

**МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ**  
**ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Факультет біології, географії та екології**  
**Кафедра ботаніки**

**ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ ПРИ ВІРУСНИХ ОНКОГЕННИХ**  
**УРАЖЕННЯХ**

Кваліфікаційна робота (проект)  
на здобуття ступеня вищої освіти “бакалавр”

Виконав: здобувач 4 курсу 411 групи  
Спеціальності: 091 Біологія ( заочна форма)  
Освітньо-професійної програми: Біологія  
Голубніченко Євгеній Вікторович  
Керівник: к. б. н. Гавриленко Л.М.

Рецензент: к. б. н., доцент Гасюк О.М.

Херсон - Івано-Франківськ – 2023

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ НА ПАТОГЕННИХ МІКРОБІВ І ПРОТИПУХЛИННИЙ НАГЛЯД.....	5
1.1. Регуляція діяльності імунної системи .....	5
1.2. Етапи формування імунної відповіді.....	12
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ АНТИТІЛ ТА АНТИГЕНІВ.....	17
РОЗДІЛ 3. ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ І ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ.....	24
3.1. Функціональна активність імунокомпетентних клітин .....	29
3.2. Особливості імунітету при вірусних інфекціях.....	30
3.3. Імунодіагностика при ВІЛ-інфекції.....	34
РОЗДІЛ 4. ЗАГАЛЬНІ ЗАХОДИ ПРОФІЛАКТИКИ.....	39
ВИСНОВКИ .....	45
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....	47

## ВСТУП

### **Актуальність теми дослідження**

В умовах сьогодення досить актуальним питанням постає дослідження імунodefektів та хвороби кровотворення, пов'язані із злоякісним переродженням імунoкомпетентних клітин; СНІД, пов'язаний з виборчим знищенням вірусом Т-хелперів.

При вірусних онкогенних ураженнях імунологічне обстеження наразі переслідує вирішення наступних завдань щодо прояву імунodefіцитних станів:

- \_ підтвердити наявність порушень в імунній системі (імунodefіцит, автоімунний процес, алергія і т. д.);
- \_ визначити ступінь тяжкості порушень в імунній системі;
- \_ виявити порушену ланку;
- \_ оцінити можливості підбору імунoкоректора;
- \_ оцінити прогноз ефективності імунотерапії.

Пусковим механізмом для початку імунної відповіді є поява в організмі антигену. Це сполуки, які специфічно реагують з біохімічними та цитологічними складовими імунної системи, викликаючи продукування антитіл або специфічні клітинні реакції. Антигени потрапляють до організму в складі бактеріальної клітини, з вірусною частинкою, у вигляді чужорідного високомолекулярного білку або полісахариду. Реалізація імунної реакції проявляється або через знищення чужорідних клітин клітинами імунної системи, або через нейтралізацію розчинних антигенів чи позаклітинних бактерій антитілами.

**Об'єктом дослідження:** імунодіагностика при ВІЛ-інфекції.

**Предмет дослідження:** вплив природи імунodefіциту на онкогенні ураження.

**Мета:** на основі досліджень визначити роль імунного стану організму при вірусних онкогенних ураженнях.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити ряд завдань:

- дослідити діяльність імунної системи при реалізації захисних механізмів, котрі допомагають організму нейтралізувати генетично чужорідних агресорів;
- визначити ключову роль у всіх фазах захисту організму від інфекції;
- вивчити застосування діагностичних методів при вірусних ураженнях організму;
- проаналізувати імунодефіцитні стани при вірусних онкогенних ураженнях з врахуванням появи антитіл до антигенів;
- дослідити роль вакцинації як найбільш ефективного засобу профілактики інфекційних захворювань;
- вивчити основні засобом профілактики захворювань імунної системи

**Основними методами дослідження є:** метод вивчення літературних джерел і документів, аналіз результатів діяльності, теоретичний аналіз, логічний метод, метод прогнозування, профілактичні засоби захисту організму.

## РОЗДІЛ 1

### РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ НА ПАТОГЕННИХ МІКРОБІВ І ПРОТИПУХЛИННИЙ НАГЛЯД

#### 1.1. Регуляція діяльності імунної системи

Імунна система – сукупність органів, тканин і клітин, функцією яких є захист організму від чужорідних агентів різного генезу [7]. Метою є збереження стабільності клітинного та гуморального складу організму, що є базовою умовою існування живої істоти як такої.

Діяльність імунної системи реалізується через сукупність захисних механізмів, які допомагають організму нейтралізувати генетично чужорідних агресорів. В якості «ворога» виступають молекули інших організмів, бактеріальні та грибкові клітини, віруси, сторонні молекули, а також пошкоджені молекулярні, клітинні та тканинні структури власного тіла. Означений комплекс фізіологічних «реакцій-відповідей» називається імунітетом. За походженням імунітет буває природним (уродженим) та набутим, за сутністю діючого імунного фактору – гуморальним або клітинним [9].

Пусковим механізмом для початку імунної відповіді є поява в організмі антигену. Це сполуки, які специфічно реагують з біохімічними та цитологічними складовими імунної системи, викликаючи продукування антитіл або специфічні клітинні реакції. Антигени потрапляють до організму в складі бактеріальної клітини, з вірусною частинкою, у вигляді чужорідного високомолекулярного білку або полісахариду. Імунна система його розпізнає (існують різні механізми). Після цього через комплекс міжклітинних взаємодій запускаються процеси утворення та накопичення сполук або клітин, які реалізують імунну реакцію. Якщо реакція гуморальна – накопичуються клітини-продуценти антитіл, якщо клітинна – виробляються цитотоксичні ефекторні клітини.

Фінальна реалізація імунної реакції проявляється або через знищення чужорідних клітин клітинами імунної системи, або через нейтралізацію розчинних антигенів чи позаклітинних бактерій антитілами.

На молекулярному рівні компонентами імунної системи є специфічні та неспецифічні медіатори. До специфічних медіаторів належать:

1. Антитіла – сполуки, продукція яких може бути викликана потраплянням в організм антигенів. Властивістю їх є здатність зв'язуватись в систему «антитіло + антиген». Функцію антитіл в організмі людини виконують *імуноглобуліни* – поліфункціональні поліпептиди, синтезовані диференційованими до стану плазматичних клітин В-лімфоцитами.
2. Антигензв'язуючі мембранні рецептори лімфоцитів – молекули імуноглобулінів та глікопротеїдів, зв'язані з мембранами імунних клітин. За їх участі клітина впізнає антиген: при контакті з антигеном рецептор передає сигнал всередину клітини.
3. Антигени комплексу гістосумісності. Поліпептидні структури, наявні на поверхні всіх ядерних клітин організму. Здатні спровокувати сильну реакцію відторгнення при трансплантації тканин та переливанні крові.
4. Антигенспецифічні медіатори (фактори підсилення та супресії).

Група неспецифічних медіаторів значно різноманітніша. Вона об'єднує цитокіни, лімфокіни, монокіни, фактор некрозу пухлин, фактор гальмування міграції макрофагів, медіатори гіперчутливості термінового типу, інтерферони, лізоцим, система комплементу. Кожна з цих сполук відзначається власними захисними властивостями [7].

На клітинному рівні імунітет підтримують клітини двох категорій – фагоцити та природні клітини-кілери.

Філогенетично найбільш давніми клітинами імунної системи є макрофаги та моноцити (попередники макрофагів, що циркулюють в периферійній крові). Макрофаги – великі, здатні до фагоцитозу клітини, що відіграють ключову роль у всіх фазах захисту організму від інфекції.

Макрофаги в процесі знищення агресора синтезують цитокини – низькомолекулярні пептиди протизапальної та регуляторної дії. Забезпечують захист від бактерій, вірусів, паразитичних найпростіших [3].

Лімфоцити – формені елементи крові, представники лімфоїдної групи білих кров'яних тілець. Відповідають за специфічність дії імунної системи та збереження імунологічної пам'яті. Як відповідь на зовнішні впливи, в організмі людини виробляються окремі популяції вузькоспеціалізованих лімфоцитів, орієнтованих на виконання окремих функцій. Завдяки лімфоцитам йде розпізнавання «свій-чужий» на клітинному рівні, виявлення чужорідних антигенів, утворення антитіл, та відбуваються цитотоксичні реакції.

Т-лімфоцити реалізують клітинну імунну відповідь та імунну пам'ять. Дозрівають вони в тканинах вилочкової залози. В-лімфоцити забезпечують гуморальний імунітет. Після контакту з Т-лімфоцитами В-клітини трансформуються в плазматичні клітини, що виробляють антитіла.

**К-клітини** та **НК-клітини** – природні гранулярні лімфоцити, здатні реалізувати специфічний цитотоксичний ефект. Частина природного імунітету, важливий компонент захисту організму від вірусних інфекцій та протипухлинного імунітету. Попередня імунізація при цьому не потрібна, так само як і наявність антитіл.

В реалізації імунітету беруть участь не тільки вузькоспеціалізовані компоненти імунної системи. Базофіли та мастоцити (огрядні клітини) – учасники запальних та анафілактичних реакцій. Поліморфоядерні нейтрофіли та базофіли – беруть участь в неспецифічних імунних реакціях. Гепатоцити є продуцентами факторів комплементу [7].

За синтез клітин імунної системи відповідає комплекс органів (рис. 1.1):



**Рисунок 1.1. Ієрархія органів імунної системи**

- 1) Кістковий мозок – забезпечує синтез попередників формених елементів крові, в тому числі попередників лімфоцитів та макрофагів; здійснює синтез антитіл;
- 2) Тімус (загрудинна залоза) – через синтез комплексу пептидних гормонів забезпечує процес дозрівання та диференціації лімфоцитів, набуття ними здатності розпізнавати антигени;
- 3) Лімфатичні вузли – відповідають за клітинний та гуморальний імунітет; є місцем утворення та скупчення лімфоцитів, які забезпечують більшу частину імунних реакцій;
- 4) Селезінка – місце скупчення лімфоцитів та макрофагів, продуцент антитіл;
- 5) Лімфоїдна тканина – окремі локалітети лімфоцитів, фагоцитів та плазматичних клітин, утворюють систему, в якій циркулюють клітини, що синтезують IgA та IgE, в системі пєєрових бляшок – відбувається антиген-залежна спеціалізація лімфоцитів [3].

