებენ ციტოკინებს. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი ციტოკინი უნდა დანიშნოს პაციენტს ამ რეაქციის დასათრგუნად?

1. γ-ინტერფერონი
2. ილ-2
3. ილ-3
4. ილ-10

5. 1960-იან წლებში შისტოსომას ენდემურ კერაში მომუშავეები დასნებოვდნენ ამ უმარტივესით. განვითარების ჭიის სტადიაზე მყოფი გამომწვევის საპასუხოდ მათ გამოუმუშავდათ IgG კლასის ანტისხეულები, რომელთა სისხლში გადასვლის მომენტში პაციენტებს აღენიშნათ მწვავე და ზოგ შემთხვევაში სიცოცხლისთვის საშიში ცხელება, შეშუპება, ართრალგია და გამონაყარი. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი პათოლოგიის დროს ხდება მსგავსი იმუნოლოგიური მექანიზმით იმუნური პასუხის განვითარება?

1. არტიუსის რეაქცია
2. ატოპიური ალერგია
3. გუდპასჩერის სინდრომი
4. ტუბერკულინზე რეაქცია

თავი XVII. მიკრობების საინფაქციოდ იმუნიტეტი

დაბადებიდანვე ორგანიზმი მუდმივ შეხებაშია მიკროორგანიზმებთან (ვირუსები, ბაქტერიები, სოკოები და ა.შ.), რომელთა მოგერიებას ან განადგურებას, ძირითადად, წარმატებით ახერხებს. მიკრობებსა და მასპინძელ ორგანიზმს შორის სიმბიოზური ურთიერთობა მყარდება.

როგორ, რა გზით ახერხებს ამას ორგანიზმი?

ცნობილია, რომ რეზისტენტობის მისაღწევად მხოლოდ ორი გზა არსებობს: არასპეციფიკური და ადაპტაციური (სპეციფიკური).

არასპეციფიკური რეზისტენტობა. არასპეციფიკური ანუ ბუნებრივი რეზისტენტობა გარეგანი დაცვის ფაქტორების, ფაგოციტების, NK უჯრედების, ციტოკინებისა და კომპლემენტის სისტემის მოქმედების საფუძველზე მიიღწევა.

ორგანიზმის გარეგან დაცვას მექანიკური ბარიერები, სეკრეტები და ნორმალური ფლორა განაპირობებს.

მექანიკური ბარიერები, ამ თვალსაზრისით, ძალიან მაღალეფექტურია. კანისა და ლორწოვანი გარსების დამცავი ეფექტის დასტურია ის, რომ კანის დიდი ფართის დაკარგვას (მაგ. დამწვრობის შედეგად) მომენტალურად მოსდევება ინფექციისადმი მგრძნობელობის მატება; ასევე, სასუნთქი სისტემის ლორწოვანი გარსის დეფექტი (მაგ. ცისტური ფიბროზის დროს) ინფექციისადმი პაციენტს მაღალმგრძნობელობას განაპირობებს.

ორგანიზმში შეჭრილ მიკროორგანიზმს ფაგოციტური უჯრედები შთანთქამს და ანადგურებს. ორგანიზმში შეჭრილი მიკრობი რთავს ანთებას, რაც სისხლძარღვთა ეპითელიუმზე უჯრედთა ადჰეზიასა და ინფექციის კერაში მათ მიგრაციას ასტიმულიტრებს. ოფსონინები და კომპლემენტის სისტემა ფაგოციტოზს აქტიურებს.

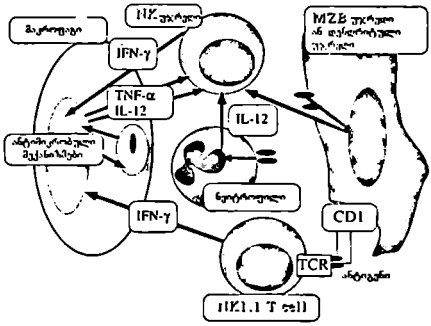
ორგანიზმში მოხვედრილი მიკრობი, ეპითელური ზედაპირის ჰენეტრაციის შემდეგ, ადგილობრივ ქსოვილოვან მაკროფაგებში ჰისტიოციტებში ხვდება. ჰისტიოციტები მოსსენებული მაკროფაგებია, რომლებიც კანისა და ნაწლავე-ბის ფაშარ შემაერთებელ ქსოვილში (სუბეპითელურად), ასევე ფილტვის ალვეოლათაშორის ძგიდეებშია განლაგებული. სისხლი და ლიმფადან შემოჭრილი მიკრობების საწინააღმდეგო დაცვას ღვიძლის სინუსოიდების ფიქსირებული მაკროფაგები, ე.წ. კუპფერის უჯრედები განაპირობებს. კანის ეპიდერმისში კი ლანგერჰანსის უჯრედებად წოდებული ფიქსირებული მაკროფაგებია განთავსებული.

ორგანიზმის შთანთქმისთანავე მაკროფაგი იწყებს იმ ციტოკინების გამოყოფას, რომლებიც შემოჭრილი მიკრობების საწინააღმდეგო არასპეციფიკურ იმუნურ და ანთებით რეაქციებს აძლიერებს (სურათი 17.1).

ბოლო ათწლეულის მანძილზე მნიშვნელოვნად შეიცვალა ჩვენი შეხედულება მასპინძელი ორგანიზმის მიერ მიკრობული სამყაროს შეცნობაზე. ცნობილი გახდა, რომ მიკრობთა პროდუქტები, როგორიცაა ლიპოპოლისაქარიდი, ლიპოპროტეინი ან პეპტიდოგლიკანი, მნიშვნელოვნად ზემოქმედებს ადამიანის უჯრედებზე. მიუხედავად იმისა, რომ მიკრობთა ბევრი პათოგენური კომპონენტი უკვე დეტალურადაა შესწავლილი, თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მიერ მათი შეცნობის მოლეკულური საფუძვლები დღემდე ბუნდოვანია.

ნარლზ ჯენეუეის ლაბორატორიაში ადრეული საყოველთაოდ მიღებული კონცეფცია იმის თაობაზე, რომ მიკრობთა უნიკალური სტრუქტურები, ე.წ. პათოგენთან ასოციირებული მოლეკულური სტრატი (PAMP), ორგანიზმის თანდაყოლილ დაცვაში მონაწილე უჯრედების სპეციალური რეცეპტორების (სურათის შემცნობი რეცეპტორების - PRR მიერ შეიცნობა.

დროსოფილაში აღმოჩენილმა ტოლ რეცეპტორებმა საფუძველი დაუდო თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მოქმედების სრულიად ახალებურ



სურათი 17.1. მაკროფაგის გამააქტიურებელი ციტოკინების წარმოქმნა თანდაყოლილი იმუნური პასუხის უჯრედების მიერ. ინფიცირებული მაკროფაგის (მარცხნივ) მიერ წარმოქმნილი TNF და IL-12 ზემოქმედებს NK უჯრედებზე, რომლებიც გამა-ინტერფერონს გამოიმუშავებენ. გამა-ინტერფერონის წყალობით გადარჩენილი ნეიტროფილები (ცენტრში) გამოიმუშავებენ IL-12 ს, რომლებიც ზემოქმედებს NK უჯრედებზე. დენდრიტული უჯრედები (მარჯვენივ) უცხო ანტიგენზე საპასუხოდ გამოიმუშავებენ IL-12 ს. დენდრიტული უჯრედებისა და მარგინალური ზონის B უჯრედებზე (MZB) ექსპრესირებულ CD1 მოლეკულასთან კონიუგირებული ანტიგენი (უცხო ან საკუთარი შეცულილი) ააქტიურებს NK1.1 T უჯრედებს, რომლებიც გამა-ინტერფერონს წარმოქმნის.

ხედვას. აღმოჩენიდან სულ მალე, ძუძუმწოვართა ტოლის მსგავსმა რეცეპტორებმა (TLR) წამყვანი ადგილი დაიმკვიდრა იმ სტრუქტურათა შორის, რომელთა ფუნქციაც ინფექციური აგენტის შეცნობა და მასზე რეაგირებაა. იმ შემთხვევაში, თუ მასპინძლის რეცეპტორების მიერ ტოლის მსგავსი რეცეპტორების შეცნობა შეფერხებულია ან საერთოდ არ ხდება, შეჭრილი მიკრობი ორგანიზმის მხრიდან გაუკონტროლებელი რნება. ამის კარგი მაგალითია თაგვები, რომელთაც TLR4-ში ისეთი წერტილოვანი მუტაცია აქვთ, რომელიც

LPS-დან სიგნალის გადაცემას აბიანებს. ასეთი თაგვებისთვის *Salmonella typhimurium*-ის უმნიშვნელოვანესი დოზაც კი სასიკვდილოა.

ტოლის მსგავს რეცეპტორთა ოჯახი მაღალსპეციალიზებულ სისტემას წარმოადგენს, რომელსაც მრავალი მიკრობული ან ენდოგენური ლიგანდის შეცნობა შეუძლია. ლიგანდთა შეცნობის შედეგად, რეცეპტორები იმუნურ სისტემას აქტიურებენ. სხვადასხვა გამღიზიანებლის საპასუხოდ იმუნური სისტემა განსხვავებულად რეაგირებს.

ადაპტაციური იმუნიტეტი.

იმუნური პასუხი, რომელიც შემოჭრილი მიკრობის საწინააღმდეგოდ ვითარდება, ჰუმორული და უჯრედული კომპონენტებისგან შედგება. სპეციფიკურ პასუხში ამ ორი კომპონენტის წელილს თავად ინფექციის სახეობა განსაზღვრავს.

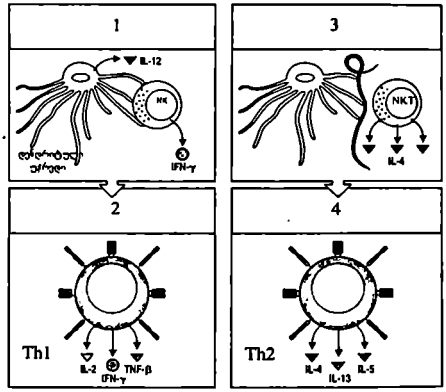
კონკრეტული ინფექციის განვითარებაში ამა თუ იმ კომპონენტის მნიშვნელობა ნათლად ჩანს ცხოველთა ექსპერიმენტული მოდელებისა და ბუნებრივად განვითარებული იმუნოდეფიციტური მდგომარეობების შესწავლისას.

მაგალითად, ანტისხეულების დეფიციტის პირობებში, ორგანიზმი ნორმალურად პასუხობს ვირუსთა უმეტესობას (ვარიცელას, წითელას, ენტაკურას ვირუსსე და სხვ.), თუმცა მგრძნობიარე ხდება პიოგენური ბაქტერიებისადმი. ენტეროვირუსებისადმი მგრძნობელობა იმატებს მუკოსური ანტისხეულების დეფიციტის შემთხვევაში.

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ თანდაყოლილი იმუნიტეტი ორგანიზმში შეჭრილი მიკრობის საწინააღმდეგო დაცვის პირველ ხაზს წარმოადგენს. თუმცა, აღმოჩნდა, რომ ტოლის მსგავსი რეცეპტორები ადაპტაციურ იმუნურ პასუხშიც მონაწილეობენ, დენდრიტულ უჯრედებს კი თანდაყოლილი და ადაპტაციური იმუნური პასუხის დაკავშირებაში წამყვანი როლი ეკისრება.

უმწიფარი დენდრიტული უჯრედები, რომლებიც პერიფერიულ ქსოვილშია განთავსებული, შემოჭრილ მიკრობს TLR-ებით ცნობს. უმწიფარი დენდრიტული უჯრედი მიკრობის შეცნობის შემდგომ გარდაიქმნება მწიფე დენდრიტულ უჯრედად, რომელიც MHC მოლეკულებისა და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების (CD80, CD86) მაღალი ექსპრესიით ხასიათდება. მწიფე დენდრიტული უჯრედი ლიმფური კვანძისკენ მიემართება, სადაც ანტიგენ-სპეციფიკურ გულუბრყვილო T უჯრედებს აქტიურებს. უჯრედთა გარემოში არსებული ციტოკინების სპექტრი იმუნური პასუხის მიმართულებას განსაზღვრავს (სურათი 17.2):

- ინტერლეიკინ-12 იმუნურ პასუხს TH1 მიმართულებით რთავს. ამ გზის მთავარ ციტოკინს გამა-ინტერფერონი წარმოადგენს.
- ინტერლეიკინ-4 იმუნურ პასუხს TH2 მიმართულებით რთავს, რომლის ციტოკინებია: IL-4, IL-5, IL-10 და IL-13.



სურათი 17.2. T სუბპოპულაციად გულუბრყვილო CD4+ T უჯრედის დიფერენცირებას პათოგენის მიერ ინდუცირებული ციტოკინები უზრუნველყოფს. ბევრი პათოგენი, მათ შორის უჯრედშიდა ბაქტერია და ვირუსი, დენდრიტული და NK უჯრედებიდან IL-12-სა და IFN-γ ს წარმოქმნის (1), რაც გულუბრყვილო CD4 T უჯრედების Th1 უჯრედებად დიფერენცირებას უზრუნველყოფს (2). ასეთ პასუხს IL-4 თრგუნავს. IL-4-ს, ჭიებისა და ზოგიერთი სხვა პათოგენის საპასუხოდ NKT უჯრედი წარმოქმნის (3). ის გულუბრყვილო CD4 T უჯრედებს Th2 უჯრედებად გარდაქმნის (4).

ვირუსების სანინააღმდეგო იმუნიტეტი

ვირუსები ობლიგატური უჯრედშიდა პარაზიტია. 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 გამომწვეელი ვიროიდი აღმოჩენილი არაა).
- პრიონი ინფექციური ცილაა. ორგანიზმში მისი აღმოჩენა ცხოველებისა და ადამიანის ნეოეული 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.

ვირუსი ორგანიზმში ყველაზე ხშირად ლორწოვანი გარსებიდან იჭრება. ასევე ხშირია ორგანიზმში მათი მოხვედრა უშუალოდ სისხლის გზით. მაგ. დაზიანებული კანიდან, მწერის ნაკბენით ან საინექციო ნემსის ნხელეტით.

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 ქსო-

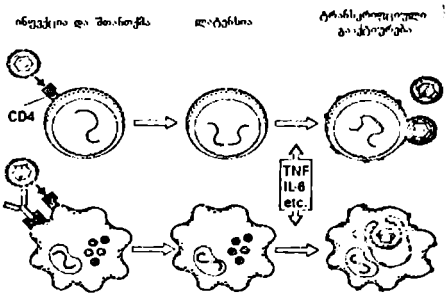
ვილებში მათ გაერცელებას უზრუნველყოფს. გამოჯანმრთელების შემდგომ მასპინძელი ორგანიზმი ვირუსისგან სრულად თავისუფლდება, თუმცა ზოგიერთი ვირუსი (კერძოდ, ჰერპესის ვირუსი) მწვავე ინფექციის ნაცვლობის შემდეგ ორგანიზმში ლატენტური (ფარული, არაინფექციური) ფორმით რჩება (პერსისტირებს). ასეთი ვირუსის გააქტიურების შემთხვევაში 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 სერპი, კრეიცფელდ-იაკობის დაავადება, დაავადების მწვავე ფორმა საერთოდ არ ელინდება; დაავადე-ბის გამომწვევის ორგანიზმში პერსისტირება ნელი ინფექციის განვითარებას უზრუნველყოფს, რაც ინფიცირებიდან მრავალი წლის შემდეგ ელინდება. პრიონული ინფექცია, ვირუსულისგან განსხვავებით, ინტერფერონის ინდუქციას არ იწვევს. მის საწინააღმდეგოდ იმუნური პასუხი არ ეითარდება.

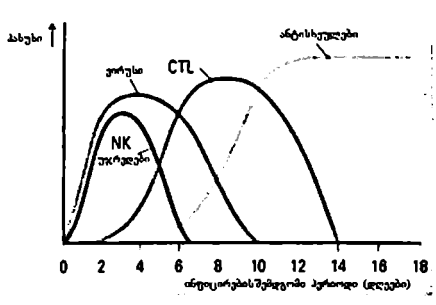
ვირუსის რეპლიკაციის პროცესი უჯრედში მისი შესვლით იწყება, რისთვისაც უჯრედის ზედაპირზე ვირუსის ადსორბია საჭირო. მაგ. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (აივ) უჯრედში CD4 რეცეპტორის საშუალებით შედის (სურათი 17.3), ებშტეინ-ბარის ვირუსი -კომპლემენტის რეცეპტორით (CR2, CD21), რინოვირუსი კი -ICAM-1 რეცეპტორით.

ორგანიზმში ვირუსის შეჭრის შემდგომ ანტივირუსულ დაცვაში თავდაპირველად ბუნებრივი იმუნური პასუხი ერთვება, სადაც განმსაზღვრელი როლი ინტერფერონის სისტემას, NK უჯრედებსა და გააქტიურებულ მაკროფაგებს ეკუთვნის (სურათი 17.4).



სურათი 17.3. აივ ვირუსით ლიმფოციტისა და მაკროფაგის ინფიცირება. აივ ვირიონის ზედაპირზე არსებული gp120 ლიმფოციტის მემბრანაზე CD4 მოლეკულასა და ქემოკინის რეცეპტორს უკავშირდება, რაც მის შთანთქმას უზრუნველყოფს. მაკროფაგში შესვლაში ვირუსს CD4 მოლეკულასთან ერთად Fc რეცეპტორიც ეხმარება. მასპინძლის გენომის დნმ-ში ინტეგრირებული ვირუსი ლატენტურ მდგომარეობაში მანამდე რჩება, სანამ რაიმე სტიმული (მაგ. ციტოკინები) ტრანსკრიფციას არ გააქტიურებს. ახლადწარმოქმნილი ვირუსი უჯრედს დაკერტეის გზით ტოვებს.

პასუხი ტიპიურ მწვავე ვირუსულ ინფექციაზე



სურათი 17.4. მასპინძლის პასუხი ტიპიურ მწვავე ვირუსულ ინფექციაზე. მწვავე ვირუსული ინფექციის ადრეულ ეტაპზე (მაგ. გრიპის ან ჰერპეს ინფექციის დროს) სისხლსა და ინფიცირებულ ქსოვილებში NK უჯრედები და ინტერფერონი აღმოჩნდება. შემდგომ, ლიმფურ კვანძებსა და ელენთაში ციტოტოქსიკური უჯრედების გააქტიურებას თან სდევს შრატში გამანეიტრალებელი ანტისხეულების გადმოსვლა. ორ-სამ კვირაში გააქტიურებული T უჯრედები ქრება, თუმცა T უჯრედული მეხსიერება წლების განმავლობაში რჩება.

ინტერფერონები

სამი სახის ინტერფერონი არსებობს: α, β და γ.

- α და β ინტერფერონებს (I ტიპი) ვირუსით ინფიცირებული უჯრედები გამოიმუშავებს. α-ს - ლეიკოციტები, ხოლო β -ს - ფიბრობლასტები.

– γ-ინტერფერონს (II ტიპი) გააქტიურებული T-ლიმფოციტი წარმოქმნის.

ინტერფერონის ანტივირუსული ეფექტი განპირობებულია, ერთის მხრივ, ირგვლივმდებარე არაინფიცირებულ უჯრედებზე მისი ზემოქმედებით: ინტერფერონის გავლენით ინტაქტური უჯრედები ვირუსით ინვაზიისადმი მდგრადი ხდება (სურათი 17.5). მეორეს მხრივ, ინტერფერონი ინფიცირებულ უჯრედებზე მოქმედებს და მათში ვირუსის რეპლიკაციას თრგუნავს. ვირუსის რეპლიკაციის დათრგუნვას ინტერფერონი ენდონუკლეაზებისა და პროტეინკინაზების გააქტიურებით აღწევს.

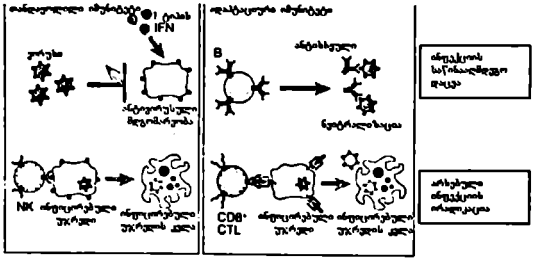
ენდონუკლეაზების გააქტიურებას, საბოლოო ჯამში, ვირუსული რნმ-ის დეგრადაცია მოჰყვება, გააქტიურებული პროტეინკინაზები კი ელონგაციური ფაქტორისა (EF) და, შემდგომ, ცილების სინთეზს ბლოკავს.

γ-ინტერფერონი, უჯრედში ვირუსის რეპლიკაციის დათრგუნვასთან ერთად, სპეციფიკურ იმუნურ პასუხს აძლიერებს:

- მაკროფაგებსა და NK უჯრედებს ააქტიურებს,

- უჯრედებზე MHCI და II კლასის მოლეკულათა ექსპრესიას ასტიმულირებს.

ინტერფერონის სისტემის ანტივირუსული ეფექტის მნიშვნელობა ნათლად დასტურდება თაგვებში, რომელთაც ინტერფერონის სინთეზის



სურათი 17.5. ანტივირუსული დაცვის მექანიზმები. მარცხნივ: თანდაყოლილი იმუნური სისტემა. ზემოთ ანტივირუსული დაცვის I ხაზი I ტიპის ინტერფერონი იცავს ინტაქტურ უჯრედებს ვირუსის შეჭრისგან. ქვემოთ NK უჯრედი კლავს ინფიცირებულ უჯრედს. მარჯვნივ: ადაპტაციური იმუნური სისტემა. ზემოთ მაბლოკირებელი ანტისხეულები ვირუსის უჯრედში შესვლას აღკვეთს. ქვემოთ CD8+ T უჯრედები ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს.

უნარი ხელოვნურად აქვთ დათრგუნული. ასეთ თაგვებში ხშირია ვირუსული ინფექციები.

NK-უჯრედები

ბუნებრივი კილერები (NK-უჯრედები) ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებს (სურათი 17.5). გააქტიურებული NK-უჯრედები ორგანიზმში ვირუსის შეჭრიდან უკვე II-III დღეს შეიძლება აღმოვაჩინოთ. ცნობილია, რომ NK-უჯრედებით სამიზნე უჯრედების დაზიანების ინტენსივობა ამ უკანასკნელთა ზედაპირზე MHC I 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 უჯრედის კელის უნარი კი იმ შემთხვევაში ითრგუნება როცა მისი KIR (კელის ინჰიბირების რეცეპტორი) რეცეპტორი MHC I კლასის მოლეკულას უკავშირდება.

ამდენად, MHC I კლასის მოლეკულის შეცვლის ან მისი არარსებობის შემთხვევაში NK უჯრედი თავის ციტოტოქსიკურ ზემოქმედებას აკლენს და ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედს ანადგურებს.

ანტივირუსული ანტისხეულების არსებობის შემთხვევაში, NK-უჯრედები ადაპტაციურ (შეძენილ) იმუნურ პასუხში მონაწილეობს, რასაც ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის (ADCC) გზით ახორციელებს (სურათი 17.6).

T-ლიმფოციტები

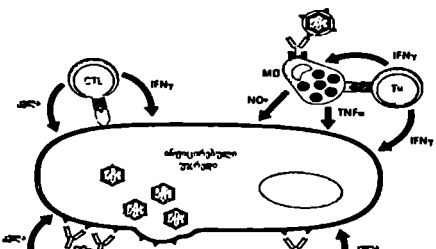
T-ლიმფოციტების ანტივირუსულ დაცვაში ერთ-ერთი განმსაზღვრელი ადგილი უკავია. უთიმუსო თაგვები (nude - უბეწვო თაგვები) ვირუსული ინფექციისადმი მეტად მგრძნობიარეა. ასეთი თაგვების კანში მარტივი ჰერპესის ვირუსის (HSV) შეყვანა, გენერალიზებული ინფექციის შედეგად, ცხოველთა სიკვდილს იწვევს. ინფიცირების შემდგომ HSV-სპეციფიკური T-ლიმფოციტების შეყვანა მათში ანტივირუსულ დაცვას აღადგენს.

T-ლიმფოციტები ვირუსის საწინააღმდეგო დაცვას სხვადასხვა გზით ახორციელებენ.

ანტიგენთა უმეტესობის საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნა თიმუსზეა დამოკიდებული, რადგან იზოტიპის გადართვასა და აფინობის მომწიფებაში CD4+ T-ლიმფოციტები მონაწილეობს. გარდა 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.

CD4+ უჯრედებს ანტივირუსულ დაცვაში მნიშვნელოვანი ეფექტორული ფუნქცია აქვს. მარტივი



სურათი 17.6. ვირუსისა და ვირუს-ინფიცირებული უჯრედის საწინააღმდეგო ეფექტორული მექანიზმები. IgA ლორწოვანი გარსებიდან ვირუსის შეჭრას ბლოკავს. ორგანიზმში შეჭრილი ვირუსი სისხლის გზით ქსოვილებში ვრცელდება. თანდაყოლილად და ადაპტაციური იმუნური პასუხის უჯრედების მიერ გამომუშავებული ინტერფერონები ირგელივმდებარე ინტაქტურ უჯრედებს ინფექციისადმი მდგრადს ხდის. ანტისხეულები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ როგორც თავისუფალი ვირუსის განეიტრალებაში, ასევე ვირუს-ინფიცირებული უჯრედის კელაში (T და NK უჯრედები).

ჰერპესის ვირუსის საწინააღმდეგო იმუნურ დაცვაში მათი ეფექტორული როლი განმსაზღვრელია. ანთების კერაში მათ მიერ მოზიდული მაკროფაგები ვირუსის ლიკვიდაციას ახერხებს. CD4+ უჯრედები, იმუნური პასუხის რეგულაციასთან ერთად, ციტოტოქსიკურ ეფექტსაც იჩენენ. მაგ. წითელას დროს ნანახია ციტოტოქსიური CD4+ უჯრედები, რომლებიც MHCII კლასის ანტიგენების საშუალებით გამოცნობილ ინფიცირებულ უჯრედებს ანადგურებენ.

ანტიგირუსული იმუნური პასუხის ნამოყალიბებაში დიდია, ასევე, ანტისხეულებისა და კომპლემენტის მნიშვნელობა. ისინი ინფექციური პროცესის გავრცელებას აბრკოლებენ და განმეორებით ინფექციას აღკვეთენ.

ანტისხეულები და კომპლემენტი

ანტისხეულები, ვირუსის ინფექციურობის განეიტრალებით, უჯრედებსა და ქსოვილებში ვირუსის გავრცელებას აფერხებენ. 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 უჯრედზე ექსპრესირებული გლიკოპროტეინის საწინააღმდეგო ანტისხეულს შეუძლია.

ანტისხეულები უჯრედშიგა და უჯრედგარეთა ვირუსულ ნაწილაკებს განსხვავებული მექანიზმებით იცილებს.

კომპლემენტი ანტივირუსული დაცვის მთავარ ფაქტორად არ გვეელინება, თუმცა ზოგიერთი უჯრედგარეთა ვირუსის განეიტრალება მისი მონაწილეობით ხდება. კომპლემენტს ვიროლი-ზისის – ვირუსის გარსის დაზიანების გამოწვევა შეუძლია. ზოგიერთი ვირუსი თვითონ ააქტიურებს კომპლემენტს.

ანტისხეული, უჯრედგარეთა ვირუსული ნაწილაკების განეიტრალების გარდა, ინფიცირებული უჯრედის განადგურებაშიც მონაწილეობს, რასაც კომპლემენტის სისტემის გააქტიურებით (კომპლემენტ-დამოკიდებული ლიზისი) ან მკვლელი უჯრედების დახმარებით (ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა - ADCC) ახერხებს (სურათი 17.6).

კომპლემენტ-დამოკიდებული ციტოლიზისი მხოლოდ იმ შემთხვევაში ხდება, თუ ინფიცირებული უჯრედის მემბრანაზე ვირუსული ანტიგენები ძალიან ჭარბადაა ექსპრესირებული (დაახლოებით $5x10^6$ უჯრედზე). ანტისხეულ-დამოკიდებული ლიზისისთვის კი სამისნე უჯრედთან 10^3 IgG-მოლეკულის დაკავშირებაც საკმარისია.

მასპინძლის იმუნური სისტემის შეტევისგან ვირუსების თავდაცვის გზები

მასპინძლის იმუნური სისტემის შეტევისგან თავდაცვას ვირუსები სხვადასხვა საშუალებით ახერხებენ.

თავდაცვის ერთ-ერთი ეფექტური მექანიზმი ანტიგენური ვარიაციების არსებობაა. ამ შემთხვევაში ვირუსულ ცილებში, რომლებიც ანტისხეულთა სამიზნეებია, იმუნოდომინანტური უბნები იცვლება. ანტიგენური ცვალებადობა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსსა (აიდ) და გრიპის ვირუსს ახასიათებს. ასეთი ვირუსების საწინააღმდეგო პეპტიდური იმუნიტეტი მხოლოდ გამომწვევის ახალი სეროვარიანტის განვითარდეს მოქმედებს. ამიტომ, ასეთ შემთხვევებში ვაქცინაციის ხანგრძლივი ეფექტის მიღწევა შეუძლებელია.

პლაზმური მემბრანიდან ვირუსული ანტიგენის მოცილება ანტისხეულებს კეპინგის (capping) გზით შეუძლიათ. შესაძლებელია, სწორედ ეს მექანიზმი აბრკოლებს ისეთი ვირუსების გავრცელებას, რომლებიც უჯრედში ჰერსისტირებენ.

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 თავდაცვა შეუძლია. ასეთი ვირუსები წარმოქმნიან რნმ-ის მოკლე წანაზარდს, რომლებიც პროტეინ-ინაჰიბიტორის კონკურენციის გზით, ამ უკანასკნელის აქტიურობას აქვეითებენ.

მასპინძლის იმუნური ზედამხედველობისგან თავდაცვას ზოგი ვირუსი (CMV, ადენოვირუსი) MHC I კლასის მოლეკულის მემბრანის,ენ ტრანსპორტის დთრგუნვით აღწევს, რაც ინფიცირებულ უჯრედს T-ციტოტოქსიკური უჯრედის შეტევისგან გადაარჩენს.

ვირუსთა ნაწილს ციტოკინის ან მისი რეცეპტორის ჰომოლოგის კოდირება შეუძლია. მაგ. EBV IL-10-ის ჰომოლოგს აკოდირებს, სხვები – სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF) ან γ-ინტერფერონის 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.

იმუნური კომპლექსების ნალაგება 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 მაკ-

როფაგის მიერ შთაინთქმება, რაც ვირუსის ინფექციურობის გაზრდას უწრენველყოფს.

ქსოვილთა დაზიანებაში T-უჯრედული აქტივობა ნებისმიერი ვირუსული ინფექციის დროს მონაწილეობს.

ისევთ შემთხვევაში, როდესაც ვირუსი მასპინძელ უჯრედებზე ციტოპათიურ მოქმედებას არ ახდენს, ქსოვილთა დაზიანების მთავარ მიზეზს იმუნური პასუხის შედეგად ინფიცირებული უჯრედების განადგურება წარმოადგენს. მაგ. LCMV-ით ინფიცირებისას ცნს-ის დაზიანება, ასევე ქრონიკული აქტიური ჰეპატიტის დროს ჰეპატოციტების დაზიანება T-ციტოტოქსიკური უჯრედებით არის განპირობებული.

ზოგიერთ ვირუსს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების დაინფიცირების უნარი აქვს. მაგ. წითელას ვირუსი, ჰერპეს ვირუსი-6 – T-ლიმფოციტებს აინფიცირებს, ებშტეინ-ბარის ვირუსი - B ლიმფოციტებს, ციტომეგალოვირუსი – მაკროფაგებს, ხოლო აივ – T-ლიმფოციტებსა და მაკროფაგებს.

ზოგიერთ ვირუსულ ინფექციას აუტოიმუნური პროცესის პროვოცირება შეუძლია. აღნიშნული პროცესი რამდენიმე მიზეზით შეიძლება ჩაირთოს:

- **ვირუსით გამოწვეული ქსოვილთა დაზიანების შედეგად** – ვირუსით ქსოვილის დაზიანების შედეგად, შესაძლოა, მანამდე დამალული საკუთარი ანტიგენი გამოჩნდეს და ლიმფოციტებისადმი მისი წარდგება განხორციელდეს.
- **მოლეკულური მიმიკრიის შედეგად** – იმუნური სისტემა გამოიცნობს ვირუსული ცილის ამინომჟავურ თანმიმდევრობას. ეს უცხო ცილა, შესაძლოა, ერთ-ერთი საკუთარი ცილის ჰომოლოგიური აღმოჩნდეს. ასეთ შემთხვევაში საკუთარი ანტიგენისადმი ტოლერანტობა იხსნება და მასპინძლის ქსოვილის საწინააღმდეგო იმუნური შეტევა ხორციელდება.

ბაქტერიების საწინააღმდეგო იმუნიტეტი

ბაქტერიული ინფექციის საწინააღმდეგო დაცვის მექანიზმებს ბაქტერიის სტრუქტურა და პათოგენობის ფაქტორები განსაზღვრავს.

ბაქტერიები უჯრედის კედლის აგებულების მიხედვით შემდეგ ჯგუფებად იყოფა:

- გრამდადებითი,
- გრამუარყოფითი ბაქტერიები,
- მიკობაქტერიები და
- სპიროქეტები.

გრამუარყოფითი ბაქტერიები მგრძნობიარეა კომპლემენტით ან ციტოტოქსიკური უჯრედებით განპირობებული ლიზისისადმი. განსხვავებული აგებულების უჯრედის კედლის მქონე ბაქტერიები კი, ძირითადად, ფაგოციტოზით ნადგურდება.

მიკრობთა ისეთი ზედაპირული სტრუქტურები, როგორიცაა ხაო, შოლტი ან კაფსულა, კომპლემენტის ზემოქმედებასა და ფაგოციტოზს აძკვეთს. სამაგიეროდ, ისინი ანტისხეულთა სამიზნე სტრუქტურებად გვეელინება.

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 თავდაცვას ტოქსინის გამანეიტრალებელი ანტისხეულები უზრუნველყოფს. თუმცა, აღსანიშნავია მაბლოკირებელი ანტისხეულების მნიშვნელობაც, რომლებიც ბაქტერიას უკავშირდება და ეპითელიუმზე მათ მიმაგრებას აღკვეთს.

ბაქტერიის 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 ზღუდავს. ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ნორმალური ფლორის ანტიბიოტიკებით დარღვევის შედეგად, შესაძლოა, *Candida* ან *Clostridium difficile*-ით გამომწვეული ინფექცია განვითარდეს.

დაცვის მეორე ხაზს სხვადასხვა ბაქტერიისთვის საერთო უჯრედული კომპონენტების (PAMP) გამოცნობა წარმოადგენს. ის B- და T-უჯრედების ანტიგენსპეციფიკურ რეცეპტორზე არაა დამოკიდებული და ფილოგენეზურად დაცვის უძველეს გზად გვეელინება.

ქსოვილებიდან ბევრი ბაქტერიის მოშორება სპეციფიკური იმუნური პასუხის განვითარების გარეშე ხდება. ბაქტერიის სტრუქტურული კომპონენტების (პოლიანიონი, ლიპოპროტეინი, ლიპოტეიქოის მჟავა, პეპტიდოგლიკანი, მურამილპეპტიდი და სხვა) შეცნობის 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.

ზოგიერთი ბაქტერია ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად კედება. ეს, პირველ რიგში, გრამუარყოფით ბაქტერიებს ეხება, რადგან მათი გარეთა მემბრანა მგრძნობიარეა მემბრანისშემტევი კომპლექსისადმი (C5b-9).

კომპლემენტის გააქტიურების შედეგად წარმოქმნილი C3a და C5a გლუვეუნთოვანი ბოჭკოების შეკუმშვასა და პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას იწვევს. C5a, ამასთანავე, ნეიტროფილებსაც ააქტიურებს. უჯრედებიდან ჰისტამინისა და ლეიკოტრიენის გამოთავისუფლება სისხლძარღვთა გამაკლობას მნიშვნელოვნად აძლიერებს. C3-ის გახლეჩვის შედეგად მიღებული პროდუქტები

ოფსონინებს წარმოადგენს, 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.

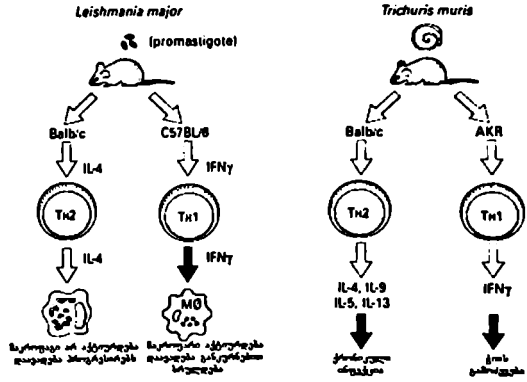
სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF) და IL-1, რომელთაც გააქტიურებული მაკროფაგები წარმოქმნის, ფაგოციტურ უჯრედებს ააქტიურებს და უნდოთელიუმზე მათ მიწებებას აძლიერებს. TNF-ით და IL-12-ით გააქტიურებული NKT-უჯრედები გამოიყოფს γ-ინტერფერონს, რომელიც, თავის მხრივ, მაკროფაგებს ააქტიურებს (სურათი 17.1).

ზოგიერთ ბაქტერიულ კომპონენტს ადიუვანტური 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, როგორც წესი, სასარგებლოა მასპინძელი ორგანიზმისათვის, თუმცა ზოგ მიკრობს მისი წყალობით იმუნური პასუხის არაეფექტური (არაადეკვატური) გზით წაყვანა შეუძლია.

პათოგენური უმარტივესით *Leishmania major*-ით დასნებოვნებულ თაგვებზე დაკვირვებამ აჩვენა, რომ T_H1 პასუხის განვითარება ცხოველოა სრულ დაცვას, ხოლო T_H2 გზა კი ლეტალურ გამოსავალს განაპირობებს (სურათი 17.7).



სურათი 17.7. **იმუნური პასუხის განვითარება სხვადასხვა ინფექციურ აგენტზე.** სურათზე ნაჩვენებია T უჯრედების სუბპოპულაციების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები და მათი როლი დაავადებისგან განკურნებაში. *Leishmania major*-ის შემთხვევაში (მარცხნივ) IL-4 მაკროფაგს ვერ ააქტიურებს, რაც დაავადების პროგრესირებას იწვევს. Th1-ის მიერ წარმოქმნილი IFNγ მაკროფაგს ააქტიურებს და განკურნებას უზრუნველყოფს. *Trichuris muris*-ით ინფიცირებისას (მარჯვნივ) Th2-ის მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები ქრონიკული ინფექციის განვითარებას იწვევს. IFNγ კი ჭიის გამოძევებას უზრუნველყოფს. ყურადღება მიაქციეთ იმ ფაქტს, რომ დაავადების გამოსავალს თაგვის გენეტიკური საფუძველი (Balb/c, C57BL/6, AKR) განსაზღვრავს.

ბაქტერიების ზემოქმედებით ციტოკინების უეცარი და მასიური გამოყოფის შედეგად შოკის სინდრომი ვითარდება. ციტოკინების ჭარბი რაოდენობა ქსოვილებს აზიანებს, რაც ლეტალური გამოსავლითაც შეძლება დამთავრდეს.

ანტიბაქტერიული იმუნიტეტში განმსაზღვრელია ანტისხეულების როლი. ისინი ანტიგენსპეციფიკურ დაცვას განაპირობებს. მათი ეფექტი გამომწვევის პათოგენობის მექანიზმზეა დამოკიდებული.

გამანეიტრალებელი ანტისხეული სამიზნე უჯრედთან ტოქსინის დაკავშირებას აღკვეთს, მაბლოკირებელ ანტისხეულებს ფერმენტების ბლოკირება შეუძლია, შოლტისადმი მიმართული ანტისხეულები ბაქტერიების იმობილიზაციას იწვევს. სეკრეტორული IgA დაცვის ერთ-ერთ ბირკვლი ხაზია, რადგან ის ეპითელურ უჯრედებზე ბაქტერიის დაკავშირებას აღკვეთს.

სტრეპტოკოკური ანგინის დროს A ჯგუფის სტრეპტოკოკის M ცილისადმი ანტისხეულების წარმოქმნა თავლაცვის ეფექტორულ მექანიზმს წარმოადგენს.

მნიშვნელოვანია ანტისხეულთა როლი არატოქსიგენური მიკრობებისგან დაცვაშიც. ამ შემთხვევაში ანტისხეული ინფექციურ აგენტს კომპლემენტისთვის ეფექტურ სამიზნედ აქცევს. კომპლემენტ-დამაკავშირებელი ყველაზე მაღალი აქტივობა IgG1, IgG3 და IgM ანტისხეულებს აქვს.

როგორც ადრე აღვნიშნეთ, გრამუარყოფითი ბაქტერიები, ძირითადად, კომპლემენტით განსაზღვრული ლიზისით კვდება. დანარჩენი ბაქტერიები კი ფაგოციტოზით ნადგურდება.

ფაგოციტოზის პროცესი რამდენიმე სტადიისგან შედგება:

- *ქემოტაქსისი.* ქემოტაქსისური ფაქტორები (C5a, f-Met-Leu-Phe, ქემოკინები, ციტოკინები) ინფექციისა და ანთების კერაში ფაგოციტებს მოიზიდავს.

- *ფაგოციტების მიკრობულ უჯრედთან დაკავშირება.* ამ სტადიაზეა დამოკიდებული ფაგოციტის მიერ მიკრობის შთანთქმა და ლიზი-

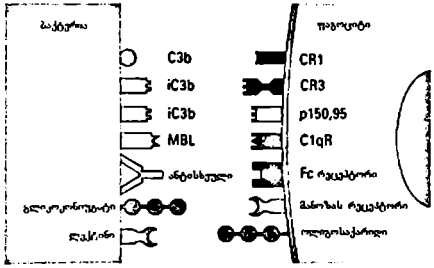
სის განმაპირობებელი მექანიზმების შემდგომი გააქტიურება. მიკრობთან ფაგოციტის დაკავშირება მათ ზედაპირზე არსებული ლექტინებით (მაგ. ბაქტერიაზე - მანნოზას დამაკავშირებელი ლექტინი, ფაგოციტზე - CR3, CR4), კომპლემენტის კომპონენტებით ან FcR-ით ხორციელდება (სურათი 17.8).

- *შთანთქმა.* აღსანიშნავია, რომ ადსორბციას ყოველთვის თან არ სდევს შთანთქმა. მიუხედავად იმისა, რომ iC3b-ფრაგმენტი CR3-რეცეპტორთან ურთიერთქმედებს, iC3b-ით დატვირთულ ერითროციტებს მაკროფაგი არ შთანთქავს.

- *ბაქტერიოციდული მექანიზმის ჩართვა.* მიკრობის გასანადგურებლად მხოლოდ შთანთქმაც არაა საკმარისი. მაგ. ბაქტერია *Jersinia pseudeotuberculosis* ფაგოციტის მიერ შთანთქმას თავადვე უწარუნველყოფს, რის შემდგომაც იმ ფაგოტორის სინთეზს თრგუნავს, რომელიც უჯრედში მის განადგურებას იწვევს.

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 ჟანგბადისგან დამოუკიდებელი კვლის მექანიზმებიც, რასაც ფაგოციტური უჯრედების ანტიბიოტიკისმაგვარი კათიონური ცილები (დეფენსინები - ლიპიდურ ბიშრეში იონგამავალი არხების გაჩენით) და სხვა ფაქტორები (pH, ლი-ზოციმი, ლაქტოფერინი) განაპირობებს.



სურათი 17.8. ფაგოციტურ უჯრედთან ბაქტერიის დაკავშირება. ფაგოციტის მემბრანაზე ორგანიზმის მიმაგრებას მრავალი მოლეკულა ახორციელებს. სურათზე TLR სისტემა (მაგ. TLR4 - LPS, TLR5 - ფლაგელინი, TLR2 [TLR1/TLR6] - ბაქტერიის ლიპოპროტეინი და პეპტიდოგლიკანი) არ არის ნაჩვენები. ბაქტერიის ზედაპირზე აქ წარმოდგენილი მოლეკულებიდან კომპლემენტის ფრაგმენტები (C3b, iC3b), ანტისხეული და მანანას-დამაკავშირებელი ლექტინი (MBL) ბაქტერიის კონსტიტუციურ სტრუქტურებს არ წარმოადგენს

კომპლემენტისა და ფაგოციტოზისგან ბაქტერიათა თავდაცვის საშუალებები

კომპლემენტის სისტემა და ფაგოციტოზი ბაქტერიათა განადგურებას უსრულველყოფს. ზოგიერთ პათოგენურ ბაქტერიას მათგან თავის არიდების უნარი აქვს (სურათი 17.9).

კაფსულა ალტერნატიული გზით კომპლემენტის გააქტიურებას აღკვეთს. მიკრობის ზედაპირზე არსებული სტრუქტურები კომპლემენტის ეფექტორული ფუნქციის განხორციელებას აბრკოლებს (მაგ. ბაქტერიაზე ადსორბირებული კომპლემენტის ფრაგმენტის დაკავშირებას ფაგოციტის რეცეპტორთან).

ზოგიერთი გრამუარყოფითი ბაქტერია (*Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas*) C5b-C9-კომპლექსს (მემბრანისშემტეე კომპლექსს – MAC) იკავშირებს, მაგრამ სწრაფადვე იშორებს, ზოგი კი მას უჯრედის მემბრანისგან მოშორებით ისე იკავშირებს, რომ MAC მემბრანას ვერ აზიანებს.

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.

პათოგენურ მიკრობთა უმეტესობა ფაგოციტოზისგან თავდაცვას წარმატებით ახორციელებს. ისინი ამას სხვადასხვა გზით ახერხებენ:

- ზოგიერთი მიკრობის მიერ გამოყოფილი ტოქსინი ქემოტაქსისს თრგუნავს,

- კაფსულა ხელს უშლის ფაგოციტის ბაქტერიასთან დაკავშირებას,

- ზოგი მიკრობის ზედაპირული სტრუქტურა ფაგოციტოზს აღკვეთს. მაგ. A ჯგუფის სტრეპტოკოკს აქვს ზედაპირული სტრუქტურა - M ცილა, რომელიც ხელს უშლის კომპლემენტის ფრაგმენტის ადჰეზიას მიკრობის ზედაპირზე, რითაც წარმატებით თრგუნავს ფაგოციტოზს.

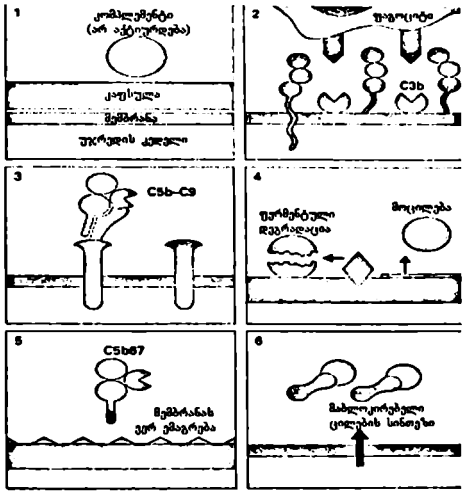
- ზოგი ბაქტერიის ეგზოტოქსინი ფაგოციტებს ლვავს. მაგ. სტაფილოკოკისა და A ჯგუფის სტრეპტოკოკის მიერ გამომუშავებული ტოქსინი თავად კლავს ფაგოციტებს.

კვლის პროცესის აღკვეთა ზოგიერთ პათოგენურ ბაქტერიას ფაგოციტის მიერ მისი შთანთქმის შემდეგაც შეუძლია:

- ზოგი მათგანი ლიზოსომის ფაგოსომასთან შერწყმას თრგუნავს (*M.tuberculosis*), ან ფაგოსომაში pH-ს აქვეითებს.

- ზოგიერთი ბაქტერია კატალაზას წარმოქმნის და ფაგოციტურ უჯრედებში წარმოქმნილ წყალბადის ზეჟანგს ზლის.

- უჯრედშიდა კვლისადმი რეზისტენტური ბაქტერია *Mycobacterium tuberculosis* მაკროფაგში წლების მანძილზე პერსისტირებს. ის აღკვეთს გამა ინტერფერონით მაკროფაგის გააქტიურებას.



სურათი 17.9. კომპლემენტით განპირობებული დაზიანებისგან თავის არიდების გზები. ბაქტერიის კაფსულა კომპლემენტის გააქტიურებას აღკვეთს (1). ბაქტერიის ზედაპირული სტრუქტურები, შესაძლოა, ხელს უშლიდეს ფაგოციტის კომპლემენტის რეცეპტორის C3b ფრაგმენტთან დაკავშირებას (2). ზედაპირულმა სტრუქტურამ, შესაძლოა, მემბრანის შემტეევი კომპლექსი (MAC) უჯრედის მემბრანის გარეთ განალაგოს (3). ბაქტერიის ფერმენტმა, შესაძლოა, ფიქსირებული კომპლემენტი დაშალოს ან უჯრედს მოაშოროს (4). ბაქტერიის გარეთა ზედაპირი რეზისტენტულია მემბრანის შემტეევი კომპლექსით (MAC) მემბრანის დაზიანებისადმი (5). ბაქტერიის წარმოქმნილი ცილა კომპლემენტს იკავშირებს, რითაც ბაქტერიის ზედაპირზე ამ უკანასკნელის მიმაგრებას აღკვეთს (6).

- ზოგიერთი ბაქტერია ჟანგბადურ აფეთქებას თრგუნავს (*Staphylococcus*) ან ფაგოსომის მემბრანის ლიზისს იწვევს და შემდეგ ციტოპლაზმაში მრავლდება (მაგ. *Listeria monocytigenes*).

ამასთანავე, ბაქტერიით დაინფიცირებულმა ფაგოციტმა, შესაძლოა, ანტიგენის წარდგენის უნარიც დაკარგოს.

მასპინძლის უჯრედის შიგნით მცხოვრები ბაქტერია დაცულია ფაგოციტოზის ან სხვა ბაქტერიოციდული მექანიზმების ზემოქმედებისგან. ორგანიზმიდან მათი მოცილება ციტოტოქსიური T-უჯრედებით ხდება.

$\gamma\delta$T-უჯრედები ინფიცირებული უჯრედების დაშლაში მონაწილეობს. ისინი ბაქტერიული ანტიგენის საპასუხოდ მრავლდება. ამ უჯრედთა ზოგიერთი სუბპოპულაცია ამორჩევითად ეპითელურ საფარში სახლდება. ამიტომ ვარაუდობენ, რომ ისინი ანტიმიკრობულ იმუნიტეტში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, თუმცა სადღეისოდ მათი ფუნქცია ბოლომდე გარკვეული არ არის.

ანტიმიკროგული პასუხით განპირობებული ქსოვილების იმუნური დაზიანება

მასპინძლის ქსოვილების დაზიანებას ზოგჯერ ბაქტერიის საწინააღმდეგო იმუნური რეაქცია იწვევს.

სეპტიცემიის დროს ბაქტერიული პროდუქტების გავლენით ცირკულაციაში ჭარბი რაოდენობით ციტოკინები ხვდება, რამაც შესაძლოა, **ენდოტოქსემიური (სეპტიცემიური) შოკი** გამოიწვიოს.

შოკს, როგორც წესი, გრამუარყოფითი ბაქტერიის ენდოტოქსინი – ლიპოპოლისაქარიდი (LPS) იწვევს. თუმცა, ანალოგიური სინდრომი გრამდადებითი სეპტიცემიის დროსაც შეიძლება განვითარდეს.