Регуляція діяльності імунної системи здійснюється в межах організму на кількох рівнях. Першим є селекція Т-лімфоцитів (тімоцитів) по ходу їх дозрівання в тимусі. Для того щоб розпізнати генетично чужі антигенні



пептиди в комплексі з власними антигенами тканинної сумісності на поверхні антиген-презентуючих клітин або клітин-мішеней, лімфоцитарні клітини повинні мати механізм безпомилкового розпізнавання власних «рідних» антигенів. Одночасно лімфоцити не повинні реагувати на аутоантигенні пептиди самого організму, пов'язані з власними антигенами тканинної сумісності. Селекція Т-лімфоцитів спрямована на відбраковку «дефектних» клітин, які в процесі перебудови генома під час дозрівання отримали рецептори, специфіковані на пептиди власного організму.

Перший етап відбору здійснюється в формі позитивної селекції, після експресії на молодому Т-лімфоциті унікальної РНК. Виживають ті лімфатичні клітини, які проявили здатність розпізнавати індивідуальний набір власних антигенів тканинної сумісності, що експресовані та епітеліальних клітинах кори за грудинної залози. Їх, таких клітин, виявляється небагато, вони отримують сигнал на подальше диференціювання. Решта тімоцитів йдуть на реутилізацію.

Другий етап цього відбору йде шляхом негативної селекції аутореактивних Т-лімфоцитів. Після дозрівання тімоцити на межі між корою і мозковим шаром тимусу вступають в контакт з макрофагами та дендритними клітинами. Ці клітини представляють пептиди самого організму - фрагменти аутоантигенів, які можуть заноситися в тимус з потоком крові. Якщо такі пептиди виявляються специфічними для індивідуальної РНК незрілого Т-лімфоцита, він отримує сигнал на апоптоз [18].

Відповідно, наслідком такого подвійного відбору є надходження в кровотоки лише Т-лімфоцитів, які несуть РТК, що здатні розпізнавати власні молекули тканинної сумісності в комплексі з пептидними фрагментами чужорідних білків і не сприймають маркери тканинної сумісності в комплексі з аутоантигенними пептидами.

Апоптоз є важливою складовою внутрішньої регуляції роботи імунної системи. Він задіяний в процесі селекції В-лімфоцитів, через апоптоз здійснюється елімінація лімфоцитів, редукованих глюкокортикоїдами.

Імунодефіцит при ВІЛ-інфекції визначається порушеннями в контролі апоптозу. Апоптоз в клітинах-мішенях індукується через дію цитотоксичних лімфоцитів і антитіл до деяких поверхневих антигенів.

Для природної взаємодії клітин в імунній відповіді необхідна наявність на їх мембранах антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС), унікальних для даного конкретного генотипу. Тобто розвиток механізму імунної відповіді спирається на генетичні обмеження.

Антигени головного комплексу гістосумісності (МНС) Іго класу присутні на мембранах всіх клітин організму. Ці сполуки утворюють комплекси з іншими антигенами, синтезованими власними клітинами організму – ендогенними, власними, пухлинними і вірусними антигенами, синтезованими своїми ж клітинами. Завдяки їх наявності лімфоцити здатні відрізнити клітини власного організму від:

- а) чужорідних клітин – бактерій, паразитів, трансплантованих тканин;
- б) клітин, модифікованих вірусною інфекцією;
- в) клітин, що піддались пухлинній трансформації;
- г) клітин, що несуть глибокі генетичні мутації [9].

Синтез цих молекул детермінований генами головного комплексу гістосумісності, локалізованими в 6-й хромосомі всіх клітин організму. На цьому рівні регуляція роботи імунної системи здійснюється через спеціалізацію різних груп лімфоцитів в аспекті їх контролю за клітинами з МНС різних класів.

*Молекули МНС II класу* розташовані на мембранах антиген-презентуючих клітин – дендритних клітин, активованих макрофагів, В-лімфоцитів і Т-хелперів (CD4<sup>+</sup> -клітини, продуценти цитокінів) 1 та 2 класів. Т-хелпери розпізнають комплекс «МНС Іго класу + Антиген» (процес називається презентацією) і починають імунну відповідь. Антиген зв'язується з молекулами МНС II класу на HLA-DR-макрофагів, дендритних та інших антиген-презентуючих клітин (АПК).

Якщо антиген-представляюча клітина або будь-яка інша клітина, що має антигени МНС, відрізнятиметься за генотипом від рецепторів до МНС на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів та Т-хелперів, то імунна відповідь буде розвиватись на антигени МНС I і II класу даної клітини. Цей феномен генетичної рестрикції запускає елімінацію чужинних клітин. Це – один з рівнів генетичної регуляції імунних реакцій.

Окремим проявом внутрішньої саморегуляції організму в цілому і імунної системи зокрема є формування нейро-ендокринно-імунної осі. Зміна активності імунної системи викликає зміни в нейро-ендокринній системі. Наприклад, деякі медіатори, що синтезуються в ній у відповідь на проникнення антигену, впливають на продукування кортикостероїдів. В той же час характер імунної відповіді безпосередньо залежить від гормонів загрудинної залози, які контролюють «поведінку» Т-лімфоцитів. Опосередковано вплив нейро-ендокринної системи можна простежити на прикладі «холодової алергії», коли дія на регуляторний центр гіпоталамусу провокує збій в синтезі гормонів, що і стимулює розвиток алергічної реакції [18].

Контроль за типом зворотнього зв'язку реалізується в процесі синтезу антитіл. В даному випадку антитіла, як продукт імунної реакції, при зростанні концентрації виступають в ролі інгібітора реакції. Гальмування пов'язане з утворенням перехресних зв'язків між антигеном, молекулою IgG та Fc-рецептором В-лімфоцита [2].

Різні форми гуморального і клітинного імунітету, явище проліферації ЦТЛ, Т-хелперів та В-лімфоцитів регулюються за допомогою Т-супресорів. Клітини-супресори, за фенотипом аналогічні CD4+, синтезують водорозчинні фактори, які здатні пригнічувати активність Т-хелперів, ЦТЛ та В-лімфоцитів.

Неспецифічна регуляція діяльності імунної системи здійснюється за рахунок цитокінів. Ці низькомолекулярні пептиди відіграють роль медіаторів імунних та запальних реакцій; цитокінам притаманна аутокринна, паракринна, ендокринна активність. Система цитокінів, крім іншого, узгоджує роботу

нервової, імунної та ендокринної системи. Цитокіни впливають на специфічні мембранні структури-мішені. Сигнал передається всередину клітини, що стимулює її до різних реакцій. Різні цитокіни стимулюють продукування імуноглобулінів, проліферацію Т-клітин, запускають диференціацію ЦТЛ, макрофагів з М1-клітин, стимулюють активність клітин-попередників кісткового мозку [7].

## 1.2. Етапи формування імунної відповіді

Розвиток гуморальної та клітинної імунної відповіді проходить чотири стадії: стадія індукції (аферентна стадія), імунорегуляторна (проліферативна) стадія, продуктивна (ефекторна) стадія, стадія імунної пам'яті. Розглянемо кожну більш детально.

### 1. Стадія індукції (аферентна стадія)

На цій стадії відбувається процесінг та презентація антигена. В розвитку даної стадії задіяні макрофаги, дендритні клітини, клітини Лангерганса, антигенеративні лімфоцити.

Розпізнавання чужорідного антигена передбачає його зв'язування із специфічним рецептором на мембрані зрілого лімфоцита. Такі специфічні рецептори існують на мембранах лімфоцитів до зустрічі з антигеном. В організм людини з навколишнього середовища потрапляє велика кількість різноманітних органічних речовин. Щоб ця сполука набула статусу антигена, їй мають бути притаманні наступні властивості:

1) *імуногенність* – здатністю провокувати специфічну імунну відповідь, в ході якої продукуються антитіла або імунні лімфоцити;

2) *антигенність* – здатність специфічно реагувати з антитілами або клітинами, які продукувалися на попереднє введення даного антигену. Імуногенні речовини завжди є антигенами, тоді як антигени не завжди здатні бути імуногенами.

Є ряд сполук з антигенною властивістю, які не здатні до імуногенності. Такі сполуки називаються гаптени. Гаптен сам по собі не здатний індукувати розвиток імунної відповіді, продукцію імунних лімфоцитів або антитіл, але вони здатні з ними реагувати. Однак низькомолекулярні гаптени (альбумін, глобулін, синтетичні пептиди) здатні з'єднатись з великим білком-носієм і набути імуногенних властивостей [10].

Для процесінгу та презентації антигена він має пройти процедуру поглинання фагоцитом та інтеграцію в його мембрану. Якщо антиген корпускулярний (мікроб або інша частинка), то він захоплюється макрофагами і перетравлюється у фагосомі. Невеликі пептиди знову експресуються на мембрані в комплексі з HLA-DR антигеном II класу і представляється Т-хелперам (I сигнал). Одночасно макрофаг активується і виділяє IL-1 та інші цитокіни, що активують Т-хелпери (II сигнал). Макрофаги, що стимулюються бактеріями, виділяють IL-12, що підсилює диференціювання Т-хелперів в Th1. Якщо антиген представляють В-лімфоцити, то виникають Th2 [18].

При цьому розщеплення антигену може відбуватись в одному фагоциті, а фрагменти антигена презентуються іншою клітиною.

Ендоцитоз, процесінг та презентація антигену відбуваються швидко. Макрофаг захоплює антиген за 5 хвилин, для контакту Т-клітин з макрофагом і міжклітинної передачі генетичної інформації достатньо 20-30 хвилин.

## 2. Імунорегуляторна (проліферативна) стадія

Проходить активація і взаємодія імунорегуляторних клітин, з наступною проліферацією і диференціацією клітин. Задіяні Т-хелпери та В-супрессори.

Епітоп, або антигенна детермінанта – це місце на антигені або усередині нього, яке специфічно реагує з конкретним антитілом. Епітоп визначає специфічність молекули та індукує відповідь антитілами. Епітопи відзначаються малими розмірами, вони складаються з 4–5 амінокислотних або моносахаридних залишків. Антигени мультивалентні, тобто мають, як правило, велику кількість епітопів, до кожного з яких в організмі продукуються свої специфічні антитіла.

Величезну їх різноманітність забезпечує широкий спектр клонів лімфоцитів і можливість розпізнати будь-який чужорідний антиген. Специфічне розпізнавання і скріплення антигену з антиген-розпізнаючим рецептором спричиняє активацію лімфоциту, яка проявляється його посиленою проліферацією (клональною експансією), тобто накопиченням клону антигенспецифічних лімфоцитів, і подальшим диференціюванням лімфоцитів з придбанням ними ефекторних функцій [18].

Th1, та/або Th2, отримавши 2 сигнали від макрофагів, виділяють відповідний набір цитокінів, які стимулюють проліферацію Т-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів. Причому активуються В-лімфоцити, що мають мономірний IgM як рецептор, який відповідає цьому антигену, тобто настає селекція і виборча стимуляція В-лімфоцитів.

Т-хелпери найважливіші для даної стадії, оскільки вони забезпечують досягнення напруженого імунітету. Th1 беруть участь переважно у розвитку клітинного імунітету, Th2 – в розвитку гуморального імунітету та миттєвої гіперчутливості.

### 3. Продуктивна (ефекторна) стадія

Здійснюється накопичення і активація ефекторних клітин. Забезпечується стадія Т-кілерами, Т ефекторами ГЗТ, плазматичними клітинами.

Суть ефекторної стадії полягає в активації ефекторних клітин, внаслідок чого відбувається виділення неспецифічних ефекторних медіаторів, розвиток клітинних реакцій або утворення антитіл, які циркулюють кровотоком. В результаті проходження ефекторної фази відбувається елімінація антигену за участю попередньо активованих лімфоцитів, їх продуктів, а також клітин і механізмів неспецифічного захисту, що залучаються лімфоцитами в специфічну імунну відповідь: фагоцитарних клітин, НК-клітин, системи комплементу. В-лімфоцити перетворюються на плазматичні клітини, що синтезують антитіла, специфічність яких збільшується у нащадків клітин, що діляться (феномен наростання афінітету В-лімфоцитів). Паралельно

виникають антигенспецифічні Т-ефектори, що несуть на своїй поверхні антигенспецифічні ТРК. У результаті під впливом антигенів в організмі утворюються антитіла та імунні Т-клітини.

За допомогою лімфоїдної системи здійснюються наступні види специфічної імунної відповіді: гуморальна - синтез антитіл; клітинна - реакції гіперчутливості сповільненого типу, трансплантаційний імунітет. Аутоімунні реакції – здійснюються механізмами як гуморального, так і клітинного імунітету. Вважають, що призначення гуморального імунітету - звільняти організм переважно від чужорідних екзогенних речовин, а клітинного - елімінація аутоантигенів, які можуть представляти власні пошкоджені або мутантні клітини.

Реалізація імунної відповіді здійснюється в різних морфологічних мікроструктурах лімфоїдних органів, де є умови для взаємодії Т-лімфоцитів, В-ліфоцитів та інших імунних клітин, для концентрації та фагоцитозу антигенів, контакту антигенів з мембранними сенсорами, для розмноження, диференціації та поєднання клітин імунної системи. Цими структурними одиницями в лімфовузлах і селезінці є краєві синуси, синуси і тяжи мозкової речовини, паракортикальна зона, лімфоїдні фолікули, зародкові центри, артеріолярні гільзи центральних артерій білої пульпи селезінки, плазмоклітинні острівці. При антигенному стимулі в цих структурах відбуваються характерні морфологічні зміни, необхідні для розвитку імунної реакції.

#### 4. Стадія імунної пам'яті.

Протягом цієї стадії відбувається накопичення клітин пам'яті. Задіяні в процесах Т- та В-клітини пам'яті.

Одночасно з розвитком імунної відповіді стимулюються механізми і клітини супресори, що її гальмують. Тому через певний час в нормі імунна реакція затихає. У організмі залишається імунологічна пам'ять: Т-і В-клітини пам'яті. Формується імунітет.

Тривалість отриманого імунітету залежить від здатності збудника активувати імунну систему, від типу інфекції, віку інфікованого, загального стану організму тощо. Постінфекційний імунітет буває короткотривалим (грип, ГРВІ), достатньо тривалим (лептоспіроз, жовта лихоманка), дуже тривалим і навіть пожиттєвим (кор, паратит). При цьому напівперіод життя найстійкішого імуноглобуліна складає 25 днів. Тобто в організмі постійно відбувається ресинтез специфічного імуноглобуліна.



## РОЗДІЛ 2.

### МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ АНТИТІЛ ТА АНТИГЕНІВ

Антиген являється речовиною, яка має органічне походження та має ознаки генетичної відмінності. При введенні у організм він викликає імунний ефект, так як імунна система розпізнає цю речовину як чужорідну та виробляє антитіла для боротьби з нею [22].

Реакція антиген-антитіло – це специфічна взаємодія антитіл з індивідуальними антигенами, у результаті якої з'являються комплекси антиген-антитіло (так звані імунні комплекси).

Методи преципітації в гелях. Імунопреципітація у гелі являється варіантом імунопреципітації у розчині, в якому гель виконує функцію підтримуючого середовища. Дана методика заснована на простому принципі, який заключається у тому, що в товщі гелю існує водна фаза, через яку легко дифузує більшість макромолекул. Як тільки полі-детермінантний складний антиген переміщується у зону, що містить антитіла - при оптимальному співвідношенні концентрації антигену та антитіл утворюються лінії преципітації, які видно неозброєним оком. Таку реакцію найчастіше проводять на розташованих горизонтально тонких пластинах агарового гелю на скляних підставках. Для таких мреакцій дифузії - антигени та антитіла вносять в лунки, вирізані у гелі навпроти один одного. Плюси даного методу імунопреципітації у гелях – це висока розв'язувальна здатність виявлення комплексів антиген-антитіла та просте обладнання та доступність. Імунопреципітати гарно проявляються і мають вигляд видимих білих смуг. Швидкість дифузії залежить від:

- розміру часток;
- гідратації гелю;

- концентрації гелю;
- температури;
- взаємодії реагентів з гелем.

Кожна індивідуальна система антиген-антитіло має власну лінію преципітації. Таку реакцію відтворюють у горизонтально розташованих пластинках (близько 1,5 мм) 1 % розчину агарового гелю на скляних підставках або чашках Петрі.

Розрізняють два основних варіанти імунодифузії (в залежності від принципів створення градієнтів концентрації антигену й антитіл):

- проста дифузія – концентраційний градієнт утворюється тільки для одного із реагентів, а склад іншого - постійний, він вноситься у гель при його приготуванні;

- подвійна дифузія – два реагенти вносять у вже приготовлений, чистий гель.

Обидва типи підрозділяються (у залежності від можливих напрямків дифузії реагентів) на:

- одновимірні;
- двовимірні;
- комбіновані.

Імунодифузія – це явище полягає у тому, що при одночасній дифузії у гелі розчинних антигенах і антитілах утворюються смуги преципітації у зоні їх оптимального співвідношення. При даному процесі не має необхідності визначати самому зону еквівалентності при послідовному змішуванню різні розведених антигенів й антитіл, так як у гелі титрування здійснюється повільно за рахунок дифузії реагуючих речовин, які направляються назустріч один з одним у підтримуючому середовищі. Там формуються градієнти концентрації антигенів і антитіл, з'являється можливість перехрещування

градієнтів та формується смуга преципітації там, де концентрації антиген-антитіло еквівалентні [4].

На формування смуги преципітації у гелі впливають:

- локальна концентрація (у місці нанесення антигену та антитіл);
- відстань між точками нанесення реагентів;
- напрямок і швидкість дифузії антигену та антитіл;
- форма та площа початкових лунок визначають як вихідну конфігурацію моделі дифузії.

Підтримуюче (основне) середовище повинне відповідати таким вимогам:

- гель має бути прозорим і однорідним;
- структура гелю не повинна перешкоджати дифузії молекул антигену та антитіл;
- гель має бути імуно-хімічно інертним та не містити ніяких домішок, що зв'язують антиген або ж антитіла;
- гель має бути стабільним протягом довгого часу у широкому діапазоні температур та рН.

Усім цим вимогам відповідає лише 1% гель агарози, що до всього характеризують легкість та швидкість готування гелів будь - якої товщини й розміру. Агароза – це похіна агару, очищена від агаропектині, які екранують антигенні детермінанти та у свою чергу послабляють взаємодію антиген-антитіла. В порівнянні з агаром - агароза більш прозора, але й більш тендітна (оптимальна температура стабільності гелю – кімнатна, рН 7,0 - 9,0).

**Одновимірна дифузія за Уоденом.** Антитіла додають у гель агарози, що поміщений у пробірку, сам розчин антигену нашаровується на поверхні шару гелю, а антиген дифундує вниз в гель. Якщо ж антитіла у гелі вступають в реакцію із антигеном - у гелі утворюється преципітат. Дана реакція є якісною та дозволяє виявити наявність антитіл, при умові що антиген відомий.

**Метод радіальної імунодифузії за Манчині.** Агар містить моноспецифічні антитіла, а радіально в гель дифундує антиген, зустрічаючись із антитілами утворюється імунний комплекс (преципітат). Чим далі від лунки - концентрація антигену поступово падає, до відмітки еквівалентної концентрації антитіл у агарі. Утворюється добре помітне кільце. Чим вища концентрація внесеного антигену - тим більший діаметр кільця. Якщо ж у реакцію внести декілька стандартів з відомою концентрацією антигену, то порівняння або ж формування калібрувальної кривої можна провести кількісне визначення антигену у зразках. Реакція може перебігати декілька днів. Кількісна оцінка даного методу: розмір кільця пропорційний кількості антигену при однакових обсягах препаратів у лунці.

### **Методи аглютинації.**

Реакції аглютинації - це склеювання корпускулярних антигенів за допомогою антитіл.