შოკი ორგანიზმისთვის საშიშ სინდრომს წარმოადგენს. ის ტემპერატურის მატებით, ცირკულაციური კოლაფსით, სისხლის დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედებითა და ჰემორაგიული ნეკროზით გამოვლინდება. ეს პროცესები ორგანოებისა და სისტემების უკმარისობის მიზეზი ხდება.

ციტოკინების ჭარბი პროდუქციის შედეგად განვითარებული ადგილობრივი რეაქცია **შეარცმანის რეაქციის** სახელითაა ცნობილი.

თუ ცხოველს გრამუარყოფითი ბაქტერიის სუსპენსიას შეუყვანთ ჯერ კანში, ხოლო 24 საათის შემდეგ - ვენაში, ცხოველს კანზე ჰემორაგიული ნეკროზი განუვითარდება.

თუ მიკრობს ორივეჯერ ვენაში შეეყვანთ, სისტემური რეაქცია განვითარდება, რაც, ჩვეულებრივ, ცირკულაციური კოლაფსითა და თრომბოზის ქერქოვანი შრის ნეკროზით გამოვლინდება. ეს ფენომენი შეარცმანის სისტემური რეაქციის სახელითაა ცნობილი. აღნიშნული ფენომენის დროს ნეკროზი სოგჯერ პანკრეასში, ლიპოფიზში, თირკმელზედა ჯირკვალსა და ნაწლავებშიც ვითარდება. მას სისხლის მწვავე სისხლძარღვშიდა შედედება და თრომბოზის განვითარება ახასიათებს.

დღეისათვის ცნობილია, რომ კანის ამგვარად მომზადება სხვა ინფექციურ აგენტებსაც შეუძლია: სტრეპტოკოკს, მიკობაქტერიებს, კორინებაქტერიებს 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 აღნიშნულ ფენომენით ახხსნება. 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 გოჭებში აღწერა. ამ ფენომენს საფუძველად შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია უდევს. დაზიანებას, ძირითადად, T-უჯრედებით ინდუცირებული ციტოკინები განაპირობებს.

სტაფილოკოკის, სტრეპტოკოკის, მიკოპლაზმასა და სხვა ბაქტერიას ე.წ. სუპერანტიგენები (მაგ. სტაფილოკოკური ტოქსიკური შოკის სინდრომის ტოქსინი - TSSS) აქვთ. ისინი ციტოკინების პროდუქციასა და, შესაბამისად, ქსოვილების დაზიანებას ანტიგენის პროცესინგისა და წარდგენის გვერდის გვერდის ავლით იწვევენ.

ბაქტერიები, მასპინძლის უჯრედების მსგავსად, სტრესულ ცილას - HSP (Heat Shock Protein) წარმოქმნიან. HSP სტრესის პირობებში ცილის სტრუქტურის სტაბილიზაციას ახდენს. ბაქტერიისა და ადამიანის HSP-ს შორის ძლიერი მსგავსებაა, რაც ზოგჯერ აუტოიმუნური პროცესის წართვას უსრულველყოფს. ასეთი მსგავსების მიუხედავად, მთელი რიგი ინფექციების დროს ისინი სამიზნე ანტიგენებს წარმოადგენენ.

'ᲐᲘᲒᲘᲔᲜᲣᲠᲘ ᲰᲘᲞᲝᲗᲔᲖᲐ'

განვითარებულ ქვეყნებში სულ უფრო მატულობს იმ დაავადებათა რიცხვი, რომლებიც იმუნური სისტემის რეგულაციის დარღვევის შედეგად ვითარდება. 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 აღასტურებს, რომ მჭიდრო კორელაცია არსებობს იმუნური დისრეგულაციის ზრდასა და გარემოს მიკროორგანიზმებთან მასპინძელი ორგანიზმის კონტაქტის შეზღუდვას შორის.

მიკროორგანიზმებთან კონტაქტის შეზღუდვის მიზეზები შეიძლება იყოს:

- მაღალჰიგიენური პირობები,
- ვაქცინებისა და ანტიბიოტიკების გამოყენება.

დადგენილია, რომ ახალშობილში Th2 პასუხი დომინირებს. Th1/Th2 პასუხის დაბალანსება ორი წლის ასაკისთვის ხდება (სურათი 17.10). მიკროორგანიზმებთან კონტაქტის შეზღუდვის პირობებში ორი წლის ასაკისთვისაც Th2 პასუხი დომინირებს (სურათი 17.11).

თუმცა, ბოლოდროინდელი მონაცემები გვიჩვენებს, რომ აღნიშნული ჰიპოთეზა ყოველთვის არ მართლდება. ზოგიერთი ვირუსული ინფექცია (გრიპი, რესპირაციულ სინციტიური ვირუსი) პირიქით, ხელს უწყობს ალერგიისა და ასთმის განვითარებას.

ᲡᲝᲙᲝᲔᲑᲘᲡ ᲡᲐᲜᲘᲜᲐᲐᲦᲛᲓᲔᲒᲝ 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:

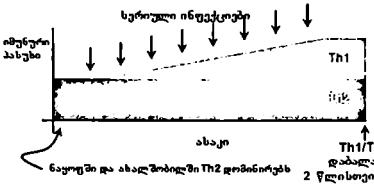
- ერთუჯრედიანი - საფუარის, რომელიც იოლად ფაგოციტირდება და
- დატოტვილი ძაფების სახით, რაც უჯრედგარეთა კედლის ექვემდებარება.

ზოგიერთი პათოგენური სოკო დიმორფულია. მის ორივე ფორმას მნიშვნელოვანი ვირულენტური დეტერმინანტები აქვს, რაც იმუნური სისტემის განსხვავებულ რეაგირებას საჭიროებს.

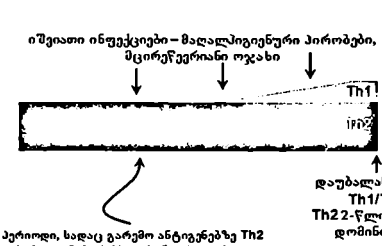
მსმენ სოკოვანი ინფექციები ხშირად ვითარდება იმუნოდეფიციტურ პირებში:

- 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 დაცვა-



სურათი 17.10. იმუნური სისტემის მომწიფება



სურათი 17.11. Th1 გზის განვითარების შეფერხება

ში 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:

- ძიფეების საწინააღმდეგოდ ისინი ტოქსიკურ პროდუქტებს გამოჰყოფენ და უჯრედგარეთა კედლის- ახორციელებენ,

- საყურარსა და კონიდიებს შთანთქამენ.

T უჯრედული პასუხი სოკოსადმი რეზისტენტობის განმსაზღვრელია

სოკოების უმრავლესობა, მაღალი იმუნოგენობის გამო, ქუმორულ და უჯრედულ პასუხს აღძრავს, რაც სეროლოგიური ტესტებითა და შენელებული ტიპის (IV ტიპის) ზემგრძნობელობის კანის რეაქციებით დასტურდება (სურათი 17.12).

ზოგიერთი მიკოზის დროს ჩატარებული კლინიკური კვლევები სოკოს საწინააღმდეგო დაცვაში TH1 პასუხისა და მაკროფაგების გააქტიურების განმსაზღვრელ როლს აფასტურებს.

მაგ. პარაკოკციდიოიდომიკოზის მსუბუქი ფორმის დროს TH1 იმუნური პასუხი დომინირებს, მძიმე დისემინირებული ინფექცია კი TH2 ციტოკინებისა (IL-4, IL-10) და ეოზინოფილების მაღალ მარეგულირებელთან კორელირებს.

იმუნური ზედამხედველობისგან სოკოს თავის დაღწევის მექანიზმები

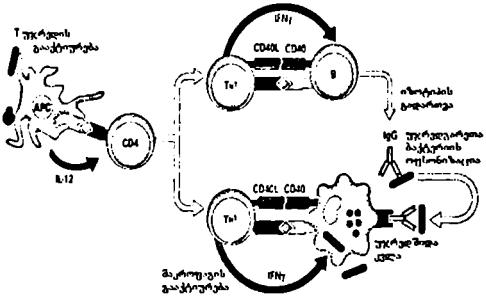
მასპინძლის იმუნური სისტემისგან თავდაცვას სოკოები სხვადასხვა გზით ახერხებენ:

- *Cryptococcus neoforman* პოლისაქარიდულ კაფსულას წარმოქმნის, რაც ფაგოციტოზს თრგუნავს,
- *Histoplasma capsulatum* უჯრედშიდა ობლიგატური პათოგენია, რომელიც მაკროფაგში შესვლის შემდეგ ფაგოსომას წარმოქმნას თრგუნავს,
- დერმატოფიტები მასპინძლის T უჯრედულ პასუხს აქეითებს, რითაც უჯრედებით განპირობებულ დესტრუქციას თრგუნავს.

პარაზიტების (პროტოზოების და ჭიების) სანინააღმდეგო იმუნიტეტი

ინფექციურ დაავადებათა ტერმინოლოგიის მიხედვით, ტერმინი პარაზიტული ინფექცია ცხოველთა პარაზიტებთან (პროტოზოების, ჭიების და ექტოპარაზიტების) დაკავშირებული ინფექციების შემთხვევაში იხმარება. მათ მიერ გამოწვეული ავადობა და სიკვდილობა მნიშვნელოვნად აღემატება სხვა კლასის ინფექციური აგენტებით გამოწვეულ დაზიანებებს, განსაკუთრებით განვითარებად ქვეყნებში. დადგენილია, რომ მსოფლიოს მოსახლეობის 30% ინფიცირებულია პარაზიტებით. მარტო მალარიით 100 მილიონი ადამიანია დაავადებული, აქედან ყოველწლიურად 1 მილიონი კვდება.

პარაზიტების უმეტესობას განვითარების რიული ციკლი ახასიათებს. მათი განვითარების რომელიღაც პერიოდი ადამიანში (ან სხვა ხერხემლიანში) მიმდინარეობს. გარკვეულ პერიოდში კი ისინი შუალედურ მასპინძელში (მწერი, ტკიპა, მოლუსკი) ეითარდებიან. ადამიანი, როგორც წესი, შუალედური მასპინძლის კბენით ან მასთან ერთ გარემოში ყოფნის შედეგად ინფიცირდება. მაგ. მალარია და ტრიპანოსომიაზი მწერის კბენით გადადის, შისტოსომიაზით დაინფიცირება კი იმ წყლიდან ხდება, სადაც ინფიცირებული მოლუსკები ბინადრობენ.



სურათი 17.12. ბაქტერიისა და სოკოს საწინააღმდეგო CD4+ T უჯრედული დაცვა. ბულბრუნდილი CD4+ T უჯრედს დენდრიტული უჯრედი აქტივირებს. Th1/Th2 გზის არსებობა გარემოში არსებულ ციტოკინებზეა დამოკიდებული

პარაზიტული ინფექციების უმეტესობა ქრონიკულად მიმდინარეობს. დაავადების ასეთი მიმდინარეობის მიზეზია:

- სუსტი თანდაყოლილი იმუნური პასუხი და
- პარაზიტების უნარი, თავი აარიდონ ადაპტაციურ იმუნურ პასუხს.

თანდაყოლილი იმუნური პასუხი

პროტოზოებისა და ჭიების უმეტესობა თანდაყოლილი იმუნური პასუხის რომელიმე რგოლს რთავს. თუმცა, ამ მექანიზმების მოქმედებისადმი რეზისტენტულობის გამო, ისინი კარგად ახერხებენ თავის გადარჩენას და მასპინძელ ორგანიზმში მრავალდებიან.

ფაგოციტოზი პროტოზოების საწინააღმდეგო დაცვის მნიშვნელოვანი ფაქტორია, თუმცა პარაზიტების უმეტესობა რეზისტენტულია ფაგოციტური კვლისადმი, რის გამოც მაკროფაგში გამრავლება შეუძლიათ (სურათი 17.13).

ფაგოციტოზი ჭიების საწინააღმდეგო დაცვის ფაქტორიცაა: ფაგოციტები მიკრობოციდური ნივთიერებების გარეთ გამოფრქვევით ფაგოციტოზისათვის მნიშვნელოვნად დიდი ზომის ჭიის კვლას ახერხებენ. თუმცა ბევრი ჭია, თავისი სქელი გარსის წყალობით, დაცულია ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების კვლისაგან.

ზოგიერთი ჭია კომპლემენტს ალტერნატიული გზით აქტივირებს, თუმცა კომპლემენტით განპირობებული კვლისადმი ხშირად ისინი რეზისტენტობას ავლენენ.

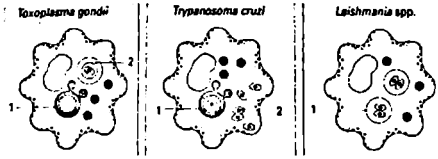
ადაპტაციური იმუნური პასუხი

პროტოზოები და ჭიები დიდად განსხვავდებიან სტრუქტურით, ბიოქიმიური თვისებებით, სასიცოცხლო ციკლითა და პათოგენური მექანიზმებით. 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.

მაკროფაგში მოპარაზიტე პროტოზოების საწინააღმდეგო იმუნური დაცვა TH1 ციტოკინებით გააქტიურებული მაკროფაგებით ხდება (სურათი 17.14).

Leishmania major-ით ინფიცირებულ თაგვებზე ჩატარებულმა ცხადყო, რომ ინფექციისადმი რეზისტენტულ თაგვებში *Leishmania*-სპეციფიკური TH1 უჯრედები აქტიურდება. მათ მიერ წარმოქმნილი გამა ინტერფერონი მაკროფაგებს აქტივირებს, გააქტიურებული მაკროფაგი კი პარაზიტის უჯრედშიდა დესტრუქციას ახდენს. პროტოზოოს მიერ TH2 უჯრედების გააქტიურებას საპირისპირო შედეგი მოჰყვება: TH2 ციტოკინების, კერძოდ IL-4-ის მიერ მაკროფაგების სუპრესია და პარაზიტის აქტიური გამრავლება (სურათი 17.7).



სურათი 17.13. **მაკროფაგში მოპარაზიტე პროტოზოას ლიზოსომური ფერმენტებისგან თავდაცვის გზები.** *T. gondii* – ცოცხალი პარაზიტი უჯრედში მემბრანით შემოსაზღვრული ეკუოლით ხედება. პარაზიტი ცოცხალია, ეინაიდან ლიზოსომა ეკუოლს არ ერწმის (2). მკვდარი პარაზიტი ფაგოციტოსის გზით ფაგოსომაში ხვდება და ლიზოსომის ფერმენტების საშუალებით დეგრადირდება (1). *T. cruzi* – პარაზიტის გადარჩენა მისი განვითარების სტადიასა დამოკიდებული: ტრიმასტიგოტი (2), ეპიმასტიგოტისგან განსხვავებით (1). ფაგოსომადან გაძერება და ციტოზოლში მრავლდება. *Leishmania* spp. – პარაზიტი რეზისტენტულია ლიზოსომური ფერმენტებისადმი და ფაგოსომაში მრავლდება.

ჭიები უჯრედგარეთა ქსოვილებში პარაზიტობს და მათ განადგურებას ანტისხეულთა სპეციალური ტიპი განაპირობებს.

ჭიების საწინააღმდეგო ეფექტურ იმუნურ დაცვას TH2 უჯრედების გააქტიურება განაპირობებს, რის შედეგადაც IgE ანტისხეულები წარმოიქმნება და ეოზინოფილები აქტიურდება (სურათი 17.14).

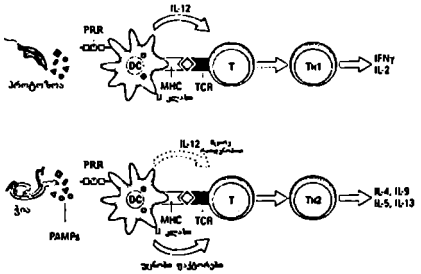
ჭიებით ინვაზიისთვის დამახასიათებელია:

- ჭიების საწინააღმდეგო სპეციფიკური IgE ანტისხეულების წარმოქმნა და
- ეოზინოფილია.

ასეთი პასუხი ჭიების მიერ TH2 პასუხის ჩართვით არის გამოწვეული. TH2 უჯრედი IL-4 და IL-5-ს გამოიმუშავებენ. IL-4 IgE-ანტისხეულების წარმოქმნას, IL-5 კი ეოზინოფილების წარმოქმნასა და გააქტიურებას ასტიმულირებს.

ეოზინოფილი, ჭიის კედლის თვალსაზრისით, 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 ჭიას იკავშირებს, რის შედეგადაც გრანულების შიგთავსს გადმოაფრქვევს. ძირითადი ფუძე ცილა (MBP), რაც ამ გრანულების მთავარი შემადგენელი კომპონენტია, ჰელმინთების ზედაპირს ფარავს და



სურათი 17.14. **პროტოზოებისა და ჭიების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი.** სურათზე წარმოდგენილია T უჯრედის სხვადასხვა სუბპოპულაციის მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები. გულუბრველილო ლიმფოციტებიდან T ჰელპერების დიფერენცირებისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს დენდრიტული უჯრედების მიერ IL-12-ს წარმოქმნას, რაც დენდრიტული უჯრედებით (PAMP-ის შემცნობი რეცეპტორებით - PRR) პათოგენთან ასოცირებული მოლეკულური სახის (PAMP-ის) შეცნობის შედეგია.

მათ სიკვდილსა და, შემდგომ, ორგანიზმიდან გამოდევნას უზრუნველყოფს.

ეოზინოფილის დეგრანულაციის შედეგად ძლიერი ნეიროტოქსინი და ჰელმინთოტოქსინი - ეოსინოფილის კათიონური ცილაც (ECP) თავისუფლდება.

პარაზიტის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხით განპირობებული ქსოვილების დაზიანება

პარაზიტის საწინააღმდეგო ადაპტაციურმა იმუნურმა პასუხმა, შესაძლოა, ქსოვილების დაზიანება გამოიწვიოს.

- ზოგიერთი პარაზიტი ან მისი პროდუქტი გრანულომურ 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 ალი ქსოვილისგან გამოყოფს. ქრონიკული IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის შედეგად კი მძიმე ფიბროზი ვითარდება, რასაც საბოლოოდ პორტული ჰიპერტენზია და ღვიძლის ციროზის განვითარება 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.

შეჯამება:

• თანდაყოლილი იმუნური დაცვის მექანიზმები (ინტერფერონი, NK უჯრედები და მაკროფაგები) ინფექციის ადრეულ სტადიაზე მოქმედებს და ვირუსის გავრცელებას აფერხებს. სპეციფიკური იმუნური პასუხი ვირუსული ინფექციის განვითარებასთან ერთად ერთვება. ანტისხეულები ვირუსის გავრცელებას და რეინფექციას აღკვეთს. CD8+ T უჯრედები ვირუსინფიცირებულ უჯრედებს კლავს. CD4+ T ლიმფოციტი, ბევრი ვირუსული ინფექციის დროს, მთავარი ეფექტორული უჯრედის როლს ასრულებს.

• ვირუსები იმუნური პასუხის თავიდან ასაცილებლად სხვადასხვა გზას მიმართავენ. ყველაზე ეფექტური მექანიზმი, ამ მხრივ, ვირუსას ლატენსია და ანტიგენური ვარიაციების არსებობაა. ბევრი ვირუსი, ციტოკინის ან მისი ანალოგის წარმოქმნით, იმუნური პასუხის დევიაციას (გადახრას) იწვევს. ზოგი ვირუსი MHC მოლეკულის ექსპრესიას აკონტროლებს.

• ვირუსულ ანტიგენზე პასუხმა, შესაძლოა, ქსოვილების დაზიანება გამოიწვიოს: იმუნური კომპლექსების წარმოქმნით, იმუნოსუპრესიით, ციტოტოქსიკურობით ან აუტოიმუნური რეაქციის ჩართვით.

• ანტიბაქტერიული დაცვის მექანიზმებს ბაქტერიის სტრუქტურა და პათოგენობა განსაზღვრავს. ბაქტერიის არასპეციფიკური შეცნობა თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს რთავს და ადაპტაციური პასუხის სახეს განსაზღვრავს. არასპეციფიკური შეცნობის შედეგად კომპლემენტი აქტიურდება. წარმოქმნილი ციტოკინები, ადჰეზიური მოლეკულები და პათოგენიდან წამოსული სიგნალები სპეციფიკურ იმუნურ პასუხს არეგულირებს.

• ანტისხეულები სპეციფიკურ დაცვაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. გამანეიტრალიზებელი ანტისხეული სრულად იცავს ორგანიზმს ისეთი ბაქტერიებისგან, რომელთა პათოგენობა მხოლოდ ტოქსინს ან ადჰეზიურ მოლეკულებს უკავშირდება. მაოფსონიზებელი ანტისხეულები უჯრედგარეთა ბაქტერიებისგან დაცვას განაპირობებს. კომპლემენტით განპირობებულ ლიზისს გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები ექვემდებარება.

• ბაქტერიათა უმეტესობა ფაგოციტოზით ნადგურდება. მაკროფაგის კედლის უნარი მისი გააქტიურებით ძლიერდება. მაკროფაგის გააქტიურებას CD4+ T უჯრედები იწვევს. მაკროფაგების პერსისტიული მოსიდვა და გააქტიურება გრანულომის წარმოქმნით მთავრდება.

• პათოგენები წარმატებით არიდებენ თავს იმუნური დაცვის სპეციფიკურ და არასპეციფიკურ მექანიზმებს.

• ბაქტერიის საწინააღმდეგო პასუხმა, შესაძლოა, ქსოვილების იმუნური დაზიანება გამოიწვიოს. ციტოკინების ჭარბი წარმოქმნა ენდოტოქსიკური შოკისა და შვარცმანის რეაქციის განვითარებას მიზეზი შეიძლება გახდეს.

• სოკოს საწინააღმდეგო დაცვის სადაც უჯრედული იმუნური პასუხი დომინირებს, ბევრი საერთოა აქვს ანტიბაქტერიულ იმუნიტეტთან.

• პარაზიტული ინფექციების უმეტესობა ქრონიკულად მიმდინარეობს. დაცვის I ხაზს თანდაყოლილი იმუნური პასუხი წარმოადგენს. პროტოზოებისა და ჭიების კედლში მაკროფაგები, ნეიტროფილები, ეოზინოფილები და თრომბოციტები მონაწილეობს. მათი ეფექტურობა ციტოკინების გაელენით იზრდება. ჭიებით ინვაზიას ეოზინოფილია და ციკულაციაში IgE ანტისხეულების ტიტრის მატება ახასიათებს. ნაწლავის ჭიების ელიმინაციას Th2 პასუხი განსაზღვრავს.

• პარაზიტები კარგად იცავენ თავს იმუნური სისტემის ზემოქმედებისგან, რაც მასპინძელ ორგანიზმში მათ ხანგრძლივ არსებობას უზრუნველყოფს.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. HSV (მარტივი ჰერპეს ვირუსი) წარმატებული პათოგენია, რადგან მას იმუნური პასუხისაგან თავის არიდების მრავალი მექანიზმი აქვს. ერთ-ერთი მექანიზმით ვირუსი ინფიცირებული უჯრედის ზედაპირზე MHC I კლასის მოლეკულის ექსპრესიას თრგუნავს. ასეთ შემთხვევაში რომელ მოლეკულას ველარ დაუკავშირდება ინფიცირებული უჯრედი?

   1. CD2
   2. CD4
   3. CD8
   4. CD16

2. 65 წლის ქალს, აეტოავარიაში მიღებული ტრავმის გამო, ნაუტარდა სპლენექტომია. რომელი პათოგენის მიმართ და რატომ ექნება მას მომატებული მგრძნობელობა ამ ოპერაციის შემდეგ?

1. *Babesia microti*
2. *Bordetella pertussis*
3. *Corynebacterium diphteriae*
4. ენტეროაგრეგაციული *Escherichia coli*

3. 56 წლის უსახლკარო, ლოთი მამაკაცი, უსახლკაროთა თავშესაფარში გატარებული ხელის ძლიერი შეტევის შემდეგ, ცხელებით მიიყვანეს გადაუდებელი დახმარების ცენტრში. სამედიცინო პუნქტში მისვლისას აღენიშნებოდა ჩქარი პულსი. ენდოტრაქეალური ასპირაციისას ამოღებული ლორწოვან-ჩირქოვანი გამონაყოფი შეიცავდა მრავალრიცხოვან, ძეწკვისებურად განლაგებულ გრამდადებით კოკებს. შრატში აღმოჩნდა *Strpneumoniae*-ს პოლისაქარიდული კაფსულის საწინააღმდეგო IgM-ის მაღალი ტიტრი. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან, IgM-ის პროდუქციასთან ერთად, რომელი ეფექტორული მექანიზმი მონაწილეობს ამ ინფექციის საწინააღმდეგო პასუხში?

1. ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
2. კომპლემენტით განპირობებული ოფსონიზაცია
3. ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტები
4. LAK-უჯრედები

4. *Toxoplasma gondii* არის უჯრედშიდა პარაზიტი, რომელიც ცხოვრობს ფაგოციტებსა და, ასევე, არაფაგოციტურ უჯრედებშიც. უჯრედშიდა ექსკულაში გამრავლება მას საშუალებას აძლევს, თავი დააღწიოს CD8+ ლიმფოციტის მიერ ამოცნობასა და კვლას. ინფიცირებული უჯრედის ამოსაცნობად საჭიროა CD8+ ლიმფოციტს უცხო პეპტიდი წარუდგინოს იმ MHC მოლეკულამ, რომელსაც აქვს:

1. β_2 მიკროგლობულინის ნაცვლად β_2 დომენი
2. პეპტიდის დამაკავშირებელი ღარი (ნაპრალი)
3. მხოლოდ ერთი ტრანსმემბრანული დომენი
4. ორი მსგავსი ჯაჭვი

5. ახალგაზრდა ქალმა რეპროდუქტოლოგს უშვილობის გამო მიაკითხა. იგი ქორწინებიდან 5 წლის მანძილზე არ დაფეხმძიმებულა. კვლევის I ეტაპი იყო საშვილოსნოს ყელის ჩამონაფხეკის შემოწმება *Chlamidia trachomatis*-ზე, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს ფალოპის მილების შეხორცება. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი ლაბორატორიული კვლევა უნდა ჩატარდეს ნიმუშში ქლამიდიას ანტიგენის აღმოსაჩენად?

1. პირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის ტექსტი
2. იმუნოფერმენტული ანალიზი
3. აფინური ქრომატოგრაფია
4. იმუნობლოტინგი (ვესტერნ ბლოტინგი)

თავი XVIII. სიმსივნის იმუნოლოგია

განვითარებულ ქვეყნებში ავთვისებიანი სიმსივნეები, ინფექციურ და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებთან ერთად, სიკვდილობის გამომწვევ უმთავრეს მიზეზს წარმოადგენს.

სიმსივნე არანორმალური ქსოვილოვანი მასაა, რომლის ზრდის სიხშირე, 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 პეტეროგენური პოპულაციაა, 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 აჩვენებ 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. გადარჩება მხოლოდ ის სიმსივნური უჯრედი, რომელიც იმუნური ზედამხედველობის თავიდან აშორებას მოახერხებს.

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 ერთობლიობაა. ყოველი კლონი მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელი გენეტიკური ცვლილებების შედეგად მოიღება და თითოეულ მათგანს მასპინძლის სიმსივნის საწინააღმდეგო დაცვითი მექანიზმებისადმი გამოხატული რეზისტენტობა აქვს.

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 აღძრავს, **სიმსივნე-სპეციფიკური ტრანსპლანტაციური ანტიგენები** (tumor-specific transplantation antigens - TSTAs) უწოდეს. ასეთი ანტიგენები ადამიანში განვითარებულ ბევრ სიმსივნესაც აქვს.

ექსპერიმენტული კვლევებით დადგენილია, რომ თაგვებში სიმსივნეების განვითარება ქიმიური კანცეროგენების შეყვანით ან დასხივებით შეიძლება.

თუ ერთ თაგვში გამოწვეულ სიმსივნეს მეორეს გადაუნერგავენ, სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი მის მოშორებას განაპირობებს.

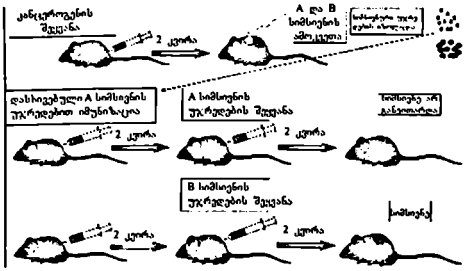
თუ სიმსივნეზე რეციპიენტი-თაგვისთვის უცხო MHC მოლეკულებია ექსპრესირებული, იმუნური სისტემა სიმსივნურ უჯრედებს დაუყოვნებლივ გამოიცნობს და გაანადგურებს.

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 გადაუნერგავთ, რომლებსაც გამრავალების უნარი დაკარგული აქვთ (დასხივებულ), ან სიცოცხლისუნარიან მწარად სიმსივნეს დროულად ამოუკვეთავთ, სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი განვითარდება. თუ შემდგომში იგივე თაგვს სიცოცხლისუნარიან იგივე სიმსივნურ უჯრედებს გადაუნერგავთ, იმუნური პასუხი ამ უკანასკნელთა გამრავლებას აღკვეთს (სურათი 18.1).

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.



ნას დიდი მნიშვნელობა აქვს დაავადების დიაგნოსირებისა და მკურნალობის ახალი საშუალებების შესაქმნელად.

სიმსივნის ანტიგენების შემდეგი სახეები არსებობს:

1. სიმსივნე-სპეციფიკური ანტიგენები.

ეს ანტიგენები წარტილოვანი მუტაციის ან გენის რეარანჟირების (გადაწყობის) შედეგად ჩნდება. მუტაციების წარმოქმნას ხშირად *ქიმიური და ფიზიკური ფაქტორები იწვევს.* ქიმიური კანცეროგენებით გამოწვეული სიმსივნეების ანტიგენები ჯვარედინ რეაქტიულობას არ აელენენ: ყოველ სიმსივნეს მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელი, უნიკალური ანტიგენური სპეციფიკურობა აქვს. საერთო ანტიგენები მხოლოდ ერთი ტრანსფორმირებული უჯრედიდან წარმოქმნილ სიმსივნურ უჯრედებზეა ექსპრესირებული.

ერთიდაიგივე კანცეროგენის მიერ გამოწვეული სიმსივნეებიც კი ანტიგენურად ერთმანეთისაგან განსხვავდება.

მაგ. თუ კანცეროგენი მეთილქოლანტრენით თაგვის კანს ორ სხვადასხვა კიდურზე დავამუშავებთ და სარკომას გამოიწვევთ, თითოეულ კიდურზე უნიკალური ანტიგენურობის მტარებელი სიმსივნე განვითარდება, მათ ჯვარედინი რეაქტიულობა არ ექნებათ.

იგივე შეიძლება ითქვას ფიზიკური ფაქტორებით (ულტრაიისფერი გამოსხივებით ან რადიაციით) გამოწვეულ სიმსივნეებზეც. ჯვარედინი რეაქტიულობის არარსებობა ქიმიური და ფიზიკური კანცეროგენებით გამოწვეული შემთხვევითი მუტაციების განვითარებით უნდა აიხსნას.

ვინაიდან ფიზიკური და ქიმიური კანცეროგენებით გამოწვეული სიმსივნეების ანტიგენებს ჯვარედინი რეაქტიულობა არ ახასიათებთ, მათი დიაგნოსტიკის, პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით იმუნური მეთოდების გამოყენება შეუძლებელია.

2. ანტიგენები, რომელთა მაკოდირებელი გენები ნორმაში მხოლოდ ჩანასახოვან ან ემბრიონულ უჯრედებში ექსპრესირდება.

ჩანასახოვან უჯრედებზე MHC მოლეკულები არ ექსპრესირდება. ამდენად, ამ გენებით კოდირებული პეპტიდები T-უჯრედებს ვერ წარუდგება. საერთოდ, სიმსივნურ უჯრედს გენების ექსპრესიის დარღვევა ახასიათებს. თუ მათში ჩანასახოვანი გენი გააქტიურდა, წარმოქმნილი ცილა T-უჯრედს წარუდგება. ეს ცილა სიმსივნის სპეციფიკურ ანტიგენს წარმოადგენს.

ანტიგენს, რომელიც ნორმაში მხოლოდ ნაყოფის განვითარების პროცესში ექსპრესირდება, **ონკოფეტალური ანტიგენი** ეწოდება.

ონკოფეტალური ანტიგენია ალფა-ფეტოპროტეინი (AFP), რომელიც ნაყოფის და დედის შრატში მაღალი კონცენტრაციითაა, მაგრამ სხვა შემთხვევაში ნორმაში შრატში საერთოდ არ გვხვდება. ზოგი კიბოს უჯრედი (ღვიძლის კიბო, სათესლის ტერატოკარცინომა) ალფა-ფეტოპროტეინს წარმოქმნის და, შესაბამისად, ავადმყოფის შრატში ამ

ხურათი 18.1. **სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი.** სიმსივნური უჯრედებით იმუნიზაცია იცავს ცხოველს შემდგომში სიმსივნის განვითარებისგან (შუაში). კანცეროგენით გამოწვეულ სიმსივნეს უნიკალური სიმსივნე-სპეციფიკური ანტიგენები აქვს. ამ ანტიგენებს სიმსივნე-სპეციფიკური ტრანსპლანტაციური ანტიგენი (TSTA) ეწოდება. კანცეროგენით გამოწვეული სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტი თაგვს იცავს მხოლოდ ამ სიმსივნის განვითარებისგან. სხვა სიმსივნური უჯრედების შეყვანა სიმსივნის განვითარებით მთავრდება (ქვემოთ).

სიმსივნე-სპეციფიკური ტრანსპლანტაციური ანტიგენი, ჩვეულებრივ, სპეციფიკურია მხოლოდ რომელიმე ინდივიდუალური სიმსივნისადმი. ამდენად, ერთი სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური დაცვა ორგანიზმს მხოლოდ ამ კონკრეტული სიმსივნის განვითარებისგან იცავს.

სიმსივნის ანტიგენები

მალიგნიზებული უჯრედის ზედაპირზე მრავალი ანტიგენი ექსპრესირდება. ზოგი მათგანი სიმსივნური უჯრედისთვის უნიკალურია, ის ნორმალურ უჯრედებზე არ გვხვდება. ასეთ ანტიგენებს სიმსივნე-სპეციფიკურ ტრანსპლანტაციურ ანტიგენებს (TSTAs) ან უბრალოდ სიმსივნე-სპეციფიკურ ანტიგენებს (TSAs) უწოდებენ.

დანარჩენი ანტიგენები საერთოა ნორმალური და სიმსივნური უჯრედისათვის:

- ზოგ შემთხვევაში ისინი ნორმალურ უჯრედზე შენიღბულ მდგომარეობაშია და მხოლოდ სიმსივნურ უჯრედებზე გამოჩნდება,
- ზოგჯერ სიმსივნურ უჯრედებში ისინი ჭარბად ექსპრესირდება,
- ზოგ შემთხვევაში ისინი მხოლოდ ფეტალურ ან ემბრიონულ უჯრედებზე ექსპრესირდება.

ნორმალური და სიმსივნური უჯრედისთვის საერთო ანტიგენებს **სიმსივნესთან ასოცირებულ ანტიგენებს** (TAA) უწოდებენ.

სიმსივნური ანტიგენი სიმსივნური უჯრედის ცილის პეპტიდია, რომელსაც MHC-მოლეკულა T-უჯრედს წარუდგენს. ეს პეპტიდი, შესაძლოა, სიმსივნე-სპეციფიკური T-უჯრედული პასუხის სამიზნე გახდეს.

სამწუხაროდ, დღემდე ვერ მოხერხდა იმის დამტკიცება, რომ ადამიანის სიმსივნურ ანტიგენებს სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის ჩამოყალიბება შეუძლია. მიუხედავად ამისა, მათ აღმოჩე-

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 სიმსივნის დროს მატულობს.

3. მადიფერენცირებელი ანტიგენები. რომელთა მაკოდირებელი გენები მხოლოდ განსაზღვრული ტიპის ქსოვილებში ექსპრესირდება.

სიმსივნურ უჯრედთა უმეტესობა ერთი უჯრედის შთამომაელობას წარმოადგენს და ამ ტიპის უჯრედები ნორმაში მცირე რაოდენობითაა. ასეთ სიმსივნურ უჯრედებზე ექსპრესირებული ის ანტიგენები, რომლებიც ნორმაში მეტად მცირე რაოდენობითაა, რადგან მათი მატარებელი უჯრედიც ძალიან ცოტაა. მაგ.

- მელანოციტებსა და მელანომას უჯრედებზე ექსპრესირებული მადიფერენცირებელი ანტიგენები, რომლებიც შავი პიგმენტის - მელანინის წარმოქმნაში მონაწილე ცილებია;
- მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის საერთო ანტიგენი - CALLA ან CD10, რომელიც ნორმაში მხოლოდ B-უჯრედების წინამორბედებზე ანუ ლიმფობლასტებზეა (ძელის ტვინის უჯრედების 1%-ზე ნაკლებზე) ექსპრესირებული.

4. ანტიგენები, რომელთა ექსპრესიის ხარისხი სიმსივნურ უჯრედებზე ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალია.

ასეთი ანტიგენის მაგალითია HER-2/neu - თიროზინკინაზას რეცეპტორი (ეპიდერმული ზრდის ჰორმონის ანალოგი), რომელიც ჭარბად ექსპრესირდება ადენოკარცინომის შემთხვევაში (მაგ. ძუძუსა და საკვერცხის კიბოს დროს) და ცუდი პროგნოზის მაჩვენებელია.

5. ანტიგენები, რომლებიც პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის შედეგად ნნდება.

ასეთი ანტიგენი - გლიკოლიზებული მუცინი - MUC-1, ძუძუსა და პანკრეასის კიბოსთვისაა 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-I) - მოზრდილთა T-უჯრედულ ლეიკემიას, ადამიანის ჰერპეს ვირუსი 8 (HHV8) - კაპოშის სარკომას.

დნმ ან რნმ ონკოგენური ვირუსებით გამოწვეულ სიმსივნეებს გამოხატული იმუნური ჯვარედინი რეაქციულობა 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 მიგნით 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 ვირიონის ანტიგენებისგან განსხვავებულია, რის გამოც მათ **სიმსივნესთან ასოცირებულ ანტიგენებს** (tumor-associated antigens – TAA) მიაკუთვნებენ. ისინი ონკოგენურ პროცესებში -როლს ასრულებენ და, როგორც ორგანიზმისთვის უცხო, T-უჯრედულ პასუხს აღძრავენ.

სიმსივნის სანინააღმდეგო იმუნური პასუხი

მასპინძლისა და სიმსივნის ურთიერთობაში იმუნური პასუხი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. *in vitro* სიმსივნის განადგურება შემდეგი ეფექტორული და უჯრედული ეფექტორული მექანიზმებით ხორციელდება:

ეუმორული მექანიზმები:

1. ანტისხეულითა და კომპლემენტით გაჟანგოებული ლიზისი.

დადგენილია, რომ ანტისხეულები (IgM და IgG) და კომპლემენტი *in vitro* სიმსივნური უჯრედების დესტრუქციას იწვევენ.

in vivo მათი მოქმედების შესახებ ლიტერატურაში განსხვავებული მონაცემებია: არსებობს შრომები, რომლის მიხედვითაც სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულები და კომპლემენტი *in vivo* ლეიკემიისა და ლიმფომის უჯრედებს ანადგურებს და ზოგიერთი სხვა სიმსივნის მეტასტაზებს ამცირებს. თუმცა, სხვა აეტორები, იგიეე სიმსივნის სოლიდური ფორმის დროს, სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულებისა და კომპლემენტის ეფექტობას ადასტურებენ.

2. ოფსონიზაციითა და ფაგოციტოზით სიმსივნური უჯრედების განადგურება.

შიმსივნის საწინააღმდეგო შრატის არსებობის პირობებში ფაგოციტური უჯრედები *in vitro* სიმსივნური უჯრედების დესტრუქციას იწვევენ.

3. ანტისხეულების საშუალებით სიმსივნის უჯრედების აღმენიური თვისების დაკარგვა.

ცნობილია, რომ გარკვეული სახის სიმსივნის მეტასტაზირება სიმსივნური უჯრედების ერთმანეთთან და ირგვლივმდებარე ქსოვილებთან ადჰეზი-

ის უნარს უკავშირდება. ანტისხეულების საშუალებით უჯრედია აღმოსაჩენი უნარის დაკარგვა სიმსივნის მეტასტაზურ აქტიურობას უნდა აქვეითებდეს.

უჯრედული მექანიზმები:

1. სიმსივნური უჯრედების დესტრუქცია ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტებით.

სხვადასხვა სახის სიმსივნეებზე ჩატარებული კვლევებით დადასტურდა, რომ სიმსივნური ანტიგენისადმი სპეციფიკური CD8+ ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo* სიმსივნური უჯრედების დესტრუქციას იწვევენ.

ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების ინდუქციას და რეკულაციაში ჰელპერული T-უჯრედები მონაწილეობს. აღსანიშნავია, ასევე, რომ ციტოკინებს - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორსა (TNF) და გამა-ინტერფერონს სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება აქვს. სხვა ეფექტებთან ერთად ისინი სიმსივნურ უჯრედებზე MHC მოლეკულების ექსპრესიას ზრდიან.

2. ანტისხეულებით განპირობებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობა (ADCC).

ამ მექანიზმით სამიზნე უჯრედების განადგურება შემდეგ ეტაპებს მოიცავს:

ა. სიმსივნის ზედაპირზე სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულის დაკავშირება;

ბ. ანტისხეულთან იმ ეფექტური უჯრედის დაკავშირება (გრანულოციტი, მაკროფაგი, NK უჯრედი), რომლის ზედაპირზეც ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტისადმი რეცეპტორებია ექსპრესირებული;

გ. ეფექტური უჯრედიდან 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-ლიმფოციტი გამოყოფს. გააქტიურებული T-ლიმფოციტების წარმოქმნილი სხვა ციტოკინები ანტიგენის არეში მაკროფაგების მოიზიდაუს. გააქტიურებული მაკროფაგების დამაზიანებელ ან გამანადგურებელ აქტიურობას 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 სიმსივნესპეციფიკური მკვლელი უჯრედებია. უჯრედების in vitro კულტივაციას ინტერლეიკინ-2-ის გარემოში ახდენენ და შემდეგ მათ ისევე 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, რომელშიც ორგანიზმი იმუნურ ზედამხედველობას ახორციელებს?

ამ უმნიშვნელოვანეს კითხვაზე პასუხის გაცემას რომ შეეეცადოთ, სიმსივნისა და იმუნური უჯრედების ურთიერთობა იმ მიკროგარემოში უნდა განვიხილოთ, სადაც სიმსივნე იზრდება. ეს ურთიერთობა ინფექციის დროს ეგზოგენური პათოგენისა და მასპინძლის ურთიერთობას შეიძლება შეეადაროთ.

ინფექციის შემთხვევაში მიკრობული ანტიგენი საშიშ სიგნალად აღიქმება და მის საწინააღმდეგოდ ძლიერი იმუნური პასუხი ვითარდება.

სიმსივნესთან ასოცირებული ანტიგენები (TAA) კი, რომლებიც სიმსივნისა და მასპინძლისთვის საკრთოა, საკუთარი ანტიგენის როლში გამოდის და, ბუნებრივია, ამ დროს სუსტი იმუნური პასუხი ყალიბდება. TAA-ს უმეტესობა სუსტი იმუნოგენი ან უბრალოდ ტოლერიოგენია. ტოლერანტობა საკუთარისადმი ხელს უშლის TAA-ს საწინააღმდეგო ეფექტური იმუნური პასუხის ჩამოყალიბებას.

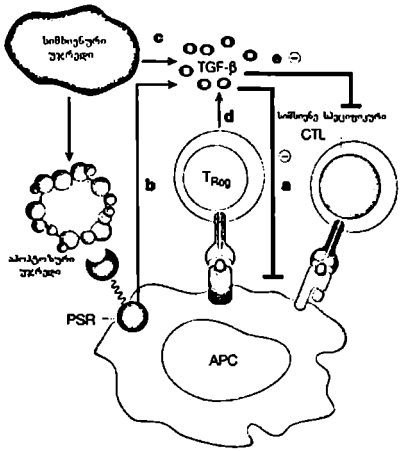
კიბოთი დაავადებულებს, რომლებსაც ქიმიოან სხივური თერაპია არ ჩატარებიათ, ვირუსული ან ბაქტერიული ანტიგენებისადმი ნორმალური იმუნური პასუხი აქვთ.

საკუთარი ანტიგენებისადმი ტოლერანტობა არ არის ის ერთადერთი მიზეზი, რის გამოც სიმსივნიან პაციენტში სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი არაეფექტურია.

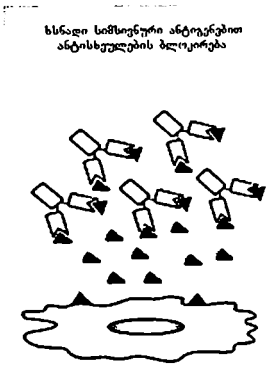
არაეფექტური იმუნური პასუხის განვითარების მეორე მთავარი მიზეზი სიმსივნის მიკროგარემოა. ეს უკანასკნელი იმუნოსუპრესიული ფაქტორების არსებობითა (სურათი 18.2) და მზარდი სიმსივნის მიერ წარმოქმნილი სხვა ნივთიერებით (სურათი 18.3) ხასიათდება. სიმსივნე იმუნოსუპრესიული ფაქტორების ფართო სპექტრს წარმოქმნის, რაც გაჟღენთას ახდენს სიმსივნის საწინააღმდეგო როგორც ადგილობრივ, ისე სისტემურ იმუნურ პასუხზე.

ზოგიერთი სიმსივნე ისეთ მოლეკულებს ასინთეზებს (მაგ. კოლაგენი, ფიბრინი), რომლებიც სიმსივნის ირგვლივ ფიზიკურ ბარიერს ქმნის და სიმსივნეს ეფექტორული ლიმფოციტებისგან იზოლაციაში აქცევს.

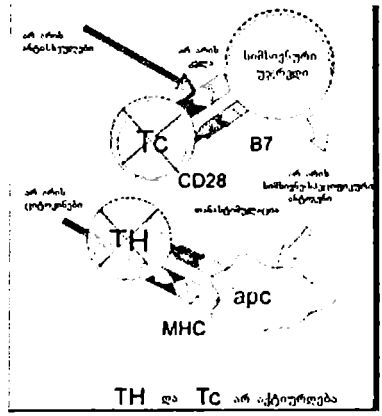
ზოგი სიმსივნური უჯრედი სიმსივნურ ანტიგენს (ნეოანტიგენს) საერთოდ არ წარადგენს (სურათი 18.4), ზოგი MHC I კლასის მოლეკულას კარგავს (სურათი 18.5) და, ამდენად, ის სპეციფიკური CD8 ციტოტოქსიკური უჯრედისთვის გამოუცნობი ხდება. თუმცა, ასეთ შემთხვევაში, NK უჯრედების მიმართ მათი მგრძნობელობა იზრდება.



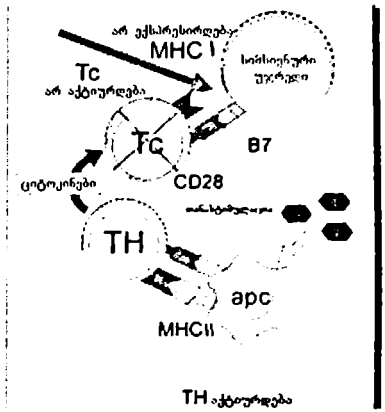
სურათი 18.2. **TGF-β სიმსივნის საწინააღმდეგო დაცვას თრგუნავს. a. TGF-β** დენდრიტული უჯრედის მომწიფებასა და ანტიგენის წარდგენას აჭკვეთებს, რაც T უჯრედების გააქტიურებას თრგუნავს. **b.** სიმსივნური უჯრედის აპოპტოზი სიმსივნის არეში **TGF-β**-ს წარმოქმნას განაპირობებს. ანტიგენწარმდგენ უჯრედს (APC) სიმსივნური ანტიგენი ლიმფურ ორგანოში მიაქვს, სადაც T უჯრედის გააქტიურებას სიმსივნური (c) ან იმუნური უჯრედის (d) (სიმსივნური ანტიგენის საპასუხოდ) მიერ წარმოქმნილი **TGF-β** თრგუნავს. **ე. TGF-β** თრგუნავს სიმსივნის საწინააღმდეგოდ გააქტიურებული ციტოტოქსიკური ლიმფოციტის (CTL) ეფექტორულ უჯრედად დიფერენციაციას.
PSR, ფოსფატიდსერინის რეცეპტორი; Treg, T-მარეგულირებელი უჯრედი



სურათი 18.3. **სიმსივნის მიერ იმუნური დაცვის თავიდან არიდება.** სიმსივნური უჯრედი დიდი რაოდენობით სიმსივნურ ანტიგენს გამოაყოფს. სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულების ხსნადი ანტიგენები უკავშირდება, რაც უჯრედებთან მათ კავშირს ალეკვეთს.



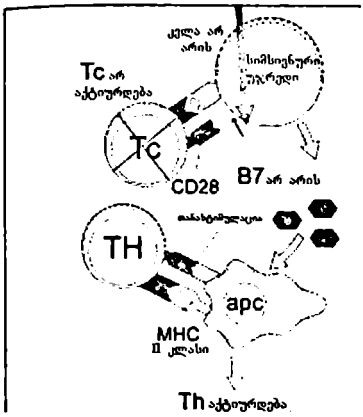
სურათი 18.4. **სიმსივნის მიერ იმუნური დაცვის თავიდან არიდება.** სიმსივნური უჯრედი სიმსივნურ ანტიგენს არ წარადგენს, რის გამოც T უჯრედები არ აქტიურდება



სურათი 18.5. **სიმსივნის მიერ იმუნური დაცვის თავიდან არიდება.** სიმსივნურ უჯრედზე არ ექსპრესირდება MHC I კლასის მოლეკულა. შედეგად, Th უჯრედები არ აქტიურდება.

ზოგიერთი სიმსივნური უჯრედის დაბალი იმუნოგენობის მიზეზს სიმსივნის არეში თანამხლებელი ხელოვნურად ხელოვნალის არარსებობა წარმოადგენს (სურათი 18.6).

ამდენად, სიმსივნის მიერ მასპინძლის იმუნური ზედამხედველობის თავიდან აცილების მრავალი გზა არსებობს, რის გამოც სიმსივნიან პაციენტში ანტისიმსივნური იმუნური პასუხი სუსტი და უეფექტოა, ან ზოგჯერ საერთოდ არ არის.



სურათი 18.6. სიმსივნის მიერ იმუნური დაცვის თავიდან არიდება. სიმსივნურ უჯრედზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულები (B7) არ ექსპრესირდება. შედეგად, Th უჯრედები არ აქტიურდება.

სიმსივნის მიკროგარემოს იმუნური უჯრედები

ადამიანის სხვადასხვა ფორმის კიბოს პისტოლოგიური შესწავლით დადგინდა, რომ მათი უმეტესობა ანთებადი უჯრედების გამოხატული ინფილტრაციით ხასიათდება.

ინფილტრაციული უჯრედების უმრავლესობა ლიმფოციტები და მაკროფაგებია. ინფილტრატში ასევე გვხვდება დენდრიტული უჯრედები, გრანულოციტები და ჰოხიერი 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.