Види реакцій аглютинації:

- прямі реакції аглютинації - використовують для виявлення антитіл у сироватці крові хворого пацієнта. При додаванні суспензії мертвих мікробів до сироватки хворого утворюється пластівчастий осад, що вказує на позитивну реакцію склеювання мікробів антитілами (використовується для визначення черевного тифу, паратифу, ін.);

- реакція пасивної або непрямой гемаглютинації - використання еритроцитів з адсорбованими на їхній поверхні антигенів, взаємодія яких з відповідними антитілами у сироватці крові хворих приводить до утворення фестонного осаду (визначення вагітності, підвищеної чутливості хворих до лікарських препаратів та гормонів);

- реакція гальмування гемаглютинації - здатності антитіл імунної сироватки нейтралізувати віруси, які у результаті втрачають властивість склеювати еритроцити (діагностика вірусних хвороб);

— реакція коагутинації - антигени збудника визначаються за допомогою стафілококів, які попередньо оброблені імунною діагностичною сироваткою [6].

### **Серологічні методи.**

Імунний лізис – розчинення антигенів у результаті дії специфічних антитіл або лізинів у присутності комплементу. У залежності від антигенів, які беруть участь в реакції лізису, називається ще бактеріоліз, спірохетоліз, гемоліз, тощо. Найчастіше використовується як індикаторна система зв'язування комплементу. Для постановки такої реакції потрібні :

- антиген( 3% суспензія еритроцитів);
- антитіло (гемолітична сироватка проти еритроцитів);
- комплемент (сироватка морської свинки, 1:10);
- ізотонічний розчин натрій хлориду.

Усі пробірки ставлять у термостат на 35-40 хвилин при температурі 37<sup>0</sup> С, після чого проводиться облік реакції. У даному випадку в дослідній пробірці має наступити гемоліз в результаті реакції між гемолітичною сироваткою та еритроцитами в присутності комплементу. У контрольних пробірках не має бути гемолізу, так як у одній із них відсутній контроль гемолітичної сироватки, у другій відсутній контроль комплементу, а у третій - відсутні контроль еритроцитів.

### **Метод імуноферментного аналізу.**

У сучасних галузях медицини для діагностики і наукових завдань використовується імунний аналіз (реакція взаємодії антигену і антитіла з використанням різних варіантів мічення одного з компонентів, а саме: ферменти, радіонукліди, флуоресцентні барвники). Методи імунного аналізу: хемілюмінесцентний аналіз і імунофлуоресцентний.

Імуноферментний аналіз - використовується для діагностики у біології та медицині (твердофазний імуноферментний аналіз дозволяє виявляти у зразку поодинокі молекули).

Це лабораторний метод, використовується для якісного та кількісного визначення речовин у низьких концентраціях. Дозволяє ідентифікувати біологічно-активні речовини організму людини (продукти імунної системи, гормони, нейропептиди, ферменти та призначений для виявлення чужорідних антигенів й антитіл [21]).

Переваги методу імуноферментного аналізу:

- високочутливий;
- специфічний;
- точний;
- експрес-метод;
- стандартизований (проводиться автоматично);
- не вимагає спеціальних умов у лабораторії.

Імуноферментний аналіз заснований на специфічному зв'язуванні антитіла із антигеном. У результаті реакції утворюється забарвлений продукт.

Об'єктами дослідження даного методу є низькомолекулярні та високомолекулярні сполуки, віруси і бактерії.

Стадії імуноферментного аналізу:

1. Розпізнавання тестованого з'єднання специфічним до нього антитілом - імунного комплексу;
2. Формування зв'язку кон'югату з імунним комплексом;
3. Перетворення ферментної мітки в реєстрований сигнал.

Класифікація імуноферментного аналізу за типом реагентів:

- конкурентний метод - на першій стадії у системі наявні одночасно аналізоване з'єднання та його аналог, мічений ферментному;

- неконкурентний метод - у системі на першій стадії присутнє тільки аналізоване з'єднання і специфічні до нього центри зв'язування.

Метод імуноферментного аналізу досить унікальний та дозволяє отримати широке застосування у діагностиці і у дослідженнях, проведених в рамках наукових проєктів.

### РОЗДІЛ 3

## ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ І ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ

Сукупність якісних та кількісних характеристик, що відображають стан імунної системи в конкретний момент часу називають імунним статусом.

При оцінці імунної системи необхідно знати про існування індивідуальної варіабельності показників імунітету, враховувати, що зміна одного показника викликає компенсаторні реакції інших показників. Дефект частини компонентів або ланок імунної системи, як уроджений, генетично зумовлений, так і набутий, може бути досить повно компенсований іншими компонентами імунної системи. Адаптація такої дефектної системи відбувається якщо в сприятливих фізіологічних умовах, то гомеостаз може достатньо повно стабілізуватися, при створенні необхідного балансу наявних компонентів. Достатньо ефективно подібна збалансована система може працювати навіть в екстремальних умовах, хоча ризик її зриву все ж таки може бути вищий дещо, аніж у системи, всі компоненти якої повноцінні.

Функціональна активність імунокомпетентних клітин знаходиться під постійним впливом нейроендокринних чинників (нейро-ендокринно-імунна вісь)). Існують вікові відмінності показників імунного статусу. Виявлені сезонні коливання функціональної активності імунної системи. Встановлено, що значення максимальне показників Т- і В-ланок імунітету спостерігається в зимовий час. Зниження кількості і активності функціональної Т-лімфоцитів відбувається навесні, а В-лімфоцитів – влітку. Виявлені також добові ритми зміни показників імунного статусу: максимальна кількість лімфоцитів спостерігається о 24 годині, при пробудженні. – найменша.

Дефекти імунної системи виявляються в період її активної роботи. Так можна узагальнено виділити основні типи активного функціонування імунної системи.

*Перший тип* – це нормальне в своїй основі функціонування, яке зустрічається при більшості захворювань (гострих, хронічних,



рецидивуючих). У межах цього нормального функціонування може розвиватися недостатність роботи імунної системи, проте вона є такою, що проходить, тимчасовою, і при усуненні відповідних причин система повертається в стан нормальної роботи.

*Другий тип* – патологічне функціонування, пов'язане з поломками якоїнебудь специфічної ланки імунної системи в реакції на певний антиген. Ненормальність функціонування імунної системи в цьому випадку пов'язана з тим, що специфічна ланка неправильно направляє хід імунної відповіді. Це може виявлятися як в безконтрольному посиленні імунної реакції (алергія) або зриві толерантності до свого антигена (автоімунні захворювання), так і в ослабленні відповіді на чуже (онкологічні захворювання).

*Третій тип* – патологічне функціонування, пов'язане з дефектом якоїнебудь ланки або компоненту імунної системи, коли механізми компенсації через якінебудь причини (наприклад, дуже великий дефект, несприятливі умови життя та ін.), не спрацювали, система залишилася незбалансованою і не може адекватно реагувати на чужорідне. Дефект компонентів може бути уродженим (уроджені імунодефекти) або набути (хвороби кровотворення, пов'язані із злоякісним переродженням імунокомпетентних клітин; СНІД, пов'язаний з виборчим знищенням вірусом Т-хелперів). Імунологічне обстеження наразі переслідує вирішення наступних завдань: 1) підтвердити наявність порушень в імунній системі (імунодефіцит, автоімунний процес, алергія і т. д.); 2) визначити ступінь тяжкості порушень в імунній системі; 3) виявити порушену ланку; 4) оцінити можливості підбору імунокоректора; 5) оцінити прогноз ефективності імунотерапії [13].

Оцінити функціонування основних ланок імунітету, клінічний імунолог, завдяки імунологічним тестам має можливість, зробити висновок про стан імунного статусу пацієнта і аргументовано призначити імунокорегуючу терапію. А також, за імунологічними показниками, проконтролювати її результати в динаміці спостереження. Діапазони нормальних значень імунного статусу наведені в табл. 1.

Таблиця 1

## Показники імунного статусу

Найменування показників	Од. виміру	Норма
Показники фагоцитарної і кілерної активності фагоцитів		
Кількість лейкоцитів	10 <sup>9</sup> /л	4,4-11,0
Кількість нейтрофілів	%	40-70
Кількість моноцитів	%	3-8
Кількість еозинофілів	%	1-5
Фагоцитарне число (ФЧ)	Абс.	число 5-10
Фагоцитарний показник (ФП)	%	65-95
Індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ)	Од	>1,0
Кількість активних фагоцитів (КАФ)	10 <sup>9</sup> /л	1,6-5,0
Активованій НСТ-тест	%	40-80
Спонтанний НСТ-тест	%	до 10
Лізосомально-катіонний (ЛКТ)-тест	Од	1,2-1,8
Тест окислювального метаболізму гранулоцитів	Од	141-212
Активована хемілюмінісценція фагоцитів (Бурст-тест з E. Coli і ФМА)	% Од	95-100 600-1800
Спонтанна хемілюмінісценція фагоцитів	%	1-20
Кількість натуральних кілерів (CD16)	%	6-26
Кількість NK-кілерів (CD56)	%	9-19
Кількість активованих гранулоцитів (CD16)	%	65-95
Кількість нейтрофілів з негативною активацією (CD95)	%	5-10

Кількість моноцитів с негативною активацією (CD95)	%	5-7
Рівень Інтерлейкіна-1	пг/мл	30-50
Рівень Інтерлейкіна-6	нг/мл	30-500
Рівень колонієстимулюючого фактора	пг/мл	0-4,0
Рівень TNF	нг/мл	0-87
Показники гуморальної ланки неспецифічної резистентності		
Рівень С-3 компонента комплементу в сироватці	г/л	0,9-1,8
Рівень С-4 компонента комплементу в сироватці	г/л	0,1-0,4
Титр комплементу в сироватці	Од. СН50	35-60
Рівень С-реактивного білка в сироватці	мг/л	<5
Рівень лізоцима в крові	М кг/мл	7-14
Рівень ЦІК (циркулюючих імунних комплексів)	Од	30-90
Рівень ЦІК з С1q комплементом	мг/мл	0-40
Показники гуморальної ланки імунітету		
Рівень імуноглобуліну А в сироватці	г/л	0,7-4,0
Рівень імуноглобуліну М в сироватці	г/л	0,4-2,3
Рівень імуноглобуліну G в сироватці	г/л	7,0-16,0
Рівень загального імуноглобуліну Е	МОд/мл	0-100
Рівень специфічних антитіл (за показаннями при виявленні збудника для оцінки сили імунної відповіді)	-	-

Рівень онкомаркерів (за показаннями при підозрі на злоякісне новоутворення)	-	-
Рівень антистрептолізину-0 в сироватці	МОд/мл	<200,0
Рівень Інтерлейкіна-4	-	-
Рівень Інтерлейкіна-8	нг/мл	50-500
Кількість В-лімфоцитів (CD20)	%	8-19
Абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD20)	109/л	0,19-0,38
Кількість активованих В-лімфоцитів (CD20/69)	%	6-12
Кількість активованих В-лімфоцитів (CD23)	%	6-12
Кількість В-лімфоцитів (CD5+)	%	-
Кількість В-лімфоцитів TgA+	%	1-3
Кількість В-лімфоцитів IgM+	%	3-10
Кількість В-лімфоцитів IgG+	%	2-6
Показники клітинної ланки імунітету		
Кількість лімфоцитів	%	25-39
Кількість Т-лімфоцитів (CD3)	%	50-80
Абсолютна кількість Т-лімфоцитів (CD3)	109 /л	1,1-1,7
Кількість Т-хелперів (CD4)	%	36-55
Абсолютна кількість Т-хелперів (CD4)	109 /л	0,4-1,1
Кількість Т-супресорів (CD8)	%	20-33
Абсолютна кількість Т-супресорів (CD8)	109/л	0,3-0,7
Показник диференціювання Т-лімфоцитів	Од	0,9-1,0
Імуно-регуляторний індекс Th/Tc	Од	1,5-2,5

Спонтанна бластна трансформація (РБТЛ) лімфоцитів	%	до 10
Активована бластна трансформація лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА)	%	36-54
Кількість активованих Т-хелперів (CD4/69)	%	40-70
Кількість активованих Т-супресорів (CD8/69)	%	40-70
Кількість лімфоцитів з негативною активацією (CD95)	%	5-10
Активність Т-лімфоцитів у РТМЛ з ФГА	%	20-80
Рівень рецепторів до Інтерлейкіна-2	нг/мл	700-5000
Рівень Інтерлейкіна-2	Од/мл	0-0,5
Рівень Інтерлейкіна-12	пг/мл	30-100
Рівень ІФН- $\gamma$	пг/мл	30-50
Чутливість лімфоцитів до імуномодуляторів	%	20-80

На користь відповіді імунної системи зміни імунного статусу можуть свідчити з розвитком гострого запального процесу при бактеріальному і вірусному інфікуванні. Адекватно, імунна система працює стереотипно, з використанням одних і тих же механізмів розпізнавання, руйнування і виведення чужорідного антигена. Умовно мікроорганізми можна підрозділити на позаклітинні і внутрішньоклітинні. Ото ж в боротьбі з позаклітинними збудниками (бактеріями) головними ефекторними клітинами є нейтрофіли. Поглинальна і бактерицидна функції нейтрофілів різко посилюються в присутності комплексу і IgG. Вказані функції нейтрофілів активуються ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та іншими цитокінами, продукованими макрофагами, природними кілерами (NK\_ -клітинами) і Т-лімфоцитами. Основну ефекторну функцію специфічного гуморального імунітету в захисті від позаклітинних збудників (бактерій) здійснюють антитіла, що плазматичними клітинами

(зрілими В-лімфоцитами) синтезуються. Участь антитіл як ефекторної ланки в імунному захисті здійснюється в трьох формах: нейтралізація збудника і його токсинів; активація комплементу; опсонізація.

При синдромі набутого імунодефіциту (СНІД) окремо стоїть питання про співвідношення Тх/Тс. Вірус імунодефіциту людини вибірково вражає і руйнує Т-хелпери, внаслідок чого співвідношення Тх/Тс знижується до значень, зазвичай значно менших. У разі відсутності ознак розгорненого захворювання СНІДом зниження співвідношення Тх/Тс до значень, менших 1, , дозволяє лише ставити питання про можливе носійство ВІЛ, причому вірогідність носійства збільшується за наявності підозрілих анамнестичних даних і розмитому симптомокомплексі – слабкості, нічній пітливості, розлитій або обмеженій лімфоаденопатії. Але остаточно поставити діагноз СНІД у таких випадках можна після виявлення в крові пацієнта антитіл, а головне – антигенів ВІЛ [1].

При вроджених і набутих імунодефектах також спостерігається зниження в крові кількості лімфоцитів, часто навіть абсолютного – прикладом цьому може служити СНІД [8].

### **3.1. Функціональна активність імунокомпетентних клітин**

Продукти онкогенних вірусів виконують роль пухлинних антигенів та індукують специфічні Т-клітинні відповіді. Причиною виникнення злоякісних пухлин є соматичні мутації, що виникають під впливом ендо- та екзогенних канцерогенів. Ріст злоякісних новоутворень визначається проліферативною активністю пухлинних клітин, а також їх здатністю проникати в здорові тканини й давати метастази у віддалені органи. Крім того, злоякісні пухлини здатні виходити з-під імунного контролю організму хазяїна. Кодовані вірусом антигени не є унікальними для кожної пухлини, а експресуються різними пухлинами, індукованими одним і тим самим вірусом.

Показано, що паповавіруси (в тому числі поліомавіруси і мавпячий вірус SV40) та аденовіруси індукують розвиток злоякісних пухлин у неонатальних тварин та дорослих тварин з імунодефіцитом. У людей асоційовані з герпесвірусом Епштейн-Барр В-клітинні (ВЕБ) лімфоми та асоційовані з вірусом папіломи людини (HPV) раки шкіри найчастіше виникають у імуносупресованих пацієнтів, таких як реципієнти алогографних трансплантатів та хворі на СНІД [1]..

### **3.2. Особливості імунітету при вірусних інфекціях**

Цілі імунної відповіді: 1) зупинити проникнення віріонів у клітини; 2) нищити вже інфіковані клітини, щоб знизити поширення вірусу. У зв'язку з цим, при проникненні вірусу в організм розвиваються імунологічні реакції двох типів: а) направлені проти віріону; б) діючі на клітину, інфіковану вірусом. Реакції, направлені проти віріону, є переважно гуморальними, а реакції, що впливають на клітини, інфіковані вірусом, є клітинними і опосередковані Т-лімфоцитами [8].

Інтерферони – група цитокінів, які збільшують резистентність клітин до вірусної інфекції, мають антипроліферативний ефект, а також здатні регулювати імунну відповідь. Розрізняють три види інтерферонів: б – продукований лейкоцитами, в – продукується фібробластами і г – продукований Т-лімфоцитамихелперами 1-го типу. Інтерферон гальмує транскрипцію вірусного геному в клітині-господарі та перешкоджає трансляції вірусної мРНК, що знижує вірусемію і полегшує завершення процесу елімінації збудника різними чинниками специфічного імунітету. У міжклітинному просторі і крові є постійний рівень інтерферону, що забезпечує природну резистентність організму до вірусної інфекції. Після вірусного інфікування організму вже через 1-3 години в міжклітинному просторі і крові збільшується рівень інтерферону.

Нейтралізація вірусу, що перешкоджає його прикріпленню до клітинимішені, здійснюється антитілами IgG у позаклітинній рідині, IgM у крові і секреторними IgA-антитілами на поверхні слизових оболонок. Імунні комплекси, що містять вірус, можуть зв'язувати комплемент, що сприяє нейтралізації вірусу.

При розповсюдженні вірусу від клітини до клітини або при їх контакті, або в тих випадках, коли вірус інтегрується в геном чутливої клітини, на перше місце виходять клітинні імунні реакції за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Оскільки віруси є внутріклітинними паразитами, основну функцію захисту від них виконують клітинні реакції. Специфічні Т-клітини-кілери з'являються через 2-3 дні після зараження і передують появі віруснейтралізуючих антитіл.

У противірусному імунітеті руйнування клітин, що містять віруси, здійснюється як Т-лімфоцитами, так і, паралельно, активованими макрофагами.

Необхідно відзначити, що збудники, що розмножуються прямо в місці проникнення (грип), мають короткий інкубаційний період, що може бути небезпечним через певну інерційність розвитку імунних реакцій, особливо у людей з Т-клітинним імунодефіцитом, що призводить до важкого перебігу захворювання.

Вірусні інфекції, що поширюються гематогенно (поліомієліт, кір, епідемічний паротит, вітряна віспа), можуть елімінуватися гуморальними механізмами, причому дані захворювання, як правило, характеризуються тривалим інкубаційним періодом.

Специфічна противірусна імунна відповідь здійснюється при інфікуванні організму вірусами і деякими найпростішими (токсоплазма, лістерія), коли антиген локалізується в цитоплазмі інфікованих клітин. Переважно презентацією антигена у такому разі займаються дендритні



антиген-презентуючі клітини. Їх походження до цього часу є суперечливим питанням: вони можуть диференціюватися або з окремої клітини-попередника, або із загального попередника моноцитарномакрофагального ряду. Дендритні клітини містяться в стромі лімфатичних вузлів і селезінки, а також у деяких нелімфоїдних тканинах: у епідермісі шкіри і слизових оболонках повітряноносних шляхів, де вони називаються клітинами Лангерганса, в слизових оболонках шлунково-кишкового і уrogenітального трактів, в інтерстиціальних тканинах серця, нирок та інших органів.