ინფილტრატში არსებულ უჯრედთა შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას T-უჯრედები იქცევს. ადამიანის კიბოს ყველა ფორმის დროს ისინი სიმსივნური ინფილტრატის ემთავრეს კომპონენტს წარმოადგენენ. სიმსივნის მიკროგარემოში ნანახ CD4 და CD8 T-უჯრედებს შეცვლილი ფუნქცია აქვს. დაავადების გამოსავლის პროგნოზირებისთვის, შესაძლოა, მათი დისფუნქციის ხარისხის გამოყენება.

ინფილტრატში მცირე რაოდენობითაა NK უჯრედები. აღსანიშნავია, რომ სიმსივნური უჯრედების უმეტესობა რეზისტენტურია NK-უჯრედის მიერ გამოწვეული ლიზისისადმი.

სიმსივნურ ინფილტრატში ყოველთვის არის დენდრიტული უჯრედები. ისინი, როგორც T-უჯრედისადმი სიმსივნური ანტიგენის წარმდგენი უჯრედები, სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტორული T-უჯრედების წარმოქმნაში მეტად მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

თუმცა, დადგენილია, რომ სიმსივნურ უჯრედებთან შეხებაში მყოფი დენდრიტული უჯრედები იოლად განიცდის აპოპტოზს და ბოლომდე ვერ მწიფდება.

სიმსივნისგან მიღებული ფაქტორები (მაგ. განგლიოსიდები) *in vitro* დენდრიტული უჯრედების წარმოქმნასა და ფუნქციას აქვეითებს. დენდრიტული უჯრედებთან სიმსივნის ინფილტრაცია კარგი პროგნოზული მაჩვენებელია.

სიმსივნურ ინფილტრატში ყოველთვის გვხვდება მაკროფაგებიც. მათ სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგებს უწოდებენ. თუ ჩვეულებრივ მაკროფაგები, როგორც ანტიგენწარმდგენი უჯრედები, ინფექციის კონტროლში მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ, სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგის მოქმედება ლიმფოციტთა ფუნქციას თრგუნავს, რასაც ისინი სპეციფიკური ციტოკინების, პროსტაგლანდინებისა და ჟანგბადის აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით ახორციელებენ.

ფიქრობენ, რომ სიმსივნის მიკროგარემოში მაკროფაგების ქცევის შეცვლა სიმსივნის ზემოქმედების შედეგია. ცნობილია, რომ სიმსივნის ინვაზიურობა პირდაპირ კავშირშია სიმსივნეში აღმოჩენილ მაკროფაგთა რაოდენობასთან.

სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგთა იმუნოსუპრესიული აქტიურობა, რაც ოქსიდაციურ სტრესს ან სუპრესიული ციტოკინების (მაგ. IL-10) პროდუქციას უკავშირდება, იმუნური უჯრედების მოქმედებისთვის განსაკუთრებით ჯახალსაყრელ გარემოს ქმნის.

მარეგულირებელი იმუნური უჯრედები

დიდი ხანია ცნობილია, რომ სიმსივნიანი პაციენტის ორგანიზმში ცირკულირებს მასუპრესირებელი ლიმფოციტები, რომლებიც სხვა იმუნური უჯრედების ფუნქციას თრგუნავენ. ამ უჯრედებს ღღეს მარეგულირებელ უჯრედებს უწოდებენ. ფენოტიპურად ისინი $CD4^+CD25^+$T უჯრედებს წარმოადგენენ (სურათი 18.2). თაგვში, ამ უჯრედების მოცილების შემთხვევაში, აუტოიმუნური დაავადება ეითარდება.

სიმსივნეასოცირებული ლიმფოციტები ისეთ $CD4^+CD25^+$ T უჯრედებსაც შეიცავს, რომლებიც სუპრესიულ ციტოკინებს – TGFβ-ს და IL-10-ს გამოიმუშავებენ. მექანიზმი, რითაც T-უჯრედები სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს თრგუნავს, შესწავლის პროცესშია. ფიქრობენ, რომ ამ უჯრედების გაჩენას უმწიფარი (ტოლეროგენური) დენდრიტული უჯრედები უზრუნველყოფს.

იმუნოთერაპია

18.1 ცხრილში კიბოს სამკურნალოდ ღღეს პრაქტიკაში დანერგილი იმუნოთერაპიული მეთოდებია თავმოყრილი.

ცხრილი 18.1. სიმსივნის იმუნოთერაპია

აქტიური	არასპეციფიკური	BCG, ლევამიზოლი, ციტოკინის გენები და სხვ.
	სპეციფიკური	მკვლარი სიმსივნური უჯრედი ან მისი პროდუქტი, რეკომბინანტური ანტიგენები, იდიოტიპები, თანამასტიმულირებელი გენები და სხვ.
პასიური	არასპეციფიკური	LAK (ლიმფოკინ-გააქტივირებული კილერები) უჯრედები, ციტოკინები
	სპეციფიკური	მხოლოდ ანტისხეულები ან წამლებთან (პროტოქსინთან ან რადიოაქტიურ იზოტოპებთან) კონიუგირებული ანტისხეულები, ბისპეციფიკური ანტისხეულები, T უჯრედები
	კომბინირებული	LAK უჯრედები და ბისპეციფიკური ანტისხეულები

სიმსივნური ანტიგენების საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები

სიმსივნური უჯრედების გასანადგურებლად, შესაძლოა, სიმსივნური ანტიგენების საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები იქნას გამოყენებული.

მონოკლონური ანტისხეულების კლინიკაში გამოყენებამ ზოგიერთ შემთხვევაში დამაიმედებელი შედეგებები გვაჩვენა (სურათი 18.7). თუმცა, მკურნალობის ეს მეთოდი მხოლოდ სხვა საშუალებებთან კომბინაციაშია რეკომენდებული.

გაადამიანებული მონოკლონური ანტისხეული **ტრასტუზუმაბი** ანუ **ჰერცეპტინი** ძუძუს კიბოს დროს გამოიყენება. 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. ანტისხეულის ეფექტი ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში გამოყენებისას ძლიერდება.

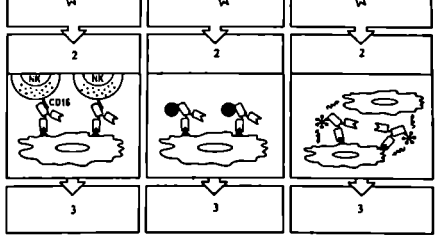
მეორე ანტისხეული, რომელიც არახოჯკინის B-უჯრედული ლიმფომის სამკურნალოდ გამოიყენება, **რიტუქსიმაბია**. ის CD20 მოლეკულას უკავშირდება და ლიმფოციტში აპოპტოზის სიგნალს უშვებს. რადიოიზოტოპთან დაკავშირებული ეს ანტისხეული სიმსივნის ვიზუალიზაციისათვის გამოიყენება.

B-უჯრედული ლიმფომის დროს მონოკლონური ანტისხეულებით მკურნალობას, მართალია, რემისია მოსდევდა, მაგრამ შემდგომში სიმსივნემ მეტანტური 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 კვლომა და
- სიმსივნის მასაში ანტისხეულების ცუდი შეღწევადობა.

პირველი პრობლემის გვერდის აქცევა ანტისხეულის ტოქსინთან დაკავშირებით მოხერხდა (სურათი 18.7). ამ გზით მიღებულ ნაერთს **იმუნოტოქსინი** ეწოდება. ტოქსინად, ძირითადად, რიცინ A ჯაჭვი და *Pseudomonas* ტოქსინი გამოიყენება. წარმატებული იმუნოტოქსინის მაგალითია რეკომბინაციური Fv ანტი-CD22 ანტისხეულის შერწყმა *Pseudomonas* ტოქსინის ფრაგმენტთან. თმიანუჯრედული ლეიკემიით დაავადებულთა 2/3-ში ამ პრეპარატით მკურნალობამ სრული რემისია გამოიწვია.



სურათი 18.7. **მონოკლონური ანტისხეულებით მკურნალობა.** (მარცხნივ) სიმსივნე-სპეციფიკური ანტისხეული (1) სიმსივნურ უჯრედს უკავშირდება (2). NK უჯრედი ანტისხეულს Fc რეცეპტორით იკავშირებს, აქტივირდება და სიმსივნურ უჯრედს კლავს (3). (შუაში) ტოქსინთან დაკავშირებული მონოკლონური ანტისხეული (1) სიმსივნურ უჯრედს უკავშირდება (2), ინტერნალიზდება და უჯრედს კლავს (3). (მარჯვნივ) რადიოაქტიურ იზოტოპებთან დაკავშირებული მონოკლონური ანტისხეული (1) სიმსივნურ უჯრედს უკავშირდება (2). რადიოაქტიურობა ირგვლივმდებარე სიმსივნურ უჯრედებს ანადგურებს (3).

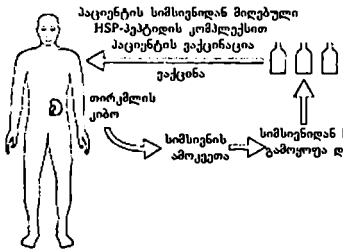
მონოკლონურ ანტისხეულებს, ტოქსინის გარდა, ქიმიოთერაპიულ წამლებს (მაგ. ადრიამიცინს) ან რადიოიზოტოპურ პრეპარატსაც უკავშირებენ, რაც მიზანმიმართული ქიმიოთერაპიის ან რადიოთერაპიის ჩატარების საშუალებას იძლევა.

სიმსივნის იმუნოგენობის გაზრდა კიბოს მკურნალობის პერსპექტიული მეთოდია

სიმსივნურ ანტიგენზე დაფუძნებული ვაქცინის შექმნა კიბოს იმუნოთერაპიის იდეალური გზაა. თუმცა, ასეთი ვაქცინების შექმნა მეტად რთულია. დღემდე, კიბოს საწინააღმდეგო ვაქცინათა უმეტესობაში, ვაქცინის ანტიგენის წყაროს ცალკეული პაციენტიდან ამოკვეთილი სიმსივნე წარმოადგენს. ასეთი ვაქცინის მაგალითია HSP-პეპტიდი კომპლექსით მკურნალობა (სურათი 18.8).

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 ნებისმიერ პეპტიდთან შეკავშირებულ სითბური შოკის გარეკეულ ცილებს ზედაპირული რეცეპტორის საშუალებით იკავშირებს და შთანთქამს. ამ რეცეპტორებით სითბური შოკის ცილის შთანთქმა თანმხლები პეპტიდის გადამუშაებასა და MHC I კლასის მოლეკულისათვის მის შემდგომ წარდგენას უზრუნველყოფს.

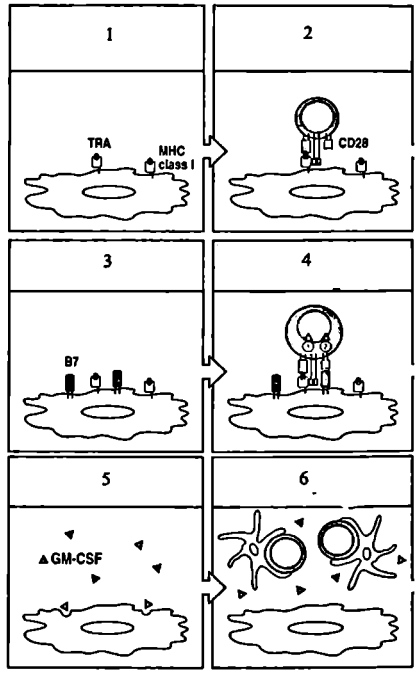


სურათი 18.8. კიბოს მკურნალობა HSP-კომპლექსით. ინდივიდუალური ვაქცინის დასამზადებლად საჭირო HSP70-პეპტიდურ კომპლექსს პაციენტის სიმსივნური ქსოვილიდან იღებენ. ამ გზით დამზადებული ვაქცინა მხოლოდ ამ პაციენტის სამკურნალოდ გამოიყენება.

ამ ექსპერიმენტული ტექნიკის უპირატესობა ის არის, რომ ასეთი მიდგომა 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 18.9).

სინგენური თაგვების სიმსივნურ უჯრედებში თანამასტიმულირებელი მოლეკულის - B7-ის გენი გადაიტანეს. B7-დადებითმა უჯრედებმა სიმსივნე-სპეციფიკური მოსვენებული T-უჯრედები გააქტიურა და ისინი ეფექტორულ უჯრედებად გარდაქმნა. ეფექტორული T-უჯრედის სამიზნე სიმსივნური უჯრედი გახდა.



სურათი 18.9. სიმსივნურ უჯრედში გენის ტრანსფექცია. სიმსივნურ უჯრედზე თანამასტიმულირებელი მოლეკულა B7 არ არის ექსპრესირებული (1). სიმსივნე-სპეციფიკური CD8 ლიმფოციტი ვერ აქტიურდება და ანერგია ეითარდება (2). სიმსივნურ უჯრედში B7-ის ტრანსფექციის შედეგად (3) სიმსივნური უჯრედი სიმსივნე-სპეციფიკურ CD8 უჯრედს ააქტიურებს (4). სიმსივნურ უჯრედში GM-CSF-ის ტრანსფექციის შედეგად (5) ამ არეში მოზიდული დენდრიტული უჯრედი სიმსივნურ ანტიგენს T უჯრედს წარუდგენს (6).

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 გრანულო-ციტ-მაკროფაგურ კოლონიამასტიმულირებელ ფაქტორს - GM-CSF - წარმოქმნის. ეს უკანასკნელი ჰემოპოეზურ წინამორბედ უჯრედს დენდრიტულ უჯრედად გარდაქმნის.

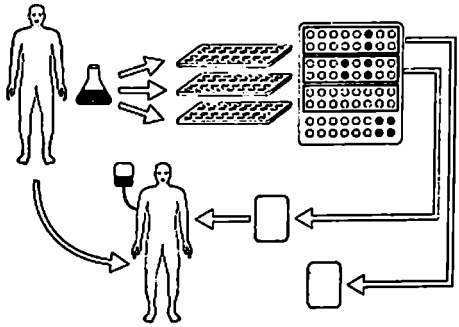
საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ძვლის ტვინიდან მიღებულ დენდრიტულ უჯრედებზე გაცილებით მეტი თანამასტიმულირებელი მოლეკულაა ექსპრესირებული, ვიდრე B7-გადატანილ სიმსივნურ უჯრედებზე. ამასთანავე, სიმსივნურ უჯრედს

არა აქეს დენდრიტული უჯრედის სპეციფიკური თვისება, მოახდინოს მიგრაცია ლიმფური კვანძის T-ზონაში, სადაც მოსვენებული T-უჯრედებია თავმოყრილი და, ამდენად, მათი გააქტიურებისთვის საუკეთესო პირობებია შექმნილი.

შექმნილია ასევე ექსპერიმენტული მოდელი, სადაც ციტოტოქსიკური T-უჯრედების სტიმულაციისთვის აუტოლოგიურ, ანტიგენმტარებელ დენდრიტულ უჯრედებს იყენებენ (სურათი 18.10).

დამუშავების პროცესშია ვაქცინა, სადაც დენდრიტულ უჯრედებში *ex vivo* სიმსივნური ანტიგენის მაკოდირებელი დნმ ან საინფორმაციო რნმ შეჰყავთ.

ადოპტიური იმუნოთერაპია T უჯრედებით



სურათი 18.10. ადოპტიური იმუნოთერაპია T უჯრედებით. კიბოთი დაავადებული პაციენტიდან მიღებულ ლიმფოციტებს ამრავლებენ *in vitro*. სიმსივნის შემცნობი უჯრედები გამოცალკევდება და პაციენტს უბრუნდება. ადოპტიური თერაპიის ჩატარება ალოგენური ლიმფოციტებითაც შეიძლება.

როგორც ირკვევა, სიმსივნის ვაქცინაციისათვის დენდრიტული უჯრედების გამოყენება ძალიან პერსპექტიულია. ზოგიერთი ასეთი ვაქცინა დღეს უკვე კლინიკური შესწავლის ფაზაშია. თუმცა, გამორიცხული არ არის, რომ სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტურმა იმუნოთერაპიამ იმ ნორმალური ქსოვილის საწინააღმდეგო აუტოიმუნური პასუხი გამოიწვიოს, საიდანაც სიმსივნე განვითარდა. იმედია, არც ეს აღმოჩნდება ის დაუძლეველი პრობლემა, რომელიც ხელს შეუშლის კიბოს წარმატებულ იმუნოთერაპიას.

ამდენად, კიბოს იმუნოთერაპიისთვის დღემდე გადაულახავ 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.

შეჯამება:

▪ შეუძლია თუ არა იმუნურ სისტემას, დაიცვას ორგანიზმი კიბოს განვითარებისგან? დადგენილია, რომ სიმსივნე იმუნურ პასუხს ალბათ ცხოველების სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიზაციის შედეგად ინდივიდუალური სიმსივნის საწინააღმდეგო სპეციფიკური და ძლიერი იმუნური დაცვა ვითარდება.

▪ სიმსივნეზე ექსპრესირებულ ანტიგენებს იმუნური სისტემა გამოიცნობს, თუმცა სიმსივნეთა უმეტესობა სუსტად იმუნოგენურია, რის გამოც იმუნური პასუხი არაეფექტურია და სიმსივნის ზრდას ვერ აღკვეთს. სიმსივნური უჯრედების მოსაკლავად იმუნური სისტემის სტიმულირება შესაძლებელია.

▪ სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის სამიზნე ის ანტიგენებია, რომელთაც ციტოტოქსიკური T უჯრედები შეიცნობს. ეს ანტიგენი შეიძლება იყოს: ონკოგენის ან უჯრედის სხვა ცილის მუტანტი, ნორმალური ცილა, რომელიც სიმსივნურ ქსოვილზე ჭარბად ექსპრესირდება ან ონკოგენური ვირუსის პროდუქტი.

▪ სიმსივნური უჯრედის საწინააღმდეგო ანტისხეულები სიმსივნის სადიაგნოზოდ გამოიყენება. ისინი ანტისხეულებით მკურნალობის შესაძლო სამიზნეებად გვეულინება.

▪ სიმსივნე იმუნური პასუხისგან თავის არიდებას სხვადასხვა მექანიზმით ახდენს. ეს მექანიზმებია: MHC მოლეკულის ექსპრესიის დათრგუნვა, ისეთი სიმსივნური უჯრედების სელექცია, რომლებიც ანტიგენს არ წარადგენენ, იმუნოსუპრესი-

ული მოლეკულების წარმოქმნა, სიმსივნურ ანტიგენზე ტოლერანტობის განვითარება.

- იმუნოთერაპიის მიზანია სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის გაძლიერება ან პაციენტში სიმსივნე-სპეციფიკური ეფექტორული უჯრედების შეყვანა. სიმსივნური უჯრედებით ან ანტიგენებით ვაქცინაცია იმუნურ პასუხს ააქტიურებს. პასიური იმუნოთერაპია მოიცავს მკურნალობას სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით, ტოქსიკურ წამალთან კონიუგირებული ანტისხეულებით, პაციენტიდან გამოყოფილი და კულტურაში გაშრაველებული სიმსივნე-სპეციფიკური T უჯრედებითა და NK უჯრედებით.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული კვლევით დადასტურდა, რომ სიმსივნური უჯრედების საპასუხოდ T-ლიმფოციტების პროლიფერაცია და დიფერენციაცია შესუსტებულია, რადგან სიმსივნურ უჯრედს არა აქვს ლიმფოციტის გააქტიურებისთვის საჭირო თანამასტიმულირებელი მოლეკულები. იმ შემთხვევაში, თუ მელანომით დაავადებული პაციენტის უჯრედებში თანამასტი-მულირებელი მოლეკულების ექსპრესიას მოახდენენ, შესაძლებელი გახდება სიმსივნის საწი-ნააღმდეგო იმურური პასუხის აღძრა. სიმსივნურ უჯრედებში ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი მოლეკულის ტრანსფექცია იქნება ყველაზე ეფექტური?

1. B7
2. CD2
3. CD28
4. LFA-1

2. 62 წლის ბუღალტერს განუვითარდა სიმსივნე, რომელიც არ ექვემდებარება ქიმიოთერაპიას. პაციენტი თანახმაა, ჩაერთოს ექსპერიმენტულ მკურნალობაში, რომლის მიზანია პაციენტის ეფექტორული იმუნური უჯრედების სტიმულაცია სიმსივნური უჯრედების ამოცნობისა და ლიზისის მიზნით. დადგინდა, რომ სიმსივნურ უჯრედებზე MHC I კლასის ანტიგენები არ ექსპრესირდებოდა. რომელი ციტოკინით უნდა დამუშავდეს *in vitro* ეს სიმსივნური უჯრედები, რომ პაციენტში მათი რეინფუზიის შემდეგ უფრო ეფექტური იმუნური პასუხი აღიძრას ?

1. IFN-γ
2. ილ-2
3. ილ-8
4. ილ-10

3. პაციენტის სიმსივნიდან გამოყოფილ უჯრედებში *in vitro* მოახდინეს GM-CSF-ის მაპროდუცირებელი გენის ტრანსფექცია და უჯრედები კვლავ დაბრუნეს პაციენტში. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი უჯრედები მობილიზდება ამგვარი მკურნალობის შედეგად?

1. APC-უჯრედები
2. NK-უჯრედები
3. პლაზმური უჯრედები
4. T-ლიმფოციტები

4. პაციენტს B-უჯრედული ლიმფომით დაუდგინეს, რომ სიმსივნური უჯრედები მონომერულ IgM-ს წარმოქმნიდა. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომლის გამოყენებაა რეკომენდებული მხოლოდ სიმსივნური უჯრედების დასაშლელად?

1. CD3-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულები და კომპლემენტი
2. ანტი-CD19 ანტისხეულები და კომპლემენტი
3. ანტი-CD20 ანტისხეულები და კომპლემენტი
4. ანტიიდიოტიპური ანტისხეულები და კომპლემენტი

5. პაპილომავირუსით ინფიცირებისა და ცერვიკალური ნეოპლაზიის მაღალი რისკის მქონე პოპულაციის დასაცავად, ექსპერმენტულად იყენებენ რეკომბინანტურ დნმ-ვაქცინას. ვირუსის E6 და E7 ცილის მაკოდირებელი გენები შეჰყავთ ვექტორში და შემდგომ ეს პრეპარატი შეჰყავთ პაციენტის კუნთში. რა მიზანი აქვს ამგვარ მკურნალობას?

1. ვირუსული ონკოგენების ინაქტივაცია
2. სიმსივნურ უჯრედებზე MHC I კლასის მოლეკულის ექსპრესიის გაზრდა
3. ბუნებრივი უჯრედული ანტიონკოგენური დაცვა
4. CD8+ T-ლიმფოციტების სტიმულაცია.

6. ქალს, ჟუჟუს კიბოს პროგრესირებადი ფორმით, ნაუტარდა რადიკალური მასტექტომია, რასაც მოჰყვა გეგმიური დასხივება და ქიმიოთერაპია. ორწლიანი რემისიის შემდეგ თავი იჩინა მეტასტასურმა კერამ. პაციენტმა აირჩია ექსპერიმენტული მკურნალობის მეთოდი. მისი ძელის ტვინიდან აღებულ ასპირაციულ მასალას *in vitro* ამუშავებდნენ ციტოკინებით: GM-CSF, TNF-α და IL-2 და შემდეგ უკან შეჰყავდათ პაციენტში. რომელი უჯრედების მიღება და გამრავლებაა ასეთი მიდგომის მიზანი?

1. B-ლიმფოციტების
2. ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების
3. NK-უჯრედების
4. TH1-უჯრედების

7. 6 წლის ბავშვი ბერკიტის ლიმფომის დიაგნოზით მიიყვანეს ონკოლოგიურ ცენტრში. სიმსივნური უჯრედების ანალიზით ინახა, რომ მათ არ ჰქონდათ ექსპრესირებული MHC I კლასის ანტიგენები. სიმსივნურ კერაში რომელი ციტოკინის შეყვანა გაზრდის CD8+ უჯრედებისადმი სიმსივნური უჯრედების მგრძნობელობას?

1. IFN-γ
2. IL-1
3. IL-2
4. IL-10

თავი XIX. აუტოიმუნური დაავადებები

ამ თავში აღწერილია ზოგიერთი ძირითადი კლინიკური აუტოიმუნური სინდრომი და ის მიზეზები, რაც აუტოტოლერანტობის დაკარგვასა და აუტორეაქტიული ლიმფოციტების გაჩრაველებას 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, 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, სურათი 19.1) მნიშვნელოვან როლს თამაშობს აუტოანტისხეულები, რომლებიც დაზიანებას კომპლემენტისა და Fc-რეცეპტორთა სისტემის გზით ახორციელებენ.

საკუთარი ქსოვილის საწინააღმდეგო T-ლიმფოციტები საკუთარ უჯრედებს ისევე ანადგურებს,

სურათი 19.1. სისტემური წითელი მგლურა

როგორც ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედებს. ასე ნადგურდება დიაბეტის დროს პანკრეასის β–უჯრედები.

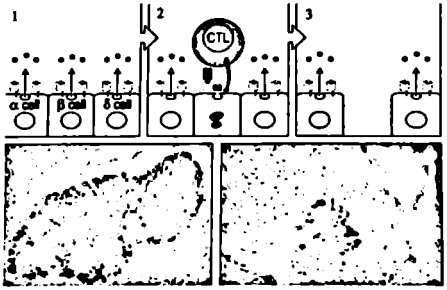
ვინაიდან აუტოანტიგენი სხეულის განუყოფელ კომპონენტს წარმოადგენს, აუტოიმუნური დაავადების დროს იმუნური სისტემის ეფექტორული მექანიზმები საკუთარი ქსოვილის საწინააღმდეგოდაა მიმართული: შეძენილი იმუნური პასუხი აუტოანტიგენის მოშორებას ვერ ახორციელებს, რის გამოც იმუნური პასუხი ქრონისტირებს. შედეგად ახალ-ახალი აუტოანტიგენები წარმოიქმნება, რაც იმუნურ პასუხს კიდევ უფრო ამლიერებს. ამ მხრივ გამონაკლისია I ტიპის დიაბეტი, რომლის დროსაც აუტოიმუნური პასუხი სამიზნე უჯრედებს მთლიანად ანადგურებს (სურათი 19.2).

ქსოვილთა დაზიანება როგორც T, ასევე B უჯრედების ეფექტორული მოქმედების შედეგია. თუმცა, T-უჯრედები პათოგენური აუტოანტისხეულების წარმოქმნაში თითქმის ყოველთვის მონაწილეობს.

პათოლოგიის სახეს და დაავადების კლინიკურ გამოვლინებას შემდეგი ფაქტორები განსაზღვრავს:

- ანტიგენი ან ანტიგენთა ჯგუფი, რომლის საწინააღმდეგოდაც აუტოიმური პასუხი ყოთარდება და
- ის მექანიზმი, რომლითაც ანტიგენმტარებელი ქსოვილი ზიანდება.

აუტოიმუნური დაავადებების კლასიფიკაცია



სურათი 19.2. I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი. პანკრეასის α, β და γ უჯრედი განსხვავებულ ცილებს წარადგენს (1). აუტოაგრესიული T ლიმფოციტი β უჯრედის მიერ წარდგენილ პეპტიდს შეიცნობს და β უჯრედს კლავს (2). ლუკაგონი და სომატოსტატინი წარმოიქმნება, ინსულინი არა (3).

აუტოიმუნური დაავადებები, აუტოანტიგენის ლოკალიზაციის მიხედვით, შეიძლება ორ დიდ ჯგუფად დაიყოს. ესენია:

- ორგანოსპეციფიკური და
- ორგანოარასპეციფიკური დაავადებები.

ორგანოსპეციფიკური დაავადების დროს ანტიგენი ერთ ან რამდენიმე ორგანოშია ლოკალიზებული და იმუნური პასუხის სამიზნესაც სწორედ ეს ორგანოები წარმოადგენს.

ორგანოსპეციფიკური დაავადების მაგალითებია პაშიმოტოს და გრეიფსის დაავადება, რომელთა დროსაც ფარისებრი ჯირკვალი ზიანდება. ასევე I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი, როცა იმუნური შეტევა ინსულინწარმომქმნელი β–უჯრედების საწინააღმდეგოდაა მიმართული.

სისტემური ანუ ორგანოარასპეციფიკური დაავადების დროს აუტოიმუნური პასუხი ორგანიზმში ფართოდ გავრცელებული ანტიგენის საპასუხ-

ოდ ვითარდება. მაგ. სისტემური წითელი მგლურას დროს მთავარ სამიზნეს ქრომატინი წარმოადგენს. ამ დროს მრავალი ორგანო ზიანდება და პროცესი ქრონიკულად მიმდინარეობს, რადგან აუტოანტიგენის ორგანიზმიდან მოშორება შეუძლებელია.

საყიქრებელია, 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 ქემოლინსური 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 მსლავრ ეფექტურ მექანიზმებს მრავალი პათოგენის განადგურება შეუძლია.

იმუნოლოგიის განვითარების ადრეულ ეტაპზეე 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 დამპალიანებული ეფექტორული მექანიზმების მიხედვით მეტად მრავალფეროვანია.

მძიმე აუტოიმუნური დაავადებები ძალიან გავრცელებული პათოლოგია არ არის, რაც იმით აიხსნება, რომ საკუთარი ქსოვილების დაზიანების იმუნური სისტემა მრავალი მექანიზმით აღკვეთს. ყველა ამ მექანიზმის საფუძველი საკუთარისა და უცხოს გარჩევის უნარია. თუმცა, ძალიან ხშირად ეს განსხვავება მეტად უმნიშვნელოა.

პათოგენი და ადამიანი, ძირითადად, ერთიდაიგივე ცილებისა და მოლეკულებისგან შედგება. სამგანზომილებიანი ეპიტოპები, რასაც B-უჯრედი შეიცნობს, პათოგენსა და ადამიანში ერთმანეთის მსგავსია. პათოგენის ანტიგენის გადამუშავების შედეგად მიღებული პეპტიდები შეიძლება საკუთარი პეპტიდების იდენტური იყოს.

როგორც ეიცით, საკუთარი ანტიგენისადმი მაღალი აფინობის მქონე T- და B-უჯრედები ნორმალური იმუნური სისტემით ელიმინირდება და კონტროლდება.

მოლეკულურ დონეზე როგორ არსებულ ლიმფოციტი თავისს უცხოსგან? რაიმე განსაკუთრებული მოლეკულური მარკერი ამისთვის არ არსებობს. სწორედ ამიტომ, ანტიგენის გამომცნობი სისტემა უცხოს საკუთარ ანტიგენთან კომბინაციაში (MHC+პეპტიდი) უჯრედულ დონეზე სცნობს.

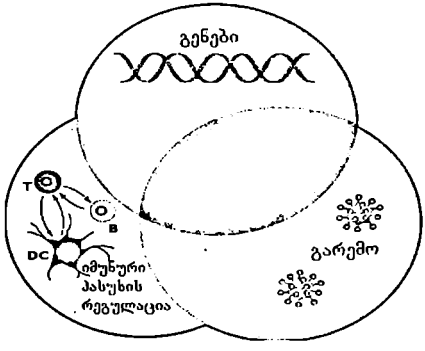
საკუთარისა და უცხოს გარჩევა ცენტრალური და პერიფერიული ტოლერანტობის მრავალი მექანიზმით კონტროლდება, რაშიც თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური პასუხი ერთნაირად მონაწილეობს.

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 შეეუყვანთ. ეს იმას ადასტურებს, რომ აუტოიმუნიტეტი შეძენილი სპეციფიკური იმუნური პასუხია, რომელიც საკუთარი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ ვითარდება.

ბუნებრიეია, ეს ექსპერიმენტი ხელოვნურადაა შექმნილი, ადამიანში კი აუტოიმუნიტეტი სპონტანურად ვითარდება. ამდენად, ჩვენ არ ეიცით, 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.

როგორც ირკვევა, აუტოიმუნური დაავადება სამი ფაქტორის (გენეტიკური განწყობა, გარემო ფაქტორი და იმუნური პასუხის რეგულაცია) გადაფარვის შედეგად ვითარდება (სურათი 3).



სურათი 3. აუტოიმუნური დაავადების განვითარების განმაპირობებელი ფაქტორები

მარეგულირებელი T-უჯრედები

ტოლერანტობადაკარგული აუტორეაქტიული უჯრედები, იმუნური სისტემის ნორმალური რეგულაციის პირობებში, დაავადების განვითარებას არ იწვევენ, რაც ორი ძირითადი გზით მიიღწევა:

- სპეციფიკური მარეგულირებელი T-უჯრედებით 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 CD4 და CD25 მოლეკულებია ექსპრესირებული. მარეგულირებელ T უჯრედებს ისეთი იმუნოპათოლოგიური სინდრომების აღკვეთაც შეუძლია, როგორიცაა ტრანსპლანტანტი მასპინძლის წინააღმდეგ და ტრანსპლანტანტის მოცილება.

თიმუსში CD4+CD25+ Treg უჯრედები საკუთარი ანტიგენიდან მიღებული სუსტი სიგნალის საპასუხოდ წარმოიქმნება. საკუთარი ანტიგენის გამომცნობი აუტორეაქტიული ლიმფოციტები პერიფერიაზე გადადის. აღნიშნული სიგნალი იმდენად სუსტია, რომ ნეგატიურ სელექციას (ცენტრალური ტოლერანტობის განვითარებისათვის) ვერ იწვევს, თუმცა, დადებით სელექციის გამოწვევისთვის საკმარისია.

პერიფერიაზე გადასული CD4+CD25+ Treg უჯრედები საკუთარ ანტიგენთან შეხვედრის შემთხვევაში მაინჰიბირებელ ციტოკინებს, მაგ. IL-10 და TGF_{β}-ს წარმოქმნის. აღნიშნული ციტოკინები ირგვლივმდებარე ყველა აუტორეაქტიული T-უჯრედის ფუნქციას თრგუნავს. ეს ტოლერანტობის დომინანტური ფორმაა, რაც იმაში მდგომარეობს, რომ ერთ უჯრედს სხვა მრავალი უჯრედის რეგულაცია შეუძლია. ტოლერანტობის ამ ტიპს მარეგულირებელ ტოლერანტობას ან დომინანტურ იმუნურ სუპრესიას უწოდებენ.

ამ ტიპის ტოლერანტობის უმთავრეს თვისებას განსხვავებული სპეციფიკურობის მრავალი აუტორეაქტიული ლიმფოციტის სუპრესიის უნარი წარმოადგენს. განსხვავებული აუტოანტიგენები ერთ ქსოვილზე ან ერთიდაიგივე ანტიგენწარმდგენ უჯრედზეა ექსპრესირებული.

მეცნიერები იმედოვნებენ, რომ მარეგულირებელი უჯრედები აუტოიმუნური დაავადების მკურნალობაში მნიშვნელოვან ადგილს დაიკავებს.

CD4+CD25+T უჯრედების გარდა სხვა მარეგულირებელი უჯრედებიც არსებობს. მათ შორის არის CD25-ნეგატიური T-უჯრედები. მუკოზურ იმუნურ სისტემაში ნანახია T_H^3 და T_R^1(regulatory)-უჯრედები.

T_H^3 უჯრედები IL-4, IL-10 და TGF_{β}-ს ასინთეზებს. ისინი T_H^2-უჯრედებისაგან TGF_{β}-ს პროდუქციის უნარით განსხვავდებიან.

მსგავსი პოპულაცია, რომელიც TGF_{β}-ს ასინთეზებს, მაგრამ IL-4-ს არ წარმოქმნის, T_R^1-უჯრედებად იწოდება. ამ უჯრედების ბუნება უცნობია. ფიქრობენ, რომ ისინი მუკოზურ იმუნურ სისტემაში იმუნური პასუხის სუპრესიას უსრულებენ. ამ უჯრედთა დეფიციტი ნაწლავის აუტოიმუნურ დაავადებასთან ასოცირდება.

ცხოველებისთვის დიდი რაოდენობით საკუთარი ანტიგენის პერორალური გზით მიცემა ე.წ. ორალურ ტოლერანტობას აღძრავს, რაც ზოგჯერ ამავე ანტიგენის სხვა გზით შეყვანის შემთხვევაშიც ტოლერანტობას განაპირობებს. ორალური ტოლერანტობის განვითარებას თანხვდება T_R^1 და/ან T_H^3 უჯრედების წარმოქმნა და გაძრავება.

მარეგულირებელი აქტივობა, CD4 უჯრედების გარდა, ზოგ შემთხვევაში NK-, NKT-, CD8- და B-უჯრედებსაც ახასიათებს (იხ. თავი XI. ცენტრალური და პერიფერიული ტოლერანტობა).

აუტოიმუნიტეტის განმაპირობებელი გენეტიკური და გარემო ფაქტორები

აუტოიმუნური დაავადების განვითარება სამი ფაქტორი გადაფარვის შედეგია. ეს ფაქტორებია: ტოლერანტობის მექანიზმების დარღვევა, გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ერთობლიერი მოქმედება.

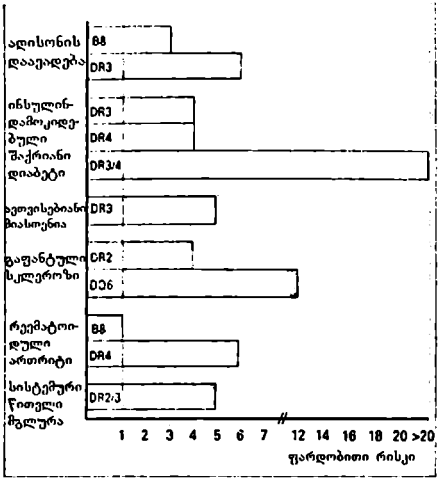
ცნობილია, რომ ზოგიერთ ინდივიდს აუტოიმუნური დაავადებისადმი გენეტიკური განწყობა აქვს. NOD (non-obese diabetic) ხაზის თაგვებს იოლად ემართება დიაბეტი. ამასთანავე, მდედრ თაგვებს უფრო იოლად, ვიდრე მამრებს. ბევრი აუტოიმუნური დაავადება მამაკაცებზე ხშირად ქალებს ემართებათ. ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი აუტოიმუნური დაავადება, მაგ. ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი (იდშდ), ერთი ოჯახის წევრებს აქვთ, 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 19.4).

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



სურათი 19.4. HLA-ს ასოციაცია აუტოიმუნურ დაავადებებთან

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-მოლეკულის სხვადასხვა ალელური ვარიანტი აუტორეაქტიული T-უჯრედისთვის პეპტიდის წარდგენას განსხვავებულად ახდენს.

ამდენად, MHC-მოლეკულების გარკვეული ალელური ვარიანტები აუტოიმუნური დაავადებისადმი მგრძნობელობას განაპირობებენ.

აუტოიმუნური დაავადებისადმი განწყობას, MHC-გენების გარდა, სხვა გენებიც განაპირობებს. ეს გენები იმუნური პასუხის რეგულაციაში მონაწილეობენ. ზოგი მათგანი ორგანიზმიდან ანტიგენის მოცილებას უსრულველყოფს, ზოგი აპოპტოზის პროცესს აკონტროლებს, ზოგიც ლიმფოციტების გააქტიურებაზე მოქმედებს. თუმცა, მეცნიერების განვითარების დღეკანდელ ეტაპზე შეუძლებელია იმის ახსნა, თუ რა მექანიზმით უწყობს ხელს აუტოიმუნური პროცესის განვითარებას ამ გენებში განვითარებული მუტაცია.

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.

ნამლებსა და ტოქსინებს აუტოიმუნური სინდრომის გამოწვევა შეუძლია

აუტოიმუნური რეაქციები, რაც პაციენტთა მცირე ნაწილს ზოგიერთი წამლის გვერდითი ეფექტის სახით უვითარდება, აუტოიმუნიტეტის განვითარებაში გარემო ფაქტორთა როლის თვალსაჩინო მაგალითია.

მაგ. პროკაინამიდს, რომელიც არითმიების სამკურნალოდ გამოიყენება, შეუძლია მგლურას მსგავსი აუტოანტიხსულების წარმოქმნა, თუმცა ეს უკანასკნელი იშვიათადაა პათოგენური.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის განვითარება ბევრ წამალს შეუძლია. ამ დროს ერითროციტების სუდაპირული კომპონენტებისადმი წარმოქმნილი ანტისხეულები ერითროციტებზე შეტევას ახორციელებს და მათ დესტრუქციას იწვევს.

აუტოიმუნიტეტის გამოწვევა გარემოში არსებულ ტოქსინებსაც შეუძლია. მძიმე მეტალების (მაგ. ოქრო, მერკური) როლი აუტოიმუნიტეტის ინდუქციაში ცხოველთა მოდელებში დადასტურებულია, თუმცა რომელი მძიმე მეტალი განაპირობებს ადამიანში აუტოიმუნიტეტის განვითარებას, დღემდე დაუდგენელია.

ზუსტი მექანიზმი, რითაც წამლები და ტოქსინები აუტოიმუნიტეტის განვითარებას იწვევენ, უცნობია. ფიქრობენ, რომ ზოგიერთი წამალი, ქიმიურად დაკავშირების შედეგად. სახეს უცვლის საკუთარ ცილებს, რის გამოც მათ იმუნური სისტემა უცხოდ აღიქვამს.

ჰაპტენიზებული (ჰაპტენთან დაკავშირებული) საკუთარი ცილებისადმი განვითარებულმა იმუნურმა პასუხმა, შესაძლოა, ანთება, კომპლემენტის გააქტიურება, ქსოვილთა დესტრუქცია გამოიწვიოს, რასაც, საბოლოო ჯამში, ორგანიზალური, შეუცვლელი საკუთარი ცილისადმიც კი იმუნური პასუხის განვითარება მოყვება.

აუტოიმუნური დაავადება ინფექციის შედეგად შეიძლება განვითარდეს

ინფექციის თანმხლები ანთება ქსოვილების დესტრუქციასა და ანთების ხსნადი მედიატორების – ციტოკინებისა და ქემოკინების პროდუქციას იწვევს. ანთებითი მედიატორების კომბინაციამ და თანამასტიმულირებელი მოლეკულების მომატებულმა ექსპრესიამ, შესაძლოა, გაავლენა იქონიოს ახლომეზობელ უჯრედებზე – მოცემული ინფექციური აგენტისადმი არასპეციფიკურ ლიმფო-

ციტებზე. 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 ჯვარედინვა 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, პათოგენის ეპიტოპის საწინააღმდეგოდ წარმოქმნილი ანტისხეულები საკუთარ ცილასთანაც რეაგირებენ (სურათი 19.5).

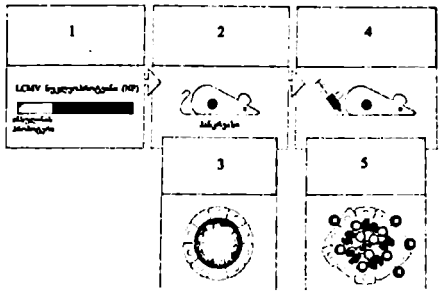
თუ პათოგენის პეპტიდი მასპინძლის პეპტიდის იდენტურია, პათოგენის მიერ აღძრული T-უჯრედული პასუხი საკუთარ ქსოვილებზეც მოქმედებს.

ტრანსგენურ თაგვებში შექმნილია მოლეკულური მიმიკრიის სადემონსტრაციო მოდელი: თაგვების პანკრეასში ახდენენ ვირუსული ანტიგენის ექსპრესიას. ჩვეულებრივ, ვირუსული ბუნების ამ საკუთარი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ იმუნური პასუხი არ ვითარდება. თუმცა, თუ თაგვს იმ ვირუსით დაინფიცირებენ, რომელიც ტრანსგენური ანტიგენის წყარო იყო, დიაბეტი განვითარდება. ვირუსის მიერ გააქტიურებული T-უჯრედები

სურათი 19.5. ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები. სტრეპტოკოკის უჯრედის კედელი ანტისხეულთა წარმოქმნას ასტიმულირებს (მარცხნივ). ინფექციის საპასუხოდ წარმოქმნილი ზოგიერთი ანტისხეული გულის ქსოვილთან ჯვარედინად რეაგირებს და რევმატიულ ცხელებას იწვევს (მარჯვნივ).

საკუთარ ვირუსულ ანტიგენთან ჯვარედინად რეაგირებენ (სურათი 19.6).

რატომ ვერ ანადგურებს ან ვერ თრგუნავს აუტოტოლერანტობის მექანიზმები აუტორეაქტიულ T- ან B-უჯრედებს? ინფექციის თანამდევი



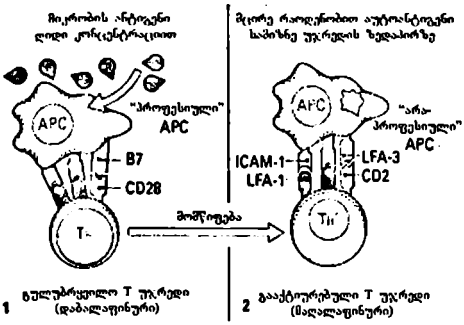
სურათი 19.6. მოლეკულური მიმიკრიის ექსპერიმენტული მოდელი. ხელოვნურად მიღებულია ლიმფოციტური ქორიომენინგიტის ვირუსის (LCMV) ნუკლეოპროტეინის (NP) ჰიბრიდული გენი, რომელიც ინსულინის პრომოუტერით ექსპრესირდება (1). შექმნილია ტრანსგენური თაგვი, რომელშიც NP მხოლოდ პანკრეასის უჯრედებშია ექსპრესირებული (2) და ის T უჯრედულ პასუხს ვერ აღძრავს (3). NP-სპეციფიკურ CD8 უჯრედებს LCMV-ინფექციით აქტიურებენ (4). პანკრეასის კუნთულები გააქტიურებული ციტოტოქსიკური უჯრედებითაა ინფილტრირებული. CD8 უჯრედები, NP-პეპტიდის ექსპრესიის გარეშე, β უჯრედებს კლავენ, რაც დიაბეტის განვითარებას იწვევს (5).

ძლიერი ანთებითი სტიმული პერიფერიაზე მყოფ ანერგიულ T- და B-უჯრედებსაც კი ააქტიურებს და ამ მდგომარე უჯრედებს იმუნურ პასუხში რთავს. ამასთანავე, ანტიგენს, რომელიც ლიმფოციტს აქამდე ვერ ააქტიურებდა, პათოგენი საკმარისი დოზითა და იმუნოგენური ფორმით წარადგენს.

ჩვეულებრივ, 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 უჯრედი მიკრობის ანტიგენს ისეთი კონცენტრაციით წარადგენს, რაც მოსვენებული T-უჯრედის გასააქტიურებლად სრულიად საკმარისია. გააქტიურებულ T-უჯრედს კი არაპროფესიულ ანტიგენწარმდგენ უჯრედზე საკუთარი ეპიტოპის გამოსაცნობად და მასზედ საპა-



სურათი 19.7. **ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები აუტოიმუნურ T ჰელპერებს ააქტიურებს.** გულუბრძელილო Th უჯრედი აუტოანტიგენს ვერ შეიცნობს (დაბალი კონცენტრაციის ან დაბალაფინური წარდგენის გამო). საკუთარ ანტიგენთან ჯვარედინად მორეაგირე მიკრობულ ანტიგენს პროფესიონალი ანტიგენწარმდგენი უჯრედი თანამასტიმულირებულ სიგნალთან ერთად წარადგენს, რაც Th უჯრედს ააქტიურებს (1). გააქტიურებული Th უჯრედი, ადჰეზიური მოლეკულების (LFA-1 და CD2) მაღალი ექსპრესიის შედეგად, საკუთარი ანტიგენის მატარებელ არაპროფესიონალ ანტიგენწარმდგენ უჯრედს (მაგ. ორგანოსპეციფიკურ ეპითელურ უჯრედს) მაღალაფინურად უკავშირდება და თანამასტიმულირებული სიგნალის გარეშე მის დაზიანებას და აუტოიმუნური დაავადების განვითარებას იწვევს (2).

სუფთად თანამასტიმულირებული სიგნალი არ სჭირდება (სურათი 19.7).

ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენი, რომელსაც საკუთარი მოლეკულების მსგავსი B-უჯრედული ეპიტოპი აქვს, ტოლერანტობის მოხსნას განსხვავებული გზით ახორციელებს.

ბევრი აუტორეაქტიული B-უჯრედი CD4+ ჰელპერული T-უჯრედის დახმარების გარეშე ვერ აქტიურდება. ამდენად, თუ კონკრეტული T-ჰელპერი ტოლერანტულია, B უჯრედიც ვერ გააქტიურდება. აუტორეაქტიული B-უჯრედი მხოლოდ მაშინ გააქტიურება, თუ ის ჯვარედინადმორეაგირე ანტიგენის უცხო T-უჯრედულ ეპიტოპს სხვა, არააუტორეაქტიულ (არატოლერანტულ) T-ჰელპერულ უჯრედს წარუდგენს და მისგან შესაბამის სიგნალს მიიღებს (სურათი 19.8).

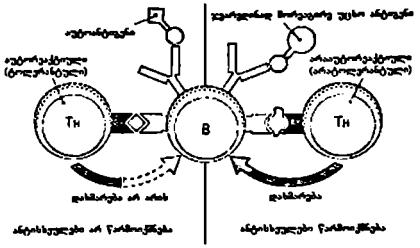
აუტორეაქტიული ტოლერანტული T_H-უჯრედების გვერდის ავლის სხვა მექანიზმიც არსებობს. ზოგიერთი ანტიგენი აუტორეაქტიულ ეფექტორულ უჯრედებს თვითონვე ააქტიურებს. მაგ. ლიპოპოლისაქარიდი ან ებშტეინ-ბარის ვირუსი B-უჯრედებს ასტიმულირებს. ამ გზით გააქტიურებული უჯრედების ზოგიერთი კლონი აუტორეაქტიული შეიძლება აღმოჩნდეს, რის შედეგადაც აუტოანტისხეულები წარმოიქმნება.

თუ აუტორეაქტიული ლიმფოციტები ამა თუ იმ მექანიზმით გააქტიურდა, მათი ეფექტორული მოქმედება საკუთარ ქსოვილებს ასიანებს.

ზოგიერთ შემთხვევაში პათოგენის ელიმინაციასთან ერთად აუტოიმუნური რეაქციაც წყდება. მაგ. ჰემოლიტური ანემიის გამომწვეული ანტისხეულები, რომლებიც მიკოპლაზმური ინფექციის შედეგად ეითარდება, ინფექციისგან განკურნების შემდეგ ქრება.

თუმცა, ზოგჯერ აუტოიმუნური პროცესი პროგრესირებს. მაგ. რევმატიული ცხელების ზოგიერთ შემთხვევაში. ამ დროს სტრეპტოკოკის კომპონენტებისა და საკუთარი ანტიგენების ჯვარედინი რეაქტიულობა დასაბამს აძლევს ანტისხეულებად განპირობებულ დაზიანებას, რომელიც სხვადასხვა ქსოვილებში, მათ შორის გულის სარქველებში ეითარდება. 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 ეითარდება, რომლის მექანიზმი ბოლომდე გარეკეული არ არის.

მაანალიზებელი სპონდილიტის განვითარებას კლებსიელას ზოგიერთ სახეობებსა და HLA-B27-ს შორის არსებულ ჯვარედინ რეაქტიულობას



სურათი 19.8. **ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები აუტოანტისხეულთა წარმოქმნას იწვევს.** წარმოდგენილი B უჯრედი ცნობს ეპიტოპს, რომელიც საერთოა აუტოანტიგენისა და მასთან ჯვარედინად მორეაგირე უცხო ანტიგენისთვის. ნორმაში B უჯრედი არ აქტიურდება, რადგან ვერ იღებს სიგნალს აუტორეაქტიული Th უჯრედისგან. ჯვარედინად მორეაგირე უცხო პეპტიდის საწინააღმდეგო პასუხის წარმოება არააუტორეაქტიული, არატოლერანტული Th-ის დახმარება სჭირდება. შედეგად B უჯრედი მრავლდება, დიფერენცირდება და ანტისხეულთა წარმოქმნას იწყებს.