Білковий антиген (наприклад, вірусний капсид) у ході процесингу розщеплюється в протеосомах цитоплазми дендритної клітини, транспортується за допомогою білків-трансмiтерів в ендоплазматичну мережу, де утворюється його комплекс з пресинтезованою молекулою МНС I. Цей комплекс потім переноситься через апарат Гольджи на поверхню клітини для презентації CD8 Т-лімфоцитам. Т-клітинні рецептори (ТКР) CD8 цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ або Т-кілери) розпізнають антиген у комплексі з МНС I за допомогою молекули CD8 і адгезійних молекул В7 і CD28. Другим сигналом активації цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) є секреція антиген-презентуючою клітиною ІЛ-1 на підтвердження того, що МНС асоційована з вірусним пептидом. Після активації ЦТЛ починають секретувати ІЛ-2 і експресують рецептори для ІЛ-2, які є головним чинником зростання Т-лімфоцитів. У результаті утворюється клон цитотоксичних лімфоцитів з ТКР, специфічних для антигена, який викликав дану імунну відповідь. ЦТЛ, після контакту з клітиною-мішенню, швидко вбивають її та відділяються від неї, щоб атакувати наступну мішень. Поки ЦТЛ пов'язані з клітиною-мішенню за участю ТКР, створюються умови фокусування ефекторних молекул, що секретуються лімфоцитом, точно в місці контакту клітин. Цитотоксичні функції CD8 Т-лімфоцитів обумовлені секрецією пресинтезованих цитотоксинів: фрагментинів, що індукують апоптоз у клітині-мішені, і

перфоринів, що утворюють пори у клітині-мішені. ЦТЛ також продукують і виділяють:

- IFN- $\gamma$ , що активує макрофаги (фагоцитують наслідки роботи лімфоцитів) і проліферацію T $\alpha$ 1;
- IL-2, чинник зростання T-лімфоцитів (T-кілерів, T $\alpha$ 1 і T-клітин пам'яті), а також прискорення синтезу МНС і презентацію в комплексі з ними чужорідних антигенів;
- TNF- $\alpha$ , що збільшує проникність судин, але при надмірній концентрації призводить до судинного шоку;
- TNF- $\beta$  (лімфотоксин), що має власний цитотоксичний ефект (призводить до механізму апоптозу) [11].

При T-залежній імунній відповіді В-лімфоцити також виступають як антиген-презентуючі клітини. В-лімфоцити своїми антигенрозпізнаючими рецепторами зв'язуються з антигеном, поглинаючи його. У фагосомі В-лімфоцитів антиген піддається перетравленню. Пептиди, отримані з такого антигена, повертаються на поверхню В-лімфоцитів в асоціації з молекулами гістосумісності класу II (МНС II). Тут вони розпізнаються T-клітинним рецептором, який є на поверхні CD4 $^{+}$  клітини. Це призводить до стимуляції CD4 $^{+}$  лімфоцита (хелпера) і продукції IL-2, IL-4 і IL-5. Інтерлейкіни, що утворилися, стимулюють В-клітинну проліферацію і диференціювання з перетворенням, в решті-решт, в антитілопродукуючу плазматичну клітину [13].

Спочатку В-клітини продукують і секретують тільки IgM (перші 4-5 діб після антигенної стимуляції). Потім В-лімфоцити перемикають синтез з IgM на IgG і далі на IgA і IgE (14-16 діб, максимум 21-24 доби). Отже, при T-залежній імунній відповіді індукується продукція імуноглобулінів всіх класів [13].

Таким чином, наявність у конкретного індивідуума нормально функціонуючої клітинної ланки імунітету сприятиме обмеженню вірусного 80 захворювання (зрештою і одужанню) за рахунок лізису інфікованих вірусом клітин і, як наслідок, припинення породження інфікованого потомства.

Одужання від гострої вірусної інфекції зазвичай супроводжується формуванням клітин пам'яті і виробленням тривалого імунітету, і повторні атаки того ж самого вірусу стають неефективними [15].

### **3.3. Імунодіагностика при ВІЛ-інфекції.**

До повної неспроможності імунної відповіді призводить СНІД, наслідком чого є важкі опортуністичні інфекції і агресивні бластоматозні процеси. Клінічна картина залежить від характеру і локалізації асоційованих захворювань. Ці захворювання називаються СНІД-маркерні (індикаторні). Ці хвороби поділяють на дві групи. Перша група: кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів; позалегеневий криптококоз; криптоспорідіоз з діареєю понад 1 міс.; цитомегаловірусні ураження різних органів, крім печінки, селезінки або лімфатичних вузлів, у хворого віком старше 1 міс.; обумовлена інфекція вірусом простого герпесу, виявляється виразками слизових оболонок та на шкірі, які персистують понад 1 міс., а також пневмонією бронхітом, або езофагітом будь-якої тривалості, що вражає організм хворого у віці старше 1 міс.; генералізована саркома Капоши в хворих молодше 60 років; лімфома головного мозку (первинна) в хворих молодше 60 років; лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія і/або легенева лімфоїдна дисплазія в дітей у віці до 12 років; диссемінована інфекція, викликана атипovими мікобактеріями (мікобактерії комплексу *M. avium-intracellulare*) з позалегеневою локалізацією або локалізацією (додатково до легень) в шкірі, шийних лімфатичних вузлах, лімфатичних вузлах коренів легень; пневмоцистна пневмонія; прогресуюча

багатоосередкова лейкоенцефалопатія; токсоплазмоз головного мозку в хворого старше за 1 міс. Друга група: бактерійні інфекції, поєднані або рецидивуючі, в дітей до 13 років (більше 2 випадків за 2 роки спостереження): сепсис, пневмонія, менінгіт, ураження кісток або суглобів, абсцеси, обумовлені гемофільними паличками, стрептококами; кокцидіоїдомікоз дисемінований (позалегенева локалізація); ВІЛ-енцефалопатія (ВІЛ-деменція, СНІД-деменція); гістоплазмоз з діареєю, персистуючою понад 1 міс.; ізоспороз з діареєю, персистуючою понад 1 міс.; саркома Капоши в будь-якому віці; лімфома головного мозку (первинна) в осіб будь-якого віку; інші В-клітинні лімфоми (за винятком хвороби Ходжкіна) або лімфоми невідомого імунофенотипу: дрібноклітинні лімфоми (типу лімфоми Беркітта та ін.); імунобластні саркоми (лімфоми імунобластні, крупноклітинні, дифузні гістіоцитарні, дифузні недиференційовані); мікобактеріоз дисемінований (не туберкульоз) з ураженням (крім легень) шкіри, шийних або прикореневих лімфатичних вузлів; туберкульоз позалегеновий (з ураженням внутрішніх органів, крім легень); сальмонеллезна септицемія рецидивуюча; ВІЛ-дістрофія (виснаження, різке схуднення).

ВІЛ впливає на функціональну активність В-лімфоцитів, збільшуючи синтез імуноглобулінів і особливо продукцію IgG. Більшість антитіл, незважаючи на присутність вірусу, є неспецифічними (лише близько 5% від усіх імуноглобулінів – специфічні) і їх виробляється значно більше, ніж нормальними В-клітинами. Така гіперпродукція імуноглобулінів наростає в процесі розвитку інфекції [8].

Лабораторна діагностика ґрунтується на виявленні маркерів вірусу й специфічних антитіл у біологічних рідинах. Для постановки діагнозу використовуються наступні методики: 1. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – високочутливий метод виявлення вірусної РНК. 2. Гібридаційний аналіз (ГА) – пошук певних нуклеїнових кислот і визначення їхньої кількості по зв'язуванню з ДНК-зондом. 3. Реакція імуофлюоресценції (РІФ) –

виявлення антигенів у лейкоцитах крові. Метод специфічний, але низькочутливий. 4. Імуноферментний аналіз (ІФА) – високочутливий метод виявлення антитіл до ВІЛ у сироватці хворого або носія. 5. Імуноблотінг – підтверджувальний тест. Метод виявляє антитіла до одного або декількох оболонкових або серцевинних білків ВІЛ. Результат вважається позитивним, якщо виявлені антитіла до будь-яких двох із трьох основних антигенів ВІЛ – р24, гр 41 і гр 120 (або гр 160). 6. Проточна цитометрія – дозволяє проводити визначення субпопуляцій лімфоцитів і виявляти фенотипічні маркери, що характеризують зміни функціонального стану клітин. Визначення антитіл до ВІЛ 1-2 в крові. Антитіла до ВІЛ-1 і 2 в сироватці крові в нормі відсутні. Визначення антитіл до ВІЛ є основним методом лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції. У основі методу лежить ІФА (чутливість більше 99,5%, специфічність більше 99,8%). Антитіла до ВІЛ з'являються у 90-95% інфікованих протягом 3 міс. після зараження, у 5-9% – через 6 міс. і 0,5-1% – в пізніші терміни. У стадії СНІДу кількість антитіл може знижуватися аж до повного зникнення. При отриманні позитивної відповіді виявлення антитіл до ВІЛ, щоб уникнути псевдопозитивних результатів, аналіз повинен бути повторений ще 1 або 2 рази, бажано з використанням діагностикуму іншої серії. Позитивним результатом вважається той, якщо з двох обидва або з трьох два аналізи виразно виявили антитіла. Імуноблотінг на антитіла до вірусних білків ВІЛ у сироватці крові. Антитіла до вірусних білків ВІЛ у сироватці крові в нормі відсутні. Метод ІФА є скринінговим за визначенням антитіл до ВІЛ. При отриманні позитивного результату для підтвердження його специфічності використовується метод імуноблотінга Western-blot – зустрічна преципітація в гелі антитіл у сироватці крові хворого з різними вірусними білками, підданими розділенню по молекулярній масі за допомогою електрофорезу і нанесеними на нітроцелюлозу. Визначаються антитіла до вірусних білків гр41, гр120, гр160, р24, р18, р17 та ін.. Виявлення антитіл до одного з глікопротеїнів гр41, гр120, гр160 слід вважати позитивним результатом. Отже, у разі виявлення антитіл до інших білків вірусу результат вважається сумнівним, і

таку людину слід обстежувати ще двічі – через 3 і 6 міс. Відсутність антитіл до специфічних білків ВІЛ означає, що ІФА дав псевдопозитивний результат . Разом з тим, у практичній роботі при оцінці результатів методу імуноблотінга необхідно керуватися інструкцією, що додається фірмою до використовуваного набору для дослідження. Антиген p24 у сироватці крові. Антиген p24 у сироватці крові в нормі відсутній. Антигеном p24 - є білок стінки нуклеотиду ВІЛ. Стадія первинних проявів після інфікування ВІЛ є наслідком початку реплікативного процесу. Антиген p24 з'являється в крові через 2 тижні після інфікування і може бути виявлений методом ІФА в період від 2 до 8 тижнів. Через 2 міс. від початку інфікування антиген p24 зникає з крові. В клінічному перебігу надалі ВІЛ-інфекції відмічається другий підйом вмісту в крові білка p24. Він припадає на період формування СНІДу. Існуючі тест-системи як ІФА для детекції антигена p24 використовуються для раннього виявлення ВІЛ у донорів крові і дітей, визначення прогнозу перебігу СНІДу і контролю за терапією, що проводиться у цих хворих. Метод ІФА має високу аналітичну чутливість, що дозволяє виявляти антиген p24 при ВІЛ-1 у сироватці крові в концентраціях 5-10 пкг/мл і менше 0,5 нг/мл – при ВІЛ-2, і високу специфічність. Разом з тим слід зазначити, що рівень антигену p24 у крові схильний до індивідуальних варіацій, а це означає, що тільки 20-30% пацієнтів бути можуть виявлені за допомогою даного дослідження в ранній період після інфікування. Антитіла до антигена p24 класів IgM і IgG з'являються в крові, починаючи з 2-го тижня, досягають піку протягом 2-4 тижнів і тримаються на такому рівні різний час: антитіла класу IgM протягом декількох місяців, зникаючи протягом року після інфікування, а антитіла IgG можуть зберігатися роками [11].

Категорія А включає безсимптомних ВІЛ-серопозитивних осіб. Особи з периферичною генералізованою лімфоаденопатією, а також гострою первинною ВІЛ-інфекцією.

Категорія В включає різні синдроми, найважливіші з яких, – орофарінгеальний кандидоз, бацилярний ангіоматоз, рецидивуючий кандидозний вульвовагініт. Захворювання, що важко піддається терапії, цервікальна карцинома, цервікальна дисплазія, лістеріоз,, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, периферична нейропатія. Вторинні інфекції, що виявляються у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, і рівень CD4 Т-клітин у крові наведені в табл. 2 (Rich R. R., 2001) [19].

Таблиця 2

### Вторинні інфекції, що виявляються у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Рівень CD4 Т-клітин в 1 мкл крові	Етіологічний агент	Клінічні прояви
Незначне зниження	Вірус папіломи людини Вірус <i>Herpes simplex</i> Вірус <i>Herpes zoster</i> Вірус гепатиту В Вірус гепатиту С Вірус гепатиту D <i>Rochalimaea henselae</i> <i>Encapsulated bacteria</i> <i>Candida spp.</i> <i>Coccidioides immitis</i>	Конділоми Рецидивуючі виразки Шкірні висипи Персистентна антигенемія Хронічний гепатит Хронічний гепатит Бацилярний ангіоматоз Синусити Стоматити, вагініти Пневмонія
Рівень CD4 Т-клітин в 1 мкл крові	Етіологічний агент	Клінічні прояви
< 500	Вірус Епштейна-Барра Вірус герпесу людини 8 Вірус папіломи людини <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Ротова волосатоклітинна лейкоплакія, лімфома Саркома Капоши Цервікальна чи аноректальна дисплазія Пневмонія
<200	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidia/microsporidia</i> <i>Isopora</i> <i>Encapsulated bacteria</i> <i>Shigella, Salmonella,</i> <i>Campylobacter</i> <i>Treponema Pallidum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Пневмонія, диссемінована інфекція Енцефаліт, хоріоїдит Гастроентерит Діарея Пневмонія, синусит Дизентерія, бактеріємія Вторинний і нейросифіліс Пневмонія, диссеміноване захворювання
< 100	Вірус <i>Herpes simplex</i> Вірус <i>Herpes zoster</i> Цитомегаловірус <i>Candida spp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Penicillium mameffeii</i> <i>Mycobacterium avium intra-cellulare</i>	Езофагіт Шкірна диссемінація Ретиніт, коліт, нейропатія Езофагіт Менінгіт, пневмонія, диссемінація Диссеміноване захворювання Диссеміноване захворювання Диссеміноване захворювання

## РОЗДІЛ 4. ЗАГАЛЬНІ ЗАХОДИ ПРОФІЛАКТИКИ

У світі щорічно від хвороб помирає 51 млн осіб, в тому числі 16,4 млн від інфекційних і паразитарних захворювань. За даними ВООЗ, вакцини щорічно рятують життя понад 3 млн дітей [5]. За допомогою нових видів вакцин, які будуть розроблені в найближчі 15 років, можна буде запобігти смерті ще 8 млн. дітей на рік. Кількість інфекцій, проти яких вдається створити ефективні вакцини, постійно зростає. За останні 30 років їх кількість збільшилася у 2 рази [5]. На стадіях експериментальної розробки та клінічних випробувань перебувають вакцини для профілактики понад 60 захворювань. Близько 6 млн. дітей щорічно помирає від інфекційних захворювань, проти яких вакцини поки що не розроблено [5].

Сучасна система імунопрофілактики є вирішальним чинником зниження дитячої смертності, збільшення тривалості та поліпшення якості життя всіх вікових груп населення. Людство стало вакцинозалежним тепер. Недостатня увага до проблем імунопрофілактики, недотримання принципів та правил масової вакцинації неминуче призводять до підвищення рівня інфекційної захворюваності [5].

Також сильно змінилися наші уявлення про протипоказання до проведення вакцинації. Замість застосування м'яких способів імунізації та численних відводів від вакцинації пропонується новий підхід: хронічне патологічне захворювання є показанням до вакцинації. Особи з такою патологією становлять групу ризику, яка є найбільш вразливою до інфекцій і яка має бути в першу чергу вакцинована. Список протипоказань до вакцинації різко скоротився останнім часом, але, ймовірно, в недалекому майбутньому він буде ще коротшим [23].

Особливістю сучасної імунопрофілактики та імунотерапії є розробка і впровадження нового покоління імунобіологічних препаратів на основі штучного синтезу, генної інженерії та інших нових технологій. Розшифровано



молекулярну структуру багатьох збудників інфекційних хвороб та отримано штучні бактеріальні та вірусні пептиди, розроблено великомасштабні методи культивування клітин для виробництва вірусних вакцин, цитокінів, моноклональних антитіл та інших імунологічних препаратів. Розпочато промислове виробництво рекомбінантних вакцин (вакцинація гепатиту В), вакцин із білками-носіями (вакцинація гемофільної інфекції типу b), вакцин зі штучними імуномодуляторами (вакцина гриппол). Розробляються нові складні вакцини, що здатні формувати імунітет до 2-8 інфекцій, нові підходи до аплікації вакцин (нашкірні, мукозальні вакцини) і принципово нові вакцини (ДНК-вакцини, векторні та рослинні вакцини тощо) [25].

В Україні протягом останніх 10 років у практиці вакцинації з'явилося 10 нових і модифікованих вакцин, зокрема вакцини проти гепатитів А і В, грипозна вакцина з поліоксидонієм, вакцина для профілактики черевного тифу, вакцина проти лептоспірозу, вакцина для профілактики раку сечового міхура, вакцини для протидії гнійно-запальних хронічних захворювань, очищена вакцина проти енцефаліту збудниками якого є кліщі, велика кількість неспецифічних імуномодуляторів та імуностимуляторів та (лікопід, поліоксидоній, імунофан, цитокін тощо) [25]. Водночас існує нагальна потреба у вакцинах проти хламідійної, мікоплазмової, ВІЛ інфекції, малярії, модернізації протитуберкульозної вакцини. Актуальним є запровадження селективних і навіть індивідуальних методів вакцинації [3].

Оцінка економічної ефективності вакцинації стала обов'язковим елементом будь-якої програми, пов'язаної з розробленням, випробуванням, комерційним випуском, контролем і застосуванням нових вакцин [20]. Під час розроблення нової вакцини долю препарату вирішують три основні чинники: можливість зниження захворюваності та користь від застосування вакцини; ризик розвитку поствакцинальних ускладнень і можливий збиток від вакцинації; вартість вакцини та економічна вигода [14].

Звісно, немає повністю безпечних вакцин, проте кількість ускладнень зумовлених вакцинацією, у тисячі разів менша за кількість випадків

аналогічної патології, що візуалізується під час інфекційних захворювань [23]. Витрати на вакцинацію для будь-якої ефективної вакцини більш ніж у 10 разів менші за витрати на лікування власне інфекційного захворювання. Також відомо, що вакцинація позитивно впливає на демографію, зберігаючи мільйони життів людей. Наприклад, відомо, що усі витрати на заходи, проведені під егідою ВООЗ щодо ліквідації віспи, окупилися протягом всього на всього 1 місяця після проголошення про ліквідацію цього захворювання [5]. Запланована ліквідація поліомієліту вкрай важливе для всього світу. Сьогодні на вакцинацію населення проти цієї інфекції витрачаються великі кошти. В той же час порівняльна економічна оцінка витрат на профілактику інфекцій та імунотерапію, свідчить не на користь імунотерапії. Крім того, імунотерапія не має такого тривалого і надійного імунітету, як імунопрофілактика [5].

Вакцинація є наймасовішою формою медичного втручання і стосується практично кожної людини на планеті. Вакцинуються здорові люди, зокрема діти. Через це застосування вакцин, особливо тих, які знаходяться на стадії клінічних випробувань нових вакцин, вимагає дотримання етичних норм і правил.

Існують різноманітні підходи до модуляції імунних реакцій. Усі способи умовно можна розділити на методи імунодепресії та імуностимуляції, причому вплив на імунну систему відбувається на різних рівнях. Стратегія втручання в діяльність імунної системи залежить насамперед від імунологічного дефекту, який потребує корекції. Так, імунну недостатність можна подолати шляхом проведення замісної терапії, наприклад, введенням гормонів тимуса або гамма-глобуліну [25]. Відомі і значно радикальніші підходи до лікування імунної недостатності, зокрема, пересадка кісткового мозку. Однак "у чистому вигляді" замісна терапія досить рідко застосовується. Значно частіше дії лікарів спрямовані на те, щоб відкорегувати (посилити або придушити) ті чи інші імунні реакції. З цією метою можуть застосовуватися як різні лікарські засоби, що мають імуотропну дію, так і немедикаментозний вплив [25].

Існує досить велика кількість лікарських препаратів, що належать до імунокоректорів або імуностимуляторів. Інша група лікарських препаратів належить до імунодепресантів. Крім того, прийнято виділяти протизапальні препарати та екстракорпоральні методи імунокорекції [17, 27].

Більшість імуотропних препаратів докладно описано у фармацевтичних працях, однак в ході їх призначення хворому доцільно дотримуватися деяких загальних перевірених правил [12].