გას 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 (თიროიდმასტიმულირებული ჰორმონი) რეცეპტორის უჯრედგარეთა დომენის მსგავსია.

ამდენად, ინფექციურ აგენტს აუტოტოლერანტობის დარღვევა შეუძლია, რის შედეგადაც აუ-

ტოიმუნური რეაქცია სხეადასხვა მექანიზმით ირთვება.

აუტოიმუნური დაავადების პათოგენეზური მექანიზმები

აუტოიმუნური დაავადებები, იმუნური პასუხისა და ქსოვილთა დაზიანების მექანიზმის მიხედვით, შემდეგნაირად შეიძლება დაჯგუფდეს:

1. ზემგრძნობელობის რეაქციის II ტიპით მიმდინარე.

ამ დროს უჯრედის ზედაპირული ან მატრიქსის ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულები წარმოიქმნება (აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია, აუტოიმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა, გუდპასჩერის სინდრომი, ყულგარული პემფიგუსი, მწვავე რევმატიული ცხელება, გრეიფსის დაავადება, აკუთისებიანი მიასთენია, ინსულინრეზისტენტული დიაბეტი, ჰიპოგლიკემია)

2. ზემგრძნობელობის რეაქციის III ტიპით მიმდინარე - იმუნური კომპლექსების დაავადებები (სისტემური წითელი მგლურა, რევმატოიდული ართრიტი)

3. ზემგრძნობელობის რეაქციის 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 მონაწილეობს როგორც T-უჯრედები, ასევე ანტისხეულები.

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 ერითროციტური 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 ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულები იწვევს, რაც ჰემორაგიების მიზეზი ხდება.

ნეიტროფილების საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამოწვეული თრომბოციტოპენია პიოგენური ბაქტერიებისადმი ორგანიზმის მგრძნობელობას ზრდის.

ვინაიდან ბირთვიანი უჯრედები კომპლემენტის შემტევისგან კარგად არის დაცული, მათი ზედაპირული სტრუქტურების საწინააღმდეგო ანტისხეულები 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 ორგანიზმში დიდი რაოდენობით არასპეციფიკური IgG-ის (IVIG-ინტრავენური იმუნოგლობულინის) შეყვანა წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი ანტისხეულებით დაფარული უჯრედების Fc-რეცეპტორთან დაკავშირებას ბლოკავს და შესაბამისად, ფაგოციტების მიერ უჯრედების შთანთქმას აღკვეთს.

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, უჯრედის ზედაპირზე კომპლემენტის ფიქსაციაა. ბირთვიანი უჯრედები კომპლემენტის ლიზისური მოქმედებისადმი მგრძნობიარეა, თუმცა მათ ზედაპირზე მემბრანისშემტეები კომპლექსის წარმოქმნა შემდეგი პროცესების განვითარებას იწვევს:

- ციტოკინების პროდუქცია,
- სუნთქვითი აფეთქება,
- მემბრანული ფოსფოლიპიდებიდან პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების (ანთების ლიპიდური მედიატორების) წინამორბედის - არაქიდონის მჟავას წარმოქმნა.

უჯრედთა უმეტესობა ქსოვილებშია ფიქსირებული. 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 მიეკუთვნება ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი. ამ დროს აუტოანტისხეულები ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სპეციფიკური ანტიგენების – თირეოგლობულინის ან თირეოიდპეროქსიდაზას საწინააღმდეგოდ ეითარდება. თუმცა, შესაძლოა, ამ პროცესში T-უჯრედული ციტოტოქსიკურობაც იყოს ჩართული.

რეცეპტორის საწინააღმდეგო ანტისხეულები დაავადებას რეცეპტორთა სტიმულაციით ან დათრგუნვით იწვევს.

II ტიპის ზემგრძნობელობის სპეციალური ტიპის რეაქციების დროს უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორის საწინააღმდეგოდ მიმართული მოლეკულები წარმოიქმნება. აუტოანტისხეულების რეცეპტორთან დაკავშირების შედეგი შეიძლება იყოს: რეცეპტორის სტიმულაცია ან ბუნებრივ ლიგანდთან მისი კავშირის ბლოკირება.

გრეიფსის დაავადების დროს თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონის რეცეპტორის საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები თიროიდული ჰორმონის ჭარბწარმოქმნას იწვევს. ნორმაში თიროიდული ჰორმონის წარმოქმნა უკუკავშირით კონტროლდება; თიროიდული ჰორმონის მაღალი დონე ჰიპოფიზში თიროიდმასტიმულირებული ჰორმონის პროდუქციას ორგუნავს. გრეიფსის 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. პაციენტს კუნთების ფატალური პროგრესული სისუსტე უვითარდება.

ამგვარად, აუტოანტისხეულებს უჯრედული რეცეპტორებისადმი აგონისტური ან ანტაგონისტური დამოკიდებულება აქვს.

ექსტრაკელულური ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები ანთებად დაზიანებას II და III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებით იწვევენ.

ექსტრაკელულური მატრიქსული მოლეკულების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს მძიმე დაზიანების გამოწვევა შეუძლია. გუდპასტერის სინდრომის დროს ბაზალური მემბრანის კოლაგენის (IV ტიპის კოლაგენი) საწინააღმდეგო ანტისხეულები წარმოიქმნება. ისინი თირკმლის გლომერულების, სოკ შემთხვევაში კი ფილტვის ალვეოლების, ბაზალურ მემბრანას უკავშირდება, რაც მკურნალობის გარეშე ფატალური გამოსავლით მთავრდება. ბაზალურ მემბრანასთან დაკავშირებული ანტისხეულები Fc-რეცეპტორების საშუალებით მონოციტებს, ნეიტროფილებს, ბაზოფილებსა და პოხიერ უჯრედებს აქტიურებს. გააქტიურებული უჯრედების მიერ გამოყოფილი ქიმიკანები გლომერულებში ნეიტროფილების მიზიდვას უზრუნველყოფს, რაც ქსოვილის მძიმე დაზიანებით მთავრდება. ეს აუტოანტისხეულები კომპლემენტსაც აქტიურებს, რაც ქსოვილთა დაზიანებას კიდევ უფრო აძლიერებს.

ხსნადი ანტიგენის საწინააღმდეგოდ წარმოქმნილი ანტისხეულები იმუნური კომპლექსების წარმოქმნას უზრუნველყოფს. ნორმაში ორგანიზმიდან მათი მოშორება ერითროციტებისა და ფაგოციტური უჯრედების საშუალებით ხდება. იმუნური კომპლექსები ერითროციტებს კომპლემენტის რეცეპტორით, ფაგოციტურ უჯრედებს კი კომპლემენტისა და Fc-რეცეპტორის საშუალებით უკავშირდება.

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 მაგალითია შრატისმიერი დაავადება.

2. ქრონიკული ინფექციების შემთხვევაში, როცა იმუნური პასუხი მიკრობისაგან ორგანიზმის განთავისუფლებას ვერ უზრუნველყოფს. მიკრობული ანტიგენების განუწყვეტელი პროდუქცია იმუნური კომპლექსების ჭარბწარმოქმნას განაპირობებს, რაც სხვადასხვა ორგანოში, მაგთირკმელსა 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, სპლაისოსომა და ციტოპლაზმური რიბონუკლეოპროტეინის პატარა კომპლექსი, რომელიც 2 ცილას (Ro და La) შეიცავს. იმუნური კომპლექსების შესაქმენელად ეს აუტოანტიგენები უჯრედგარეთ უნდა მოხვედნენ. ისინი დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოიყოფა. სისტემური წითელი მგლურას დროს სისტემატურად წარმოიქმნება დიდი რაოდენობით იმუნური კომპლექსები. ისინი თირკმლის გლომერულების წვრილი სისხლძარღვების კედლებში, გლომერულების ბაზალურ მემბრანაში, სახსრებსა და სხვა ორგანოებში ლაგდება და Fc-რეცეპტორის საშუალებით ფაგოციტურ უჯრედებს აააქტიურებს. დაზიანებული ქსოვილებიდან კიდევ უფრო მეტი ნუკლეოპროტეინული კომპლექსები გამოიყოფა, რაც მეტი იმუნური კომპლექსის წარმოქმნას უზრუნველყოფს.

აუტორეაქტიული T უჯრედები, ქსოვილების დაზიანების გარდა, ანტისხეულების პასუხის შეგარწუნებაშიც მონაწილეობს.

გააქტიურებული ეფექტორული უჯრედი, რომელიც სპეციფიკურია MHC+საკუთარი პეპტიდ" კომპლექსისადმი, ადგილობრივ ანთებას მაკროფაგების გააქტიურებით ან ქსოვილის პირდაპირი დაზიანებით იწვევს.

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 აუტოანტიგენებისადმი სპეციფიკური T-უჯრედები იწვევს.

იდშ-ს დროს სპეციფიკური T-უჯრედები ამორჩევითად ანადგურებს ინსულინწარმომქმნელ β-უჯრედებს. დიაბეტიანი პაციენტი იდენტური ტიპიდან ნახევარი პანკრეასის გადანერგვის შემთხვევაში გადანერგილ β-უჯრედებს სწრაფადვე ანადგურებს. იმუნოსუპრესიული წამალი - ციკლოსპორინი A-ს ამ პროცესს აფერხებს, რაც T-უჯრედთა აქტიურობის დათრგუნვით აიხსნება.

დადგენილია, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს პანკრეასის β–უჯრედების განადგურების სპეციფიკური CD8 T-უჯრედები იწვევს, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ პათოგენური CD8 T-უჯრედების მიერ გამოცნობილი პეპტიდის წყაროს β-უჯრედების სპეციფიკური ცილა უნდა წარმოადგენდეს (სურათი 192). ექსპერიმენტული კვლევებით დადგინდა, რომ პათოგენური CD8 T-უჯრედი ინსულინის პეპტიდებს ცნობს, ანუ დიაბეტის მოდელში ინსულინი ერთ-ერთ აუტოანტიგენად გვევლინება.

ამგვარად, დაავადება აუტოიმუნურია, 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 აუტორეაქტიული T-ლიმფოციტების) რეციპიენტში შეყვანა ამ უკანასკნელში იგივე დაავადების განვითარებას იწვევს.

აუტოიმუნური დაავადების მკურნალობა

ორგანოსპეციფიკური დაავადების სიმპტომები, ხშირად, მეტაბოლური კონტროლით კორეგირდება; მაგ. ჰიპოთიროიდიზმი თიროქსინის შეყვანით, თირეოტოქსიკოზი - ანტითირეოიდული წამლებით, ავთვისებიანი მიასთენია ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით და ა.შ. თუ სამიზნე ორგანო ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია, იმუნური შეტევისგან ცოცხალი უჯრედების დაცვა *FasL* და *TGFβ* გენების ტრანსფექციით შეიძლება.

სისტემურ აუტოიმუნურ დაავადებებს, ძირითადად, ანთებისსაწინააღმდეგო და იმუნოსუპრესიული პრეპარატებით მკურნალობენ. რევმატოიდული პოლიართრიტის დროს მყარი რემისიის მისაღწევად მეტოტრექსატთან ერთად მონოკლონური ანტისხეული - ანტი-TNFα გამოიყენება. ასეთი მკურნალობის ფონზე Treg უჯრედების ფუნქცია აღდგება.

რაც უკეთ ჩაეწვედებით აუტოიმუნური დაავადების განვითარების პათოგენეზურ მექანიზმებს და ეისწავლით მათზე მანიპულირებას, მით უკეთ შეეძლებთ ახალი, სადღეისოდ ნაკლებად აღიარებული მკურნალობის მეთოდების დანერგვას კლინიკურ პრაქტიკაში. ეს მეთოდებია: სისტემური წითელი მგლურას, სკლეროდერმასა და რევმატოიდული პოლიართრიტის დროს აუტოლოგიური ღეროვანი უჯრედების გამოყენება, გაფანტული სკლეროზის დროს Campath-1H (anti-CD52)-ით T უჯრედების რიცხვის შემცირება, სისტემური წითელი მგლურასა და რევმატოიდული პოლიართრიტის დროს ანტი-CD20-ის გამოყენებით B უჯრედების რიცხვის შემცირება; ასევე ექსპერიმენტული აუტოიმუნური დაავადებების დროს წარმატებით გამოყენებული ტოლერანტობის ორალური ინდუქცია, აუტოანტიგენის ან მისი ანალოგის ინალაციური გზით მიცემა, ვაქცინაცია (HSP-70 პეპტიდით, ანტიგენ-სპეციფიკური რეცეპტორით ან აუტორეაქტიული T უჯრედებით).

შეჯამება:

- აუტორეაქტიული T და B უჯრედები ჯანმრთელ ორგანიზმშიც გვხვდება. აუტოიმუნურ პასუხს ისინი მხოლოდ დაავადების შემთხვევაში ავითარებენ.
- აუტოიმუნურ დაავადებათა უმეტესობა პოლიგენურია; მათი განვითარებისადმი მგრძნობელობას განაპირობებს მრავალი გენი, რომელთა-განაც უმნიშვნელოვანესი MHC გენებია.
- აუტოიმუნიტეტი საკუთარი ანტიგენისადმი ტოლერანტობის მოხსნის შედეგია. აუტოიმუნური რეაქციის მაპროვოცირებლად გარემო ფაქტორი (მაგ. ინფექცია) შეიძლება მოგვევლინოს. მექანიზმები, რომლითაც ინფექცია აუტოიმუნიტეტის განვითარებას იწვევს, ქსოვილებზე თანამასტიმულირებელი სიგნალების ექსპრესიას, ციტოკინთა დისრეგულაციას და მიკრობისა და საკუთარი ანტიგენის ჯვარედინ-რეაქტიულობას მოიცავს.
- დაავადებები, რომელთაც საფუძვლად აუტოიმუნური მექანიზმები უდევს, დაზიანების გავრცელების მიხედვით შეიძლება იყოს ორგანოსპეციფიკური ან სისტემური. პაციენტს ერთდროულად შეიძლება ჰქონდეს ერთზე მეტი ორგანოსპეციფიკური ან ერთზე მეტი სისტემური დაზიანება.
- ორგანოსპეციფიკური აუტოიმუნური დაავადების სამკურნალოდ, ძირითადად, მეტაბოლურ კონტროლს მიმართავენ. სისტემური დაავადების მკურნალობა ანთების საწინააღმდეგო და იმუნოსუპრესიულ თერაპიას გულისხმობს. სამომავალოდ გამოყენებულ თერაპიულ საშუალებათა ძირითად სამიზნედ აუტორეაქტიული T უჯრედი მოიაზრება. მასზედ ზემოქმედება, შესაძლოა, ანტიგენით ან პეპტიდით, ანტი-CD4-ით ან T-უჯრედული ვაქცინით განხორციელდეს.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

43 წლის ქალს აღენიშნება სახსრების შესიება და ტკივილი, გამოხატულია კანქვეშა კვანძები, მარცხენა მუხლის ზომაში მატება. სასახსრე ჩანთიდან ამოღებულ იქნა სითხე. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რა შეიძლება იყოს ნანახი ამ სითხეში?

1. გააქტიურებული T-ლიმფოციტები
2. ანტისხეულები IV ტიპის კოლაგენის მიმართ
3. ანტისხეულები DNA-ის ორმაგი ძაფის მიმართ
4. IgG-Fc უბნის საწინააღმდეგო IgM კლასის ანტისხეულები

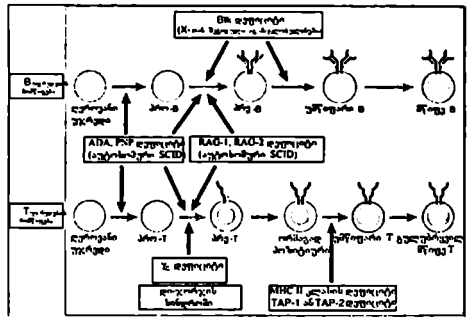
თავი XX. იმუნოდეფიციტური დაავადებები. პირველადი იმუნოდეფიციტები

იმუნური სისტემის ერთი ან მეტი კომპონენტის დეფიციტის შემთხვევაში იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა ვითარდება. იმუნოდეფიციტი შეიძლება იყოს პირველადი (თანდაყოლილი) და მეორადი (შეძენილი).

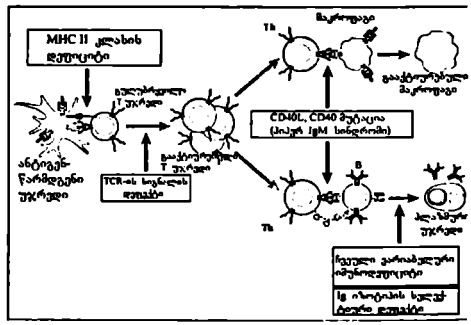
თანდაყოლილი ანუ პირველადი იმუნოდეფიციტი გენეტიკური დეფექტის შედეგია. მაღი უმრავლესობა ბავშვთა ასაკში შებრუნებითი ან მძიმე ინფექციების სახით გამოვლინდება. თუმცა, მკირე მემკვიდრეობა ანომალიამ, შესაძლოა, კლინიკური გამოვლინება მხოლოდ ცხოვრების მოგვიანებით ეტაპზე მოგვცეს.

მეორადი იმუნოდეფიციტი სხვა რაიმე დაავადების და გარემო ფაქტორების ზემოქმედების (მაგ. შიმშილი ან სამედიცინო ჩარევის არასასურველი ეფექტი) შედეგად ვითარდება.

იმუნოდეფიციტის კლინიკური გამოვლინება, როგორც წესი, ერთიდაიგივე ან მსგავსი პათოგენით გამოწვეული შებრუნებითი ინფექციების სახით ხდება. ინფექციის ტიპის მიხედვით ვხედებით, 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.



სურათი 20.1 T და B ლიმფოციტის მომწიფების დეფექტით გამოწვეული თანდაყოლილი იმუნოდეფიციტები.


MHC II კლასის დეფიციტი
ბაქტერიული T უჯრედი
ანტიგენ წარმდგენი უჯრედი
TCR-ის ნაგლეჯის დეფიციტი
CD40L, CD40 მუტაცია (ჰიპერ IgM სინდრომი)
B
Th
ბაქტერიული
ბაქტერიული
ბაქტერიული

დონეს უტოლდება. სიცოცხლის მე-6-დან მე-12 თვემდე, ენდოგენური IgG-ის პროდუქციის დაწყებასთან ერთად, IgG-ის დონე თანდათან იკლებს, რასაც აღნიშნულ პერიოდში ინფექციების განვითარება შეიძლება მოჰყვეს.

აღრეულ ბავშვობაში ყველაზე ხშირად რესპირაციული ტრაქტის ბაქტერიული ინფექციები ვითარდება. თუმცა ამ პერიოდში ასევე ადგილი აქვს, სხვა ორგანოთა სისტემების ბაქტერიული ინფექციების, სეფსისისა და ენტეროვირუსული ინფექციების განვითარებას.

ანტისხეულების დეფიციტებს მიეკუთვნება:

- X-გენთან შეჭიდული აუტოსომურ რეცესიული აგამაგლობულინემია;
- IgA-ს დეფიციტი;
- IgG სუბკლასის დეფიციტი;
- ახალშობილთა გარდამავალი ჰიპოგამაგლობულინემია;
- სპეციფიკური ანტისხეულების დეფიციტი.

ანტისხეულთა დეფიციტისთვის დამახასიათებელი ინფექციური გართულებები ისეთი კომბინირებული იმუნოდეფიციტების დროსაც გვხვდება, როგორიცაა ვისკოტ-ოლდრიჩის სინდრომი, ატაქსია-ტელეანგიექტასია, ჰიპერ-IgM სინდრომი.

B უჯრედებისა და შრატის იმუნოგლობულინების დეფექტის მქონე პაციენტებში ხუთი სახის გენეტიკური დასაბანებაა ნანახი. მათგან ყველაზე ხშირი X-გენთან შეჭიდული აგამაგლობულინემიაა.

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 ეაქებში 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 პიოგენამგლობულინემიის ერთ-ერთი ფორმაა. ის იმ ფერმენტის დეფექტის გამო ვითარდება, რომელიც მხოლოდ B-უჯრედებში გვხვდება და რომლის 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 ნაწლაევთა ლიმფოიდურ ჰიპერპლაზიას იწვევს.

პუმორულ იმუნოდეფიციტებად კლასიფიცირებული სხვა დაავადებები კლინიკური ნიშნებით დიფერენცირდება. მათი განვითარების მექანიზმები მოლეკულურ დონეზე დღემდე შეუსწავლელია.

ჩვეული ვარიაბელური იმუნოდეფიციტი

ჩვეული ვარიაბელური იმუნოდეფიციტის (CVID) შემთხვევაში შრატში IgG-ის დონე დაქვეითებულია (ხშირად IgA-ის დონეც). ვაქცინაციის ან ბუნებრივი ინფექციის შედეგად სპეციფიკური ანტისხეულების წარმოქმნის უნარი მნიშვნელოვნად არის დაქვეითებული.

დაავადების გენეტიკური საფუძველი დღემდე უცნობია. დაავადება, როგორც სიცოცხლის აღრეულ პერიოდში, ისე ზრდასრულ ასაკში, მრავალნაირად შეიძლება გამოვლინდეს. მართალია Ig დეფიციტი და მასთან ასოცირებული პიოგენური ინფექციები აღნიშნული პათოლოგიის მთავარ მახასიათებელს წარმოადგენს, ასეთ ინდივიდებში, შესაძლოა, ადგილი ჰქონდეს სხვადასხვა აუტოიმუნური ფენომენის (ართრიტი, ფასკულიტი, ციტოპენია), ასევე კვთილთვისებიანი ლიმფოპროლიფერაციული დაავადებებისა (დაახლოებით პაციენტთა 1/3-ში) და ლიმფომების (მათი განვითარების რისკი დაახლოებით 300-ჯერ არის გაზრდილი) განვითარებას, CVID-ით დაავადებულთა 10%-ს ასთმა ან რინიტი უვითარდება, თუმცა, ამ დროს სპეციფიკური IgE არ გამომუშავდება.

პაციენტთა სისხლში მწიფე B ლიმფოციტები ცირკულირებს, თუმცა ლიმფურ ქსოვილში პლაზმური უჯრედები არ გვხვდება, რაც B უჯრედების ანტისხეულწარმომქმნელ უჯრედებად დიფერენციაციის ბლოკირებაზე მეტყველებს. B უჯრედების დიფერენციაციის შეწყვეტის მიზეზი შეიძლება იყოს:

- თავად B უჯრედში არსებული დეფექტი,
- T უჯრედის მხრიდან დახმარების დეფექტი ან
- სუპრესორული უჯრედების ჭარბი აქტიურობა.

IgA-ს დეფიციტი

აშშ-ს თეთრკანიან მოსახლეობაში ყოველი 700-დან დაახლოებით ერთს შრატში IgA-ს დეფიციტი აღენიშნება. მათ უმეტესობას რაიმე კლინიკური სიმპტომატიკა არ უვითარდება. თუმცა, ასეთი პოპულაციისთვის რესპირაციული ინფექციების სინუსიტების, ბრონქოპნევმონიის გახშირებაა დამახასიათებელი. IgA დეფიციტური მოსახლეობის ნაწილს IgG2-ის დეფიციტიც აქვს (ასიმპტომური ფორმების 8%-ში, სიმპტომურის 31%-ში).

ადამიანის IgG-ის 4 ქვეკლასი IgG1, 2, 3, და 4 შრატში მათი უპირატესი შემცველობის მიხედვითაა დანიმრილი. შესაბამისად, შრატში IgG1 ყველაზე დიდი, ხოლო IgG4 ყველაზე მცირე რაოდენობითაა.

IgG1-ის ან მისი ქვეკლასის დეფიციტი

IgA-ს დეფიციტის მსგავსად, IgG1-ის ან მისი ქვეკლასის დეფიციტიც ხშირად ასიმპტომურად მიმდინარეობს. თუმცა, ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციები ასეთ პოპულაციაში მეტი სიხშირით გვხვდება. IgG ქვეკლასის დეფიციტის ზოგიერთ შემთხვევაში, შესაძლოა, **სპეციფიკური ანტისხეულების წარმოქმნის დეფიციტიც** აღინიშნოს. ეს ყველაზე ხშირად პოლისაქარიდული ანტიგენების მიმართ გვხვდება (მაგ. პნევმოკოკის კაფსულის ანტიგენებისადმი) და უპირატესად IgG2-ის დეფიციტისთვისაა დამახასიათებელი.

ახალშობილთა გარდამავალი ჰიპოგამაგლობულინემია

ახალშობილთა გარდამავალი ჰიპოგამაგლობულინემიისთვის IgG_2-ის დაბალი დონე და უპირატესად სასუნთქი სისტემის შებრუნებითი ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციების განვითარებაა დამახასიათებელი. დაახლოებით 4 წლის ასაკისთვის ეს მდგომარეობა თავისით სწორდება. პაციენტთა უმეტესობას სპეციფიკური ანტისხეულების სინთეზის უნარი სრულიად ნორმალური აქვს და სერიოზული ინფექციები მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში ვითარდება.

რესპირაციული ტრაქტის შებრუნებითი ინფექციების მქონე ზოგ პაციენტს IgG, IgA, IgM და IgG-ის ქვეკლასების ნორმალური დონის ფონზე, სპეციფიკურ ანტისხეულთა წარმოქმნის დეფიციტი აქვს. ამ მდგომარეობას ნორმალური იმუნოგლობულინების ფონზე განვითარებულ **სპეციფიკურ ანტისხეულთა დეფიციტს** უწოდებენ.

უჯრედული იმუნოდეფიციტები

ბევრი ისეთი გენეტიკური დეფექტია ცნობილი, რომლის დროსაც ამორჩევითად ზიანდება უჯრედული ეფექტორული რგოლი, ანტისხეულთა წარმოქმნა კი ხელშეუხებელია. 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 სტიმული. თუ ამ ციტოკინთა წარმოქმნა დაირღვა, ორგანიზმი მალალმგრძნობიარე ხდება უჯრედშიდა ინფექციებისადმი.

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. 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. ყველაზე ხშირია მუტაცია IL-2R გენში. ეს გენი აკოდირებს ცილას, რომელსაც ამჟამად ციტოკინის რეცეპტორის საერთო გამა ჯაჭვი ეწოდება. აღნიშნული მუტაცია X-გენთან შეჯიდული SCID-ის საფუძველია. საერთო γ-ჯაჭვი ექვსი განსხვავებული ციტოკინის (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 ნაწილ-

ში მუტაციები იმ გენში ეითარდება, 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 განეითარების პროცესში იმუნოგლობულინისა და T-უჯრედის 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 აიწყობა და ლიმფოციტის განეითარება ადრეულ სტადიაზე ჩერდება.

ადენოზინ დეამინაზას დეფიციტი (ადა ADAD) SCID-ის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. მას აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრება ახასიათებს. ის SCID-ის 15%-ში გეხვდება. 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 მცირ-დება.

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. MHC I კლასის მოლეკულა, პეპტიდებთან დაკავშირების გარეშე, არასტაბილურია და უჯრედის ზედაპირს ვერ აღწევს. აღნიშნული მოლეკულა ანტიგენწარ-მდგენ და სამისნე უჯრედებთან CD8-T-უჯრედების დაკავშირებას უსრუნველყოფს. MHC I კლასის მოლეკულის არარსებობის შემთხვევაში CD8+ T-უჯრედების შერჩეეითი დეფიციტი ეითარდება.

MHC II კლასის დეფიციტი

MHC II კლასის დეფიციტი ცუდი პროგნოზის მქონე SCID-ის განეითარებას იწვევს. იმუნოდეფიციტის ამ სახეს შიშველი ლიმფოციტის სინდრომსაც უწოდებენ. ამ დროს B-ლიმფოციტებზე, მაკროფაგებსა და დენდრიტულ უჯრედებზე MHC II კლასის მოლეკულები არ ექსპრესირდება. ასეთ პაციენტებში ოთხი გენის დეფექტია ნანახი. ყოველი მათგანი MHC II კლასის გენების ექსპრესიისათვის აუცილებელი ტრანსკრიფციული კომპლექსის კომპონენტებს აკოდირებს. თუ ამ კომპლექსის რომელიმე კომპონენტი არ არსებობს, ის ვერ იფუნქციონირებს და MHC II კლასის მოლეკულა ვერ წარმოიქმნება. MHC II კლასის მოლეკულა ანტიგენწარმდგენ და B-უჯრედებთან CD4-T-უჯრედების კავშირს უზრუნველყოფს. MHC II კლასის დეფიციტი CD4+ T-უჯრედების შერჩეეით დეფიციტთან ასოცირდება.

სხვა თანდაყოლილ დაავადებებთან ასოცირებული იმუნოდეფიციტები

ზოგიერთი თანდაყოლილი დაავადების დროს ფართო სპექტრის ანომალიები ეითარდება, რაც მრავალ ორგანოს ეზიანებს. გარკვეული მათგანი T და B უჯრედულ იმუნოდეფიციტსაც მოიცავს. ასეთი დაავადებებია: ვისკოტ-ოლდრიჯის სინდრომი, ატაქსია-ტელანგიექტასია, დი-ჯორჯის სინდრომი.

ვისკოტ-ოლდრიჯის სინდრომი

X-გენთან შეჭიდულ ვისკოტ-ოლდრიჯის სინდრომს კლასიკური ტრიადა ახასიათებს:

- ეგზემა
- თრომბოციტოპენია
- იმუნოდეფიციტი (ბაქტერიული ინფექციებისადმი ზემგრძნობელობა)

ცილა, რომელიც ამ დროს მუტაციას განიცდის, ვისკოტ-ოლდრიჯის ცილის (WASP) სახელითაა ცნობილი. აღსანიშნაეია, რომ ამ ცილის მუტაცია X-გენთან შეჭიდული თრომბოციტოპენიის მქონე პაციენტებშიც ეითარდება. ვისკოტ-ოლდრიჩის ცილა იმ ჰარარა 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 ტელანგიექტასია.

ასეთი პაციენტები მგრძნობიარენი არიან მაიონიზებელი რადიაციისადმი და მათ ავთვისებიანი ზრდის მაღალი რისკი აქვთ (განსაკუთრებით მაღალია ლიმფომის ან ლეიკემიის განეითარების რისკი). ამ დროს მუტაციას განიცდის გენი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დნმ-ს ორმაგი ჯაჭვის აღდგენაში. მისი დეფექტის შემთხვევაში უჯრედული ციკლის ნორმალური მიმდინარეობა ირღვევა, რაც. დნმ-ს დაზიანების შემთხვევაში, უჯრედის გაყოფის შეჩერებას იწვევს. რადიაციისადმი ავადმყოფთა მომატებული მგრძნობელობის მიზეზს სწორედ დაზიანებული დნმ-ს აღდგენის დეფექტი წარმოადგენს. ამაეე მიზეზით ირღვევა ლიმფოციტთა ნორმალური განეითარება, რაც Ig და TCR გენების აწყობის პროცესის მოშლითაა განპირობებული.

დი-ჯორჯის სინდრომი

დი-ჯორჯის სინდრომს არჩეეითად T-უჯრედული დეფიციტის განეითარება ახასიათებს. დაავადება ემბრიონის მე-3 და მე-4 სალაყუნე ჯიბის განეითარების დეფექტის შედეგია. ამ დროს, თიმუსისა და ფარისებრახლო ჯირკვლების განეითარებლობასთან ერთად, იმ სტრუქტურების დეფექტიც აღინიშნება, რომლებიც იგივე სალაყუნე ჯიბეებიდან ეითარდება.

დი-ჯორჯის სინდრომი 22q11 ქრომოსომაში განეითარებულ დელეციასთან ასოცირდება. დაავადების განეითარებაზე პასუხისმგებელი გენი დღემდე უცნობია. დაავადებას ახასიათებს (სურათი 20.3):

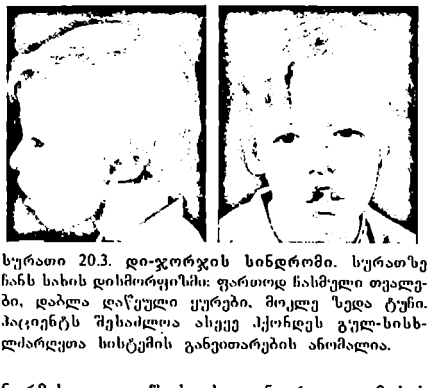
- თიმუსის არარსებობა ან განუეითარებლობა
- კარდიალური ანომალიები

- ჰიპოპარათირეოიდიზმი
- სახის დისმორფი'ზმი

თიმუსის არარსებობის დროს SCID-ის მსგავსი ფენოტიპი ყალიბდება. უფრო ხშირია თიმუსის განვითარებლობა.

პერიფერიული სისხლიდან T-ლიმფოციტები ქრება ან მათი რიცხვი მკვეთრად მცირდება. ანტისხეულთა დონე მნიშვნელოვნად არ იცვლება. პაციენტებში ხშირია ვირუსული, სოკოვანი და მიკობაქტერიებით გამოწვეული ინფექციები. პაციენტთა 95%-ს შრატში α–ფეტოპროტეინის დონე მომატებული აქვს.

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 ხეთი წლისთვის



სურათი 20.3. დი-ჯორჯის სინდრომი. სურათზე ჩანს სახის დისმორფიზმი: ფართოდ ჩასმული თვალები, დაბლა დაწეული ყურები, მოკლე ზედა ტუჩი. პაციენტს შეხაძლია ასევე ქქონდეს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის განვითარების ანომალია.

ნორმასაც კი აღწევს. ასაკთან ერთად თიმუსის ფუნქციის გაუმჯობესების მიზეზი შეიძლება იყოს ლიმფოციტების მომწიფების ღღემდე უცნობი თიმუსგარეთა ზონის არსებობა. ასევე, შესაძლებელია ეიფიქროთ, რომ რადგან პაციენტის მდგომარეობა სიცოცხლესთან შეუთავსებადი არ არის, თიმუსის ქსოვილი მათში სადმე სხვაგან, ექტოპიურ ზონაში ვითარდება.

X გენთან შეჭიდული ჰიპერ-IgM სინდრომი

X გენთან შეჭიდული ჰიპერ-IgM სინდრომი იშვიათი დაავადებაა. ის სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ოჯახის (tumor necrosis factor superfamily member 5 – TNFSF5) გენში განვითარებული მუტაციის შედეგია. ეს გენი CD40-ის ლიგანდს (CD40L) აკოდირებს. CD40L B-ლიმფოციტისა და ანტიგენწარმდგენი უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებულ CD40 მოლეკულას უკავშირდება, რაც, ანტიგენწარმდგენი უჯრედის მიერ დამატებითი ფუნქციების შესრულებასა და, T-კოოპერაციის შედეგად, ანტისხეულთა სინთეზს უზრუნველყოფს. ამ კავშირის გარეშე T-უჯრედი, ანტიგენური გაღიზიანების მიუხედავად, არასაკმარისად სტიმულირდება და B-უჯრედებში კლასის გადართვას ვერ იწვევს. ასეთ ავადმყოფებს IgM-ის ნორმალური ან მომატებული დონის ფონზე IgG და IgA-ს დონე შემცირებული აქვთ.

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 ეხიანებს, რომლებიც მიკრობოციდული ნივთიერებების (წყალბადის ზეჟანგისა და სუპეროქსიდრადიკალების) წარმოქმნაში მონაწილეობს.

კლინიკური გამოვლენის თვალსაზრისით, მეტად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ასეთ ავადმყოფებს უკიდურესად მაღალი მგრძნობელობა აქვთ *S.aureus* და *Aspergillus*-სადმი. ამ პათოლოგიის დროს გრანულომური ანთებებით ნების-მიერი ორგანო შეიძლება დაზიანდეს.

ჩედიაკ-ჰიგაშის სინდრომი

ჩედიაკ-ჰიგაშის სინდრომი (Chediak-Higashi) ისეთი მუტაციის შედეგია, რომელიც ლიზოსომურ სატრანსპორტო ცილას ეზიანებს. ეს დეფექტი ხელს უშლის ფაგოლიზოსომის წარმოქმნას. პერიფერიული სისხლის ნაცხში ნეიტროფილებს დამახასიათებელი გიგანტური ლიზოსომები აქვს. აღნიშნულ სინდრომს, იმუნოდეფიციტის გარდა, ნაწილობრივი ალბინიზმი, თრომბოციტების ფუნქციის დარღვევა და სხვადასხვა სახის ნეიროლოგიური დეფექტებიც ახასიათებს.

ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფიციტი

ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფიციტის (leukocyte adhesion deficiency - LAD) ორი ფორმა არსებობს. ეროი მათგანი CD18 ანუ β_2-ინტეგრინის მაკოდირებელი გენის მუტაციის შედეგია. ეს მოლეკულა სამი პეპტიდოდიმერული სტრუქტურისგან შედგება. ეს სტრუქტურებია:

- ლეიკოციტის ფუნქციური ანტიგენი 1 - LFA-1
- კომპლემენტის რეცეპტორი 3 – CR3 და
- კომპლემენტის რეცეპტორი 4 CR4

LFA-1, რომელიც უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულა I-ის (ICAM-I) ლიგანდია, ენდოთელურ უჯრედებზე ლეიკოციტების ადჰეზიას განაპირობებს, რაც დიაპედესის წინა ეტაპს წარმოადგენს. LFA-1-ის გარეშე ცირკულაციაში მყოფი ლეიკოციტი ინფექციის არეში ვერ აღმოჩნდება. ავადმყოფს კანსა და სხვა ორგანოებში აბსცესები ვითარდება. სისხლში ლეიკოციტთა რაოდენობა 100000 უჯრედი/მმ³-ში აღწევს.

კომპლემენტის დეფიციტი

ღღეისთვის 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 შემტეხი კომპლექსის (C5-C9) კომპონენტების დეფექტის დროს ავადმყოფს *Neisseria*-ს სახეობებისადმი განსაკუთრებით მაღალი მგრძნობელობა აქვს.

კომპლემენტის ცენტრალური კომპონენტის - C3-ის დეფექტი, ანტისხეულების დეფიციტის მსგავსად, პიოგენური ბაქტერიებით გამოწვეული შებრუნებითი ინფექციების განვითარებით ხასიათდება. C3-ის დეფიციტთან ასოციირდება ასევე მემბრანოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტისა და ვასკულიტების (იმუნური კომპლექსების დაავადება) განვითარებაც.

კომპლემენტის მარეგულირებელი C1-ესთერაზას ინჰიბიტორის დეფიციტის შემთხვევაში თანდაყოლილი ანგიონეიროზული შეშუპება ვითარდება (სურათი 5.15). ამ დაავადებას აუტოსომურ დომინანტური დამემკვიდრება ახასიათებს. ის განმეორებითი სუბეპითელური შეშუპებით გამოვლინდება. შეშუპება შეიძლება განვითარდეს გენიტალიებში ან სხეულის წარნიდულ ნაწილებში. ნაწლავის ლორწოვანსა და ხორხში განვითარებული შეშუპება ფატალურად შეიძლება დამთავრდეს.

იმუნოდეფიციტების მკურნალობა

იმუნოდეფიციტების მკურნალობის მიზანია:

- ინფექციების შემცირება და კონტროლი,
- ადოპტიური გადატანით (ტრანსფერით) ან გადანერგვით დეფექტური ან არარსებული კომპონენტის ჩანაცვლება.

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, სხვა სახის მკურნალობს დაწყებამდე, SCID მქონე პირებშიც აუცილებელია.

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 INFγ-ს კანქვეშა ინექციები ზოგჯერ კარგ შედეგს იძლევა.

დღემდე SCID მქონე ავადმყოფთა გადარჩენის ერთადერთი საშუალება ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციაა.

ძვლის ტვინის გადანერგვა წარმატებით გამოიყენება ასევე ქრონიკული გრანულომური დაავადების, MHC II კლასის დეფიციტის, ვისკოტ-ოლ-დრიჯის სინდრომის, ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფიციტის დროს.

აღსანიშნაია, რომ გენური თერაპია წარმატებული აღმოჩნდა X გენთან შეჯიდული SCID-ის მქონე რამდენიმე პაციენტში.

შეჯამება:

- იმუნოდეფიციტურ დაავადებას ლიმფოციტებში, ფაგოციტებში და იმუნური პასუხის სხვა მედიატორებში განვითარებული გენეტიკური ან შეძენილი დეფექტი იწვევს. იმუნოდეფიციტი ინფექციებისადმი მიმატებული მგრძნობელობით ხასიათდება. ინფექციის ბუნება და სიმძიმე იმუნური სისტემის დეფექტური რგოლით და დეფექტის სიღრმით განისაზღვრება.
- ლიმფოციტების განვითარების დეფექტი შეიძლება T და B უჯრედებს, მხოლოდ T ან მხოლოდ B უჯრედებს მოიცავდეს. ლიმფოციტთა გააქტიურების დეფექტი ანტიგენსუ ლიმფოციტის პასუხის დეფიციტით, ანტიგენის პრეზენტაციის ან T-B კოოპერაციის დეფექტით გამოვლინდება.
- ფაგოციტების დეფექტი მიკრობის კვლის ან ლეიკოციტების მიგრაციისა და ადჰეზიის დეფიციტს მოიცავს.
- თანდაყოლილი იმუნოდეფიციტის მკურნალობა გულისხმობს: ანტისხეულთა ტრანსფუზიას, ძვლის ტვინის ან ლიმოიანი უჯრედების ტრანსპლანტაციას. გენურმა თერაპიამ მომავალში შესაძლოა მკურნალობის ეფექტურობა გაავმჯობესოს.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. ორი წლის ბავშვს, რომელსაც აღენიშნებოდა შებრუნებითი ბაქტერიული ინფექციები, დაუდგინდა იმუნოდეფიციტი: პერიფერიულ სისხლში CD19+ და CD3+ უჯრედების რაოდენობა ნორმაშია, აღენიშნება მკვეთრი ნეიტროფილია. ნიტროლურჯი ტეტარზოლიუმის საღებაკის აღდგენის ტესტი ნორმალურია. ქვემოთჩამოთვლილთაგან რა დეფექტი შეიძლება ჰქონდეს ამ პაციენტს?

   1. CCR4-ის უმარისობა (ქემოკინის რეცეპტორი)
   2. ლეიკოციტების ადჰეზიის დეფექტი
   3. ილ-1-ის უმარისობა
   4. ილ-4-ის უმარისობა

2. ორი წლის ბიჭი მიიყვანეს საავადმყოფოში სავარაუდო იმუნოლოგიური პრობლემებით. ანამნეზში ყურადღებას იქცევს *Staphylococcus, Pseudomonas* და *Candida*-ს გვარის მიკრობებით გამოწვეული კანის ხშირი ინფექციები. ბავშვის ობიექტური გამოკვლევისას დადგინდა ცერვიკალური ლიმფადენოპათია და საშვალო სიმძიმის ჰეპატოსპლენომეგალია. სისხლის ტესტებმა გამოავლინა ერითროციტების დალექვის სიჩქარის ზატება და ნეიტროფილია. უარყოფითი იყო ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის საღებაკის აღდგენის ტესტი და ქემილუმინესცენციის ტესტი. რა შესაძლო დეფექტი შეიძლება ჰქონდეს ამ ბავშვს?

1. CD3-ის უკმარისობა
2. ლეიკოციტთა ადჰეზიის დეფექტი
3. NADPH ოქსიდაზას უკმარისობა
4. MHC მოლეკულების დეფიციტი

3. 1960 წლამდე თიმუსის როლი ჯერ კიდევ არ იყო ცნობილი. გადიდებული თიმუსის მქონე ბავშვებს თიმექტომიას უკეთებდნენ. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი პათოლოგიური მდგომარეობა განვითარდებოდა მოელი დარჩენილი სიცოცხლის განმავლობაში?

1. სიმსივნეზე იმუნური კონტროლის დათრგუნვა
2. ნეიტროფილების მიერ ჟანგბად-დამოკიდებული კვლის დათრგუნვა
3. ანტიგენზე პირველადი პასუხის არარსებობა
4. ალერგენების მიმართ მგრძნობელობის გაზრდა

4. ახალშობილს, რომელსაც აღენიშნებოდა პირის დამაჯინხებული ფორმა, ქვემოთ დაწეული ყურები და თვალის ვრილების დაშორებული (ფართო) განლაგება, ჩაუტარდა იმუნოლოგიური გამოკვლევა. რენტგენოლოგიურად დადგინდა კარდიალური ანომალია და თიმუსის ჩრდილის არარსებობა. ქვემოთ ჩამოთვლილი რომელი პარამეტრი შეიძლება პქონდეს ნორმაში ამ პაციენტს?

1. პერიფერიულ სისხლში T უჯრედების რაოდენობა
2. ვირუსინფიცირებული სამისნე უჯრედების კვლა
3. ფაგოციტურ უჯრედებში ჟანგბადის მეტაბოლიტების წარმოქმნა
4. კონკანავალინ A-ზე პროლიფერაციური პასუხი

5. 31 წლის მამაკაცს ბოლო 5 წლის მანძილზე ოთხჯერ ჩაუტარდა მკურნალობა *Neisseria gonorrhoeae*-ით გამოწვეული უროგენიტალური ინფექციის გამო. მის ანამნეზში არ აღინიშნება სხვა აგენტით გამოწვეული შებრუნებული ან ოპორტუნისტული ინფექციის ეპიზოდები. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი იმუნოდეფიციტია საეჭვაუდო?

1. C8 დეფიციტი
2. დი-ჯორჯის სინდრომი
3. IgA-ს შერჩეეთი დეფიციტი
4. მწვავე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი

6. 4 წლის გოგონას აღენიშნებოდა *S.aureus*-ით გამოწვეული აბსცესი. მის ანამნეზში აღსანიშნავია ასევე *Serratia marcescens*-ით გამოწვეული ინფექცია. რომელი ფერმენტის უკმარისობა შეიძლება პქონდეს ამ პაციენტს?

1. ადენოზინ დეამინაზა
2. C1-ინჰიბიტორი
3. ქოლინესთერაზა
4. NADPH-ოქსიდაზა

7. პედიატრს მიმართა დედამ, რომლის 4 წლის ბიჭს ხელის კანზე პერიოდულად აქვს მრავლობითი დაზიანებები, რაც ანტიბიოტიკებით მკურნალობის შედეგად ლაგდება. ბავშვს ჩატარებული აქვს მისი ასაკისთვის გათვალისწინებული ყველა იმუნიზაცია. პედიატრის მიერ მოთხოვნილი ლაბორატორიული კვლევების შედეგები ასეთია: იმუნოგლობულინების დონე ნორმალური, B- და T- უჯრედების რაოდენობა - ნორმალური, კომპლემენტის დონე - ნორმალური, კალციუმის და პარათირეოიდული ჰორმონის დონე - ნორმალური, ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის ტესტი უარყოფითი. დედის გადმოცემით, ეგზემა ან სისხლჩაქცევები ბავშვს აქამდე არ პქონია. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი პათოლოგიაა საეჭვაუდო?

1. X-გენთან შეჭიდული აგამაგლობულინემია
2. ქრონიკული გრანულომატოზური დაავადება
3. დი-ჯორჯის სინდრომი
4. მწვავე კომბინირებული იმუნოდეფიციტური დაავადება

8. 2 წლის ბიჭი კლინიკაში მოთავსდა *S.aureus*-ით გამოწვეული მწვავე პნეემონიის ნიშნებით, რაც შესაბამის მკურნალობას დაექემდებარა. პაციენტის ანამნეზში ყურადღებას იქცევს 6 თვის ასაკიდან დაწყებული ხშირი ბაქტერიული ინფექციები, 7 თვის წინ პქონდა წითელა. გამოკვლევებით: ტონზილები განუვითარებელი, ლიმფადენოპათია არ აღინიშნება. იმუნოელექტროფერეზით გამაგლობულინის დონე დაქვეითებულია. ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის აღდგენისა და ქემილუმინესცენტური ტესტით ფაგოციტური უჯრედების ფუნქცია ნორმალურია. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რისი დეფექტი შეიძლება პქონდეს პაციენტს?

1. ადენოზინ დეამინაზას
2. Btk-გენის (B უჯრედის თიროზინკინაზას)
3. WAS-გენის
4. ICAM-1-ის

თავი XXI. იმუნოდეფიციტური დაავადებები. მეორადი (შეძენილი) იმუნოდეფიციტები

იმუნოდეფიციტი ხშირად რაიმე გენეტიკური დეფექტის გარეშე, ცხოვრების მანძილზე განვითარებული დარღვევების შედეგად ეითარდება. შეძენილი იმუნოდეფიციტის განვითარებას საფუძველად 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 ეითარდება.

კვების დეფიციტი

საკვების ნაკლებობის ფონზე განვითარებული ცილოვანი დეფიციტი ძალიან ხშირად გეხვდება 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 ანტიმიკრობული იმუნური პასუხი დაქვეითებული აქვთ.

ლეიკემიის დროს მნიშვნელოვნადაა შეცვლილი ნორმალური ლიმფოციტებისა და ლეიკო-ციტების ზრდა და განვითარება. აღსანიშნავია ისიც, რომ სიმსივნური ქსოვილი თავად წარმოქმნის ნივთიერებებს, რომლებიც ლიმფოციტთა განვითარებასა და ფუნქციაზე ზემოქმედებს.

ინფექცია

გარკვეული ტიპის ინფექცია თავად იწვევს იმუნოსუპრესიის განვითარებას. 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 უსრუნველყოფს. HTLV-1, აიე-ის მსგავსად, რეტროვირუსია, რომელსაც CD4+ T უჯრედებისადმი ტროპიზმი ახასიათებს. თუმცა, ის T ჰელპერების კვლის ნაცვლად, მის ტრანსფორმაციას და შედეგად T-უჯრედების აეთვისებიანი დაავადების - მოზრდილთა T-უჯრედული ლეიკემია/ლიმფომის (ALT - adult T cell leukemia/lymphoma) განვითარებას იწვევს. ასეთ ავადმყოფებს ძლიერი იმუნოსუპრესიის ფონზე ოპორტუნისტული ინფექციები უეითარდებათ.

მიკობაქტერიებითა და სოკოებით გამოწვეული ქრონიკული ინფექციების დროს ხშირად ეითარდება ანერგია მრავალი ანტიგენისადმი. იმუნოსუპრესიის გამოწვევა ქრონიკულ პარასიტულ ინფექციებსაც შეუძლია. მაგ. ცნობილია, რომ ქრონიკული მალარიის მქონე აფრიკელ ბავშვებში T-უჯრედის ფუნქციის დათრგუნვის ფონზე ებშტეინ-ბარი ვირუსთან (EBV) ასოცირებული ავთვისებიანი სიმსივნე ეითარდება.

იატროგენული იმუნოსუპრესია

იატროგენული იმუნოსუპრესია ყველაზე ხშირად ისეთი პრეპარატებით თერაპიის ფონზე ეითარდება, რომლებიც ლიმფოციტებს კლავს ან ფუნქციას უკარგავს. ეს წამლები ანთებითი დაავადებების სამკურნალოდ ან გადანერგილი ქსოვილის მოცილების საპროფილაქტიკოდ ინიშნება.

ანთებისსაწინააღმდეგო და იმუნოსუპრესიული წამლებიდან ყველაზე ხშირად კორტიკოსტეროიდები და ციკლოსპორინი გამოიყენება.

ქიმიოთერაპიული პრეპარატები მწიფე და განვითარებად ლიმფოციტებზე, გრანულოციტებისა და მონოციტების წინამორბედებზე ციტოტოქსიკურ გაელენას ახდენენ. ამდენად, კიბოს საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიას ყოველთვის თან სდევს იმუნოსუპრესია, რაც ინფექციის განვითარების საფრთხეს ქმნის. იგივე ითქმის რადიოთერაპიაზე, რომელიც კიბოს სამკურნალოდ გამოიყენება.

შეძენილი იმუნოდეფიციტის კიდევ ერთ მიზეზს ელენთის ამოკვეთა წარმოადგენს. ეს ოპერაცია ელენთის ტრავმის გამო ან სისხლის გარკვეული დაავადების მკურნალობის მიზნით ტარდება. ასეთ ავადმყოფებს, ელენთის ფუნქციის გამოთიშვის გამო, ზოგიერთი ორგანიზმებისადმი მომატებული მგრძნობელობა აქვთ.

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (აიე) და შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი

ბოლო 20 წლის მანძილზე აიე-ინფექციამ და შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომმა, მსოფლიოში პანდემიური გავრცელების გამო, პოლიტიკური და ეკონომიკური დატვირთვა მიიღო.

დღეისთვის, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით, მსოფლიოში ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით 40 მილიონზე მეტი ადამიანია ინფიცირებული, 20 მილიონზე მეტი ავადმყოფი უკვე გარდაცვლილია. ვირუსი განსაკუთრებული სისწრაფით აფრიკაში ერცელდება. 2001 წელს აღნიშნულ რეგიონში 4 მილიონი ახალი ინფექცია დაფიქსირდა.

ვირუსის ასეთი სწრაფი გაერცელება იმ ეკონომიურ არეში აღინიშნება, სადაც ინფექციის მკურნალობისა და პრევენციის ინფრასტრუქტურა ნაკლებადაა განვითარებული. აიე აფრიკაში სიკვდილობის მთავარი მიზეზია. მსოფლიოში კი ამ მხრივ ის მეოთხე ადგილზეა.

აიე 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 რისკი აქვთ:

- ინფიცირებულთა სქესობრივ პარტნიორებს,
- აიე-ინფიცირებული დედისგან დაბადებულ ბავშვებს,
- ინტრავენურ ნარკომანებს (ინფიცირებული ნემსის გამოყენების გამო),
- შეუმოწმებელი სისხლის პროდუქტების მიმღებ პირებს

შიდსის პირველი დიაგნოზი აშშ-ში პნეუმოცისტური 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 ქქონდათ დათრგუნული.

აიპ (HIV)

ფიქრობენ, რომ ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი მაიმუნის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (SIV) სახეცვლილებაა და მაიმუნიდან ადამიანზე მე-20-ე საუკუნის II ნახევარში გადმოვიდა.

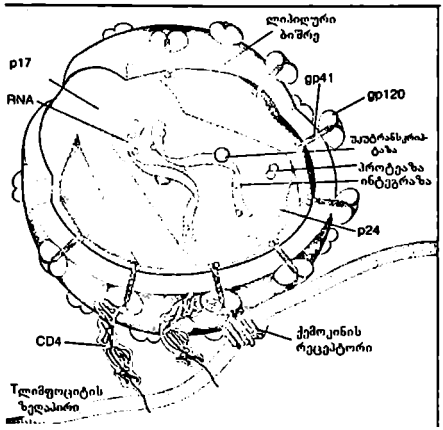
აიე რეტროვირუსებს მიეკუთვნება. მისი ვირიონი რნმ-ს ორ კოპიას შეიცავს. ინფიცირებულ უჯრედში რნმ-ს უკუტრანსკრიფციით დნმ მიიღება, რომელიც მასპინძელი უჯრედის ქრომოსომაში ინტეგრირდება. ინტეგრირებული ვირუსული დნმ-გან მიღებული ტრანსკრიპტები ერთის მხრივ, მრნმ-ს ფუნქციას ასრულებენ (ვირუსული ცილების სინთეზს უზრუნველყოფს), მეორეს მხრივ კი ახალი ვირუსული ნაწილაკების რნმ გენომს წარმოადგენენ. ახლადწარმოქმნილი ვირუსული ნაწილაკები უჯრედიდან დაკვირტვით გამოდიან.

აიე 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.

ლენტივირუსები სხვადასხვა სახეობებს განსხვავებული ვირულენტობით აინფიცირებენ.

დღეი-სათვის აიე-ის ორი სახეობაა ცნობილი: აიე-1 და აიე-2. აიე-2 ნაკლებად არის გავრცელებული და ნაკლებპათოგენურია. ეს ტიპი ენდემიურია დასავლეთ აფრიკისათვის და ამჟამად ინდოეთში ვრცელდება. აიე-1 მსოფლიოში შიდსის ძირითადი გამომწვევია. აიე-1-ის სხვადასხვა ჯგუფებსა და ქვეტიპებს განსხვავებული გეოგრაფიული გავრცელება ახასიათებს.

HIV ვირიონის სტრუქტურა



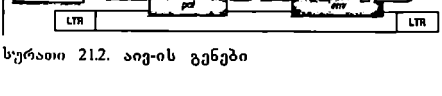
სურათი 21.1. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (აიე).

აიე-ის სტრუქტურა სხვა რეტროვირუსების მსგავსია (სურათი 21.1). იგი დაფარულია მასპინძელი უჯრედისგან მიღებული ლიპიდური გარსით. გლიკოპროტეინი 120 (gp120) ლიპიდურ გარსს გასჭოლავს და მასში gp41-ის სახით თავსდება.

ვირუსის რეპლიკაციისთვის აუცილებელი ფერმენტები და ცილები ვირუსის გენომთან ერთად სტრუქტურული ცილებითაა გარშემორტყმული.

გენომი ორი იდენტური ხაზოვანი რნმ-საგან შედგება. ის დაახლოებით 10000 ნუკლეოტიდს და, ყველა რეტროვირუსისთვის დამახასიათებელ, gag, pol და env გენებს მოიცავს (სურათი 21.2). 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.

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.



სურათი 21.2. აიე-ის გენები

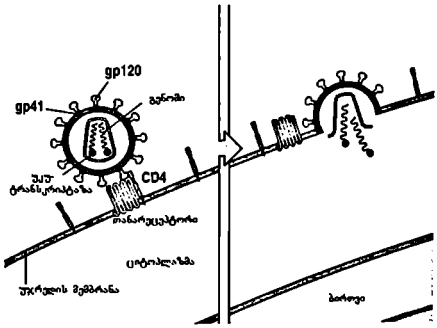
ვირუსის უჯრედში შეღწევა

აიე CD4 T-უჯრედებს, მაკროფაგებსა და დენდრიტულ უჯრედებს აინფიცირებს. ის უჯრედში ვირუსის გარსზე მოთავსებული, ერთმანეთთან არაკოვალენტურად დაკავშირებული ორი ვირუსული გლიკოპროტეინით - gp120 და gp41-ით შედის. gp120 CD4 მოლეკულასთან მაღალაფინურ ბმას

წარმოქმნის, თუმცა უჯრედში ვირუსის შესახელელად მხოლოდ ეს კავშირი საკმარისი არ არის. ამისათვის gp120 მოლეკულა მასპინძელი უჯრედის მემბრანაზე ექსპრესირებულ თანარეცეპტორს უნდა დაუკავშირდეს. თანარეცეპტორებად ქემოკინის რეცეპტორები გვეელინება. ესენია:

- CCR5, რომელიც უპირატესად დენდრიტულ უჯრედებზე, მაკროფაგებსა და CD4 T-უჯრედებსეა ექსპრესირებული და
- CXCR4, რომელიც გააქტიურებულ T-უჯრედებზე ექსპრესირდება.

რეცეპტორთან და თანარეცეპტორთან gp120-ის ერთდროული დაკავშირება მასპინძელი უჯრედის პლაზმურ მემბრანასთან ვირუსის გარსის შერწყმას უზრუნველყოფს, რის შედეგადაც ვირუსის გენომი მასთან ასოცირებულ ვირუსულ ცილებთან ერთად ციტოპლაზმაში ხვდება (სურათი 21.3).



სურათი 21.3. **ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის უჯრედში შეხვლა.** ვირუსული ნაწილაკი T უჯრედის ზედაპირზე CD4 მოლეკულასა და ქემოკინის რეცეპტორს უკავშირდება (მარცხნივ). აივ-ის მემბრანა უჯრედის მემბრანას ერწყმის და ვირუსის გენომი ციტოპლაზმაში ხვდება (მარჯვნივ).

მასპინძელ უჯრედთან ვირუსის შერწყმის პროცესი ერთ-ერთ თერაპიულ სამიზნედ გამოიყენება. შერწყმის პროცესის დაბლოკვა gp41-ის კარბოქსი-ტერმინალური პეპტიდის ანალოგებს შეუძლიათ. მაგ. აივ-ინფიცირებულებისთვის ერთ-ერთი ასეთი პეპტიდის - T-20-ის მიცემა პლაზმაში აივ-ის რნმ-ს დონეს 20-ჯერ აქვეითებს.

აივ-ის განსხვავებული ვარიანტები არსებობს. ქემოკინის რეცეპტორი, რომელსაც ვირუსი უკავშირდება, დაინფიცირებული უჯრედის ტიპს განსაზღვრავს.

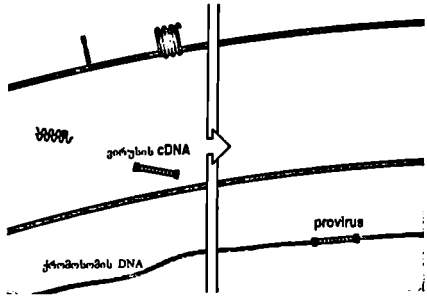
აივ-ის ვარიანტი, რომელიც პირველად ინფიცირებას იწვევს, უჯრედში შესასვლელად CCR5-ს იყენებს. ეს ვარიანტი *in vivo* დენდრიტულ უჯრედებს, მაკროფაგებსა და T უჯრედებს აინფიცირებს (*in vitro* T-უჯრედულ ხაზებს არ აინფიცირებს). მათ მაკროფაგურ ვარიანტებს (macrophage-tropic) ან R5 ვირუსებს უწოდებენ, განსხვავებით ლიმფოციტური ვარიანტებისაგან (lymphocyte-tropic) ანუ R4" ვირუსებისაგან, რომლებიც, *in vivo* CXCR4-ის საშუალებით, მხოლოდ CD4 T-უჯრედებს აინფიცირებენ.

ახლადდაინფიცირებული პირებისგან ძირითადად R5 ვირუსი გამოიყოფა. პირველადი რეზერვუარიდან ვირუსის გავრცელება დაინფიცირებული დენდრიტული უჯრედებითა და მაკროფაგებით ხდება. მუკოსური 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 აღგილი აქვს ვირუსის რნმ-ას უკუტრანსკრიპციას 2-ჯაჭვიან დნმ-ად, რაც ვირუსის ფერმენტის - უკუტრანსკრიპტაზას საშუალებით ხორციელდება (სურათი 21.4).



სურათი 21.4. **აივ-ის ინტეგრირება უჯრედის გენომში.** უკუტრანსკრიპტაზა ვირუსის რნმ გენომიდან პროვირუსულ დნმ-ს წარმოქმნის (მარცხნივ). ვირუსული დნმ ბირთვში შედის და ინტეგრაზას საშუალებით მასპინძლის დნმ-ში ინტეგრირდება (მარჯვნივ).

უკუტრანსკრიპტაზას (RT) ინჰიბიტორები

უკუტრანსკრიპტაზაზე ანტირეტროვირუსული აგენტები მოქმედებენ. RT-ინჰიბიტორები ორ კლასად იყოფა:

- ნუკლეოზიდ და ნუკლეოტიდ RT-ინჰიბიტორები (NRTIs) და
- არანუკლეოზიდ RT-ინჰიბიტორები (NNRTIs).

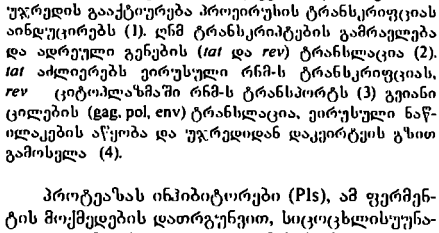
პირველი ანტი-აივ წამლები, რომლებიც დღესაც კლინიკაში გამოიყენება, NRTIs კლასს მიეკუთვნება. ისინი უჯრედში ფოსფორილების შემდგომ აქტიურდება და ვირუსულ დნმ-ში ჩართვის დროს ენდოგენური ნუკლეოტიდების კონკურენტად გვეელინება. მათ 3'ჰიდროქსიტერმინალი არ გააჩნიათ, რის გამოც დნმ-ში მათი ჩართვის შემდგომ ფოსფოდიესთერული 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 (სურათი 21.5). 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 გვეელინება.



სურათი 21.5. **აივ-ის ნაწილაკების წარმოქმნა.** T უჯრედის გააქტიურება პროვირუსის ტრანსკრიფციას აინდუცირებს (1). ღნმ ტრანსკრიპტების გამრავლება და ადრეული გენების (*tat* და *rev*) ტრანსლაცია (2). *tat* აძლიერებს ვირუსული რნმ-ს ტრანსკრიფციას, *rev* ციტოპლაზმაში რნმ-ს ტრანსპორტს (3) გვიანი ცილების (gag, pol, env) ტრანსლაცია, ვირუსული ნაწილაკების აწყობა და უჯრედიდან დაკვირტვის გზით გამოსვლა (4).

პროტეაზას ინჰიბიტორები (PIs), ამ ფერმენტის მოქმედების დათრგუნვით, სიცოცხლისუუნარო არაინფექციური ვირიონების წარმოქმნას უსრუნველყოფს.

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 ერცელდება:

- დენდრიტული უჯრედების ადჰესიურ 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 გენესის ინფექცია), მნიშვნელოვნად ზრდის სქესობრივი გზით ინფექციის გადაცემის შანსს.

ლორწოვანი ბარიერის დაზიანება ორგანიზმში ვირუსის 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 ვირუსმტრებელ 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.

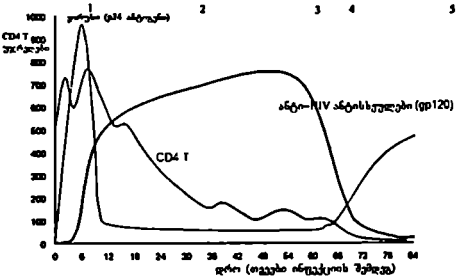
მწვავე პერიოდი ორ კვირამდე გრძელდება. ინფექციური მონონუკლეოზის მსგავსი მწვავე რეტროვირუსული სინდრომი აივ-ინფიცირებულთა მხოლოდ 1/3-ს აღენიშნება. ის სამდღიანი ცხელების სახით მიმდინარეობს.

პირველადი ინფექცია შემთხვევათა 80%-ში გრიპის მსგავსი დაავადების სახით გამოვლინდება. მძიმე ფორმისთვის დამახასიათებელია ცხელება, სისუსტე, გამონაჟარი და ენცეფალიტი.

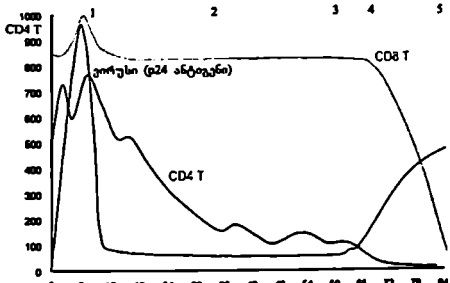
მწვავე ვირემიას ვირუსის რეპლიკაციის მაღალი დონე ახასიათებს. ამ დროს პლაზმის 1 მლ-ში ვირიონების რაოდენობა 10^6-ს აჭარბებს. ვირუსის გამრავლება ვერ კონტროლდება, ვინაიდან აივ-სპეციფიკური ანტისხეულები და ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები ამ დროისთვის ჯერ არ არის წარმოქმნილი (სურათები 21.6, 21.7).

ამდენად, ვინაიდან შრატში აივ ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულები ინფიცირებიდან 2-6 კვირაზე ადრე ვერ გამოვლინდება, მწვავე აივ-ინფექციის დიაგნოზირება ფართოდ გამოყენებული 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.



სურათი 21.6. იმუნური პასუხი და აივ ინფექციის მიმდინარეობა. მწვავე ინფექცია (1). ქრონიკული ლიმფადენოპათია (2). სუბკლინიკური იმუნური დისფუნქცია (3). კანისა და ლორწოვანი გარსების იმუნური დეფიციტი (4). სისტემური იმუნოდეფიციტი (5).



სურათი 21.7. იმუნური პასუხი და აივ ინფექციის მიმდინარეობა. მწვავე ინფექცია (1). ქრონიკული ლიმფადენოპათია (2). სუბკლინიკური იმუნური დისფუნქცია (3). კანისა და ლორწოვანი გარსების იმუნური დეფიციტი (4). სისტემური იმუნოდეფიციტი (5).

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 CD8 T-უჯრედები აკონტროლებს.

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 მლ⁻¹).

მწვავე ვირემიის სიმპტომების გაქრობის 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.

უსიმპტომო პერიოდში ვირუსის რეპლიკირდება, რისი საბოლოო შედეგიც CD4⁺ T-უჯრედების რაოდენობის კატასტროფული შემცირებაა.

CD4⁺ T-უჯრედების რაოდენობის მნიშვნელოვან კლებასთან ერთად (მას შემდეგ, რაც მათი რაოდენობა 500 უჯრ. მკლ⁻¹-ზე ქვემოთ ჩაშლილის) ეითარდება ოპორტუნისტული ინფექციები, რაც გარკვეული სიმპტომებით ელინდება. დაავადება სიმპტომურ ფაზაში შედის.

ტემპერატურის მატება, ღამით ოფლიანობა, დიარეა და წონაში კლება - ის არასპეციფიკური სიმპტომებია, რომლებიც იმუნური ფუნქციის დათრგუნვის ადრეულ მაჩვენებლების წარმოადგენს. აღნიშნულ სიმპტომატიკას ანთებითი ციტოკინე-ბის 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 ძლიერ მდგომარეობისათვის ლორწოვანი გარსებისა და კანის დაზიანებაა დამახასიათებელი:

- ორალური კანდიდოზი,
- სარტელისებური ლიქენი,
- მარტივი პერპესის 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 ბალურას, 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. ანტიერირუსული თერაპიის გარეშე, აივ-ინფიცირებული დედებიდან დაბადებულ ბავშვთა დაახლოებით 20-30% ინფიცირებულია. ჟუჟუთი კვება ამ მაჩვენებელს კიდევ უფრო ზრდის.

ახალშობილთა ინფიცირება რამდენიმე გზით ხდება:

- ნაყოფის ტრანსპლაცენტური ინფიცირებით
- დაბადების პროცესში - პერინატალური ინფიცირებით
- ჟუჟუთი 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 (სურათები 21.6, 21.7).

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

აივ-ინფექციის დროს CD4+ T-უჯრედების განადგურებასა და შიდსის განვითარებას მრავალი ფაქტორი განაპირობებს. აივ-ის პიდაპირი 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 უწრუნველყოფს, 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, ალიოანტიგენზე 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 CD8 T უჯრედების მიერ ინფიცირებული უჯრედების ამოცნობას თრგუნავს. თუმცა ეს ცილა არ მოქმედებს MHC I კლასის მოლეკულის იმ ალელების ექსპრესიაზე (HLA-C და HLA-E), რომლებიც NK-კვლისადმი უჯრედს მგრძნობიარეს გახდის.

დადგენილია, რომ ყოველდღიურად ინფიცირებული უჯრედებიდან 10^9-10^{10} ვირუსი გამოთავისუფლდება, ამდენივე უჯრედი ინფიცირდება, ამდენივე უჯრედი კვდება.

ანტისხეულები აივ-ინფექციას ვერ აკონტროლებს

ანტისხეულწარმოქმნა ადაპტაციური იმუნური პასუხის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. ის ინფექციის პრევენციას ან მის მოდულაციას უზრუნველყოფს.

აღსანიშნავია, რომ აივ-ინფექციის დროს გამანეიტრალებელი ანტისხეულები ინფექციასა და ვირუსის რეპლიკაციას ვერ აკონტროლებს.

გარსის გლიკოპროტეინების (gp41, gp120) საწინააღმდეგო ანტისხეულები, რომლებიც ვირუსულ ინფექციას ვერ თრგუნავენ, ავადმყოფის შრატში ინფიცირებიდან 2-3 კვირის შემდეგ ჩნდება. თუმცა, მაიმუნის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (SIV) გამოწვეული ინფექციის კვლევისას დადგინდა, რომ ცირკულაციაში გამანეიტრალებელი ანტისხეულების წინასწარი შეყვანა ცვლის ინფექციის კლინიკურ გამოსავალს.

აივ-ინფექციის დროს ვირემიას უჯრედული იმუნური პასუხი აკონტროლებს

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 ინფიცირებულ უჯრედებს კლავს და ვირუსის რეპლიკაციას თრგუნავს. საინტერესოა ის ფაქტი,

რომ ზოგიერთ ინფიცირებულში CD8 T უჯრედების 25%-ზე მეტი აიე-1 სპეციფიკურია.

ქრონიკული პროგრესული ინფექციის დროს აიე-1 სპეციფიკური ციტოტოქსიკური უჯრედების ფუნქცია დაქვეითებულია. ისინი მცირე რაოდენობით შეიცავენ ციტოტოქსიკურ ცილებს - უჯრედშიდა პერფორინებს.

აიე ინფექციის მკურნალობა

ნუკლეოზიდის ანალოგი ზიდოვუდინი 1987 წ. ლიცენზირებული უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორია, რომელიც პირველად აიე-ინფექციის სამკურნალოდ გამოიყენეს.

აიე-ინფექციის საწინააღმდეგო პრეპარატების შესამუშაებლად 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 აიე-ინფექციის სამკურნალოდ 1996 წლიდან დაინერგა, ზიდსით გამოწვეული სიკვდილობა მკვეთრად შეამცირა.

მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპია - HAART (highly active antiviral therapy) მოიცავს:

- ორი NRTI და
- NNRTI ან პროტეაზას ინჰიბიტორი.

ეფექტური თერაპიის ფონზე პლაზმაში ვირუსის დონე მკვეთრად იკლებს, 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 ზიდსთან ასოცირებული დაავადება.

ვაქცინა

ეფექტური აიე-ვაქცინების შექმნაზე ინტენსიური მუშაობა მიმდინარეობს. 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.

შეჯამება:

- შეძენილ იმუნოდეფიციტს იწვევს: ინფექცია, კვების დეფიციტი, დისემინირებული კიბო და იმუნოსუპრესიული თერაპია.
- ზიდსი აიე ინფექციით გამოწვეული მძიმე იმუნოდეფიციტია. რნმ ვირუსი CD4+ T-უჯრედებს მაკროფაგებსა და დენდრიტულ უჯრედებს აინფიცირებს და ადაპტაციური იმუნური სისტემის მასიურ დისფუნქციას იწვევს.
- უჯრედში შესასვლელად აიე CD4 მოლეკულასა და ქემოკინის რეცეპტორის ოჯახის თანარეცეპტორს უკავშირდება. უჯრედში ვირუსული გენომი დნმ-დ უკუტრანსკრიბციას განიცდის და უჯრედის გენომში ერთვება. ვირუსის გენის ტრანსკრიფცია და ვირუსის რეპროდუქცია იმავე სიგნალებით სტიმულირდება, რითაც ნორმაში მასპინძელი უჯრედი აქტიურდება. ახალი ვირიონების წარმოქმნა მასპინძელი უჯრედის სიკვდილს იწვევს.
- აიე-ინფიცირებულში CD4 უჯრედების გადაგურვას იწვევს: ვირუსის პირდაპირი ციტოპათიური ეფექტი, ვირუსული პროდუქტების ტოქსიკური ეფექტი და არაპირდაპირი ეფექტები, როგორიცაა გაქტიურებით გამოწვეული უჯრედის სიკვდილი ან ინფიცირებული უჯრედის კვლა T ციტოტოქსიკური უჯრედებით.
- აიე-ინფიცირებულში CD4 უჯრედების შემცირების ფონზე ოპორტუნისტული ინფექციებისადმი მგრძნობელობა მკვეთრად მატულობს. მათში მაღალია ისეთი სიმსივნეების განვითარების რისკი, რომელსაც ვირუსი იწვევს.
- აიე მუტაციის მაღალი ხარისხი, რაც მას მასპინძლის იმუნური პასუხისგან თავის დაღწევაში ეხმარება, ეფექტური ვაქცინის შექმნის ხელშემშლელი ფაქტორია. აიე-ინფექციის სამკურნალოდ ვირუსული ფერმენტის ინჰიბიტორები გამოიყენება.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. 10 თვის გოგონა საავადმყოფოში მიიყვანეს *Pneumocystis carini*-თ გამოწვეული პნევმონიით. პერიფერიულ სისხლში CD19+ რეცეპტორის მქონე უჯრედების რაოდენობა ასაკობრივი ნორმის ფარგლებშია, CD3+ და CD4+ რეცეპტორების მქონე უჯრედების რაოდენობა კი შემცირებული. შრატის ელექტროფორეზით ჰიპოგამაგლობულინემია გამოვლინდა. პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების პროლიფერაცია ფიტოჰემაგლუტინინსა (მცენარეული მიტოგენი) და ალოგენური უჯრედების საპასუხოდ ნორმაშია. შერეული ლიმფოციტების რეაქციაში სტიმულატორად გამოყენებული პაციენტის უჯრედები ალოგენური T-ლიმფოციტების პროლიფერაციას არ იწვევს. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი უკეთ აღწერს მოლეკულას, რომლის არარსებობაც აღინიშნება მის ლიმფოციტებზე?

   1. მოლეკულა, რომელიც უკავშირდება ენდოგენურ პეპტიდებს

2. მოლეკულა, რომელიც უკავშირდება ეგზოგენურ პეპტიდებს
3. β₂ მიკროგლობულინი
4. ეს მოლეკულა ექსპრესირდება ყველა ბირთვიან უჯრედზე

2. აივ-პოზიტიური დედის ახალშობილი აუცილებლად უნდა იქნას გამოკვლეული აივ-ზე. ქვემოთ ჩამოთვლილიდან რომელი გამოკვლევის ჩატარება იქნება უფრო სანდო?

1. CD4 უჯრედების დათვლა
2. ELISA - აივ-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოსაჩენად
3. PCR - აივ-ის გენომის აღმოსაჩენად
4. CD4/CD8 ინდექსის დადგენა

3. აივ-ის მიმაგრება Th-ზე იწყება gp120-ის ადჰეზიით CD4 რეცეპტორებზე. შემდეგ ეტაპზე gp 120 განიცდის კონფორმაციულ ცვლილებებს და სხვა მოლეკულას უკავშირდება. ქვემოთ ჩამოთვლილიდან რომელია CD4 რეცეპტორის თანარეცეპტორი, რომელიც იკავშირებს ლიმფოტროპულ აივ-ს?

1. T-უჯრედებზე ექსპრესირებული ქემოკინის რეცეპტორი CXCR4
2. T-უჯრედებზე ექსპრესირებული მოლეკულა CD28
3. B-უჯრედებზე ექსპრესირებული კომპლემენტის რეცეპტორი CR2 (CD21)
4. T-უჯრედებზე ექსპრესირებული ციტოკინის რეცეპტორი CCR5

4. პროფესიონალი მოცეკვავე 10 წელია აივ-პოზიტიურია. ამ ხნის მანძილზე იგი არარეგულარულად იღებდა ანტირეტროვირუსულ პრეპარატებს, რომლებიც შიდსის კლინიკაში პქონდა გამოწერილი. მორიგი გამოკვლევისათვის კლინიკაში მისვლის მომეტში CD4-უჯრედების რაოდენობა აღმოაჩნდა 390 უჯრ/მმ³ დაბლა. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი იმუნოლოგიური პარამეტრი იქნება დათრგუნული ინფექციის მოცემულ ეტაპზე?

1. IgE-ს პროდუქცია
2. Candida-ს ანტიგენზე შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობა
3. IgA-ს პროდუქცია
4. ბაქტერიების უჯრედშიდა სიკვდილი

5. აივ-ით ინფიცირებულ პაციენტს დაავადების ადრეულ პერიოდში აღენიშნა იმუნური პასუხის TH2-კენ გადახრა. CD4-უჯრედების რაოდენობა 500 უჯრედი/მმ³. პაციენტის სისხლში ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი ციტოკინის შემცველობა იქნება გაზრდილი?

1. IFN-γ
2. ილ-1
3. ილ-2
4. ილ-10

თავი XXII. ტრანსპლანტაციური იმუნიტეტი

ტრანსპლანტაციური იმუნიტეტი

დააკადებული ორგანოს 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. ამდენად, 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

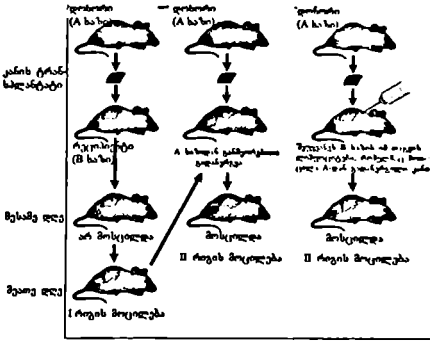
ტრანსპლანტატის მოშორების მექანიზმის შესასწავლად ინბრედული ხაზის თაგვებში კანის გადანერგვა გამოიყენება.

ცხოველის ან ადამიანის კანის ერთი ადგილიდან მეორეზე გადანერგვა 100%-იან შეხორცებას იძლევა. ასეთ ტრანსპლანტატს **აუტოტრანსპლანტატი** (აუტოგრაფტი) ეწოდება.

100%-იანი წარმატებით ხორცდება ასევე გენეტიკურად იდენტურ ცხოველებს ან ადამიანებს შორის გადანერგილი ქსოვილი - **სინგენური ტრანსპლანტატი**. სხვა სახეობის ქსოვილი **ქსენოგენური ტრანსპლანტატის** (ქსენოგრაფტის) სახელითაა ცნობილი.

ერთი სახეობის შიგნით, გენეტიკური კავშირის არმქონე ინდივიდებს შორის გადანერგილი კანი - **ალოტრანსპლანტატი** (ალოგრაფტი) თავდაპირველად ხორცდება, ხოლო მე-10-13 დღეს მასპინძლის ორგანიზმს შორდება. ასეთ პასუხს **პირველი რიგის** მოცილება ეწოდება. ის რეციპიენტის T-უჯრედულ პასუხზეა დამოკიდებული (სურათი 22.1).

უთიმუსო თაგვები (nude mice), რომლებსაც T-უჯრედები არ გააჩნიათ, ტრანსპლანტატს არ



სურათი 22.1. **პირველი** და **მეორე** რიგის **მოცილება**. A ხაზის თაგვიდან B ხაზის თაგვში გადანერგილი კანი მე-10 დღეს შორდება. ასეთ მოცილებას **პირველი** რიგის მოცილება ეწოდება (მარცხნივ). თუ იგივე B ხაზის თაგვს გარკვეული დროის შემდეგ A ხაზის კანს ისევ გადაეუნერგაეთ, კანი მესამე დღეს მოცილდება, რასაც **მეორე** რიგის მოცილებას უწოდებენ (შუაში). **მეორე** რიგის მოცილება მაშინაც გვექნება, თუ B ხაზის თაგვს წინასწარ B ხაზის იმ თაგვის T ლიმფოციტებს შეეუყვანთ, რომელმაც A ხაზის ქსოვილი მოიცილა (მარჯვნივ).

იცილებენ. ისინი გადანერგილი კანის მოცილების უნარს იმ შემთხვევაში იძენენ, თუ მათ ნორმალურ T-უჯრედებს შეუყვანენ.

თუ რეციპიენტს, რომელსაც კანი აქვნდა გადანერგილი, იგივე დონორის კანს ხელმეორედ გადაეუნერგაეთ, ტრანსპლანტატი უფრო სწრაფად - 3-6 დღეში მოსცილდება. ამ რეაქციას **მეორე რიგის** მოცილება ეწოდება. თუ ამავე რეციპიენტს სხვა დონორის კანს გადაეუნერგაეთ, ტრანსპლანტანტის დაჩქარებულ მოცილებას ადგილი არ ექნება.

მეორე რიგის მოცილება იმ შემთხვევაშიც განვითარდება, თუ რეციპიენტს ტრანსპლანტაციური ანტიგენებისადმი სპეციფიკურ T-უჯრედებს შეეუყვანთ. ეს იმის დამადასტურებელია, რომ მეორე რიგის მოცილება მეხსიერების ტიპის იმუნური პასუხით ხორციელდება.

ტრანსპლანტაციის შემდგომ უცხო ცილების საწინააღმდეგოდ განვითარებული იმუნური პასუხი გადანერგილი ქსოვილის დესტრუქციას იწვევს, რასაც $CD8^+$, $CD4^+$ ან ორივე უჯრედები ერთდროულად ახორციელებს. მეორე რიგის მოცილებაში ანტისხეულებიც მონაწილეობს.

ტრანსპლანტაციის შედეგი დონორისა და რეციპიენტის MHC-თავსებადობაზეა დამოკიდებული

ერთი სახეობის შიგნით, MHC-ანტიგენებით განსხვავებულ ინდივიდებს შორის ქსოვილთა გადანერგვისას ვითარდება **ალორეაქტიული იმუნური პასუხი**, რომელიც ინდივიდთა განმასხვავებელი ანტიგენების საწინააღმდეგოდაა მიმართული. ასეთ ანტიგენებად, ქსოვილთა უმეტესობაზე, უპირატესად MHC I კლასის ანტიგენები გვევლინება.

როგორც აღვნიშნეთ, განსაზღვრული MHC-ტიპის ტრანსპლანტატის მოცილების შემდგომ იგივე MHC-მოლეკულების მქონე ქსოვილის გადანერგვა დაჩქარებული. მეორე რიგის მოცილებით სრულდება. ამდენად, MHC-ლოკუსს ტრანსპლანტატის მოცილების ყველაზე მაღალი პოტენციალი აქვს, რაც ორგანიზმში ნებისმიერი უცხო MHC-მოლეკულისადმი სპეციფიკური T-უჯრედების არსებობით აიხსნება. სწორედ ტრანსპლანტატის მოცილებაში უმნიშვნელოვანესი როლის გამო ეწოდა ამ მოლეკულებს ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსი (MHC).

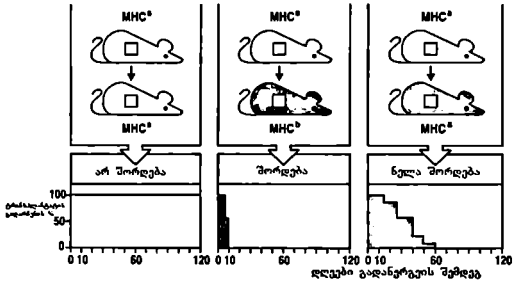
დონორისა და რეციპიენტის MHC-შეთავსების კვლევას უდიდესი ყურადღება მას შემდეგ მიექცა, რაც ცნობილი გახდა ტრანსპლანტატის მოცილებაში MHC-მოლეკულების შეცნობის განმსაზღვრელი როლი.

MHC (ადამიანში HLA) შეთავსება ორგანოთა ტრანსპლანტაციის გამოსაყენებლ დიდად აუმჯობესებს, თუმცა, ტრანსპლანტანტის მოცილებას ის ბოლომდე მაინც ვერ აღკვეთს. ამას ორი მთავარი მიზეზი აქვს:

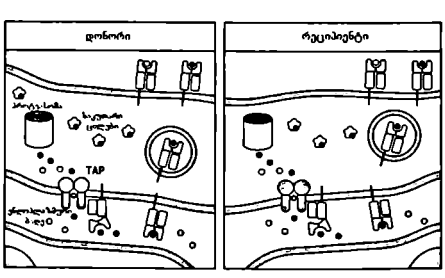
1. *HLA-ს პოლიმორფიზმი და კომპლექსურობა*, რის გამოც HLA ტიპირება არაზუსტია.

არამონოზიგოტიანი ინდივიდები, რომლებიც MHC-ცილე-ბის 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 22.2. MHC მოლეკულებისა და მინორული ანტიგენების როლი ტრანსპლანტატის მოცილებაში. სინგენური კანი (MHCa-MHCa) არ სცილდება (მარცხნივ). ალოგენური კანი (MHCa-MHCb) სწრაფად სცილდება (შუაში). MHC მოლეკულებით იდენტური და მინორული მოლეკულებით განსხვავებული კანი ნელა შორდება (მარჯვნივ).



სურათი 22.3. მინორული ანტიგენები. ინდივიდების პოლიმორფული ცილების განმასხვავებელი ამინომჟავური სეკვენსი დონორსა და რეციპიენტს შორის არსებულ მინორულ H ანტიგენურ განსხვავებას ქმნის.

დონორისა და რეციპიენტის MHC ანტიგენების იდენტურობის შემთხვევაში ტრანსპლანტატის მოცილების სამიზნედ ჰისტოთავსებადობის მინორული ანტიგენები გვეელინება. MHC-იდენტური ტრანსპლანტატის მოცილების მიზეზი MHC-მოლეკულებთან დაკავშირებული ალოანტიგენის სხვა პეპტიდებია, რომელთა წყაროს ნორმალური პოლიმორფული ცილები წარმოადგენს. მათი პეპტიდები მასპინძლის MHC მოლეკულებს უკავშირდება და იმუნურ პასუხს აღძრავს.

HLA-იდენტური დონორის შემთხვევაში ტრანსპლანტატის მოცილება უფრო ნელა ხდება (სურათი 22.2). როგორც ვიცით, MHC I კლასის მოლეკულები უჯრედში წარმოქმნილი ცილის პეპტიდებს იკავშირებს და წარადგენს. ცილების პოლიმორფიზმის შემთხვევაში, სახეობის სხვადასხვა წევრი განსხვავებულ პეპტიდებ, რომლებიც რეციპიენტის მიერ უცხოდ შეიცნობა, ჰისტოშეთავსებ-ის მინორული ანტიგენების სახელითაა ცნობილი (სურათი 22.3).

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, ტრანსპლანტატის მოცილების საპროფილაქტიკოდ იმუნოსუპრესიის გამოყენება ყველა შემთხვევაში აუცილებელია. გამონაკლისს იდენტური ტყუპისცალი რეციპიენტი წარმოადგენს.

თუ გაკითვალისწინებთ, რომ ჰისტოშეთავსების მინორული ანტიგენების მხრივ ინდივიდთა შეთავსების მიღწევა შეუძლებელია, ცხადი ხდება, რომ წარმატებული ტრანსპლანტაცია რაციონალურ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას უკავშირდება. ამიტომ, ორგანოთა ტრანსპლანტაციის შემდგომ

წარმატებას, ქსოვილთა ტიპირების გაუმჯობესებაზე მეტად, იმუნოსუპრესიული თერაპიის სრულყოფა განაპირობებს.

ტრანსპლანტატის ალოანტიგენების ნარდგენა

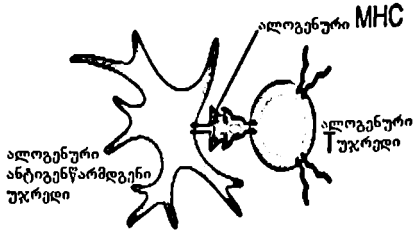
იმისათვის, რომ ალორეაქტიულმა T-უჯრედმა ტრანსპლანტატის მოცილება გამოიწვიოს, თავდაპირველად ის ანტიგენწარმდგენი უჯრედით უნდა გააქტიურდეს. ტრანსპლანტატის ალოანტიგენების წარდგენა რეციპიენტის T-ლიმფოციტისადმი ორი გზით ხდება:

1. გადანერგილი ქსოვილი დონორის ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს, ე.წ. მოხეტიალე ლეიკოციტებს შეიცავს. ისინი მნიშვნელოვან ალორეაქტიულ სტიმულს წარმოქმნიან. დონორის ანტიგენწარმდგენი უჯრედები ტრანსპლანტატიდან რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში ლიმფის გზით გადადიან. აქ ისინი შესაბამისი უჯრედული რეცეპტორის მქონე T-უჯრედებს აქტიურებენ. გააქტიურებული ალორეაქტიული ეფექტორული T-უჯრედი ტრანსპლანტატში ბრუნდება და მასზედ შეტევას ახორციელებენ. ანტიგენის შეცნობის ამ გზას **პირდაპირი ალოშეცნობა** ეწოდება (სურათი 22.4). თუ გადასანერგ ორგანოს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს მოამშრობენ (ანტიხსულებით ორგანოს დამუშავებით ან სხვა გზით), ტრანსპლანტატის მოცილების პროცესი მნიშვნელოვნად გახანგრძლივდება. ამასთანავე, თუ გადანერგვის ადგილიდან ლიმფის დრენირება არ მოხდება, ტრანსპლანტატის საწინააღმდეგო პასუხი არ განვითარდება.

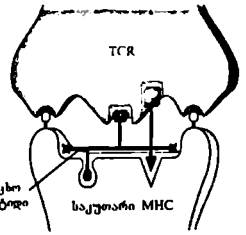
უცხო MHC მოლეკულის პირდაპირი ალოშეცნობა გამოწვეულია ნორმალური TCR-ის უნარით, საკუთარი MHC+პეპტიდი კომპლექსის შეცნობასთან ერთად, უცხო MHC+პეპტიდი კომპლექსიც შეიცნოს. პირდაპირი ალოშეცნობის მოლეკულური საფუძველი ნაჩვენებია სურათებზე (სურათი 22.5, 22.6, 22.7).

2. ალოგრაფტის შეცნობის მეორე მექანიზმი, რასაც ტრანსპლანტატის მოცილება მოჰყვება, რეციპიენტის ანტიგენწარმდგენი უჯრედებით ხორციელდება. ისინი ალოგენურ ცილებს T-უჯრედებს წარუდგენენ. ცილების წარდგენის ამ გზას **არაპირდაპირი ალოშეცნობა** ეწოდება. ამ გზით წარდგენილ ტრანსპლანტატის პეპტიდებს შორის არის პისტოშეთავსების მინორული ანტიგენები, ასევე, უცხო MHC-მოლეკულის პეპტიდები. MHC-თავსებადობის არარსებობის შემთხვევაში სწორედ ეს უკანასკნელნი წარმოადგენენ ძირითად წყაროს, საიდანაც T-უჯრედები პოლიმორფულ პეპტიდებს შეიცნობენ (სურათი 22.8).

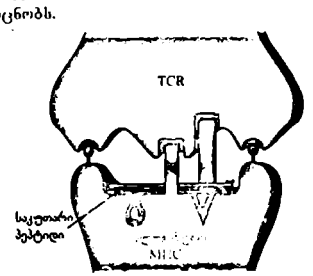
ტრანსპლანტატის მოცილებაში პირდაპირი და არაპირდაპირი ალოშეცნობის შეფარდებითი წილი ცნობილი არ არის. ფიქრობენ, რომ პირდაპირი ალოშეცნობა დიდად განაპირობებს მწვეავე მოცილებას, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, როცა MHC-თავსებადობა არ არის და, შესაბამისად, ალორეაქტიული T-უჯრედები რეციპიენტში დიდი რაოდენობითაა. პირდაპირ ციტოტოქსიკურ შეტე-



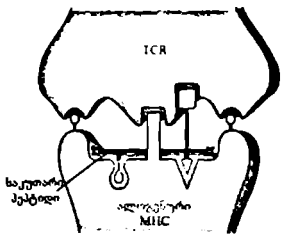
სურათი 22.4. **პირდაპირი ალოშეცნობა.** რეციპიენტის T უჯრედი ტრანსპლანტატის ალოგენურ MHC მოლეკულას შეიცნობს.



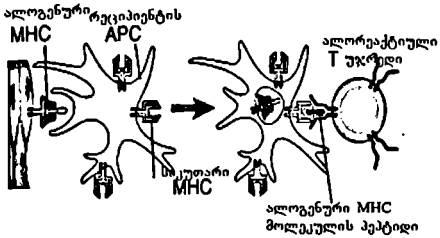
სურათი 22.5. საკუთარი T უჯრედი საკუთარ MHC მოლეკულასთან დაკავშირებულ უცხო პეპტიდს შეიცნობს.



სურათი 22.6. საკუთარი T უჯრედი შეიცნობს უცხო (ალოგენური) MHC მოლეკულას, რომელიც ძალიან ჰგავს საკუთარი MHC+უცხო პეპტიდი კომპლექსს.



სურათი 22.7. საკუთარი T უჯრედი უცხო (ალოგენური) MHC მოლეკულასთან დაკავშირებულ პეპტიდს შეიცნობს



სურათი 22.8. **არაპირდაპირი ალოშეცნობა.** რეციპიენტის ანტიგენწარმდგენი უჯრედი (APC) ალოგენურ MHC მოლეკულას შეანთქმს, გადაამუშავებს და T უჯრედს წარედგენს.

ეას ტრანსპლანტატის უჯრედებზე მხოლოდ ის T-უჯრედები ახორციელებს, რომლებიც ტრანსპლანტატის MHC-მოლეკულებს შეიცნობს.

არაპირდაპირი ალოსპეციფიკური T-უჯრედები მაკროფაგებს აქტიურებს, რაც ქსოვილის დაზიანებასა და ფიბროზს იწვევს. საეარაუდოა, რომ ისინი ალოანტისხეულების წარმოქმნაშიც მონაწილეობენ.

ტრანსპლანტატის მოცილების კლინიკური დახასიათება

კლინიკურად ტრანსპლანტატის მოცილების სამ ძირითად კატეგორიას განიხილავენ. ეს კატეგორიებია:

- ზემწვავე მოცილება,
- მწვაე მოცილება და
- ქრონიკული მოცილება.

ისინი ერთმანეთისგან გადანერგეის შემდეგ ქსოვილებში განვითარებული რეაქციების მიხედვით განსხვავდება. ეს რეაქციები ტრანსპლანტატის მოცილებას განაპირობებს. გადანერგილ ორგანოში განვითარებული ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები ძირითადად თირკმლის ტრანსპლანტაციისას არის შესწავლილი.

ტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილება

ტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილება გადანერგეიდან რამდენიმე წუთის ან საათის განმავლობაში ხდება. მას ენდოთელიუმზე მოქმედი ანტისხეულები განაპირობებს.

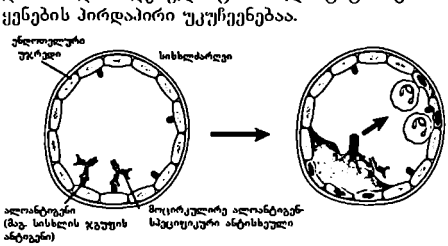
თუ რეციპიენტის ორგანიზმში სისხლის ჯგუფისა და პოლიმორფული MHC-ანტიგენების საწინააღმდეგო ალოანტისხეულები ცირკულირებს, ტრანსპლანტატის მოცილება გადანერგეიდან რამდენიმე წუთში ან საათში ეითარდება. მოცილების ეს ტიპი ტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილების სახელითაა ცნობილი. ამ შემთხვეევაში ტრანსპლანტატის მოცილებას კომპლემენტ-დამოკიდებული რეაქცია განაპირობებს.

სამედიცინო პრაქტიკაში ფართოდ დანერგილ გადანერგვათა უმეტესობაში ტრანსპლანტატი ეასკულარიზებულ ორგანოს წარმოადგენს, რის გამოც 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, ერითროციტების გარდა, სხვა უჯრედებსაც დაუკავშირდება. დონორში, ABO-ანტიგენების გარდა, რეციპიენტის სხვა ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეული სისხლის გადასხმის ან ადრე ჩატარებული ტრანსპლანტაციის შედეგად შეიძლება წარმოიქმნას.

ყველა ასეთ ანტისხეულს ეასკულარიზებული ორგანოს ძალიან სწრაფი მოცილების გამოწვევა შეუძლია. ისინი ტრანსპლანტატის სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებზე არსებულ ანტიგენებს უკავშირდებიან (სურათი 22.9), რის შედეგადაც კომპლემენტისა და სისხლის შემდეგებელ სისტემას აქტიურებენ. 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 თაესებადობის ტესტი საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ, აქვს თუ არა რეციპიენტს ისეთი ანტისხეულები, რომლებიც დონორის ლეიკოციტურ ანტიგენებს უკავშირდება.

რეციპიენტში ასეთი ანტისხეულების აღმოჩენა, ზემწვაეე მოცილების საფრთხის გამო, მოცემული დონორიდან აღებული ტრანსპლანტატის გამოყენების პირდაპირი უკუჩვენებაა.



სურათი 22.9. ზემწვავე მოცილება. ალოანტიგენის შემცნობი მოცირკულირე ანტისხეულები კომპლემენტს აქტიურებს, რაც ენდოთელიუმის დაზიანებას, ანთებისა და თრომბოზის განვითარებას იწვევს,

ანტი-ABO ანტისხეულებით გამოწვეული ზემწვავე მოცილება დღეს კლინიკურ პრობლემას არ წარმოადგენს, რადგან ყველა დონორის შერჩევა ABO ტიპის მიხედვით ხდება.

ამდენად, კლინიკაში ალოტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილება რეციპიენტის ციტოვანი ალოანტიგენების საწინააღმდეგო დონორის IgG-ანტისხეულებითაა გამოწვეული. ეს ანტისხეულები უცხო MHC მოლეკულების ან სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე ექსპრესირებული სხვა ნაკლებადცნობილი ალოანტიგენების საწინააღმდეგოდაა მიმართული. ასეთი ანტისხეულების განვნა, ნეეუ-

ლებრივ, სისხლის გადასხმის, ადრე ჩატარებული გადანერგვის ან მრავალი ორსულობის შედეგია.

(ცხოველთა ორგანოების (ქსენოტრანსპლანტატის) გადანერგვის უკუნვენებასაც ანალოგიური პრობლემა განაპირობებს. ქსენოტრანსპლანტატის პოტენციურ წყაროდ ღორი მოიაზრებოდა, რადგან ღორისა და ადამიანის ორგანოთა ზომა ერთმანეთის მსგავსია. ადამიანისა და სხვა პრიმატების უმეტესობას ისეთი ანტისხეულები აქვს, რომლებიც სხვა ძუძუმწოვრების, მათ შორის ღორის, უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებულ საერთო ნახშირწყლოვან ანტიგენთან (a-Gal) ურთიერთ-ქმედებს.

ეს ანტისხეულები, ადამიანისთვის ღორის ქსოვილის გადანერგვისას, კომპლემენტისა და სისხლის შემდედებელ სისტემას აქტიურებს და ქსენოტრანსპლანტატის ზემწვავე მოცილებას იწვევს. პრობლემას ისიც ამწვავებს, რომ კომპლემენტის მარეგულირებელი ცილები - CD59, DAF (CD55) და MCP (CD46) - სახეობრივი ბარიერის მიღმა ნაკლებად ეფექტურად მოქმედებს. ამდენად, ღორის მარეგულირებელი ცილები ადა-მიანის კომპლემენტის შეტევისგან ღორის ორგანოს დაცვას ვერ უსრულყოფს.

ქსენოტრანსპლანტაციის სფეროში მუშაობის გაგრძელება ისეთი ტრანსგენური ღორების გამოყვანას უკავშირდება, რომელთა უჯრედებსაც, საერთო ნახშირწყლოვანი ანტიგენის - a-Gal ნაცვლად, ადამიანის DAF-რეცეპტორი იქნება ექსპრესირებული. პრობლემისადმი ასეთი მიდგომა ზემწვავე მოცილების საშიშროებას მკეთრად შეამცირებს ან საერთოდ მოხსნის.

აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ ზემწვავე მოცილება ქსენოტრანსპლანტაციის წინაშე მდგარი მხოლოდ პირველი ბარიერია და, მისი თავიდან აცილების შემთხვევაშიც კი, ქსენოგრაფტის გადანერგვის პრობლემა მაინც ვერ გადაიჭრება.

ტრანსპლანტატის მწვავე მოცილება

გადანერგვიდან დღეების ან კვირების შემდეგ განვითარებული ალორეაქტიულობა ტრანსპლანტატის მწვავე მოცილებას იწვევს. მწვავე მოცილება ტრანსპლანტატისადმი არასენსიბილიზებულ რეციპიენტებში ვითარდება. ამ სახის მოცილებას T უჯრედები და ანტისხეულები განაპირობებს.

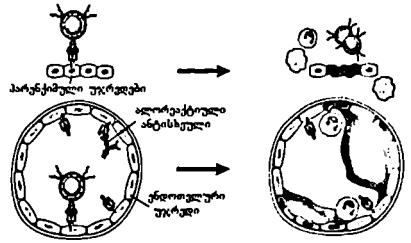
ტრანსპლანტატის საპასუხოდ T უჯრედების გააქტიურება და ანტისხეულების წარმოქმნა, რაც მწვავე მოცილებას იწვევს, გადანერგვიდან რამდენიმე დღის ან კვირის შემდეგ ვითარდება.

მწვავე მოცილებაში წამყვანი როლი T ლიმფოციტს ეკუთვნის. ის სისხლძარღვთა ენდოთელური და პარენქიმული უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებული ალოანტიგენების, მათ შორის MHC მოლეკულების საპასუხოდ წარმოიქმნება.

გააქტიურებული T უჯრედები ტრანსპლანტატის უჯრედებს ორი მექანიზმით აზიანებს: პარენქიმის უჯრედების უშუალო დესტრუქციას იწვევს ან მათ მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები ანთებად უჯრედებს მოიზიდავს და აქტიურებს (სურათი 22.10). ვასკულარიზებულ ტრანსპლანტატში, როგორიცაა თირკმელი, მწვავე მოცილების ადრეულ სამიზნეს ენდოთელური უჯრედები წარმოადგენს.

მწვავე მოცილებაში ორივე - CD4 და CD8 - T უჯრედი მონაწილეობს. დადგენილია, რომ ალორეაქტიული CD8 T უჯრედის მიერ ტრანსპლანტატის უჯრედების გამოცნობა და ელა მწვავე მოცილების მნიშვნელოვან ფაქტორია. CD4 T უჯრედების როლი კი ციტოკინების წარმოქმნაში ან შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის ჩართვაში მდგომარეობს.

მწვავე მოცილება სისხლძარღვის კედლის ანტიგენების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმაც შეიძლება გამოიწვიოს. ისინი



სურათი 22.10. მწვავე მოცილება. მწვავე მოცილებაში წამყვანი როლი ალოანტიგენების საპასუხოდ წარმოქმნილ T ლიმფოციტებს ეკუთვნის. გააქტიურებული T უჯრედები პარენქიმას ორი გზით აზიანებენ: უჯრედების უშუალო დესტრუქციით ან ანთების განვითარებით. მწვავე მოცილებაში ანტისხეულებიც მონაწილეობს: სისხლძარღვის კედლის ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულები კომპლემენტს აქტიურებენ

სისხლძარღვთა კედელს უკავშირდებიან და კომპლემენტს აქტიურებენ.

ტრანსპლანტატის ქრონიკული მოცილება

ორგანოს ქრონიკული მოცილება ფიბროზის განვითარებისა და სისხლძარღვთა ისეთი დაზიანების შედეგია, რასაც გახანგრძლივებულ პერიოდში ტრანსპლანტატის ფუნქციის დაკარგვა მოჰყვება.

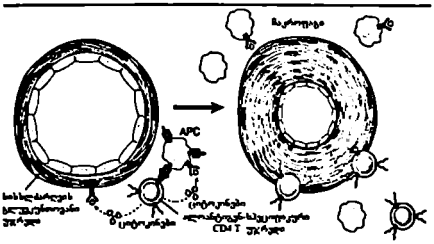
მას შემგედ, რაც ალოტრანსპლანტატის მწვავე მოცილება კონტროლირებადი გახდა, ორგანოს დაკარგვის მთავარ მიზეზად ქრონიკული მოცილება რჩება. ქრონიკული მოცილების პათოგენეზი, მწვავესთან შედარებით, ნაკლებადაა შესწავლილი.

თანამედროვე წარმატებული იმუნოსუპრესიული თერაპიის წყალობით, გადანერგილი გუამური თირკმლის 85% გადანერგვიდან ერთი წლის შემდეგ ფუნქციას ინარჩუნებს. მიუხედავად ამისა, შორეული შედეგების რაიმე გაუმჯობესება წლების განმავლობაში არ შეიმჩნევა. თირკმლის ალოტრანსპლანტატის ფუნქციონირების ნახევარპერიოდი ისევ 8 წელი რჩება. ორგანოს დაკარგვის ძირითად მიზეზს ქრონიკული მოცილება წარმოადგენს.

ვასკულარიზებული ორგანოს ქრონიკული მოცილების მთავარი მიზეზი არტერიის ოკლუზიაა, რაც ინტიმის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის შედეგია. ეს პროცესი დაჩარეგული (ან ტრანსპლანტატის) ათეროსკლეროზის სახელითაა ცნობილი (სურათი 22.11).

ქრონიკულ მოცილებას ალორეაქტიულობა ან რაიმე სხვა ფაქტორი განაპირობებს. ალორეაქტიული პასუხი, რომელიც თეეებისა და წლების შემდეგ ეითარდება, საბოლოოდ ტრანსპლანტატის ფუნქციის დაკარგვას იწვევს.

ქრონიკული მოცილების განმაპირობებელ სხვა ფაქტორთა შორის აღსანიშნავია იშემია-რეპერფუზია, რაც ორგანოს გადანერგვის მომენტში ხდება, თუმცა, მისი უარყოფითი შედეგი მოგვიანებით შეიძლება გამოვლინდეს. სხვა ფაქტორთა შორის,



სურათი 22.11. ქრონიკული მოცილება. ვასკულარიზებადი ორგანოს ქრონიკული მოცილება სისხლძარღვის კედელში განვითარებული შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის განვითარების შედეგია, სადაც წამყვან როლს მაკროფაგი და მისი პროდუქტები ასრულებს. ქრონიკული მოცილების მთავარი მიზეზი არტერიის ოკლუზიაა, რაც ინტიმის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის შედეგად ეითარდება.

აღსანიშნავია ასევე, ციკლოსპორინის ტოქსიკურობა და ციტომეგალოეირუსული 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 გაჯერება დომინირებს. ესენია: IL-1, TNF-α და ქემოკინი CCL2 (MCP-1), რომლებიც მაკროფაგების შემდგომ მოზიდვას უსრულველყოფენ. 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 ინერგება რქოვანა. ვინაიდან რქოვანა ვასკულარიზებადი არ არის, არამონათესავე ინდივიდიდან აღებული ტრანსპლანტატის გადანერგისასაც კი რეციპიენტს იმუნოსუპრესიული მკურნალობა არ სჭირდება.

ორგანოთა ტრანსპლანტაცია, ტრანსპლანტატის მოცილების გარდა, კიდევ სხვა მრავალ პრობლემასთანაა დაკავშირებული. ეს პრობლემებია:

- რთულია დონორის მოძიება;
- დაავადებამ, რომელმაც პაციენტის ორგანო დააზიანა, შესაძლოა ტრანსპლანტატიც დაზიანოს. მაგ. I ტიპის დიაბეტის დროს - პანკრეასის β-უჯრედები;
- იმუნოსუპრესია, რაც ტრანსპლანტატის მოცილების თავიდან ასაცილებლად ტარდება, კიბოსა და ინფექციების განვითარების რისკს ზრდის;
- ორგანოთა ტრანსპლანტაცია დიდ მატერიალურ დანახარჯებთანაა დაკავშირებული.

ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ

ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა დღეს დიდი წარმატებით გამოიყენება ზოგიერთი ფორმის ლეიკემიისა და ლიმფომის დროს.

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.

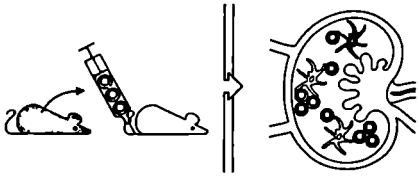
ალოგენური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის ერთ-ერთ მთავარ გართულებას დაავადების - ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ (GVHD – graft-versus-host disease) - განვითარება წარმოადგენს. ამ დროს დონორის მწიფე T-უჯრედები რეციპიენტის ქსოვილებს უცხოდ შეიცნობს (სურათი 22.12) და მძიმე ანთებითი დაავადების გან-

ეითარებას იწვევს (სურათი 22.13). ამ დაავადებას კლინიკურად ახასიათებს:

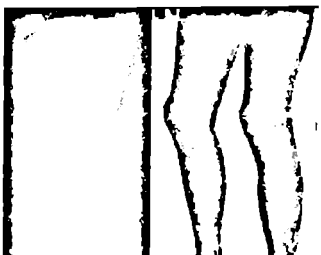
- გამონაყარი,
- დიარეა და
- ღვიძლის დაზიანება.

დაავადება - ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ, განსაკუთრებით მძიმედ MHC I და II კლასის ანტიგენების შეუთავსებლობის შემთხვევაში მიმდინარეობს.

ძელის 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 ეითარდება.



სურათი 22.12. პემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია. პემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების გადანერგვისას რეციპიენტში მწიფე T უჯრედებიც ხვდება. რეციპიენტის დენდრიტული უჯრედები ალორეაქტიულ T უჯრედებს ააქტიურებს, რის შედეგადაც ქსოვილთა მასიური დაზიანება ტრანსპლანტანტი მასპინძლის წინააღმდეგ ეითარდება.



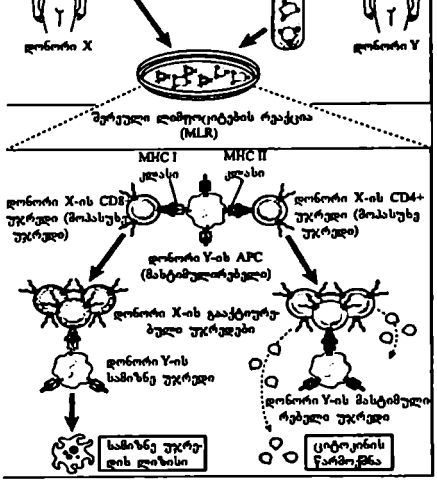
სურათი 22.13. დაავადება ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ

ამდენად, ძელის ტვინის გადანერგვის შემთხვევაში იმუნოსუპრესიული თერაპიის დანიშნა აუცილებელია.

შერეული ლიმფოციტების რეაქცია

ალორეაქტიული T-უჯრედების გამოსაელენად შერეული ლიმფოციტების რეაქცია (MLR - mixed lymphocyte reaction) გამოიყენება (სურათი 12.14):

ძელის ტვინის პოტენციური დონორის ლიმფოციტები პოტენციური რეციპიენტის დასხივებულ ლიმფოციტებს (დასხივების შედეგად ლიმფოციტები გამრავლების უნარს კარგავს, ანტიგენური თვისებები კი შენარჩუნებული აქვს) ერევა. თუ დონორის ლიმფოციტები ალორეაქტიულ T-უჯრედებს შეიცავს, რეციპიენტის ლიმფოციტებიდან მიღებული სტიმულის საპასუხოდ ისინი



სურათი 12.14. ლიმფოციტების შერეული რეაქცია (MLR - mixed lymphocyte reaction). ძელის ტვინის პოტენციური დონორის ლიმფოციტები (დონორი X) პოტენციური რეციპიენტის დასხივებულ ლიმფოციტებს (დონორი Y) ერევა. ალორეაქტიული T-უჯრედები, რომლებსაც დონორის ლიმფოციტები შეიცავს, რეციპიენტის ლიმფოციტებიდან მიღებული სტიმულის საპასუხოდ აქტიურდებიან. რეციპიენტის უჯრედები, წინასწარ დამუშავების გამო (დასხივება), დონორის უჯრედებიდან წამოსულ სტიმულს ვერ პასუხობენ. დონორის ლიმფოციტების მიერ რეციპიენტის MHC I კლასის მოლეკულების შეცნობის უნარს ციტოტოქსიკური რეაქციით აფასებენ (დონორის კულტივირებული ლიმფოციტების უნარით, დახოცოს რეციპიენტის უჯრედები). დონორის ლიმფოციტების მიერ რეციპიენტის MHC II კლასის მოლეკულების შეცნობის უნარზე მათ მიერ გამოშუშავებული ციტო-კინების რაოდენობით მსჯელობენ.

მრავლდებიან და ეფექტორულ უჯრედებად გარდაიქმნებიან. რეციპიენტის დასხივებულ უჯრედებს გამრავლების უნარი არა აქვთ.

ლიმფოციტების შერევიდან 3-7 დღის შემდეგ კულტურაში ამოწმებენ:

- ლიმფოციტების პროლიფერაციის დონეს,
- ლიმფოციტთა ციტოტოქსიკურობის უნარ-ს,

- ლიმფოციტთა მიერ გამომუშავებული ციტოკინების დონეს.

ლიმფოციტთა მიერ ციტოკინთა წარმოქმნას, ძირითადად, CD4 T-უჯრედების მიერ MHC II კლასის მოლეკულების შეცნობა განაპირობებს, გააქტიურებული ციტოტოქსიკური T-უჯრედების წარმოქმნას კი MHC I კლასის ანტიგენების განსხვავება უსრულველყოფს.

შერეული ლიმფოციტების რეაქცია ძელის ტეინის გადანერგვის შემთხვევაში ნაკლები ალორეაქტიული პასუხის მქონე დონორის შესარჩევად გამოიყენება. ეს ტესტი ალორეაქტიული T-უჯრედების რაოდენობის შესაფასებლად არ გამოდგება.

დაავადების - ტრანსპლანტანტი მასპინძლის წინააღმდეგ - განვითარებას ზოგჯერ სასარგებლო ეფექტიც შეიძლება ჰქონდეს. ლეიკემიით დაავადებულებში ასეთ ეფექტს ტრანსპლანტატი ლეიკემიის წინააღმდეგ ეწოდება. ალოგენური ძელის ტეინი ლეიკემიურ უჯრედებზე ექსპრესირებულ მცირე ჰისტოშეთავსების ანტიგენებს ანუ სიმსიენე-სპეციფიკურ ანტიგენებს გამოიცნობს და ლეიკემიური უჯრედების დახოცვას იწვევს.

ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ რეაქციის თავიდან ასაცილებლად ტრანსპლანტაციამდე დონორის ძელის ტეინს *in vitro* მწიფე T-უჯრედებს აცილებენ. რითაც მას ალორეაქტიული T-უჯრედებისგან ათავისუფლებენ. დონორის ძელის ტეინის T-უჯრედები, რომლებიც *in vivo* რეციპიენტის ორგანიზმში მწიფდება, რეციპიენტის ანტიგენებისადმი ტოლერანტულია.

ამდენად, ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ რეაქციის თავიდან აცილება შესაძ-ლებელია, თუმცა ამ შემთხვევაში ლეიკემიის თავიდან განეითარების შანსი იზრდება, რაც ტრანსპლანტაციის ეფექტის ლეიკემიის წინააღმდეგ გამოყენებაზე გავაფიქრებინებს.

დონორის ძელის ტეინიდან 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 ნანაცვლება დონორის T-უჯრედებით უნდა მოხდეს. ეს პრობლემა განსაკუთრებით მწვავედ დგას იმ მოზრდილებში, რომელთაც თიმუსის ფუნქცია მეტად დაქვეითებული აქვთ. თუ ტრანსპლანტატს ძალიან ბევრი T-უჯრედი მოსცილდა, რეციპიენტს ოპორტუნისტული ინფექცია დაემართება, რაც ხშირად სიკვდილით მთავრდება.

ამდენად, ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ დაავადების დამასიანებელი და სასარგებლო ეფექტის ბალანსირება ძელის ტეინის გადანერგვის უმთავრეს პრობლემად რჩება.

ნაყოფი როგორც ალოტრანსპლანტანტი

ორგანოთა ტრანსპლანტაცია თანამედროვე სამედიცინო ტექნოლოგიის მიერ განხორციელებული არაბუნებრივი მდგომარეობაა.

ნაყოფი ერთადერთი ქსოვილია, რომელიც ბუნებრივად პერიოდულად ორგანიზმში ინერგება და რომლისადმიც იმუნური სისტემა ტოლერანტულია.

მშობლებისგან მიღებული ნაყოფის MHC- და მცირე ჰისტოშეთავსების ანტიგენები დედის ანტიგენებისგან განსხვავდება. მიუხედავად ამისა, დედა წარმატებით ითავსებს ბევრ ნაყოფს, რომლებიც მამისგან მიღებული ერთიდაიგივე უცხო MHC-ცილების მტარებლები არიან.

ნაყოფისადმი ტოლერანტობა იმუნოლოგებისთვის 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 MHC I 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 დედას ნაყოფის MHC-ალოანტიგენებისადმი სპეციფიკური T-უჯრედული ტოლერანტობა ახასიათებს.

ნაყოფისადმი დედის ტოლერანტობას დედა-ნაყოფის შეჭხვე არეში წარმოქმნილი ციტოკინებიც განაპირობებს. საშვილოსნოს ეპითელიუმი და ტროფობლასტი TGF-β, IL-4 და IL-10 წარმოქმნის. ეს ციტოკინები Th1 პასუხს თრგუნავს. ექსპერიმენტულ ცხოველებში IFNγ-სა და IL-12-ის შეყვანა აბორტს იწვევს, რაც TH1 პასუხის გაძლიერების შედეგია.

შესაძლებელია, რომ ნაყოფზე დედის პასუხის სუპრესიაში T-მარეგულირებელი უჯრედებიც მონაწილეობდეს.

ამდენად, ნაყოფისადმი ტოლერანტობას ორი ძირითადი ფაქტორი განაპირობებს. ესენია:

- არაიმუნოგენური ქსოვილოვანი ბარიერი და
- აღგილობრივი იმუნოსუპრესია.

გადანერგილი ქსოვილისადმი ტოლერანტობის მიღწევაში, შესაძლოა, ნაყოფისადმი ტოლერანტობის მექანიზმების შემდგომი შესწავლა დაგვეხმაროს.

შეჯამება:

- გენეტიკურად არაიდენტურ რეციპიენტში ქსოვილის გადანერგვა აღძრავს სპეციფიკურ იმუნურ პასუხს, რომელიც ტრანსპლანტატის დაზიანებას და მოცილებას იწვევს. ტრანსპლანტატის მოცილების მთავარი მოლეკულური სამიზნე I და II კლასის ალოგენური MHC მოლეკულებია.
- ნორმაში ორგანიზმში არსებული, სხვადასხვა უცხო პეპტიდი+საკუთარი MHC' კომპლექსისადმი სპეციფიკური მრავალი T უჯრედული კლონი, ინდივიდუალურ ალოგენურ MHC მოლეკულებთან ჯვარედინად რეაგირებს. ამდენად, ალოგენური MHC მოლეკულების პირდაპირი შეცნობა მრავალ T უჯრედულ კლონს შეუძლია.
- ალოგენური MHC მოლეკულის წარდგენა შეუძლია როგორც დონორის (პირდაპირი ალოშეცნობა), ასევე რეციპიენტის ანტიგენწარმდგენ უჯრედს (არაპირდაპირი ალოშეცნობა). რეციპიენტის ანტიგენწარმდგენი უჯრედი MHC მოლეკულას გადამუშავებისა და საკუთარ MHC-თან დაკავშირების შემდგომ წარადგენს.
- ტრანსპლანტატის მოცილებას იწვევს T უჯრედები (ციტოტოქსიკური T უჯრედი, რომელიც ტრანსპლანტატის უჯრედებს კლავს, ასევე ჰელპერი, რომელიც შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობას განაპირობებს) და ანტისხეულები.
- ქსოვილის გადანერგვამდე ორგანიზმში არსებული ანტისხეულები განაპირობებს ზემწვავე მოცილებას, რაც ტრანსპლანტატის სისხლძარღვების ტრომბოზით ხასიათდება. ტრანსპლანტატის საწინააღმდეგოდ წარმოქმნილი ალოგენური T უჯრედები და ანტისხეულები, ტრანსპლანტატის სისხლძარღვების კედლისა და პარენქიმის უჯრედების დაზიანებით, მწვავე მოცილებას იწვევს. ქრონიკული მოცილება ფიბროზითა და სისხლძარღვთა ისეთი ცელილებებით (დანქარებული ათეროსკლეროზი) ხასიათდება, რაც არტერიის კედელში ქრონიკული შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციის შედეგად ვითარდება.
- მოცილების აღკვეთა და მკურნალობა შეიძლება რეციპიენტის იმუნოსუპრესიით, ტრანსპლანტატის იმუნოგენობის შემცირებით (დონორის კარგად შერჩევით) ან ტრანსპლანტაციური ანტიგენებისადმი ტოლერანტობის მიღწევით. იმუნოსუპრესიული წამლებიდან ყველაზე ფართოდ გამოიყენება ციკლოსპორინი, რომელიც ბლოკავს T უჯრედული ციტოკინების წარმოქმნას. იმუნოსუპრესიულ პრეპარატებთან კომბინაციაში ყოველთვის ინიშნება ანთებისსაწინააღმდეგო საშუალება, მაგ. კორტიკოსტეროიდი, რომელიც თრგუნავს მაკროფაგის მიერ ციტოკინების წარმოქმნას.
- ორგანოგადანერგილი პაციენტი, ჩატარებული მკურნალობიდან გამომდინარე, იმუნოდეფიციტურია, რაც ზრდის მის მგრძნობელობას ვირუსული დაავადებებისა და სიმსივნეებისადმი.
- რეციპიენტს, ძვლის ტვინის მოცილების ალსაკეთად, წინასწარ უტარდება ინტენსიური იმუნოსუპრესია. გადანერგილ ძვლის ტვინში არსებული მწიფე T უჯრედები, მასპინძლის ალოანტიგენების შეცნობის შედეგად, იწვევს დაავადებას ტრანსპლანტატი მაპინძლის წინააღმდეგ.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. 42 წლის მექანიკოსს დაუგდინდა თირკმლის ჰათოლოგიის ტერმინალური სტადია. MHC-ის ;ველა ლოკუსით იდენტური მისი ტყუპი ძმა თანახმაა, გახდეს თირკმლის დონორი. რა ეწოდება ამ ტიპის ტრანსპლანტატს?
   1. აუტოტრანსპლანტატი
   2. ქსენოტრანსპლანტატი
   3. სინერგული ტრანსპლანტატი
   4. ქსენოტრანსპლანტატი

2. მწვავე მიელოგენური ლეიკემიის მქონე პაციენტს ჩაუტარდა სხეული და ქიმიოთერაპია. დაიგეგმა დედმამიშვილიდან ძვლის ტვინის გადანერგვა. 9 თვის შემდეგ განვითარდა გენერალიზებული გამონაყარი, კანის აქერცვლა, სიყვითლე და სისხლიანი დიარეა. მიზანშეწონილად არ ჩათვალა ძვლის ტვინის განმეორებითი ტრანსპლანტაცია გენეტიკურად უფრო დაშორებული დონორიდან. 10 თვის თავზე პაციენტი დაიღუპა. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელ ეფექტორულ იმუნურ მექანიზმს უკავშირდება ამ ტიპის ტრანსპლანტატის მოცილება
   1. მაკროფაგების გააქტიურებას
   2. ანტისხეულებისა და კომპლემენტის სისტემის გააქტიურებას
   3. CD8+ ლიმფოციტების გააქტიურებას
   4. IgA-ს პროდუქციას

3. 45 წლის მამაკაცს რქოვანას წყლულის გამო უნდა გადაენერგოს რქოვანა. რა სახის მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეს ქირურგიულ მანიპულაციამდე?
   1. დაენიშნოს კორტიკოსტეროიდები, მაგ. პრედნიზოლონი
   2. მთელი სიცოცხლის მანძილზე დაენიშნოს ციკლოსპორინი A
   3. მთელი სიცოცხლის მანძილზე დაენიშნოს მიტოზური ინჰიბიტორები, მაგ. ციკლოფოსფამიდი
   4. მკურნალობა არ სჭირდება

4. ბავშვის სჭირდება თირკმლის გადანერგვა. ჰოტენციური დონორებია: სამი დედმამიშვილი და ორივე მშობელი. ცხრილში წარმოდგენილია სტიმულაციის ინდექსები სავარაუდო დონორებისა და რეციპიენტის შერეული ლიმფოციტების რეაქციაში. სტიმულაციის ინდექსი არის ექსპერიმენტული ჯგუფისა და უარყოფითი კონტროლის ლიმფო-ციტთა პროლიფერაციის მანვენებლების ფარდობა (იზომება რადიაქტიური თიმიდინის ჩართვის მიხედვით). რომელი იქნება საუკეთესო დონორი?
   1. მამა
   2. დედა

3. I დედამიშვილი
4. II დედამიშვილი
5. III დედამიშვილი

5. გულისა და ფილტვის ტრანსპლანტაციისას ერთ-ერთი ექსპერიმენტული მკურნალობა ტრანსპლანტაციის პროცესში და ეროი თვის შემდეგ პაციენტში ანტი-CD28 ანტისხეულის Fab-ფრაგმენტების შეყვანაში მდგომარეობს. რა არის ამგვარი თერაპიის მიზანი?

1. T-უჯრედების დაშლა
2. გადანერგილი ქსოვილების მიმართ ანერგიის ინდუქცია
3. T-უჯრედებში მიტოზის ინჰიბირება
4. ანთების შენერება

	დასხივებული მასტიმულირებელი უჯრედები					
მოპასუხე უჯრედები	რეციპიენტი	მამა	I დედმამი შვილი	II დედმამი შვილი	დედა	III დედმამი შვილი
რეციპიენტი	1,0	4,1	1,1	8,3	2,3	8,5
მამა	5,3	1,0	5,6	4,9	12,5	5,9
დედა	3,2	12,6	4,5	3,9	1,0	4,8
I დედმამიშვილი	1,6	6,5	1,0	4,4	5,5	6,0
II დედმამიშვილი	7,6	5,9	4,4	1,0	4,9	7,8
III დედმამიშვილი	9,0	5,7	7,0	8,9	4,4	1,0

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 მკრცნობიარე გახდა იმუნური პასუხის შესაფასებელი ტესტები და მეთოდები. თუმცა, ბევრი ახალი სადიაგნოზო მეთოდი, რომელთა განხორციელებაც მეტად ნატიფ მეთოდიკასა და რეაქტივებს მოითხოვს, დღემდე სამეცნიერო ლაბორატორიების ინტერესის სფეროში რჩება და ფართო კლინიკურ გამოყენებას ვერ პოულობს.

ამ თავში მხოლოდ იმ ძირითად ტესტებს განვიხილავთ, რომლებიც დღეს ფართოდ გამოიყენება თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური პასუხის შესაფასებლად. მათ T- და B-უჯრედების რაოდენობის, მათი პროდუქტებისა და ფუნქციის შესასწავლად, ასევე ბუნებრივი კილერების (NK-უჯრედების), პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებისა და კომპლემენტის სისტემის შესაფასებლად იყენებენ.

სისხლში სხვადასხვა ტიპის უჯრედების შემცველობის განსაზღვრა, უპირველეს ყოვლისა, რუტინული ჰემატოლოგიური კვლევით იწყება, რასაც შემდგომში ლიმფოციტების სუბპოპულაციების ფლუოროტომეტრიული ანალიზი ან შრატის იმუნოგლობულინების გამოკვლევა ემატება. პირველი რიგის კვლევებში შედის ასევე ახლადგამოყოფილი პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებისა და მონოციტების ფაგოციტური აქტივობის შესწავლა.

კომპლემენტის სისტემის ეფექტურობა შრატის იმ განზავებით ფასდება, რომელიც ანტისხეულებით დაფარული ერითროციტების 50%-ის ლიზისს იწვევს.

იმუნური პასუხის რომელიმე რგოლში ამ ტესტებით 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 მისი საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოჩენა წარმოადგენს. ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირის გამოსავლენად სხვადასხვა მეთოდი (აგლუტინაციის, პრეციპიტაციის, კომპლემენტის შებოჭვის, იმუნოფლუორესცენციული, რადიოიმუნური, იმუნოფერმენტული) გამოიყენება.

იმუნური სისტემის მდგომარეობის შესაფასებლად, სპეციალური იმუნოლოგიური მეთოდების გარდა, ბიოლოგიის სხვა დარგებში გამოყენებული მეთოდებიც იხმარება. მაგ. ბიოქიმიური - ციდის 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.

პუმორული იმუნური პასუხის შეფასება

ცხოვრების ადრეულ ეტაპზე ბაქტერიული ინფექციების განვითარება და შესაბამისი ანტიმიკრობული თერაპიის უეფექტობა ჰუმორული იმუნური პასუხის დეფიციტზე გეიფიქრებინებს. B-ლიმფოციტების დეფიციტი მრავალნაირი შეიძლება იყოს მსუბუქი ფორმიდან დაწყებული, რაც პრობლემებს იშვიათად ქმნის, მძიმემდე, რაც შეიძლება ანტისხეულთა წარმოქმნისა და სეკრეციის სრული უუნარობით გამოვლინდეს.

ადრეულ ასაკში გამოვლენილი, ჩირქმბადი ორგანიზმებით (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae type B, Neisseria meningitidis*) გამოწვეული განმეორებადი ინფექციები, პაციენტის B-იმუნოდეფიციტზე გამოკვლევის აუცილებლობაზე მიგვითითებს. ამ მხრივ, საყურადღებოა შებრუნებითი ოტიტები, სინუსიტები, ბრონქიტები, ფარინგიტები ან კონიუქტივიტები.

ზოგიერთი პაციენტი, მძიმე აგამაგლობულინემიის შემთხვევაში, ტოქსოიდურ ვაქცინას არ პასუხობს, ატენუირებული ვირუსული ვაქცინის გამოყენების შემთხვევაში კი მძიმე ინფექცია ეთარდება.

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 პირველი და აუცილებელი ეტაპია.

ჰუმორული იმუნური პასუხის შეფასების შემდგომი ეტაპი შრატის იმუნოგლობულინების საერთო დონისა და მათი კლასის განსაზღვრაა. ნორმაში იმუნოგლობულინის 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 მოით-

ხოვს. გარკვეულ შემთხვევებში IgG-ის ქვეკლასების დონესაც სასლერაკენ.

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 იზოჰემაგლუტინინებს საზღვრავენ. ისინი IgM-კლასს მიეკუთვნება. ჰიპოდა 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 დაქვეთებაზე 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 აიე-ინფექციის ნიშანიც შეიძლება იყოს.

გარკვეულ შემთხვევაში საჭირო ხდება მოცირკულირე B-ლიმფოციტების რაოდენობის განსაზღვრა, რასაც, ყველაზე ხშირად, გამდინარე ფლუორომეტრიით აკეთებენ. B-ლიმფოციტებს, ძირითადად, მისი ზედაპირული მარკერების - CD19 და CD20-ის საშუალებით სასლერავენ. პერიფერიულ სისხლში B-უჯრედების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, შესაძლოა, ამ ლიმფოციტების დიფერენციაციის შეფერხების შედეგად განვითარებული იმუნოდეფიციტის შედეგი იყოს.

B-უჯრედულ იმუნოდეფიციტზე საეჭვო პაციენტის ასაკისა და ვაქცინაციის ისტორიიდან გამომდინარე, ზოგჯერ საჭირო ხდება ვაქცინაში გამოყენებულ აგენტებზე განვითარებული ჰუმორული პასუხის შესწავლა. მაგ. წლამდე ასაკის ბავშვებში, რომლებსაც ტეტანუსის და დიფტერიის ტოქსოიდები, ასევე ზოგიერთი ვირუსული ვაქცინა მიღებული აქვთ, ამ ვაქცინების შესაბამისი ანტისხეულების არსებობა ჰუმორული იმუნური სისტემის ნორმალური რეაქციის მანიკენებელია. ერთი ან რამდენიმე ანტისხეულის ძალიან დაბალი დონე B-უჯრედულ დეფიციტზე მეტყველებს. თუ პაციენტს ამავე მიკროორგანიზმით განმეორებითი ან მრავალობითი ინფექცია აღენიშნება, შესაძლებელია, ის ამ კონკრეტულ ორგანიზმს ვერ პასუხობდეს.

სპეციფიკური IgG-ს ქვეკლასის დეფიციტის შემთხვევაში, შესაძლოა, იმუნური პასუხი ვერ განვითარდეს პოლისაქარიდული კაფსულის მქონე გარკვეულ მიკროორგანიზმებზე. ეს, როგორც წესი, საშიში ინფექციები არ არის და სპეციფიკურ IgG2-დეფიციტთანაა დაკავშირებული. ამ ტიპის იმუნოდეფიციტი დეტალური კლინიკური გამოკვლევითა და ინფექციის გამომწვევის შესწავლით გამოვლინდება. აღსანიშნავია, რომ IgG-ქვეკლასის დეფიციტის შემთხვევაში შრატში იმუნოგლობულინების საერთო დონე შეიძლება ნორმალური ან ოდნავ დაქვეითებული იყოს.

B-უჯრედულ იმუნოდეფიციტზე საეჭვო ზოგიერთ შემთხვევაში საჭირო ხდება პერიფერიული ლიმფური ქსოვილის გამოკვლევა. ვაქცინაციის შემდგომ მადრენირებელი ლიმფური კვანძების პისტოლოგიურმა გამოკვლევამ, შესაძლოა, ჩანასახოვანი ცენტრებისა და ჩანასახოვანი ცენტრების მეორადი ფოლიკულების დეფიციტი გამოავლინოს. B-იმუნოდეფიციტს უმეტეს შემთხვევაში ყველა ლიმფური ქსოვილი, თიმუსის გარდა, ჰიპოპლაზიურია. ამ დროს ჩანასახოვანი ცენტრებისა და პლაზმური უჯრედების დეფიციტი აღინიშნება.

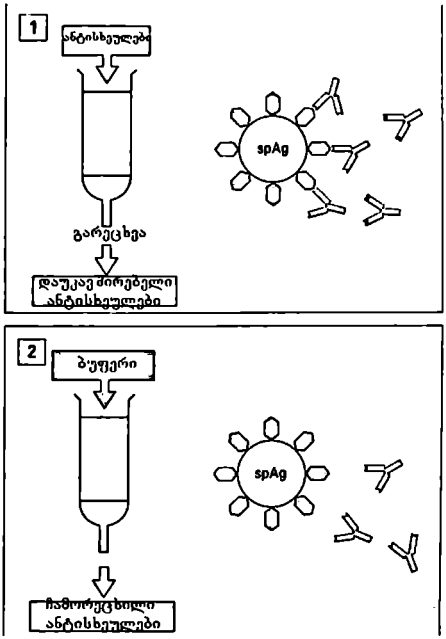
ჰუმორული იმუნოდეფიციტის ბუნების დასაზუსტებლად B-უჯრედების ფუნქციას იკვლევენ. ლიმფოციტთა ფუნქციის შესასწავლად პერიფერიული სისხლიდან გამოყოფილი ლიმფოციტების კულტურას *in vitro* მიტოგენურ აგენტს უმატებენ, რითაც უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის უნარს ადგენენ.

B-ლიმფოციტების ფუნქცია, შესაძლოა, *in vitro* იმუნოგლობულინების სინთეზის უნარითაც შეფასდეს. ამისათვის ანტიგენით ან მიტოგენით სტიმულირებული 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-ერთის დეფექტი ინფექციებისა და სიმსივნის განვითარებისადმი მომატებულ მგრძნობელობას იწვევს. ანტისხეულების წარმოქმნაში T-უჯრედების მნიშვნელოვანი როლის გამო, იზოლირებული T-უჯრედული დეფიციტი მეტად იშვიათია.

უჯრედული იმუნიტეტის დეფიციტი, ჰუმორული იმუნიტეტის დეფიციტის მსგავსად, ხშირი და სერიოზული ინფექციებით გამოვლინდება. ჩვეულებრივ, ეს სასუნთქი სისტემის, კანის ან ნაწლავთა ისეთი ინფექციებია, რომლებიც სტანდარტულ მკურნალობას არ ექვემდებარება.



სურათი 23.1. აფინური ქრომატოგრაფია. აფინური ქრომატოგრაფიის საშუალებით ანტისხეულთა სუფთა პოპულაციები მიიღება. ქრომატოგრაფის სვეტზე ათავსებენ მყარი ფაზის იმუნოაბსორბენტს (spAg), რომელიც დექსტრანის ბურთულებზე Ag-ის კოვალენტური დაკავშირებით მზადდება. ანტისხეულთა ნარევს სვეტზე ასხამენ. Ag-სადმი სპეციფიკური ანტისხეულები სვეტზე ჩერდება, სხვები კი ჩამორეცხება (1). შემდეგ ეტაპზე სპეციალური ბუფერით, რომელიც ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირის დისოციაციას იწვევს, სვეტზე მიმაგრებული ანტისხეულები შორდება (2).

ინფექციის გამომწვევი უჯრედული სისტემის დეფიციტის დროს, ჰუმორული პასუხისაგან განსხვავებით, იმუნოკომპეტენტური მასპინძლისათვის არაპათოგენური უჯრედშიდა ორგანიზმებია. კერძოდ, ვირუსები და სოკოები.

თანდაყოლილი დეფექტები თავს იჩენს დაბადებიდან პირველ თვეებში. დედის ანტისხეულები უჯრედული იმუნოდეფიციტის გამოვლინებას ვერ აფერხებს.

უჯრედული იმუნური პასუხის შეფასებას დიდი მნიშვნელობა აქვს:

- უჯრედული იმუნოდეფიციტის 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 ძმიმე უჯრედული იმუნოდეფიციტის შემთხვევაში ლიმფოპენია აღენიშნება. სპეციფიკური უჯრედების დეფიციტის შემთხვევაში, შესაძლოა, სისხლის სურათი შეუცვლელი იყოს.

უჯრედული პასუხის უფრო ზუსტი ანალიზისთვის ტარდება უჯრედთა სპეციფიკური სუბპოპულაციების რაოდენობრივი და თვისობრივი გამოკვლევა.

ქსოვილებსა და ქსოვილოვან სითხეებში ანტიგენისა და ანტისხეულების აღმოჩენა

B-უჯრედები შექმნილ იმუნურ პასუხს ანტისხეულების წარმოქმნით ახორციელებს. იმუნოგენის საპასუხოდ განვითარებულ B-უჯრედულ პასუხს სპეციფიკური ანტისხეულების წარმოქმნის მიხედვით აფასებენ, რისთვისაც ყველაზე მოსახერხებელი სისხლის თხიერ ფაზაში ანუ პლაზმაში არსებული ანტისხეულების, ე.წ. მოცირკულირე ანტისხეულების, განსაზღვრაა.

ანტისხეულებს მათი სპეციფიკურობის, რაოდენობის, იზოტიპის ან კლასის და აფინობის მიხედვით ახასიათებენ. ეინაიდან 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 (სურათი 23.1). ქრომატოგრაფის მყარ სვეტსე 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 აღვილად ჩამორეცხება. სვეტზე დარჩენილი სპეციფიკური ანტისხეულების შესაგროვებლად ანტიგენ-ანტისხეულის არაკოვალენტურ კავშირს წყვეტენ, რასაც ქრომატოგრაფიულ სვეტში pH-ის მნიშვნელოვანი შეცვლით (მას 2.5-ზე მეტად აქვეითებენ ან 11-ზე მაღლა სწევენ) აღწევენ.

აფინური ქრომატოგრაფია რთული ნარევიდან ანტიგენის გამოსაყოფადაც გამოიყენება. ამ მეთოდს აფინური ქრომატოგრაფია იმიტომ უწოდეს, რომ ის გარკვეული მოლეკულების გამოცალკევებას სხვა მოლეკულისადმი მათი აფინობის მიხედვით ახდენს.

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.

როზალინ იალოუმ რია-ს, ამ მაღალმგრძნობიარე მეთოდის შემუშავებისთვის ნობელის პრემია მიიღო.

რადიოიმუნური ანალიზი

რადიოიმუნური ანალიზით სპეციფიკური ანტისხეულების გამოკვლევა შემდეგი სქემით ხდება:

- ანტისხეულის არსებობაზე გამოსაკვლევი შრატი რადიაქტიული ნივთიერებით მონიშნული ანტიგენის ცნობილ რაოდენობას ემატება. მიღებული ნარევი შეიცავს როგორც მონიშნულ ანტიგენთან დაკავშირებულ ანტისხეულებს, ასევე ანტისხეულისაგან თავისუფალ მონიშნულ ანტიგენს.
- ნარევს შორდება რადიაქტიულად მონიშნული თავისუფალი (ანტისხეულთან დაუკავშირებელი) ანტიგენი.
- იზომება დარჩენილი ნარევის რადიაქტიულობა.

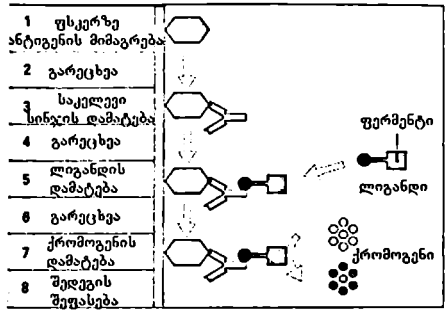
ამგვარად, სინჯში ანტისხეულის რაოდენობაზე ანტისხეულთან დაკავშირებული ანტიგენის რადიაქტიულობის მიხედვით მსჯელობენ.

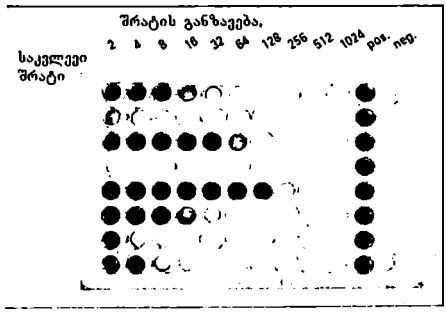
იმუნოფერმენტული ანალიზი (იფა)

იმუნოფერმენტული ანალიზისთვის მონომოლეკულების შრის ადსორბციის უნარის მქონე პლასტიკატის პლანშეტებს იყენებენ. ადსორბციის დროს მოლეკულებმა, შესაძლოა, ზოგიერთი ანტიგენური დეტერმინანტა დაკარგოს, მაგრამ მათი უმეტესობა ინტაქტური რჩება და ადსორბირებული მოლეკულა შესაბამის ანტისხეულს უკავშირდება (სურათი 23.2).

იფა შემდეგი სქემით ტარდება:

- სინჯში ანტი-A ანტისხეულების აღმოსაჩენად პლანშეტის ფსკერზე A ანტიგენს ამაგრებენ. გამოსაკვლევი სითხე გარკვეული დროით შეაქვთ მიკროპლანშეტის ფოსოებში. ამ ხნის განმავლობაში ანტისხეულები პლანშეტის ფსკერზე ადსორბირებულ ანტიგენს უკავშირდება.
- ფოსოები ირეცხება, რათა მოშორდეს ანტიგენთან დაუკავშირებელი ანტისხეულები.
- ფოსოებში ემატება ფერმენტით მონიშნული ანტი-Ig ანტისხეულები. თუ გამოსაკვლევ სინჯში იყო საძიებელი ანტისხეული, მაშინ მონიშნული ანტისხეულები მას სპეციფიკურად დაუკავშირდება.



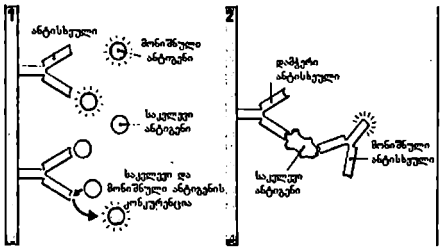


სურათი 23.2. **იმუნოფერმენტული ანალიზი (იფა, ELISA).** იფა-ის პლანშეტის ფოსოების ფსკერზე დაფიქსირებულია ანტიგენი (ან ანტისხეული) (1,2). პლანშეტის ფოსოებში საკვლევი სინჯის მზარდი განზავებები ისხმება (3). მე-11 სვეტი დადებითი კონტროლია, მე-12 კი უარყოფითი. ამ სურათზე ტესტირებულია რვა განსხვავებული შრატი (A-H ხაზებზე). ინკუბაციის შემდეგ პლანშეტებს რეცხავენ (4) და უმატებენ ფერმენტთან (ამ შემთხვევაში პეროქსიდაზა) კონიუგირებულ ლიგანდს, რომელიც პლანშეტის ფსკერზე მიმაგრებულ საკვლევ ანტისხეულს უკავშირდება (5). გარეცხვის (6) შემდეგ პლანშეტის ფოსოებში ისხმება უფერო სუბსტრატი (7), რომელიც ფერმენტის ზემოქმედებით ფერს იცვლის. საძიებელი ანტისხეულის რაოდენობაზე სუბსტრატის ფერით მსჯელობენ, რაც სპექტროფოტომეტრიით ფასდება.

- ფოსოები ირეცხება, ფსკერთან დაუკავშირებელი მონიშნული ანტისხეულების მოსაშორებლად.
- ფოსოებში ემატება სუბსტრატი, რომელიც ანტისხეულთან დაკავშირებული ფერმენტის ზემოქმედებით იფერება.
- ფოსოების შეფერვის ინტენსივობას მრავალარხიანი სპექტროფოტომეტრის საშუალებით ზომავენ.

თუ ფოსოს შიგთავსი არ შეიფერა, ეს ნიშნავს, რომ გამოსაკვლევ ნიმუშში საძიებელი ანტისხეული არ იყო. რაც უფრო ინტენსიურია შეფერვა, მით მეტია ნიმუშში საძიებელი ანტისხეულის რაოდენობა.

ვინაიდან ორივე ტესტი - რია და იფა, მონიშნული ანტიგენის ან ანტისხეულის საძიებელ



სურათი 23.3. **ანტიგენის აღმოსაჩენი ტესტი.** 1. კონკურენტული ინჰიბიციის ტესტი. საკვლევ ანტიგენს მონიშნული ანტიგენის ცნობილ რაოდენობასთან ერთად ათავსებენ პლანშეტში, რომლის ფსკერსაც ანტისხეულებია ადსორბირებული. რაც უფრო ნაკლები მონიშნული ანტიგენი დაუკავშირდება პლანშეტის ფსკერს, მით მეტია საკვლევ სინჯში საძიებელი ანტიგენი. ეს ტესტი ისეთი ანტიგენის განსასაზღვრად გამოიყენება, რომელსაც ანტისხეულთან დასაკავშირებელი ერთი უბანი აქვს (მარცხნივ). 2. თუ ანტიგენს ანტისხეულთან დასაკავშირებელი ორი უბანი აქვს, მის აღმოსაჩენად იყენებენ მონიშნულ ანტი-სხეულს, რომელიც ანტიგენის სხვა ეპიტოპს უკავშირდება (მარჯვენივ). ეს ტესტი მაღალსპეციფიკური და მაღალმგრძნობიარეა, ვინაიდან ანტიგენის აღმოსაჩენად ორი განსხვავებული ანტისხეული გამოიყე-ნება.

ანტიგენთან ან ანტისხეულთან დაკავშირებას ემყარება, ისინი უცნობი შემადგენლობის სინჯში ანტიგენის ან ანტისხეულის ზუსტი რაოდენობის გასომეის საშუალებას არ იძლევა. ამ პრობლემის გადაწყვეტის ერთ-ერთ გზას *კონკურენტული ინჰიბიციის ტესტი* წარმოადგენს.

კონკურენციული ინჰიბიციის ტესტი

კონკურენციული ინჰიბიციის ტესტში (სურათი 23.3) საძიებელი ანტიგენის რაოდენობა ფასდება მისი უნარით, კონკურენცია გაუწიოს მონიშნულ ანტიგენს პლანშეტის ფსკერზე მიმაგრებულ ანტისხეულებთან შეკავშირებაში. (კონკურენციული დაკავშირების ტესტი უცნობი შემადგენლობის სინჯში ანტისხეულთა რაოდენობის და-სადგენადაც გამოიყენება, ოღონდ ამ შემთხვევაში პლანშეტის ფოსოს ფსკერზე საძიებელი ანტისხეულის საწინააღმდეგო ანტიგენია ადსორბირებული).

სტანდარტული მრუდი მოუნიშნავი სტანდარტული პრეპარატის სხვადასხვა რაოდენობის გამოყენებით იგება:

- მოუნიშნავი სტანდარტული პრეპარატის ზუსტად განსაზღვრული რაოდენობა ფოსოების ფსკერზე ემაგრება.
- გარკვეულ ფოსოებში მას საძიებელი ანტიგენის შესაბამის მონიშნულ სტანდარტულ პრეპარატს უკავშირებენ.
- ფოსოებში სხვადასხვა რაოდენობით ემატება მოუნიშნავი სტანდარტული პრეპარატი, რაც საშუალებას გვაძლევს, დაეაკვირდეთ ამ უკანასკნელით მონიშნული ანტიგენის ჩანაცვლებას.

გამოსაკვლევ სინჯში ანტიგენის რაოდენობის გამოთვლა საკვლევი მრუდის სტანდარტულთან შედარებით ხდება.

3. ჰემაგლუტინაცია და სისხლის ჯგუფის განსაზღვრა

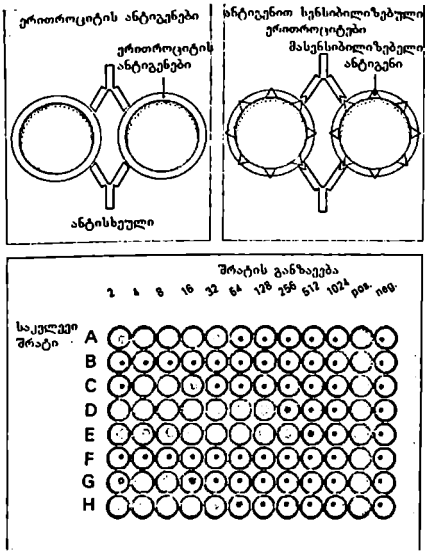
რაოდენობრივი სეროლოგიური ტესტების უმეტესობაში ანტიგენის ანტისხეულთან დაკავშირება პირდაპირ ისაზღვრება. ზოგიერთი მნიშვნელოვანი ტესტი ეფუძნება ანტისხეულის უნარს, ანტიგენთან დაკავშირების შემდეგ შეცვალოს ამ უკანასკნელის ფიზიკური მდგომარეობა, რაც სხვადასხვა გზით გამოვლინდება. როდესაც ანტიგენი დიდი ნაწილაკების, მაგ. ბაქტერიის ზედაპირზეა განთავსებული, ანტისხეულებს მათი შეწებების ანუ აგლუტინაციის უნარი აქვს. სისხლის ჯგუფის განსაზღვრას საფუძველად ანალოგიური პრინციპი უდევს. ერითროციტების ზედაპირზე მოთავსებული ანტიგენების ანტისხეულებით შეწებება ჰემაგლუტინაციის სახელითაა ცნობილი (სურათი 23.4).

ჰემაგლუტინაციის ტესტით დონორისა და რეციპიენტის სისხლის ABO ჯგუფს ასაღგენენ. 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 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 ურთიერთქმედებს, 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.

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, შეიძლება, ნებისმიერი ჯგუფის ანტისხეულებმა გამოიწვიოს.

ჰემაგლუტინაციის ტესტი ისეთი ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოსაჩენადაც გამოიყენება, რომელიც, ჩვეულებრივ, ერითროციტის ზედაპირზე არ გვხვდება. ასეთ ანტიგენს წინასწარ ერითროციტის ზედაპირთან აკავშირებენ.



სურათი 23.4. ჰემაგლუტინაცია. ჰემაგლუტინაციის ტესტი ერითროციტის ზედაპირული ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოსაჩენად გამოიყენება. ფიზიოლოგიურ ხსნარში განზავებულ ანტისხეულებს ჰემაგლუტინაციის პლანშეტის ფოსოებში ასხამენ (1-10 სვეტები, მარცხნიდან მარჯვნივ). მე-11 სვეტი წარმოადგენს დადებით კონტროლს, მე-12 კი უარყოფითს. ამ სურათზე ტესტირებულია რვა განსხვავებული ანტიშრატი (A-H ხაზებზე). ფოსოებში უმატებენ ერითროციტების სუსპენსიას (სუსპენზია შეიცავს ცილას, რომელიც ერითროციტთა არასპეციფიკურ აგლუტინაციას აღკვეთს). აგლუტინაციის შემთხვევაში ერითროციტები ფოსოს ფსკერზე ილექება. თუ აგლუტინაცია არ მოხდა, ერითროციტები, წითელი მარცვლის სახით, ფოსოს ფსკერზე ეშვება. ჰემაგლუტინაციის ტესტი იწვევს ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოსაჩენადაც გამოიყენება, რომელიც, სწორედ, ერითროციტის ზედაპირზე არ გეხვდება. ასეთ ანტიგენს წინასწარ ერითროციტის ზედაპირთან აკავშირებენ

4. პრეციპიტაციის რეაქციები

თუ ხსნად მაკრომოლეკულებს საკმარისი რაოდენობის ანტისხეულებს შეეურევით, 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. იმუნოლოგიაში დღეს ის ნაკლებად გამოიყენება, თუმცა მას დიდი მნიშვნელობა აქვს როგორც რეაქციას, რომელიც ანტიგენისა და ანტისხეულის ურთიერთქმედების შედეგად ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის წარმოქმნას ნათლად წარმოგვიდგენს. იმუნური პასუხის შედეგად *in vivo* წარმოქმნილ იმუნურ კომპლექსებს ხოგჯერ მხმე პათოლოგიის გამოწვევა შეუძლია.

პრეციპიტაციის რეაქციის ჩასატარებლად ანტისხეულის შემცველ შრატს ხსნადი ანტიგენის სხვადასხვა რაოდენობა ემატება. წარმოქმნილი პრეციპიტატის რაოდენობა ანტიგენის რაოდენობის მატებასთან ერთად მაქსიმუმს აღწევს, რის შემდეგაც თანდათან მცირდება.

ანტისხეულების ჭარბ რაოდენობაზე მცირე რაოდენობით ანტიგენის დამატებისას თითოეული ანტიგენი უკავშირდება ანტისხეულს, რომელიც ჯვარედინად ანტიგენის სხვა მოლეკულასთანაა დაკავშირებული. ანტიგენის დიდი რაოდენობით დამატების შემთხვევაში მხოლოდ მცირე ზომის, ხსნადი იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება. ამ ორ ზონას შორის არის ექვივალენტური ზონა, სადაც ყოველი ანტიგენი და ანტისხეული პრეციპიტატის შემადგენლობაშია და მათი ჯვარედინი დაკავშირებით ანტიგენ-ანტისხეულთა დიდი კომპლექსები მიიღება.

დაავადების გამოწვევა, მართალია, ნებისმიერი ზომის იმუნურ კომპლექსებს შეუძლია, *in vivo* პათოლოგიას, ძირითადად, პატარა, ხსნადი, ორგანიზმში პერსისტირებადი კომპლექსები იწვევს.

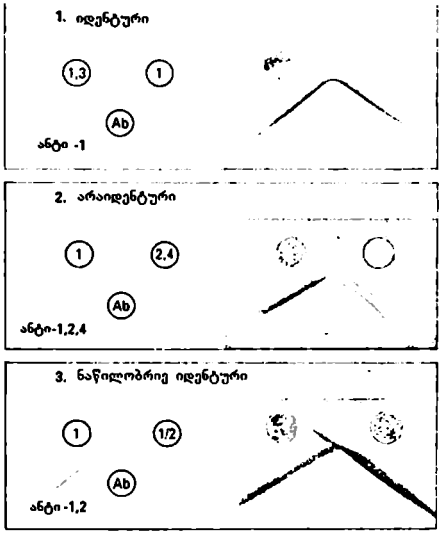
გელ-პრეციპიტაციის რეაქცია

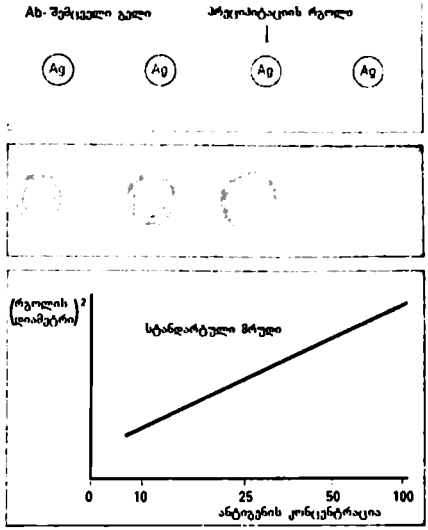
ხსნად ანტიგენებსა და ანტისხეულებს შორის პრეციპიტაციის რეაქცია, ხსნარის გარდა, ნახევრადმყარ გარემოშიც, მაგ. აგარის გელშიც შეიძლება ჩატარდეს. თუ ანტიგენებსა და ანტისხეულებს გელში ამოჭრილ ფოსოებში ცალ-ცალკე მოვათავსებთ, დიფუზიის შედეგად ისინი გელში სხვადასხვა კონცენტრაციით განთავსდება. მათი მაქსიმალური 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 ანტისხეულს 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.

ორმაგი დიფუზიის მეთოდი, სადაც ანტიგენი და ანტისხეული ერთმანეთის მიმართულებით დიფუნდირებს, მეტად მოსახერხებელია სხვადასხვა ნივთიერების ანტიგენური მსგავსების დასადგენად (სურათი 23.5). ამ შემთხვევაში შესაძლებელია სამი სახის სურათი მივიღოთ. ესენია:

- იდენტური ანტიგენებისათვის დამახასიათებელი,
- არაიდენტური ანტიგენებისათვის დამახასიათებელი და
- ნაწილობრივ იდენტური ანტიგენებისათვის დამახასიათებელი (იხ. სურათი).





სურათი 23.5. **ორმხრივი რადიალური იმუნოდიფუზია.** მყარ აგარში გაკეთებულ ფოსოებში ისმება ანტიგენზე საკელეი სინჯი და ანტისხეულები. ხსნარები გელში დიფუნდირებს და ანტიგენ-ანტისხეულის შეხვედრის ადგილას საპრეციპიტაციო ხაზს წარმოქმნის. ზემო სურათზე ჩანს, რომ ანტისხეულსა და ორ საკელეე სინჯში არსებულ ანტიგენებს შორის წარმოქმნილი საპრეციპიტაციო ხაზები ერთიან რკალს ქმნის, რაც საკელეე ანტიგენებზე იდენტური ეპიტოპების არსებობაზე მიუთითებს. ანტისხეული ამ ანტიგენთა შორის არსებულ განსხვავებას ვერ აღიქვამს. შუა სურათზე ნაჩვენები სამი საპრეციპიტაციო ხაზი სინჯებში სამი განსხვავებული ანტიგენის არსებობაზე მეტყველებს. ქვემო სურათზე წარმოდგენილი სიტუაცია ზემო სურათის მსგავსია. მისგან განსხვავებით, ამ შემთხვევაში, საერთო ეპიტოპების არსებობის მიუხედავად, ანტისხეული ორ ანტიგენს ერთმანეთისგან განასხვავებს.

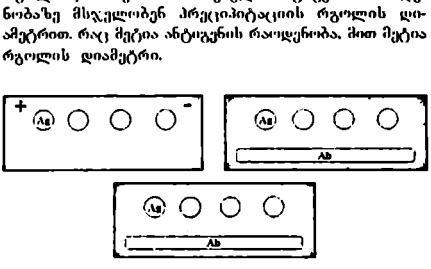
რადიალური იმუნოდიფუზია

რადიალური იმუნოდიფუზიის ტესტის ჩასატარებლად ანტისხეულებს აგარის გელში თანაბრად ანაწილებენ. გელის ფოსოებში ანტიგენი სხვადასხვა კონცენტრაციით შეაქვთ. ფოსოების ირგვლივ საპრეციპიტაციო რგოლები მიიღება. რგოლის დიამეტრი ფოსოში ანტიგენის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია. მათი დამოკიდებულება მრუდით შეიძლება გამოისახოს (სურათი 23.6).

რადიალური დიფუზია კლინიკაში შრატის ცილების კონცენტრაციის დასადგენად გამოიყენება.

იმუნოელექტროფორეზი

იმუნოელექტროფორეზი ორი ძირითადი ეტაპისგან შესდგება (სურათი 23.7):



სურათი 23.6. **რადიალური იმუნოდიფუზია.** ანტისხეულების შემცველ აგარში ამოჭრილ ფოსოებში სხვადასხვა განსავლით ისხმება საძიებელი ანტიგენის სტანდარტული რაოდენობა. 24 საათის განმავლობაში ანტიგენი დიფუნდირებს აგარში და, ანტისხეულთან დაკავშირების შედეგად, პრეციპიტაციის რგოლს წარმოქმნის. საძიებელი ანტიგენის რაოდენობაზე მსჯელობენ პრეციპიტაციის რგოლის დიამეტრით. რაც მეტია ანტიგენის რაოდენობა, მით მეტია რგოლის დიამეტრი.

სურათი 23.7. **იმუნოელექტროფორეზი.** ელექტრულ ველში ცილების ნარევის დაყოფა (ზემოთ და მარცხნივ). ელექტროფორეზის შემდეგ ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულები გელში ამოჭრილ ღარში შეაქვთ (ზემოთ და მარჯვენივ). საპრეციპიტაციო ხაზები ანტიგენის არსებობის მაჩვენებელია (ქვემოთ).

1. ელექტრულ ველში ცილების ნარევის დაყოფა (ელექტროფორეზი) და
2. მათი დიტექცია გელში დიფუნდირებული ანტისხეულებით.

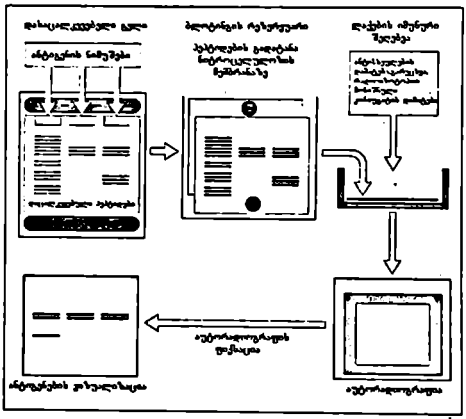
იმუნოელექტროფორეზი ძალიან მოსახერხებელია ანტიგენთა ნარევის ანალიზისთვის, რისთვისაც ანტიგენთა საწინააღმდეგო ანტისხეულების შემცველ ანტიშრატს იყენებენ.

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 ფირფიტის გასწვრივ ამოჭრილ ღარში ადამიანის შრატის ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულები შეაქვთ. ანტისხეულები, შრატის ცილების მსგავსად, აგარში დიფუნდირებს.

ყოველი კონკრეტული ანტიგენისა და მისი შესაფერისი ანტისხეულისთვის ანტიგენ-ანტისხეულის ოპტიმალური თანაფარდობა საპრეციპიტაციო ხაზს გვაძლევს.

პაციენტის შრატის იმუნოელექტროფორეზის შედეგად მიღებული საპრეციპიტაციო ზოლების სახე და ინტენსივობა ნორმალური შრატის სურათის დარდება. ამ გზით შესაძლებელია ერთი ან



სურათი 23.8. იმუნობლოტინგი. ანტიგენების დასაცალკევებლად, თაყვანირველად, პოლიაკრილამიდის გელში საკვლევი ნიმუშის ელექტროფორეზს აკეთებენ. დაცალკევებული ანტიგენური ფრაქციები ნიტროცელულოზის მემბრანაზე გადააქვთ (ელექტროფორეზით). მემბრანას ანტიგენისადმი სპეციფიკურ ანტისხეულებს უმატებენ, რეცხავენ და, შეკავშირებული ანტისხეულების აღმოსაჩენად, რადიოიზოტოპით ან ფერმენტით მონიშნული ანტი-იმუნოგლობულინური ანტისხეულებით ამუშავებენ.

რამდენიმე შრატის ცილის დეფიციტის, სიჭარბის ან რაიმე სხვა სახის დარღვევის გამოვ-ლენა.

იმუნოგლოტინგი (ვესტერნ ბლოტინგი)

ჟელეის ლიზატში გარკვეული ცილის აღმოსაჩენად იმუნობლოტინგი გამოიყენება (სურათი 23.8).

საკვლევ ჟელეებს ათავსებენ დეტერგენტში (დეტერგენტად ნატრიუმის დოდეცილ სულფატს (SDS) იყენებენ), რის შედეგადაც ჟელეის ყველა ცილა ხსნად მდგომარეობაში გადადის. მიღებული ლიზატის ცილებს პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზით აცალკევებენ.

გაანცალკევებული ცილები გელიდან ნიტროცელულოზას ფირფიტაზე გადააქვთ, რის შემდეგაც სპეციფიკური ცილების აღმოსაჩენად მათ ანტისხეულებით ამუშავებენ. ანტიგენთან შეკავშირებული ანტისხეულების აღმოსაჩენად რადიოიზოტოპით ან ფერმენტით მონიშნულ ანტიიმუნოგლობულინურ ანტისხეულებს იყენებენ.

იმუნობლოტინგის სინონიმი ვესტერნ (დასავლური) ბლოტინგი Ed Southern-ის მიერ შემუშავებული ანალოგიური ტექნიკის არსებობის გამო წარმოიშვა. Southern ბლოტინგი დნმ-ს სპეციფიკური თანმიმდევრობის დასადგენი მეთოდია. არსებობს ასევე რნდილოეთ (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 აღმოჩენა აივ ინფექციის არსებობას ადასტურებს.

5. ანტი-იმუნოგლობულინური ანტისხეულები. კუმბსის ტესტი

ერთი სახეობის ინდივიდის იმუნოგლობულინი, სხვა ცილების მსგავსად, განსხვავებული სახეობისთვის 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 ეპიტოპანაა დაკავშირებული, ადამიანის IgG-საწინააღმდეგო ბოცვრის ანტისხეულები მათ Fc ფრაგმენტით უკავშირდება.

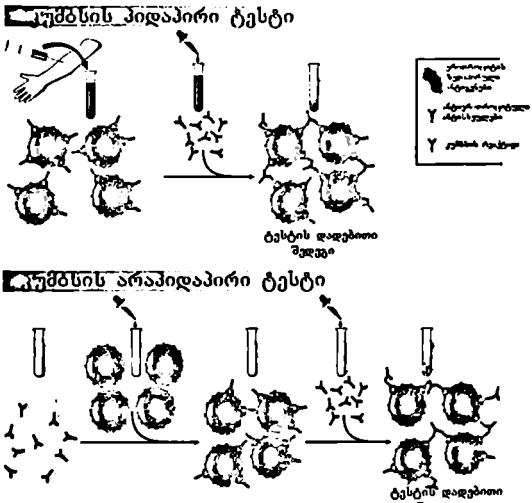
ანტი-იმუნოგლობულინური ანტისხეულები რობინ კუმბსმა აღმოაჩინა.

ტესტი, რომელიც ახალშობილთა ჰემოლიზური ანემიის - ნაყოფის ერითრობლასტოზის გამომწვევი ანტისხეულების აღმოსაჩენად გამოიყენება, კუმბსის ტესტის სახელითაა ცნობილი (სურათი 23.9).

კუმბსის ტესტი ორი სახისაა: პირდაპირი და არაპირდაპირი.

კუმბსის პირდაპირი ტესტი

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 ანტიიმუნოგლობ-



სურათი 23.9. **კუმბსის ტესტი.** *კუმბსის პირდაპირი ტესტი* (ზემოთ): იმუნური პასუხით განპირობებული ჰემოლიზური ანემიით პაციენტის ერითროციტებს (სურათზე ჩანს ერითროციტის ზედაპირზე ანტიგენთან დაკავშირებული ანტისხეულები) ემატება კუმბსის რეაქტივი (ანტიგლობულინი). კუმბსის რეაქტივი ერითროციტთა აგლუტინაციას იწვევს. *კუმბსის არაპირდაპირი ტესტი* (ქვემოთ): პაციენტის შრატს უმატებენ Rh+ ერითროციტებს. შრატში არსებული ანტისხეულები ერითროციტებს უკავშირდება. შემდეგ ეტაპზე ემატება კუმბსის რეაქტივი (ანტიგლობულინი). კუმბსის რეაქტივი ერითროციტთა აგლუტინაციას იწვევს.

ულინური ანტისხეულები ერითროციტის ზედაპირთან დაკავშირებულ დედის IgG-ს დაუკავშირდება და ერითროციტთა აგლუტინაციას გამოიწვევს.

კუმბსის არაპირდაპირი ტესტი

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 მკვეთრად ჰეტეროგენულია.

ამდენად, ბუნებრივი გზით ჰომოგენური სტრუქტურისა და ერთიდაიგივე სპეციფიკურობის ანტისხეულების დიდი რაოდენობით მიღება შეუძლებელია. ეს პრობლემა მას შემდეგ გადაიჭრა, რაც 1970 წელს მილსტეინმა და კოხლერმა (Milstein, Kohler) მონოკლონური ანტისხეულების მიღების მეთოდი შეიმუშავეს (სურათი 23.10). 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 უჯრედი გამოიყენეს ეს "ეკვდავი" უჯრედები კულტურაში წლების განმავლობაში მრავლდება. მათ სიმსივნურ პლაზმურ უჯრედთა სპეციალური ჰოპულაცია შეარჩიეს:

- ეს პოპულაცია იმუნოგლობულინებს არ წარმოქმნიდა და
- მას ფერმენტი პიპოქსანტინ ფოსფორიბოზილ ტრანსფერაზა (HPRT) არ გააჩნდა.

სიმსივნური უჯრედებისა და ანტისხეულწარმომქმნელი უჯრედების შერწყმით ჰიბრიდომა მიიღეს. უჯრედების შესარწყმელად პოლიეთილენგლიკოლი გამოიყენეს.

ჰიბრიდომელ უჯრედებს წინამორბედთაგან ორიეე თვისება გააჩნიეთ:

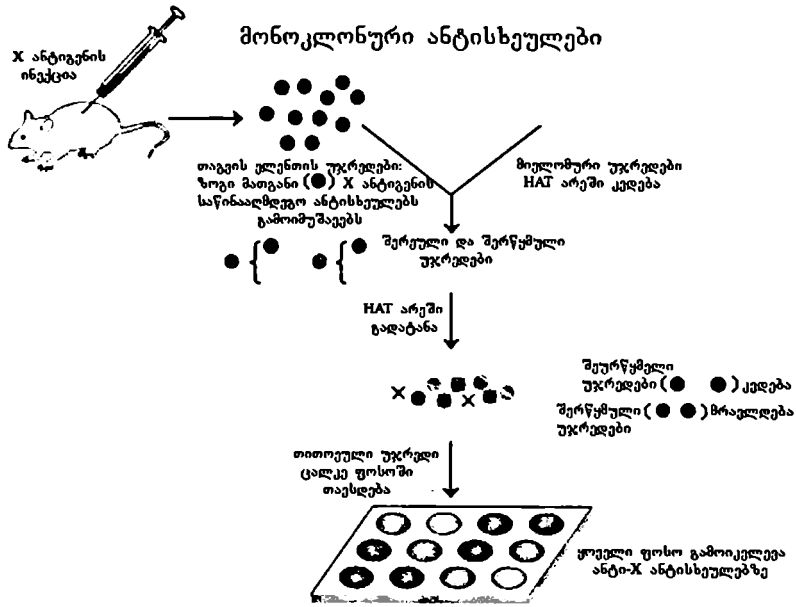
1. იმუნოგლობულინების წარმოქმნის უნარი და
2. უკვდავობა ისეთ გარემოში, რომელიც ჰიპოქსანტინს, ამინოპტერინსა და თიმიდინს (HAT) შეიცავს.

სიმსივნური უჯრედები, რომლებსაც HPRT ფერმენტის დეფექტი აქვთ, HAT-ის შემცველ გარემოში ვერ ძლებს და კვდება.

ჰიბრიდულმა უჯრედებმა ამ ფერმენტის ორივე ნორმალური პლაზმური უჯრედებისაგან მიიღეს. ამდენად, ჰიბრიდომელი უჯრედებისაგან სიმსივნური უჯრედების მოშორება ადვილად შეიძლება. ეს უკანასკნელნი HAT-ის შემცველ გარემოში კვდებიან.

რამდენიმე დღეში კულტურაში დარჩენილი ანტისხეულწარმომქმნელი უჯრედებიც კვდება (რადგან, ჩვეულებრივ, პლაზმური უჯრედი ცოტა ხანს ცოცხლობს).

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.



სურათი 23.10. მონოკლონური ანტისხეულების მიღება. სურათზე ნაჩვენებია X ანტიგენით იმუნიზირებული თაგვიდან აღებული ელენთის უჯრედების შერწყმა მიელომურ უჯრედებთან. შერწყმული უჯრედები პლანშეტებში გადააქვთ, სადაც ხდება ანტი-X ანტისხეულების წარმომქმნელი უჯრედების ტესტირება.

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 მათი წარმომქმნელი ანტიგენებია ექსპრესირებული.

7. ანტისხეულების მიღება გენური ინჟინერიით

თაგვის უჯრედებიდან მიღებული ანტისხეულები დღეისთვის წარმატებით გამოიყენება როგორც სადიაგნოზო, ასევე სხვა მიზნებისთვის. თუმცა, აღსანიშნაია, რომ ადამიანში მის შეყვანას თაგვის იმუნოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნა მოჰყვება.

რთული და ნაკლებადწარმატებული აღმოჩნდა ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების მიღება *in vitro*.

ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულები გენური ინჟინერიით მიიღება. მათი მიღების ერთ-ერთი გზა რეკომბინანტური დნმ ტექნოლოგიის გამოყენებაა. ამ გზით ქიმერული ანტისხეულები მიიღება. ამ ანტისხეულებს კონსტანტური ნაწილი ადამიანის აქვს, ვარიაბელური კი თაგვის.

თანამედროვე ტექნოლოგიით, პოლიმერული ჯაჭვური რეაქციის გამოყენებით, ანტისხეულების მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვების ვარიაბელური უბნების (V-უბნები) მაკოდირებელი გენების მოკლე პრაიმერების საფუძველზე, ანტისხეულების ვარიაბელური უბნების დნმ ბიბლიოთეკაა შექმნილი.

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 ანტიგენდამაკავშირებელი დომენებია ექსპრესირებული.

რეკომბინანტური ფაგების კოლექციას, სადაც ფაგების ზედაპირზე განსხვავებული ანტიგენდამაკავშირებელი დომენებია ექსპრესირებული, ფაგით წარმოდგენილი ბიბლიოთეკა ეწოდება.

8. იმუნოფლუორესცენციური მიკროსკოპია

ანტისხეულები, ანტიგენთან სპეციფიკურად და სტაბილურად დაკავშირების გამო, უჯრედებში, ქსოვილებსა და ქსოვილოვან სითხეებში ანტიგენის აღმოსაჩენად გამოიყენება.

ზოგჯერ ანტისხეულებს ფლუორესცენციურ (მანათობელ) საღებავს უკავშირებენ. ასეთი საღებავი სინათლის გარკვეულ ტალღაზე ანათებს. მონიშნული ანტისხეულებით დამუშავებულ პრეპარატს ფლუორესცენციურ მიკროსკოპში სინჯავენ.

იმუნოლოგიაში ყართოდ გამოყენებული საღებავებია:

- ფლუოროსცეინ იზოთიოციანატი (FITC). ის ულტრაიისფერ სინათლეზე მწვანე ნათებას იძლევა. FITC თავისუფალი ამინომჟავას ჯგუფებს იოლად უკავშირდება.
- ტეტრამეთილ როდამინ იზოციანატი (TRIC) წითელ-აგვისფრად ანათებს.

სპეციალური კონსტრუქციის მიკროსკოპი - ფლუორესცენციური მიკროსკოპი - პისტოლოგიურ პრეპარატში ფლუორესცენციური ანტისხეულების გამოელინების საშუალებას იძლევა.

იმუნოფლუორესცენციური მეთოდი ორი სახისაა (სურათი 23.11): პირდაპირი და არაპირდაპირი.

პირდაპირი იმუნოფლუორესცენცია

პირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის შემთხვევაში საღებავს სამიზნელი ანტიგენისადმი სპეციფიკურ ანტისხეულს უკავშირებენ. ეს მეთოდი კლინიკაში გამოიყენება:

- ლიმფოციტთა სუბპოპულაციების შესასწავლად და
- ქსოვილებში (მაგ. სისტემური წითელი მგლურას დროს თირკმელებსა და კანში) სპეციფიკური ცილის აღმოსაჩენად.

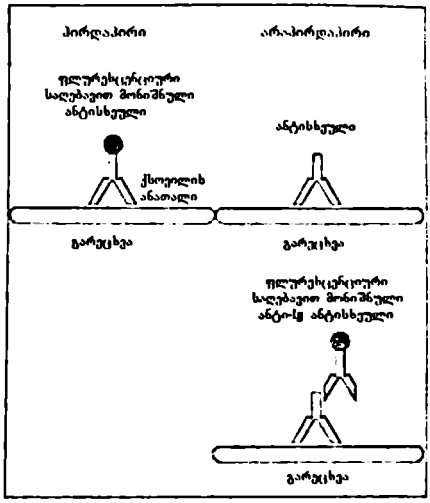
არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენცია

არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის შემთხვევაში კელეფის პირველ ეტაპზე სამიზნელ ანტიგენს სპეციფიკურ ანტისხეულებს უკავშირებენ. ამ უკანასკნელთა აღმოსაჩენად ფლუორესცენციური საღებავით მონიშნულ ანტი-იმუნოგლობულინებს იყენებენ. 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.

არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის მეთოდით სისტემური წითელი მგლურას დროს პაციენტის შრატში ანტი-დნმ ანტისხეულებს აღმოაჩენენ.

9. იმუნოელექტრონული მიკროსკოპია.

იმუნოელექტრონული მიკროსკოპია ანტისხეულების საშუალებით უჯრედშიდა სტრუქტურებისა და ცალკეული ცილების აღმოსაჩენად გამოიყენება.



სურათი 23.11. **იმუნოფლუორესცენცია. პირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის ტესტი (მარცხნივ).** ქსოვილის ანათალი სამიზნელი ანტიგენის საწინააღმდეგო, ფლუორესცენციური საღებავით მონიშნული ანტისხეულებით მუშავდება. **არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის ტესტი (მარჯვნივ).** I ეტაპზე ქსოვილის ანათალი მოუნიშნავი სპეციფიკური ანტისხეულებით მუშავდება. ინკუბაციისა და პრეპარატის გარეცხვის შემდეგ, II ეტაპზე პრეპარატს საღებავით მონიშნული ანტი-Ig ანტისხეულები ემატება

იმუნოელექტრონული მიკროსკოპიისთვის ულტრათხელ ანათლებს სამიზნელი ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით ამუშავებენ. ეს ანტისხეულები ოქროს ნაწილაკებითაა მონიშნული. განსხვავებული 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 სპეციფიკურ ანტისხეულებს ისეთ ფერმენტთან აკავშირებენ, რომელიც *in situ* უფერულ სუბსტრატს ღებავს.

ანტისხეულის არეში შეყვანილი პროდუქტის აღმოჩენა სინათლის მიკროსკოპით ხდება. პრეპარატში არსებული ანტიგენს ანტისხეული მტკიცედ უკავშირდება. შეუკავშირებული ანტისხეულები კი იოლად ჩამოირეცხება.

ანტიგენთან შეკავშირებული ანტისხეულების გამოელენის ეს მეთოდი იყო-ს ანალოგიურია და, ამდენად, აქაც იგივე ფერმენტები გამოიყენება. იმუნოჰისტოქიმიაში გამოყენებული შეფერილი პროდუქტები, იმუნოფერმენტული ანალიზისგან

განსხვავებით, 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.

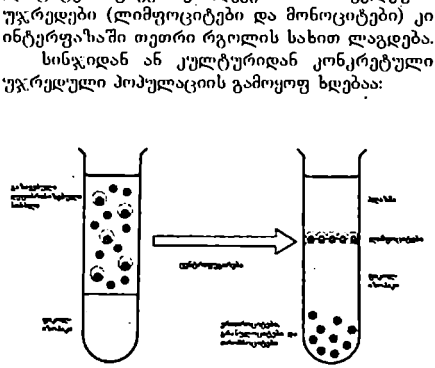
ლიმფოციტების გამოყოფა

1. პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების გამოყოფა ფიკოლ-იზოპაკის გრადიენტზე

in vitro ლიმფოციტების ფუნქციის შესწავლა მხოლოდ იმ შემთხვევაში შეიძლება, თუ მათ სისხლიდან დაუსიანებლად გამოვიყოფთ.

ლიმფოციტების გამოსაყოფად სისხლს ფიკოლ-იზოპაკის გრადიენტზე აშრევებენ და ცენტრიფუგირების შედეგად ერითროციტები და გრანულოციტები ფსკერზე ილექება, მონონუკლეური უჯრედები (ლიმფოციტები და მონოციტები) კი ინტერფაზაში თეთრი რგოლის სახით ლაგდება.

სინჯიდან ან კულტურიდან კონკრეტული უჯრედული პოპულაციის გამოყოფ ხდება:



სურათი 23.12. ლიმფოციტების გამოყოფა ფიკოლ-იზოპაკის სიმკვრივის გრადიენტზე. განსავებულ სისხლს ფრთხილად აშრევებენ ფიკოლ-იზოპაკზე. ცენტრიფუგირების შემდეგ პლაზმასა და ფიკოლის საზღვარზე ჩნდება თეთრი რგოლი, რომელიც ლიმფოციტებს შეიცავს.

- სპეციფიკური ანტისხეულებით დაფარული პლასტიკის ზედაპირზე უჯრედების მიკაეშირებით,
- არასასურველი უჯრედების დახოცვით, რისთვისაც სინჯს სპეციფიკური ანტისხეულებითა და კომპლემენტით ამუშავებენ,
- სპეციფიკური ანტისხეულებით დაფარულ სეტში სინჯის გატარებით. სასურველი უჯრედები სეტში შეკავდება. შემდგომში ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირებს ასუსტებენ და პოპულაციას სეტიდან ხსნიან.

2. ლიმფოციტების გამოყოფა სისხლის გარდა სხვა ქსოვილებიდან

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 ტონსილებიდან იღებენ. ისეთ შემთხვევაში, როდესაც წამყვანი ადგილობრივი იმუნური პასუხია, ლიმფოციტებს იმუნური პასუხის ზონიდანაც გამოჰყოფენ. მაგ. რევმატოიდული ართრიტის განმაპირობებელი აუტოიმუნური პასუხის შესასწავლად ლიმფოციტებს ანთებითი სახსრის სითხიდან გამოყოფენ.

3. გამდინარე ციტომეტრია

გამდინარე ციტომეტრია ლაზერის სხივის გამოყენებით უჯრედების აღმოჩენისა და დათვლის საშუალებას იძლევა.

გამჭოლ ციტომეტრს, რომელსაც უჯრედების აღმოჩენისა და დათვლის გარდა სასურველი უჯრედების გამოყოფაც შეუძლია, ფლუორესცენციით გააქტიურებული უჯრედული სორტერი (fluorescence-activated cell sorter – FACS) ეწოდება. ამ ხელსაწყოს საშუალებით უჯრედული სუბპოპულაციების თვისებებს შეისწავლიან, რისთვისაც უჯრედის ზედაპირული ცილების საწინააღმდეგო მონოკლონურ ანტისხეულებს იყენებენ.

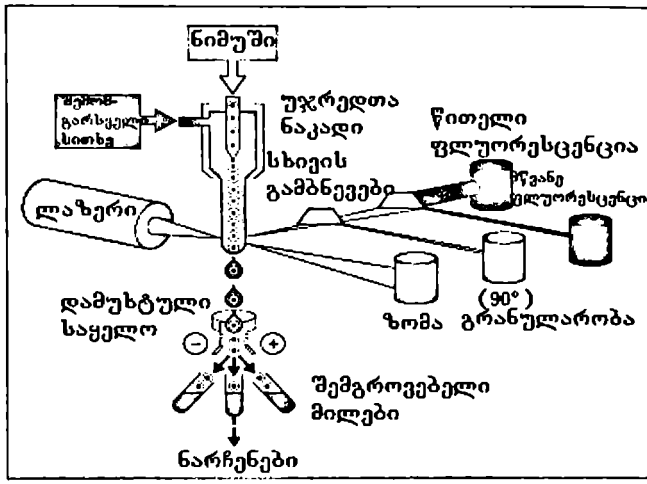
თანამედროვე ხელსაწყოებს ერთდროულად ოთხი ან მეტი ფლუოროქრომის ფლუორესცენციის გაზომვა შეუძლია. სხვადასხვა ფლუოროქრომით მონიშნული რამდენიმე მონოკლონური ანტისხეულის ერთდროულად გამოყენება რთული ნარევებიდან, მაგ. სისხლიდან, უჯრედთა მეტად სპეციფიკური სუბპოპულაციის გამოყოფის საშუალებას იძლევა.

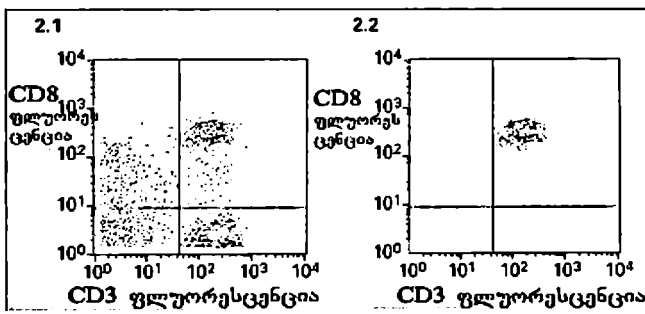
სპეციფიკური ფლუორესცენციული ანტისხეულებით მონიშნული უჯრედების სუსპენზიას აპარატში უშვებენ (სურათი 23.13). ყოველი უჯრედი ლაზერის სხივს გაიელის. უჯრედების შესახებ ინფორმაციას მგრძნობიარე ფოტომულტიპლეიერი გვაძლევს. მისი საშუალებით მიიღება ინფორმაცია, ერთის მხრივ, უჯრედის ზომასა და გრანულაციასე, მეორეს მხრივ კი ფლუორესცენციით 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 და ანტი-CD56 - NK უჯრედებისათვის.





სურათი 23.13. ფლუორესცეინით გააქტიურებული უჯრედული სორტერი (Fluorescence-activated cell sorter (FACS). ზედაპირული მოლეკულების აღმოსაჩენად უჯრედები სპეციალური ფლუორესცენციური საღებაყით ილებება და შემდეგ ფაქსის გამდინარე კამერაში თავსდება. კამერიდან გამოსული, ბუფერული ხსნარით შემოგარსული უჯრედების ნაკადი ლაზერის სხივს გაიელის და ყოველი უჯრედი ზომის, გრანულარობის და ფლურორესცენციის მიხედეით ფასდება. უჯრედების ნაკადის ეიბრაცია მათ დამუხტულ წვეთებად ყოფს, რომელთაგანაც, კომპიუტერული კონტროლით, განსხვავებული უჯრედული პოპულაციების შეგროვება შეიძლება. სურათზე წარმოდგენილია პერიფერიული სისხლის მონონუკლეური უჯრედები, შეღებილი FITC-თან კონიუგირებული ანტი-CD3 ანტისხეულებით (x ღერძი) და PE-ით მონიშნული ანტი-CD8 ანტისხეულებით (y ღერძი). მარცხნივ (2.1) ეკრანზე ჩანს ოთხი პოპულაცია, რომელთაგანაც CD8+ უჯრედები ზემო მარჯვენა კეადრანტშია. მარჯვნივ (2.2), შერჩევის შემდეგ, მხოლოდ ეს პოპულაციაა ნაჩვენები.

იმუნოლოგიაში FACS ანალიზი ფართოდ გამოიყენება. ის შეუცვლელია შიდსის დროს CD4 უჯრედების დეფიციტის დასადგენად.

4. ლიმფოციტების გამოყოფა ანტისხეულებით დაფარული მაგნიტური ნაწილაკებით

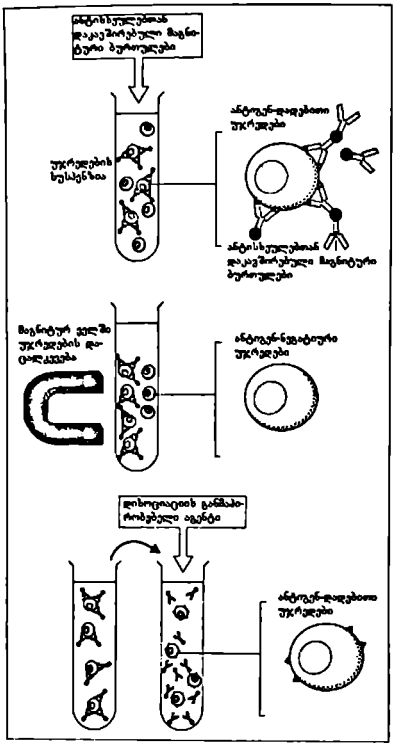
მცირე რაოდენობის უჯრედების სუფთა სახით გამოსაყოფად ფლუორესცეინით გააქტიურებული უჯრედული სორტერი გამოიყენება. იმ შემთხვევაში, როდესაც დიდი რაოდენობით უჯრედების სწრაფად მიღებაა საჭირო, უპირატესობა მათ მექანიკურ დაყოფას ენიჭება.

ლიმფოციტთა პოპულაციის გამოსაყოფად მეტად ეფექტურია პარამაგნიტურ ნაწილაკებთან მონოკლონური ანტისხეულების დაკავშირება და გამოსაკვლევი ნარევის ისეთ სვეტში გაშვება, რომელიც მაგნიტურ ველში პარამაგნიტურ ნაწილაკებს აკავებს (სურათი 23.14).

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



სურათი 23.14. **იმუნომაგნიტური ბურთულებით უჯრედების სეპარაცია.** ანტისხეულებით დაფარული მაგნიტური ბურთულები ანტიგენდადებით უჯრედებს იკავშირებს. მაგნიტურ ველში მოთავსებისას ბურთულებთან მიმაგრებული უჯრედები სინჯარაში რჩება. უჯრედების სეპარაციის ბოლო ეტაპი უჯრედებისა და მაგნიტური ბურთულების განცალკევებაა, რასაც დისოციაციური აგენტის დამატებით ახდენენ.

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.

T-უჯრედული ჰიბრიდომა

T-უჯრედული ჰიბრიდომა, B-უჯრედული ჰიბრიდომას მსგავსად, T-უჯრედული ლიმფომას ხაზთან 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 მეტად მოსახერხებელია T-უჯრედების სპეციფიკურობის შესასწავლად.

T-უჯრედული კლონები

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 გამოსაკვლევი სტანდარტული ტესტია.

ლბრ გამოიყენება:

- იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტის დიაგნოზირებისა და მონიტორინგისათვის,
- იმუნომამოდულირებელი თერაპიის მონიტორინგისათვის,
- ძვლის ტვინის გადანერგვის შემდეგ იმუნური სტატუსის შესაფასებლად,
- აიე პაციენტებში ანტირეტროვირუსული თერაპიის დროს იმუნური სტატუსის შესაფასებლად,
- ტრანსპლანტაციის დროს ქსოვილთა თავსებადობისა და დონორ-სპეციფიკური ჰიპორეაქტიულობის შესაფასებლად,
- პათოგენთან ან ალერგენთან კონტაქტის დასადგენად,
- ვაქცინაციასა პასუხის შესაფასებლად.

ლბრ სხვადასხვა სტიმულის საპასუხოდ ლიმფოციტების პროლიფერაციის უნარს გამოავლენს.

ანტიგენური გამღიზიანებლის პასუხად ანტიგენსპეციფიკური 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 გამოყენებინება მეტად რთულია.

მიტოგენები (პოლიკლონური ანტიგენები) განსხვავებული სპეციფიკურობის ლიმფოციტების პროლიფერაციას იწვევს. მიტოგენთა უმეტე-

სობა მცენარეული წარმოშობისაა. T- და B-ლიმფოციტებს სხვადასხვა პოლიკლონური ანტიგენი ასტიმულირებს.

ადამიანის პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების პროლიფერაციის უნარის შესაფასებლად შემდეგი მიტოგენები გამოიყენება:

- T-ლიმფოციტების ფუნქციის შესასწავლად - ფიტოჰემაგლუტინინი (ფჰა), კონკანავალინი A (კონ-A), ანტი-CD3 ანტისხეულები,
- T და B ლიმფოციტების შესასწავლად - ჭიაფერას (ლაკონოსის) მიტოგენი (Pokeweed mitogen – PWM),
- B ლიმფოციტების შესასწავლად - დახოცილი *S.aureus*.

ლიპოპოლისაქარიდი თაგვის B უჯრედებს ასტიმულირებს.

მოსვენებული ლიმფოციტები, ჩვეულებრივ, უჯრედული ციკლის G0-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 რომელიმე ანტიგენურ/მიტოგენურ გამღიზიანებელთან ერთად ათავსებენ. 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 (ᵀH-თიმიდინი). ლიმფოციტთა პროლიფერაციას დნმ-ში ჩართული თიმი-დინის რადიაქტიურობის ხარისხით აფასებენ.

დმნ-ს რადიაქტიურობის განსასაზღვრად კულტურის შიგთავსი სპეციალური ფილტრის ქაღალდის დისკებზე გადააქვთ. დნმ ამ ფილტრებში ეერ გადის და მასში ეჭედება. ფილტრის ქაღალდებს სპეციალურ სცინტილაციურ ხსნარში ათავსებენ და ბეტა-მთელელით მის რადიაქტიურობას ზომავენ. გაზომვის შედეგები წუთში იმპულსების რაოდენობით გამოიხატება.

ლიმფოციტთა ბლასტტრანსფორმაციის რეაქციის შედეგებს სტიმულაციის ინდექსით (სი) გამოხატავენ. მის გამოსათვლელად სტიმულირებულ ფოსოებში იმპულსების რაოდენობას საკონტროლო (არასტიმულირებული) ფოსოებში იმპულსების რაოდენობაზე ყოფენ.

2. CD8 T უჯრედების ანალიზი

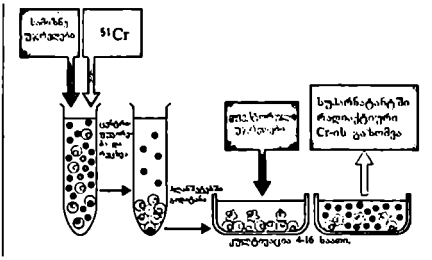
გააქტიურებული CD8 T-უჯრედი იმ უჯრედს კლავს, რომლის ზედაპირზეც მისი გამააქტიურებელი კომპლექსი - სპეციფიკური პეპტიდი+MHC I კლასის მოლეკულაა ექსპრესირებული.

ამდენად, CD8 T-უჯრედის ფუნქციის შესასწავლად სამიზნე უჯრედების კელის ტესტი გამოიყენება (სურათი 23.15). სამიზნე უჯრედების სიკედილს ამ უკანასკნელთაგან ^{51}Cr-ის გამოთავისუფლებით ადგენენ. ცოცხალი უჯრედი რადიაქტიურ ნატრიუმის ქრომატს ($^{51}CrO_4$) ითვისებს. უჯრედის სიკვდილის შემდეგ მონიშნული ნივთიერება გარემოში (სუპერნატანტში) გადადის.

ციტოტოქსიკურ ფუნქციაზე გამოსაკვლევ ლიმფოციტებს ^{51}Cr-ით მონიშნულ სამიზნე უჯრედებთან ერთად ათავსებენ. გარკვეული ხნის შემდეგ უჯრედების ნარევს აცენტრიფუგებენ და სუპერნატანტის (ნალექსედა სითხის) რადიაქტიურობას ზომავენ. სუპერნატანტის რადიაქტიურობა ციტოტოქსიკური T-უჯრედების ფუნქციის მანიფესტაციაა.

3. CD4 T უჯრედების ანალიზი

CD4 T-უჯრედების ძირითადი ფუნქცია სპეციფიკური ანტიგენის მტარებელი უჯრედების გააქ-



სურათი 23.15. ციტოტოქსიკურობის ტესტი. ეფექტორული უჯრედის ციტოტოქსიკურობის დასადგენად სამიზნე უჯრედებს ^{51}Cr-თან აინკუბირებენ. ^{51}Cr უჯრედებში შედის და ცოცხალს უკავშირდება. ინკუბაციის შემდეგ, თავისუფალი ^{51}Cr-ის მოსაცილებლად, უჯრედებს რეცხავენ და პლანშეტებში ათავსებენ, სადაც უმატებენ ეფექტორულ უჯრედებს. 4-16 საათის შემდეგ სუპერნატანტში სასღვრავენ ^{51}Cr-ს, რომელიც ეფექტორული უჯრედების მიერ დახოცილი სამიზნე უჯრედებიდან გამოთავისუფლდება.

ტიურებაა, რასაც ის არასპეციფიკური მედიატორების - ციტოკინების წარმოქმნით ახორციელებს.

CD4 T-უჯრედები ანტიგენის შეცნობის შედეგად ციტოკინებს გამოიმუშავებენ. 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 ეფექტორულ პოტენციალს მის მიერ გამომუშავებული ციტოკინები განსაზღვრავს.

ციტოკინების გამოსაკვლევად იმუნოფერმენტული ანალიზის მოდიფიცირებული ტესტი - სენდვიჩ-იმუნოფერმენტული ანალიზი გამოიყენება (სურათი 23.16).

სენდვიჩ-იმუნოფერმენტული ანალიზი

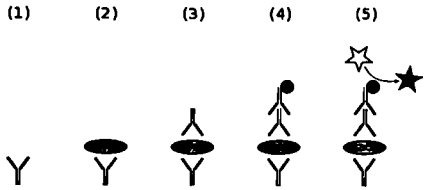
პლანშეტის ფოსოებზე ციტოკინ-სპეციფიკურ ანტისხეულებს ამაგრებენ. შედეგად, T უჯრედე-

ბის 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 (en-



სურათი 23.16. **სენდეიჩ-იმუნოფერმენტული ანალიზით ციტოკინების გამოკვლევა.** პლანშეტის ფოსოებზე ციტოკინ-სპეციფიკურ ანტისხეულებს ამაგრებენ (1). T უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინი ფოსოს ფსკერს მაღალი აფინობით უერთდება (2). ფოსოებში შეაქვთ ციტოკინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (3), რომლებიც ციტოკინის გარკვეულ ეპიტოპს უკავშირდება. გარეცხვის შემდეგ პლანშეტებს ფერმენტით მონიშნულ ანტი-Ig ანტისხეულებს (4) და სუბსტრატს უმატებენ(5).

- ციტოკინების უჯრედშიდა პროდუქციის დადგენა გამდინარე ციტომეტრიით და
- სტიმულირებულ T-უჯრედებში ციტოკინის მრნმ-ს აღმოჩენა და მისი რაოდენობის დადგენა.

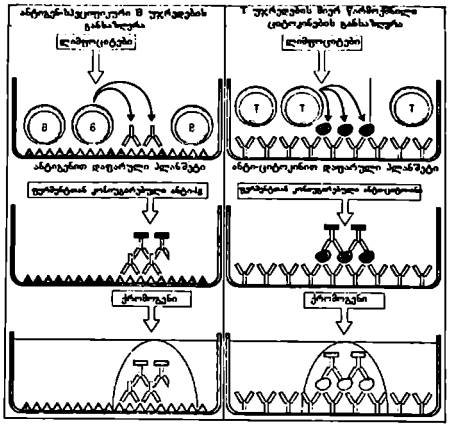
იმუნოფერმენტული ლაქების ტესტი (ELISPOT ტესტი)

ELISPOT ტესტით ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედების რაოდენობას ადგენენ (სურათი 23.17).

ლიმფოციტებს ისეთ პლანშეტებში აინკუბირებენ, რომლის ფსკერზეც გამოსაკვლევი ციტოკინის საწინააღმდეგო ანტისხეულებია მიმაგრებული. კულტურაში ანტიგენი ან მიტოგენი შეაქვთ. თუ ფოსოებში ანტიგენ-სპეციფიკური T-უჯრედებია, 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 წარმოქმნი-



სურათი 23.17. **ELISPOT** მეთოდი. ამ მეთოდს ანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედების აღმოსაჩენად იყენებენ. Ag-სპეციფიკური B უჯრედების აღმოსაჩენად პლანშეტების ფსკერზე Ag-ს ამაგრებენ. პლანშეტში ინკუბირებული B ლიმფოციტები აქტიურდება და ანტისხეულებს წარმოქმნის. ანტისხეული ფსკერზე მიმაგრებულ Ag-ს უკავშირდება. ანტისხეულების აღმოჩენას ფერმენტთან კონიუგირებული ანტი-Ig-ისა და ქრომოგენის დამატებით ახდენენ (მარცხენა სვეტი). Ag-სპეციფიკურ T უჯრედებს მის მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები აფასებენ. პლანშეტის ფსკერზე ციტოკინის საწინააღმდეგო ანტისხეულებს ამაგრებენ. პლანშეტში ინკუბირებული T ლიმფოციტები აქტიურდება და ციტოკინებს წარმოქმნის. ციტოკინი ფსკერზე მიმაგრებულ Ag-ს უკავშირდება. ციტოკინს ფერმენტთან კონიუგირებული ანტიციტოკინური ანტისხეულისა და ქრომოგენის დამატებით აღმოაჩენენ (მარჯვენა სვეტი).

ლი ლაქების რაოდენობას ფოსოში შეტანილი უჯრედების რაოდენობაზე ყოფენ.

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 საღებაეით 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 გვეკლინებიან. 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 უჯრედად იყენებენ. პერიფერიული სისხლიდან გამოყოფილ უჯრედებს რადიაქტიური ქრომით (^{51}Cr) მონიშნულ K562 უჯრედებთან ათავსებენ. NK-უჯრედები K562 უჯრედების ლიზისს იწვევს, რის შედეგადაც რადიაქტიური ქრომი კულტურის ნალექსედა სითხეში (სუპერნატანტში) გადადის.

სამიზნე უჯრედებიდან გამოყოფილი რადიაქტიური ქრომის რაოდენობა NK-უჯრედების ლიზისური აქტიურობის პირდაპირპროპორციულია. ამ მეთოდის აწყობა ყველა კლინიკურ ლაბორატორიაში შეუძლებელია, რადგან ის რადიოზოტოპურ კელეკვასა 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 კვლა.

ნეიტროპენია ან რომელიმე ეტაპზე მისი ფუნქციის გამოკვეთილი დათრგუნვა ავადობისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან ზრდას იწვევს. ამ უჯრედების რაოდენობის დეფიქტი, პერიფერიული სისხლის სხვა უჯრედული ხაზების მსგავსად, სისხლის საერთო ანალიზით გამოვლინდება. 1500/მკლ-ზე დაბალი პოლიმორფონუკლეური უჯრედების რაოდენობის დაქვეითება 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, ქემოტაქსისისა და ფაგოციტოზის შესასწავლ ტესტებთან შედარებით. მეტი პრაქტიკული გამოყენება აქვს.

პოლიმორფულბირთვიანი უჯრედების ზედაპირზე ექსპესირებული ადჰეზიური მოლეკულებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანი β_2-ინტეგრინის (CD18, CD11a) დეფიციტია. მისი ლიგანდი სისხლძარღვის ენდოთელურ უჯრედებზეა განთავსებული. ამდენად, β_2-ინტეგრინის ექსპრესიის დეფექტი ლეიკოციტოა ადჰეზიის დეფიციტის (LAD) განვითარებას იწვევს.

ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის ბაზალური დონე, ასევე, შესაბამისი სტიმულაციის საპასუხოდ მათი ექსპრესიის მატება გამდინარე ციტომეტრიით ფასდება.

უკეთ ნივთიერების გამოცნობისა და შთანთქმის შემდეგ პოლიმორფულბირთვიან უჯრედებში მეტაბოლური ძერები ვითარდება, რის შედეგადაც ჟანგბადის რეაქტიული ფორმები და წყალბადის ზეჟანგი (სუნთქვითი აფეთქება) წარმოიქმნება. ეს მოლეკულები, სხვა დამატებით ძერებთან ერთად, შთანთქმული მიკრობის კედლის განაპირობებს. სუნთქვითი აფეთქების დეფექტი ავადობასა და სიკვდილობას უკავშირდება.

ქრონიკული გრანულომური დაავადება სხვადასხვა სახის მუტაციის შედეგია. მათ შორის არის X-გენთან შეკიდული (რაც ყველაზე ხშირია) და აუტოსომური მუტაციები, რომელიც ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის (NADPH) ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის გენებში ვითარდება.

სუნთქვითი აფეთქების აქტიურობა სხვადასხვა მეთოდით ფასდება. ეს მეთოდებია:

- ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის (საღებავის) აღდგენის ტესტი (NBT ტესტი),
- ქემილუმინესცენციური ტესტი და
- გამდინარე ციტომეტრია.

ქრონიკული გრანულომური დაავადების დიაგნოსის დადასტურება ამ მეთოდებით ხდება.

ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის აღდგენის ტესტი (NBT ტესტი)

უჯრედები შთანთქმულ ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმს აღადგენს, რის შედეგადაც 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 - დიჰიდროროდამინ-123 ან დიჰიდროროდამინის - 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, სკინტილაციური მთელელით აღრიცხება.

კომპლემენტის სისტემის გამოკვლევა

კომპლემენტის სისტემა ორგანიზმიდან მიკროორგანიზმებისა და დაზიანებული უჯრედების მოშორებას უზრუნველყოფს. რასაც ის ბუნებრივი იმუნური სისტემის სხვა კომპონენტებთან და შეძენილ იმუნურ პასუხთან შეთანხმებული მოქმედებით აღწევს.

კომპლემენტის სისტემის თანდაყოლილი დეფიციტი სხვადასხვა სახისაა.

კომპლემენტის ცილების უმეტესობა აუტოსომური გენებით კოდირდება. კომპლემენტის ერთი რომელიმე კომპონენტის ჰეტეროზიგოტური დეფექტი კლინიკურად არ გამოვლინდება. ჰომოზიგოტური დეფიციტი კი, როგორც წესი, სიმპტომურად მჟღავნდება. ასეთი 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 უწყობს ხელს. 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 გამოიწვიოს, რომლებიც ჯანმრთელ ინდივიდებს ვერ აავადებს.

კომპლემენტის სისტემის შესაფასებლად ორი ძირითადი სერინინგ-ტესტი გამოიყენება:

- კომპლემენტის ტოტალური ჰემოლიზის ტესტი, რომლითაც კომპლემენტის გააქტიურების კლასიკური გზა ფასდება და
- 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 ანალიზით ადგენენ. კომპლემენტის ცალკეული კომპონენტის ფუნქციის შესასწავლად ისეთი კოკტეილი გამოიყენება, რომელსაც სენსიბილიზებული ერითროციტების ლიზისისთვის საჭირო კომპლემენტის ცილების ნაკრებიდან 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,
- ეპიდერმალ 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. სამიეე ანტიგენზე უარყოფითი პასუხი ანერგიის მანიშნებელია, რაც თანდაყოლილი T-უჯრედული დეფიციტის, კიბოს, ზოგიერთი ვირუსული ინფექციის (მაგ. აიე-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 ანტიადგილობრივ შეყვანას (არტიუსის შებრუნებული გენის სისტემურ ინფუზიას და ანტისხეულების 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, ინდუცებელობასა და მეხსიერებას ემყარება.

სამედიცინო ლექსიკონში ტერმინი *იმუნიზაცია* განმარტებულია როგორც მგრძნობიარე ინდივიდების დაცვა გადამდები დაავადებებისაგან, რაც ცოცხალი მოდიფიცირებული აგენტების, დახოცილ ორგანიზმთა სუსპენზიის ან აქტიეობადაკარგული ტოქსინის საშუალებით ხორციელდება .

21-ე საუკუნის მიდგომის გათვალისწინებით, ეს განმარტება მნიშვნელოვნად გაფართოედა. უპირველეს ყოვლისა, აღსანიშნაეია, რომ დღეისათვის იმუნიზაცია არაგადამდებ დაავადებებსაც ერცელდება (ალერგიემერის დაავადება, აუტოიმუნური და აეთვისებიანი დაავადებები). ამასთანაეე, პერსპექტივაში ის ორსულობის საწინააღმდეგო ერთ-ერთ უენებელ მეთოდადაც მოიაზრება. იმუნიზაციისათვის გამოყენებულ ზემოთნამოთელილ საშუალებებს კი რეკომბინაციური და სხვა თანამედროეე ტექნოლოგიებით დამზადებული ახალი ტიპის ეაქცინები ემატება.

იმუნიზაციის საშუალებით მსოფლიოში სრულად აღმოიფხვრა ისეთი საშიში დაავადება, როგორიცაა ყვავილი, ხოლო მთელი რიგი ინფექციური დაავადებების შემთხვეევები მნიშვნელოვნად შემცირდა.

1980 წელს ჯანმრთელობის მსოფლიო ასამბლეამ განაცხადი გააკეთა მსოფლიოში ნატურალური ყვავილის აღმოფხერის შესახებ.

მსოფლიოში პირველი ეაქცინაცია 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 სუბინის მიერ აქტიეობადაკარგული და ცოცხალი ატენუირებული პოლიოეაქცინის შექმნამ მოსახლეობის ჯანმრთელობისათვის იმუნიზაციის უდიდესი მნიშვნელობა კიდეე ერთხელ დაადასტურა. თუმცა, დღესაც ბევრია ისეთი ინფექციური დაავადება, რომლის საწინააღმდეგო ეაქცინა არ არსებობს.

ყველაზე ეფექტური ეაქცინები ცოცხალი ატენუირებული მიკროორგანიზმებისაგან დამზადებული ეაქცინებია. თუმცა, მათი გამოყენება მეტ რისკთანაა დაკავშირებული. იმუნოსუპრესიული ან იმუნოდეფიციტური პირებისათვის ასეთი ეაქცინების გამოყენება უკუნაჩვენებია, რადგან ის ლეტალური შეიძლება აღმოჩნდეს.

სადღეისოდ გამოყენებული ვირუსული ეაქცინების უმეტესობა ცოცხალი-ატენუირებულია, თუმცა ბევრი ბაქტერიული ეაქცინა მიკროორგანიზმის ცალკეული კომპონენტებისაგან შედგება. ნახშირწყლოვანი ანტიგენების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის გასაძლიერებლად ცილასთან მის კონიუგირებას მიმართავენ. პეპტიდურ ეპიტოპებზე დამყარებული ეაქცინების კვლევა ჯერ კიდევ ექსპერიმენტულ სტადიაზეა. მთავარი პრობლემა, რაც მათ დანერგვას აფერხებს, მათი სუსტი იმუნოგენობაა.

ეაქცინის იმუნოგენურობა ხშირად იმ ადიუვანტზეა დამოკიდებული, რომელიც პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებს აქტიურებს.

ორალური ეაქცინების შექმნა მეტად მნიშვნელოვანია იმ პათოგენური აგენტების საწინააღმდეგო იმუნური დაცვის გასაძლიერებლად, რომლებიც ორგანიზმში ლორწოვანი გარსებიდან ხედებიან.

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 ეაქცინით და ცოფის ვირუსის საწინააღმდეგო იმუნოგლობულინით), დიფტერიის (დიფტერიის საწინააღმდეგო ანტიტოქსინით), ტეტანუსის (ტეტანუსის საწინააღმდეგო ანტიტოქსინით), A და B ჰეპატიტის (HAV და HBV-ის საწინააღმდეგო იმუნოგლობულინებით) შემთხვეევაში.

პასიური იმუნიზაცია.

პასიური იმუნიზაციის შემთხვეევაში ორგანიზმში კონკრეტული პათოგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამდიდრებული პლაზმა შეიყვეთ. პასიური იმუნიზაციის მაგალითია ჰეპატიტის A ვირუსის საწინააღმდეგო იმუნიზაცია.

იმუნური გლობულინით იმუნიზაციას იმ მოგზაურებს უტარებენ, რომლებიც ისეთ ქვეყანაში მიემგზავრებიან, სადაც რაიმე კონკრეტული დაავადებაა გავრცელებული.

ორგანიზმში შეყვანის გზის მიხედვით იმუნოგლობულინები ორ ჯგუფად იყოფა ინტრავენური (IG) და ინტრავენური (IVIG).

ჰიპერიმუნური გლობულინი სპეციფიკური პათოგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულს ძაღლი კონცენტრაციით შეიცავს.

ინტრამუსკულური იმუნოგლობულინი წითელასა და A ჰეპატიტის საწინააღმდეგოდ გამოიყენება.

ჰიპერიმუნური გლობულინებია: რესპირაციულ-სინციტიური ვირუსის იმუნოგლობულინი (RSV-IVIG, რესპიგამი), სარტელისებური ლიქენის (ვარიცელა ზოსტერის) იმუნოგლობულინი (VZIG), B ჰეპატიტის იმუნოგლობულინი (HBIG) და ციტომეგალოვირუსის (IVIG - ციტოგამი) იმუნოგლობულინი.

პროფილაქტიკისთვის შრატები შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ინფიცირებამდე, ასევე დაინფიცირების შემდეგომ. მაგ. ტეტანუსის-IG და ციფეის-IG ინფიცირებისშემდგომი პროფილაქტიკისთვის გამოიყენება.

პასიური იმუნიზაციის უპირატესობა ის არის, რომ რეციპიენტს ჰუმორული იმუნიტეტი დაუყოვნებლივ უყალიბდება. მისი ნაკლი კი იმაშია, რომ ამ დროს მეხსიერება არ ყალიბდება და, შესაბამისად, ხანგრძლივი დაცვა არ მიიღება. გარდა ამისა, პასიური იმუნიზაციისათვის გამოზნული პროდუქტები ადამიანისგან მიიღება და, ამდენად, არსებობს ინფექციური აგენტების ამ გზით გადაცემის საფრთხე. ამ საშიშროების აღსაკვეთად ასეთი პროდუქტების დამზადება სტერილიზაციის თანამედროვე ტექნოლოგიებისა და დამატებითი ეროციდული (ვირუსის გამანადგურებელი) საფეხურების გამოყენებით თუნდა მოხდეს.

პირებში, რომელთაც ანტისხეულთა პროდუქციის დეფექტი (მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის, ჩვეული ვარიაბელური იმუნოდეფიციტის ან სპეციფიკური ანტისხეულების დეფიციტის დროს) აღენიშნებათ, ჰუმორული იმუნიტეტის შესაქმნელად IG და IVIG გამოიყენება.

პასიური იმუნიზაცია ანტიტოქსიკური თერაპიისთვისაც (ტეტანუსის, ბოტულიზმის, დიფტერიისა და ციფის 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 გამოყენებული ვაქცინები მთელ რიგ მოთხოვნებს უნდა აკმაყოფილებდეს:

- უნდა იყოს უსაფრთხო - მის შეყვანას არ უნდა მოჰყვეს რეციპიენტში ინფექციის განვითარება,
- უნდა განახორციელოს რეციპიენტის დაცვა ცოცხალი პათოგენის ორგანიზმში შეკრის შემთხვევაში,
- უნდა იწვევდეს გამანეიტრალებელი ანტისხეულების გამომუშავეებას,
- უნდა აღძრავდეს დამცავ უჯრედულ პასუხს,
- გვერდითი ეფექტები დასაშვებ ფარგლებში უნდა იყოს,
- უნდა იყოს იაფი,
- უნდა იყოს იოლი შესანახი,
- შესაძლებელი უნდა იყოს მისი დიდი რაოდენობით წარმოება.

ვაქცინის ტიპები

ვაქცინა შეიძლება იყოს: ცოცხალი ატენუირებული (შესუსტებული), დახოცილი (სუბერთეული, ტოქსოიდი ან კონიუგირებული), რეკომბინაციული, დმნ ან ვექტორის.

ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინა

ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინა ბუნებრივი ინფექციის იმიტაციას ქმნის და სრულყოფილ იმუნურ პასუხს წარმოქმნის, თუმცა, ამ დროს ინფექცია კლინიკურად არ ვლინდება.

ანტიეიურუსული ვაქცინების უმეტესობა ატენუირებულია. ატენუირება, ჩვეულებრივ, უჯრედულ კულტურებზე (არაადამიანის) ვირუსის გადათესვით მიიღწევა. ატენუირებული ვირუსის შტამები, რომლებიც ვაქცინისთვის გამოიყენება უჯრედებში ძნელად მრავლდება. ატენუირების სხვა მეთოდები არახელსაყრელ პირობებში (ტემპერატურა, pH და ა.შ.) მიკრობთა კულტივაციას გულისხმობს. ცოცხალი ვაქცინით მიღებული იმუნური პასუხი ხანგრძლივია და გაძლიერებას არ საჭიროებს.

ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინა იმუნოდეფიციტურ პირებში არ გამოიყენება, რადგან ამ შემთხვევაში, შესაძლოა, დაავადება განვითარდეს. ამის ნათელი მაგალითია ვაქცინასთან ასოცირებული პარალიზური პოლიომიელიტი, რომელიც იმუნოდეფიციტურ პირებში ცოცხალი პოლიოვაქცინის შეყვანის შედეგად ვითარდება.

ნებისმიერი ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინის შემთხვევაში მიკრობის ველურ ტიპად რევერსიის გარკვეული საფრთხე არსებობს.

დახოცილი ან აქტიურობადაკარგული 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, ყიყანახველას ვაქცინა),
- გაუნეიტრალებელყოფილი ტოქსინი (მაგ. დიფტერიისა და ტეტანუსის ტოქსოიდები),
- კაფსულის ხსნადი მასალა (პნეუმოკოკური 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 შეყვანება გამანეიტრალებელი ანტისხეულების განსაზღვრით ხდება.

დახოცილი ვაქცინა ორგანიზმში არ მრავლდება, ამდენად, მის საპასუხოდ განვითარებული იმუნური პასუხი ხანგრძლივი და სრულყოფილი არ არის:

- ყურ 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 ყველურ შტამად მისი რევერსიის საშიშროება არ არსებობს.

კონიუგირებული ვაქცინები

ბევრ ბაქტერიას, მათ შორის *Haemophilus spp* და *Streptococcus pneumoniae*, პოლისაქარიდის შემცველი გარეთა კაფსულა აქვს. ანტისხეულებით მათი პოლისაქარიდული საფარის ოფსონიზაცია ორგანიზმს თავდაცვის ყველაზე ეფექტური საშუალებაა. ასეთ შემთხვევაში ვაქცინაციის მიზანს ბაქტერიის კაფსულის პოლისაქარიდის საწინააღმდეგო ანტისხეულების გამომუშავება წარმოადგენს.

პოლისაქარიდული ანტიგენები, ცილოვანისგან განსხვავებით, T-დამოუკიდებელ იმუნურ პასუხს წარმოქმნის. გამომუშავებული ანტისხეულები IgM-კლასისა და დაბალი აფინობით ხასიათდება.

ასეთი ვაქცინით ბავშვების იმუნიზაციისას (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-დამოკიდებული ხდება და იმუნური მეხსიერება ყალიბდება.

რეკომბინაციული ვაქცინები

რეკომბინაციული დნმ ტექნოლოგიით ყველაზე ხშირად სუბერთეულის ვაქცინები მზადდება. B ჰეპატიტის სუბერთეულის ვაქცინის მისაღებად საფუარში B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის (HBsAg) გენის კლონირებას ახდენენ. შედეგად, საფუარის უჯრედი HBsAg-ის სინთეზს იწყებს.

ასევეა ტექნოლოგიით მიიღება ბოლო წლებში ლიცენზირებული ლაიმის დაავადების საწინააღმდეგო, *Borrelia burgdorferi*-ს სუბერთეულის ვაქცინა.

მომავლის ვაქცინები

დნმ ვაქცინები

დნმ-ზე დაფუძნებული ვაქცინაციით ცილოვანი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ ეფექტური პუმორული და უჯრედული იმენური პასუხი მიიღება.

დნმ, რომელიც უცხო ანტიგენს აკოდირებს, პლაზმიდაში ან ვექტორში შეიძლება ჩაერთოს. პლაზმიდით დაფარული ნაწილაკები ცხოველთა კანში სპეციალური თოფის საშუალებით შეიყვანო. დენდრიტული უჯრედები მათ T-ხელპერებს 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 პუმორული იმუნური პასუხი ითარდება.

ვირუსი-ვექტორის ერთ-ერთ რეალურ კანდიდატად ადენოვირუსი (მაგ. ვაქცინია) ითვლება. ის ადამიანის უჯრედებში მრავლდება. მაგრამ ინფექციას არ იწვევს.

ვირუსის ან ბაქტერიის გენომში, დნმ ტექნოლოგიის საშუალებით, ვირულენტურ გენებს ისე ჩაანაცვლებენ, რომ იმუნური პასუხის სტიმულაციისთვის აუცილებელი გენები შეუცვლელი დარჩეს. მუტანტური გენების ყველაზე ტიპად რევერსიის რისკი 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

ვაქცინებად პეპტიდების, როგორც ანტიგენის ნაწილების, გამოყენებაც შეიძლება. პეპტიდური ვაქცინის უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ ის სტაბილური და უსაფრთხოა, მას განსაზღვრული ქიმიური სტრუქტურა აქვს.

პეპტიდური ვაქცინა მხოლოდ მნიშვნელოვან B- და T-ეპიტოპებს შეიცავს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მაღალი იმუნოგენობის ეპიტოპების წარმოება საკმაოდ რთულია. პეპტიდებს ერთდროულად ორივესთვის - პუმორული და უჯრედული პასუხისათვის დაბალი იმუნოგენობა 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 გამოიყენებთ, ანუ თუ იმუნიზაციას იდიოტიპით მოვახდენთ, მას საწინააღმდეგოდ ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულები გამომუშავდება. ისინი იდიოტიპის ანტიგენ-დამაკავშირებელ უბანს უკავშირდება. ე.ი. ანტი-იდიოტიპი სტრუქტურულად ეპიტოპის მსგავსია. ორიგინალური ეპიტოპის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, ამ მსგავსების გამო, ორგანიზმში ანტი-იდიოტიპის შეყვანის შედეგადაც გამომუშავდება.

B-ჰეპატიტის ვაქცინა ანტი-იდიოტიპური ვაქცინის მაგალითია. ეს ანტისხეულები თაგვშიდან მიიღება და ის B-ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირული ანტიგენის საწინააღმდეგო თაგვის მონოკლონური ანტისხეულების (ანტი-HBsAg ანტისხეულების) საწინააღმდეგოდაა გამომუშავებული. ვირუსული ეპიტოპის ანალოგიური ეპიტოპის მქონე ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულებით იმუნიზაცია ვირუსული ეპიტოპის საწინააღმდეგო ანტისხეულებს წარმოქმნის.

ზოგიერთი ბილოგიური ტოქსინის ანტიგენად გამოყენება, ტოქსიკური ეფექტის გამო, შეუძლებელია. ასეთ შემთხვევაში ანტიტოქსიკური პასუხის მისაღებად ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს იყენებენ.

ადიუვანტები

ვაქცინის ეფექტურობა იმუნური სისტემის სტიმულაციის ხარისხით განისაზღვრება. ზოგი ანტიგენი სუსტი იმუნოგენია. ვაქცინის იმუნოგენობაზე მასპინძელი ორგანიზმის ზოგიერთი ფაქტორიც (მაგ. კვების დეფიციტი, გარკვეული ასაკი) მოქმედებს.

ნებისმიერი ნიეთიერება, რომელიც ანტიგენის იმუნოგენობას აძლიერებს, ადიუვანტად იწოდება. ვაქცინის იმუნოგენობის გასაძლიერებლად ადიუვანტი პირველად 1920 წელს გამოიყენეს. ამ სფეროში მიმდინარე ინტენსიური კვლევების მიუხედავად, დღემდე ადამიანის ვაქცინებში ადიუვანტად მხოლოდ ალუმინის შემცველი ნაერთები იხმარება.

ადიუვანტების გავლენით იმუნური პასუხის შეცვლა სხვადასხვა გზით ხორციელდება:

- არაორგანული მარილები და ფრეიდის არასრული ადიუვანტი ანტიგენის დეპოს ქმნის, ორგანიზმში ანტიგენს აკავებს და მაკროფაგის მიერ მის შთანთქმას აძლიერებს,
- ბაქტერიული პროდუქტები (ფრეიდის სრული ადიუვანტი, BCG, პლაზმიდა) ზემოთჩამოთვლილ ეფექტებთან ერთად, მაკროფაგების თანამასტიმულირებელ ფუნქციას ასრულებენ,
- იმუნომასტიმულირებელი კომპლექსები T-ციტოტოქსიკური უჯრედების ინდუქციას ციტოზოლში ანტიგენის გადატანით იწვევენ,
- მათი გავლენით წარმოქმნილი ციტოკინები (GM-CST, IL-12, IL-1, და IL-2) T-ციტოტოქსიკურ ან დენდრიტულ უჯრედებს ასტიმულირებენ.

ზემოთჩამოთვლილ იმუნომამოდულირებელ აქტიურობათან უმთავრესია:

- ხსნადი ცილების ისეთი სახით წარმოდგენა, რომლითაც მათ ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედი უფრო იოლად შთანთქამს,
- ისეთი მიკრობული კომპონენტების გამოყენება, რომლებიც მაკროფაგებისა და დენდრიტული უჯრედების ანტიგენწარმდგენ ფუნქციას აძლიერებს.

აღსანიშნავია, რომ არაძუძუმწოვართა დნმ არამეთილირებული CpG მოტივები (motifs) შეიცავს. ისინი ძუძუმწოვართა CpG-გან თიროზინის მეთილირების სიხშირითა და ხარისხით განსხვავდება და მკაცრად პოლარიზებულ Th1 იმუნურ პასუხს აღძრავს.

ალროლერგენით იმუნოთერაპია, სადაც ადიუვანტად CpG ან იმუნომატიმულირებელი დნმ სეკვენსი გამოიყენება, იმუნურ პასუხს Th2-დან Th1-კენ გადართავს. CpG მოტივების, როგორც ადიუვანტების გამოყენება, პერსპექტიულია იმუნოგენობის გასაძლიერებლადაც.

კლინიკური შემთხვევები საკვანძო კითხვებით

1. ჩიკაგოს ერთ-ერთ სამედიცინო ცენტრში ყველა რეზიდენტს კუნთში შეუყვანეს A ტიპის H3N2 ქვეტიპის გრიპის ვირუსის ვაქცინა. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან რომელი ტიპის იმუნიტეტი ჩამოყალიბდება?

1. შეძენილი
2. ხელოვნური აქტიური
3. ხელოვნური პასიური
4. ბუნებრივი პასიური

2. ქალაქის დასუფთაევების სამსახურის მუშაკს დაეჯახა მანქანა, რის შედეგადაც დაუზიანდა ქვედა კიდური. მძიმე ტრავმის გამო აუცილებელი გახდა მუხლის ქვემოთ კიდურის ამპუტაცია. მუხედავად იმისა, რომ პაციენტი ანამნეზში აღნიშნავდა 6 წლის წინ ტეტანუსის საწინააღმდეგო რევაქცინაციას, მას დაზიანებული ქსოვილების ირგვლივ მაინც შეუყვანეს ადამიანის ანტიტეტანური იმუნოგლობულინი. ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან იმუნიზაციის რომელ ფორმას მიეკუთვნება ეს შემთხვევა?

1. შეძენილს
2. ხელოვნურ აქტიურს
3. ხელოვნურ პასიურს
4. ბუნებრივ აქტიურს

თავი XXV. იმუნომოდულაცია და იმუნოთერაპია

კლინიკური იმუნოლოგიის უმთავრესი პრობლემა იმუნური პასუხის მიზანმიმართული რეგულაცია ანუ არასასურველი იმუნური პასუხის დათრგუნვა და სასურველის გაძლიერებაა.

არასასურველი იმუნური პასუხის დასათრგუნად დღეისათვის გამოყენებული მეთოდები, ძირითადად, ისეთი წამლების გამოყენებას გულისხმობს, რომლებიც შეძენილ იმუნურ პასუხს არამიზანმიმართულად თრგუნავს. ეს მათ ძირითად ნაკლს წარმოადგენს.

იმუნური 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 მოეახერხებთ იმუნური სისტემის მობილიზებას კიბოსა და ინფექციის წინააღმდეგ საბრძოლველად.

ამდენად, იმუნოფიზიოლოგიის დარგში მიღწეული ახალ-ახალი წარმატებები კლინიკური იმუნოთერაპიის შემდგომ წინსვლას განაპირობებს.

ამ თავში თერაპიის მხოლოდ იმ საშუალებებზე შეეჩერდებით, 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 გამოყენებას დიდი ხნის ისტორია აქვს. მათ ფონზე ხშირად ვითარდება გვერდითი მოვლენები, რასაც ზოგჯერ ფატალური ხასიათიც შეიძლება ჰქონდეს. კლინიკური იმუნომოდულაციის განვითარება ახალი საშუალებების დანერგვასა და ძველის დოზირების მოდიფიკაციას გულისხმობს.

იმუნოდეფიციტური დაავადებების, ქრონიკული ვირუსული ინფექციების და კიბოს მკურნალობაში კლინიკურ იმუნოსტიმულაციას მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია.

დღეისთვის გაშიფრულია იმუნური სპეციფიკურობის, გახსოვრობის, აგრესიულობის, რეგულაციის და ტოლერანტობის ინდუქციის მრავალი მექანიზმი, რაც იმუნური პასუხის გარკვეულ კომპონენტებზე მიზანმიმართული მოქმედების საშუალებას იძლევა. შესაძლებელი ხდება იმუნური ბალანსის შერჩევითი მოდულაცია და მსგ-მე გვერდითი მოვლენების თავიდან აცილება.

ცნობილია, რომ იმუნურ პასუხში მონაწილეობენ ადამიანის მიერ გამომუშავებული ხსნადი ფაქტორები (ზრდის ფაქტორები, ქემოკინები, ციტოკინები) იმუნური პასუხის წარმოქმნაში, მის განვითარებასა და რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. არასპეციფიკური იმუნოთერაპიისათვის სპეციფიკურ უჯრედებს, ციტოკინებს ან ციტოკინთა რეცეპტორების საწინააღმდეგოდ მიმართულ აგენტებს იყენებენ.

ქრონიკული ვირუსული ინფექციებისა და ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს ორგანიზმის დაცვის გასაძლიერებლად ენდოგენური ციტოკინები გამოიყენება.

დაავადების ან მკურნალობის შედეგად განვითარებული ძვლის ტვინის სუპრესიის შემთხვევაში ემოპოეზის მასტიმულირებელი სამკურნალწამლო საშუალებები გამოიყენება.

მკურნალობის მიზნით მონოკლონური ანტისხეულებისა და ქიმერიული მოლეკულების გამოყენება ციტოტოქსიკური (ქიმიკატებისა და რადიაციის ზემოქმედებით) და სპეციფიკური (იმუნური თერაპიის) ეფექტების კომბინირების საშუალებას იძლევა.

დასხივება

ემოპოეზური უჯრედების ტრანსპლანტაციის წინ დიდი დოზით სხეულის ტოტალურ დასხივებას მიმართავენ. ამ შემთხვევაში ლიმფოციტთა 80% კვდება. მათ შორისაა B-ლიმფოციტები და T-უჯრედების ეფექტა სუბპოპულაციის წინამორბედები. ირღვევა ასევე უჯრედების პოტენციალ-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, მსმე რემატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ,
- გადანერგილი ორგანოს მოცილების ალსაკვეთად.

რეგიონული ლიმფური კვანძების დასხივება ლიმფოპენიას იწვევს და შენელებული ტიპის ზემგრძნობელობას აქვითებს. 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 სწრაფადგამრაველებელი უჯრედების სიკვდილს იწვევს.

6-მერკაპტოპურინი გადანერგილი ორგანოს მოცილებას აღვეთს 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 (1,5მგ/კგ) ლეიკოციტთა რაოდენობას მინიმალურად 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 პემატოლოგიური 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 აგენტი, რომელიც დნმ-ს კოვალენტურად უკავშირდება, 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 ალოპეციანი სიმსივნეების (ლეიკემია და გარდამავალ-უჯრედოვანი კარცინომა) განვითარება.

Mycophenolate mofetil

მიკოფენოლატ მოფეტილი (MMF) მიკოფენოლის მჟავას ეთერია. ის ფერმენტ ინოზინ მონოფოსფატ დეჰიდროგენაზას თრგუნავს და გუანოზინის *de novo* სინთეზს აქვეითებს. ეინაიდან T- და B-ლიმფოციტები პურინის *de novo* სინთეზისადმი მეტად მგრძნობიარეა, MMF ციტოსტატიკურ ეფექტს სწორედ ამ უჯრედებზე აქვენს.

MMF T-ლიმფოციტების პროლიფერაციასა და B-ლიმფოციტების მიერ ანტისხეულთა წარმოქმნას თრგუნავს, ხელს უშლის აპოპტოზური ცილების გლიკოზილირებას. რაც ანთების კერაში ლიმფოციტთა მოზიდვას აფერხებს.

თირკმლის, გულისა და ღვიძლის ალოტრანსპლანტაციის 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. ეოველიფე ზემოხსენებულის შედეგად ლეიკოტრიენის სინთეზი მცირდება, რაც, გარკვეულად, ასთმის საწინააღმდეგო მოქმედებას განაპირობებს.

GCS თრგუნავს ასევე ფერმენტებს - ციკლოოქსიგენაზასა და კოლაგენაზას აქტიურობას. ციკლოოქსიგენაზა პროსტაგლანდინების სინთეზს განსაზღვრავს, კოლაგენაზა კი ანთების კერაში ქსოვილთა დესტრუქციას განაპირობებს.

GCS, ფერმენტის - ანზიტის ოქსიდის სინთეზას დათრგუნვით, ძლიერი ეოზინოფილატატორისა

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 მოსიდეის, 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: დექსამეტასონი, ტრიამცინოლონ აცეტონიდი, ბუდეზონიდი, ფლუტიკაზონ პროპიონიდი და ბეტამეტასონ 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 გაეზარდოთ.

პრეპარატები, რომლებიც ციტოზოლურ რეცეპტორებს - იმუნოფილინებს უკავშირდება

სოკოებიდან მიღებული იმუნოსუპრესიული ნამლები: (ციკლოსპორინი, ტაროლიმუსი და სიროლიმუსი (რაპამიცინი) T-უჯრედების აქტიურობას ციტოკინის გენის ტრანსკრიფციაში მონაწილე კალციუმდამოკიდებულ სიგნალებზე ზემოქმედებით თრგუნავენ.

უჯრედში შესვლის შემდეგ ეს ნამლები მჭიდროდ უკავშირდება ციტოზოლურ რეცეპტორებს, ე.წ. **იმუნოფილინებს** და წარმოქმნის კომპლექსებს, რომლებიც, კალციუნეურინთან დაკავშირების შედეგად, ამ უკანასკნელის ფოსფატურ აქტიურობას თრგუნავს. შედეგად ფერხდება გააქტიურებული T-უჯრედის ნუკლეარული ფაქტორის (NF) ციტოპლაზმური სუბერთეულის დეფოსფორილება და მისი ბირთვში გადადგილება.

ციკლოსპორინი, ტაროლიმუსი და სიროლიმუსი ფართოდ გამოიყენება:

- აუტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ,
- დაავადების GVHD-სა და გადანერგილი ალოტრანსპლანტატის მოცილების პროფილაქტიკისათვის.

ციკლოსპორინი A (CsA) ციკლური ჰეპტაპეპტიდია. ის T-უჯრედული რეცეპტორიდან სიგნალის გადამცემ გზას ბლოკავს, რითაც T-ლიმფოციტების აქტიურობას აქვეითებს.

CsA-გან სტრუქტურულად განსხვავებული ტაკროლიმუსიც (FK 506) T-უჯრედულ რეცეპტორზე დამოკიდებულ გააქტიურებას თრგუნავს.

CsA და ტაროლიმუსის 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 ტაროლიმუსის 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 მარშუალირებელ კინაზებს უკავშირდება და თრგუნავს ფერხდება უჯრედული ციკლის გადასვლა S_1-დან G ფაზაში.

ციტოკინები

ჰემოპოეზური ზრდის ფაქტორები

სადღეისოდ კლინიკაში გამოყენებული 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 ტრანსფლანტაციის შემთხვევაში,
- თირკმლის ქრონიკული უმარისობის ფონზე განვითარებული ანემიის დროს,
- ნუკლეოზიდის ანალოგებით ანტიერუსული თერაპიის ჩატარების შემთხვევაში.

ახლახანს შეიქმნა გახანგრძლივებული მოქმედების პრეპარატები, რომელთა მიღებაც კვირაში ან ორ კვირაში ერთხელ იქნება შესაძლებელი.

ინტერფერონები

ინტერფერონები, რომლებიც სამკურნალო მიზნით გამოიყენება, რეკომბინაციული დნმ-ს პროდუქტებს წარმოადგენს. მათ ისეთივე ბიოლოგიური აქტიურობა აქვს, როგორიც იმუნური რეაქციების დროს ლეიკოციტების წარმოქმნილ ენდოგენურ ინტერფერონებს.

ციტოკინთა ამ ოჯახის სახელწოდება განსაზღვრა მათმა უნარმა, ჩაერიოს (interfere) *in vitro* ძუძუმწოვართა უჯრედების ვირიონებით დაინფიცირების პროცესში.

უჯრედის მემბრანასთან ინტერფერონის დაკავშირება რთაულ 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 ინტერფერონთ გაფანტულ სკლეროზს მკურნალობენ.

γ-ინტერფერონი გამოიყენება:

- ქრონიკული გრანულომური დაავადების,
- ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზისა და
- *mycobacterium avium complex*-ით განმეორებითი ინფექციების შემთხვევაში.

ინტერფერონებისთვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტებია: ცხელება, კანის გარდამავალი გამონაყარი, გრიპისმაგვარი სიმპტომები, ქოლის ტვინის სუპრესია. ავადმყოფთა 30%-ს ნეიროფსიქიკური სიმპტომები, ძირითადად, დეპრესია აღენიშნება.

ინტერფერონოთერაპიის 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 ძელის- ტეინში T-უჯრედების ზრდას ასტიმულირებს.

1983 წელს, IL-2-ის გენის აღმოჩენის შემდეგ, გენური ინჟინერიით შესაძლებელი გახდა მისი დიდი რაოდენობით მიღება.

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 პირველად იმუნოდეფიციტის მქონე იმ პაციენტებში გამოიყენება, რომელთაც ანტისხეულის წარმოქმნის 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 უმარისობა.

1994 წელს იმუნოგლობულინით ნამკურნა-ლებ პაციენტებში C ჰეპატიტის შემთხვევები დაფიქსირდა, რის გამოც პრეპარატის ეროი სერია მთლიანად ამოიღეს ხმარებიდან.

პაციენტებში, რომელთაც იმუნოგლობულინებით ჩანაცვლებითი თერაპია უტარდებათ, დღემდე აიე-ით ინფიცირების ან კრეიცფელდ-იაკობის დაავადების არც ერთი შემთხვევა არ დაფიქსირებულა.

იმუნომოდულაცია.

ანთებითი და აუტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ IVIG პირველად იმბახმა და მისმა კოლეგებმა აუტოიმუნური თრომბოციტოპენიური

პერპერაია დაავადებული ბავშვის სამკურნალოდ გამოიყენეს.

IVIG-ის იმუნომამოდულირებული მოქმედების ახსნა რამდენიმე მექანიზმით შეიძლება:

- IVIG-ის შეყვანის შემდეგ თრომბოციტების რიცხვი სწრაფად იმატებს, რაც ლვიძლისა და ელენთის რეტიკულოენდოთელური სისტემის ფაგოციტურ უჯრედებზე Fc-რეცეპტორთა ბლოკადით უნდა აიხსნას.
- IVIG სუპერანტიგენებს ანეიტრალებს, რადგან ის ბაქტერიული ენტეროტოქსინის სუპერანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულებს შეიცავს.
- IVIG სამიზნე უჯრედებზე კომპლემენტის გააქტიურებული ფრაგმენტების აღქმაზე თრგუნავს, რითაც ქსოვილებისა და უჯრედების კომპლემენტ-დამოკიდებულ იმუნურ დაზიანებას აღკვეთს.
- IVIG ანტი-იდიოტიპურ ანტისხეულებს შეიცავს. ანტი-იდიოტიპური ანტისხეულების დაკავშირება აუტოიმუნურ ანტისხეულებთან იდიოტიპური ქსელის აღდგენას განაპირობებს.
- IVIG Fas-მაბლოკირებელ ანტისხეულებს შეიცავს, რითაც იგი Fas-ით განპირობებულ უჯრედთა სიკვდილს თრგუნავს.
- IVIG ახდენს ციტოკინთა პროდუქციის მოდულაციას, რასაც მონოციტებსა და T-უჯრედებზე Fcγ რეცეპტორის არსებობა უნდა განაპირობებდეს.

უჯრედების საწინააღმდეგო პოლიკლონური ანტისხეულები

Rh (D) იმუნური გლობულინი

Rh-იმუნოგლობულინი ადამიანის IgG-გლობულინია, რომელიც ერითროციტის D-ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულებითაა გამდიდრებული. თუ *Rh*-უარყოფით დედას *Rh*-დადებითი ბავშვის დაბადებიდან 72 საათის განმავლობაში Rh-იმუნოგლობულინს შეეყვანთ, დედის ორგანიზმში ნაყოფის Rh-დადებითი უჯრედების საწინააღმდეგო ანტისხეულები აღარ გამომუშავდება. ეს მეტად ეფექტური და სპეციფიკური იმუნოსუპრესიული თერაპიის ერთ-ერთი მაგალითია. რეზუს პროფილაქტიკა ნაყოფის ერითრობლასტოზისა და ახალშობილის პემოლიზური დაავადების თავიდან აცილების საშუალებას იძლევა.

ანტითიმოციტური გლობულინი

ანტითიმოციტური გლობულინი ადამიანის თიმუსის ლიმფოციტების საწინააღმდეგო ჰეტეროიმუნური შრატიდან (რომელიც შეიძლება იყოს ცხენის, ბოცვერის, ცხერის ან თხის) მიიღება. ვენაში შეყვანის შემდეგ ის მოცირკულირე T-ლიმფოციტებს უკავშირდება და ლიმფოპენიასა და უჯრედული იმუნური პასუხის ძლიერ სუპრესიას იწვევს. ანტითიმოციტურ გლობულინს იდი-ოპათიური ანემიისა და თირკმლისა და გულის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში იყენებენ.

ინფუზიურ დაავადებათა სამკურნალო პიპერიმუნური გლობულინები (პოლიკლონური ან მონოკლონური)

სპეციფიკური იმუნოგლობულინები, ე.წ. ჰიპერიმუნური გლობულინები სპეციალურად შერჩეული დონორებისაგან მიიღება. მათ სასურველი ანტისხეულების მაღალი ტიტრი აქვთ, რაც ბუნებრივად შეძენილი ან იმუნიზაციით სტიმულირებული შეიძლება იყოს.

სპეციფიკური იმუნოგლობულინები ინფექციური დაავადებების დროს ორგანიზმის პასიური დაცვისთვის გამოიყენება.

მათ რიცხვს მიეკუთვნება: B.ჰეპატიტის, ციყვის, ტეტანუსის, ვარიცელა-ზოსტერის, ციტომეგალოვირუსის, რესპირაციულ-სინციტიური ვირუსის 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 ტრანსპლანტატის 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 მეთოტრექსატთან 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 პემოპოეზურ 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 მმ³-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. ის რადიოიმუნოთერაპისთვის დაშვებული პირველი პრეპარატია (2002წ. თებერვალში FDA-მ (Food and Drug Administration) მისი გამოყენების სანქცია გასცა).

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-ფრაგმენტთანაა შერწყმული. 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. ის IL-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.

დღეს კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენებული მონოკლონური ანტისხეულები მოცემულია ცხრილში 25.1.

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.

ცხრილი 25.1.

კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენებული მონოკლონური ანტისხეულები

	დასახელება	გამოყენება	მოქმედების მექანიზმი
1	**ინფლიქსიმაბი (infliximab)** ქიმერული	რევმატოიდული ართრიტი, კრონის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი	თრგუნავს TNF-α-ს
2	**ბაზილიქსიმაბი (basiliximab)** ქიმერული	თირკმლის ტრანსპლანტატის მწვავე მოცილება	გააქტიურებულ T უჯრედებზე ბლოკავს IL-2-რეცეპტორს
3	**ბევაციზუმაბი (bevacizumab)** გაადამიანებული	კიბოს საწინააღმდეგო ანტიანგიოგენური მკურნალობა	თრგუნავს VEGF-ს
5	**დაცლიზუმაბი (daclizumab)** გაადამიანებული	თირკმლის ტრანსპლანტატის მწვავე მოცილება	გააქტიურებულ T უჯრედებზე ბლოკავს IL-2 რეცეპტორს
6	**გემტუზუმაბი (gemtuzumab)** გაადამიანებული	მწვავე მიელოიდური ლეიკემიის რეციდივი	სამიზნე - ლეიკემიურ უჯრედებზე ექსპრესირებული ზედაპირული CD33 ანტიგენი
7	**ალემტუზუმაბი (alemtuzumab)** გაადამიანებული	B უჯრედული ლეიკემია	სამიზნე - T და B ლიმფოციტებზე ექსპრესირებული CD52 ანტიგენი
8	**რიტუქსიმაბი (rituximab)** ქიმერული	არახოჯკინის ლიმფომა	სამიზნე - B ლიმფოციტებზე ექსპრესირებული ფოსფოპროტეინი CD20
9	**პალივიზუმაბი (palivizumab)** გაადამიანებული	რესპირაციულ-სინციტიური ვირუსული (RSV) ინფექცია ბავშვებში	თრგუნავს RSV-ის F-ცილას
10	**ტრასტუზუმაბი (trastuzumab)** გაადამიანებული	გარკვეული სახის ძუძუს კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობა	სამიზნე - HER2/neu (erbB2) რეცეპტორი
11	**ეტანერცეპტი (etanercept)** შერწყმული ცილა	რევმატოიდული ართრიტი	ხსნადი TNF რეცეპტორი
12	**ადალიმუმაბი (adalimumab)** გაადამიანებული	რევმატოიდული ართრიტი, კრონის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი	თრგუნავს TNF-α-ს
13	**ნიმოტუზუმაბი (nimotuzumab)** გაადამიანებული	სქვამოზური უჯრედული კარცინომა, გლიომა	თრგუნავს EGFR-ს

დანართი 1

CD მარკერების ექსპრესია და ფუნქცია

N	CD	ექსპრესია	ფუნქცია
1	CD1a CD1b CD1c CD1d	ქერქის თიმოციტები, ლანგერჰანსის უჯრედები, დენდრიტული უჯრედები, უჯრედები (CD1c), ნაწლაევის ეპითელიუმი (CD1d)	MHCI კლასის მსგავსი მოლეკულა, დაკავშირებული β2-მიკროგლობულინთან. წარადგენს ანტიგენს
2	CD2 (LFA-2)	T-უჯრედები, თიმოციტები, NK უჯრედები	ადჰეზიური მოლეკულა, რომელიც იკავშირებს CD58-ს (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)	თიმოციტების სუბპოპულაცია, ჰელპერები (პერიფერიული T-უჯრედების დაახლოებით ორი მესამედი), მონოციტები და მაკროფაგები	MHC II კლასის მოლეკულის თანარეცეპტორი. უკავშირდება lck-ს. HIV-I და HIV-2 gp120-ის რეცეპტორი.
5	CD5	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	თიმოციტების სუბპოპულაცია, ციტოტოქსიკური T-უჯრედები (პერიფერიული T-უჯრედების დაახლოებით ერთი მესამედი)	MHCI კლასის მოლეკულის თანარეცეპტორი. უკავშირდება lck-ს
8	CD16 (FcγRIII)	ნეიტროფილები, NK-უჯრედები, მაკროფაგები	დაბალაფინური Fc რეცეპტორის კომპონენტი, FcγRIII, 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 გააქტიურებაში შესაძლო როლი
11	CD21 (CR2)	მწიფე B უჯრედები, დენდრიტული უჯრედები	კომპლემენტის კომპონენტის C3d- ის რეცეპტორი, CD19-სა და CD81-თან ერთად B უჯრედის თანარეცეპტორია
12	CD22	მწიფე B უჯრედები	B-უჯრედების ადჰეზია მონოციტებთან, T უჯრედები

13	CD23 (Fce-RII)	მწიფე B უჯრედები, გააქტიურებული მაკროფაგები, ეოზინოფილები, ფოლიკულურ-დენდრიტული უჯრედები, სისხლის ფირფიტები	IgE-დაბალაფინური რეცეპტორი. CD19.CD21.CD81 თანარეცეპტორის ლიგანდი
14	CD25 (Tac)	გააქტიურებული T უჯრედები, B უჯრედები, მონოციტები	IL-2-ის რეცეპტორი
15	CD28	T უჯრედების სუბპოპულაცია, გააქტიურებული უჯრედები	გულუბრყვილო T უჯრედების გააქტიურება, თანამასტიმულირებელი სიგნალის რეცეპტორი (სიგნალი2) უკავშირდება CD80-ს (B7-1) და CD86-ს (B7-2)
16	CD35 (CR1)	ერითროციტები, უჯრედები, მონოციტები, ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, დენდრიტული უჯრედები	კომპლემენტის რეცეპტორი I, 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)	ლეიკოციტები	თიროზინფოსფატაზა, აძლიერებს B და T უჯრედების ანტიგენური რეცეპტორის საშუალებით სიგნალის გადაცემას
20	CD450	T უჯრედული სუბპოპულაცია, B უჯრედული სუბპოპულაცია, მონოციტები, მაკროფაგები	CD45-ის იზოფორმა, რომელიც არ შეიცავს A, B და C ეგზოგენებს
21	CD45A	B უჯრედები, T უჯრედული სუბპოპულაცია (გულუბრყვილო T უჯრედები) მონოციტები	CD45-ის იზოფორმა, რომელიც შეიცავს ეგზოგენს
22	CD49a (VLA-1)	გააქტიურებული T უჯრედები, მონოციტები	უკავშირდება კოლაგენს, ლამინინს
23	CD54 (ICAM-I)	ჰემოპოეზური და არაჰემოპოეტური უჯრედები	უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულა, (ICAM)-1უკავშირდება CD11a\CD18 (LFA-1) da CD11\CD18 (MAC-1) ინტეგრინებს, რინოვირუსების რეცეპტორი
24	CD55(DAF)	ჰემოპოეზური და არაჰემოპოეზური უჯრედები	დაშლის დამაჩქარებელი ფაქტორი (DAF), უკავშირდებაC3b-ს, იწვევს C3\C5 კონვერტაზას დემონტაჟს

25	CD56 (NKH-1)	NK უჯრედები	ნერეული უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულის იზოფორმა (NCAM), ადჰეზიური მოლეკულა
26	CD58 (LFA-3)	ჰემოპოეზური და არაჰემოპოეზური უჯრედები	ლეიკოციტების ფუნქციასთან დაკავშირებული ანტიგენი-3 (LFA-3), უკავშირდება CD-2-ს, ადჰეზიური მოლეკულაა
27	CD59 (პროტექტინი)	ჰემოპოეზური და არაჰემოპოეზური უჯრედები	უკავშირდება კომპლემენტის კომპონენტს C8-სა და C9-ს, ბლოკავს მემბრანის შემტეეი კომპლექსის აწყობას
28	CD62E (E-სელექტინი)	ენდოთელიუმი	ენდოთელიუმის ლეიკოციტური ადჰეზიური მოლეკულა (ELAM), განაპირობებს ენდოთელიუმზე ნეიტროფილების გორვას (rolling)
29	CD62 (L-სელექტინი)	B უჯრედები, T უჯრედები, მონოციტები, NK უჯრედები	ლეიკოციტური ადჰეზიური მოლეკულა (LAM), უკავშირდება CD34-ს, ICAM-ს, განაპირობებს ენდოთელიუმზე უჯრედის გორვას (rolling)
30	CD64 (FcgRI)	მონოციტები, მაკროფაგები	IgG-ის მაღალ აფინური რეცეპტორი
31	CD79α,CD79 β (Igα, Igβ)	B უჯრედები	B უჯრედის ანტიგენური რეცეპტორის კომპონენტი, CD3-ის ანალოგი. საჭიროა სიგნალის გადაცემისათვის
32	CD80 (B7-1)	B უჯრედული სუბპოპულაცია	თანამასტიმულირებელი, CD28-სა და CTLA-4-ის ლიგანდი
33	CD81 (ანტიპროლიფერაციული ანტისხეულის სამიზნე (TAPA-1)	ლიმფოციტები	CD19 და CD21-თან კავშირში B უჯრედის თანარეცეპტორს ქმნის
34	CD88 (C5AR)	პოლიმორფულბირთვული ლეიკოციტები, მაკროფაგები, პოხიერი უჯრედები	კომპლემენტის კომპონენტის C5a-ს რეცეპტორი
35	CD89 (FcaR)	მონოციტები, მაკროფაგები, გრანულოციტები, T უჯრედული სუბპოპულაციები, NK უჯრედები	IgA-ს რეცეპტორი
36	CD102 (ICAM-2)	მოსვენებული ლიმფოციტები, მონოციტები, ყველაზე ძლიერი სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებზე	უკავშირდება CD11a\CD18-s (LFA-I)
37	CD103 (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 B უჯრედები, ფიბრობლასტები, ჰემოპოეტური წინამორბედები	B და T უჯრედების ზრდა
41	CD152 (CTLA-4)	T უჯრედები	T უჯრედების იმუნური პასუხის უარყოფითი რეგულაცია: CD80/86-ის ლიგანდი
42	CD154 (CD40L, T-BAM)	T უჯრედები	თანამასტიმულირებელი მოლეკულა; CD40-ის ლიგანდი