1. Рішення про призначення імунокорегувальної терапії має ґрунтуватися, як на присутності клінічних симптомів імунодефіциту, так і на результатах лабораторних досліджень, які свідчать про існування довготривалої та/або вираженої імунної недостатності.

2. Проведення імунокорекції вимагає обов'язкового постійного спостереження за станом імунної системи хворого (зазвичай раз на 2 тижні) навіть у випадку позитивного клінічного ефекту.

3 Необхідне суворе дотримання рекомендованих дозувань та схем. Відступ від загальноприйнятих правил має бути дуже чітко аргументований.

Слід пам'ятати, що досить багато імуотропних препаратів можуть мати різноспрямовану дію на імунну систему. Спрямованість дії імуномодулюючого агента може залежати як від дози препарату, так і від вихідного стану імунної системи пацієнта [12].

До препаратів, що мають переважно імуностимулюючу активність, насамперед належать гормони ряду тимуса та їхні синтетичні аналоги [12]. Під час використання цих препаратів, крім лабораторних досліджень імунного статусу пацієнта, необхідно проводити попередній індивідуальний підбір препаратів. Крім гормонів тимусу, імуностимулююча дія показана для левамізолу, препаратів адамантового ряду, цитокінів, деяких солей, а також низки природних поліелектролітів [25].

Застосування стимуляторів різних ланок імунної системи потребує не тільки серйозних підстав, а й індивідуального підбору препаратів *in vitro*. У разі, якщо це неможливо, необхідно орієнтуватися на відомий механізм дії

препарату, але, в будь-якому разі, у випадку стабільних порушень імунного статусу [25].

Крім імунокоректорів, також слід зазначити низку нових лікарських засобів, таких як внутрішньовенні імуноглобуліни. Сандоглобулін та інтраглобулін Ф являють собою нормальний IgG для внутрішньовенного введення. Вони показані для замісної терапії при дефіциті синтезу антитіл, профілактики та лікування інфекцій, синдрому Кавасакі, хронічного лімфолейкозу. Для стимуляції фагоцитів та замісної терапії використовують пентаглобулін (препарат IgM) і його аналоги [25].

Слід пам'ятати, що застосування цих препаратів передбачає дотримання суворих показань, а також особливу обережність, оскільки можливе підвищення температури тіла, алергії, болі в спині, свербіж тощо [17].

Синтезовані цитокіни - препарати інтерферону (роферон), інтерлейкінів (ІЛ-1 та ІЛ-2) та їхні комбінації у вигляді лейкінферону, колонієстимулюючого фактора (молграмостин, або лейкомакс). Ці препарати істотно впливають на нормалізацію імунного статусу, хоча їх застосування зазвичай дає низку побічних ефектів, аналогічних до імуноглобулінів [17]. Крім того, для стимуляції протимікробного імунітету використовують препарати на основі мікробних глікопротеїнів (глікопін) і рибосом (рибомуніл), які підвищують фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, активують синтез ІЛ-1, ІЛ-6 та продукти IgA тощо, нормалізують співвідношення В- і Т-лімфоцитів [17].

Позитивного місцевого ефекту вдається досягти шляхом використання препаратів на основі лізатів мікроорганізмів: IRS-19 - для інгаляцій за інфекцій ЛОР-органів; імудон - таблетки для місцевого застосування в ротовій порожнині при парадонтозі, гінгівіті, стоматиті тощо [27].

Крім перерахованих вище препаратів, що застосовуються для корекції імунної недостатності, використовують речовини, що мають ад'ювантну дію. До них належать алюмокалієві галуни, гідроокис алюмінію, компоненти бактеріальної клітини (ліпополісахариди, ендотоксини, протеїн А), поліаніони, полікатиони, похідні полівінілпіролідону. Зазначені речовини здебільшого

застосовують як компоненти вакцин для посилення імунної реакції на слабкі антигени за рахунок стимуляції фагоцитозу і поліклональної стимуляції В- і Т-лімфоцитів [17].

До імунокоректорів слід віднести імунофан. Він нормалізує вільнорадикальні реакції та проявляє імунорегулюючу, гепатопротекторну і детоксикаційну дію [17]. Дуже перспективним є синтетичний препарат - поліоксидоній. Цей препарат має імуномодулюючу, детоксикуючу та мембраностабілізуючу дію, механізм його впливу - стимуляція утворення антитіл та фагоцитозу. Препарат призначають дорослим внутрішньом'язово або підшкірно [26].

Безумовно, певну імуностимулюючу дію мають також так звані біогенні стимулятори (адаптогени), які широко застосовують у разі гіпотрофічних і атрофічних процесів, для лікування переломів, опіків, виразок тощо. До цієї групи препаратів належать біосед, екстракт алое, суспензія плаценти, сік каланхое, румалон, склоподібне тіло, а також препарати пантокрину, елеутерококу, женьшеню, радіоли рожевої, чебрецю та чаги [17].

Усі перелічені препарати протипоказані в разі аутоімунних захворювань, алергій, вагітності, глаукоми, імунофан і поліоксидоній - тільки в разі вагітності [17].

## ВИСНОВКИ

1. Діяльність імунної системи реалізується через сукупність захисних механізмів, які допомагають організму нейтралізувати генетично чужорідних агресорів. Пусковим механізмом для початку імунної відповіді є поява в організмі антигену. Якщо реакція гуморальна – накопичуються клітини-продуценти антитіл, якщо клітинна – виробляються цитотоксичні ефекторні клітини.
2. Макрофаги здатні до фагоцитозу і відіграють ключову роль у всіх фазах захисту організму від інфекції. Вони в процесі знищення агресора синтезують цитокіни – низькомолекулярні пептиди протизапальної та регуляторної дії. Забезпечують захист від бактерій, вірусів, паразитичних найпростіших.
3. Досить унікальні та дозволяють отримати широке застосування у діагностиці такі методи, що основані на реакції преципітації; методи, основані на реакції аглютинації; методи, основані на реакції лізису; методи, основані на використанні мічених антитіл та антигенів включають: імунофлюоресцентний та імуноферментний.
4. До повної неспроможності імунної відповіді призводить СНІД, наслідком чого є важкі опортуністичні інфекції і агресивні бластоматозні процеси. При вірусних онкогенних ураженнях імунодефіцитні стани пригнічуються за рахунок вторинних інфекцій. В крові з'являються антитіла до антигена p24 класів IgM і IgG, з 2-го тижня починаючи, а протягом 2-4 тижнів досягають піку та тримаються на такому рівні різний час. Так антитіла класу IgM протягом декількох місяців, зникаючи протягом року після інфікування, а антитіла IgG можуть зберігатися роками, враховуючи певну онкогенність. Продукти онкогенних вірусів виконують роль пухлинних антигенів та індукують специфічні Т-клітинні відповіді.

5. Вакцинація є найбільш ефективним засобом профілактики інфекційних захворювань, в тому числі і імунологічного характеру. Разом з тим вона є наймасовішою формою медичного втручання і стосується практично кожної людини на планеті. Через це застосування вакцин, особливо тих, які знаходяться на стадії клінічних випробувань нових вакцин, вимагає дотримання етичних норм і правил.
6. Важливим засобом профілактики захворювань імунної системи є модуляція імунних реакцій. Сучасні препарати та немедикаментозний вплив спрямовані на те, щоб відкорегувати (посилити або придушити) ті чи інші імунні реакції. З цією метою використовуються імуностимулятори та імунодепресанти, а також імунокоректори.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антоняк СМ., Щербинська А.М. Клінічний протокол антире-тровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків / СМ. Антоняк, А.М. Щербинська – «Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні», 2004. – 112 с
2. Безкровна Ю.М., Голодок Л.П. Папіломавірус людини та захворювання які він викликає. *Збірник наукових праць VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Біологічні дослідження – 2017»*. Житомир, 2017. С. 7-8
3. Бережна Н.М., Чехун В.Ф. Імунологія злоякісного росту (російською мовою). Київ, Вид-во «Наукова думка», 2005. – 792 с.
4. Вершигора А. Е. Общая иммунология / А. Е. Вершигора. – Киев : Вища школа, 1990. – 635 с.
5. ВООЗ: офіційний сайт (2023). <https://www.who.int/ru>, <https://www.who.int/countries/ukr/>
6. Гайдаш І. С. Медична вірологія : підручник / І. С. Гайдаш, В. В. Флегонтова. – Луганськ, 2002. – 357 с.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед.информ. агентство, 2003. С.113–127.
8. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряєва – К.: «Здоров'я», 2004. – 636 с
9. Імунологія: підручник / Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко та ін.; за ред. Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. 565 с.
10. Іонов І.А. та ін. Сучасна імунологія: курс лекцій. Харків: ЧП Петров В.В., 2017. 107 с.
11. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с
12. Клінічна імунологія та алергологія. Підручник за ред. проф. Г.М. Дранніка. – К.: Здоров'я, 2006. – 888с.



13.Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка. – К.: Здоров'я, 2006. – 888 с.

14.Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.; За ред. проф. Г.М. Драніка. К.: Здоров'я, 2006. 888 с.

15.Кравченко Е.М. ВИЧ-инфекция и иммунная система: их взаимодействие и последствие / Е.М. Кравченко, В.Н. Иванищев // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2009, №3(22). – С. 23-28.

16.Мальцев Д.В., Гірна Г.А. Дефіцит природних кілерів і/або природних кілерних Т-лімфоцитів як причина злоякісних новоутворень у людей (огляд літератури). *Клиническая онкология*. 2018, Т. 8, № 1 (29): 34–39

17.Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія»: підручник для студ ВНЗ /Андріанова Т.В., Бобир В.В., Виноград В.О. [та ін.]; за ред В.П. Широбокова. – Вінниця: «Нова книга», 2011 – 951с. – ISBN 978-966-382-200-6.

18.Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 512 с.

19.Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.

20.Практичний посібник «Імунопрофілактика інфекційних хвороб і організація її проведення». Колеснікова І.П., Марченко М.М., Мохорт Г.А. та ін. 2008.

21.Современные методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний : учеб. пособие / А. Я. Цыганенко, Н. В. Павленко, В. В. Минухин и др. – Харьков, 2004. – 88 с.

22.Сучасні методи лабораторно-інструментальної діагностики інфекційних захворювань у дітей Методичні вказівки для студентів та лікарів-інтернів

Затверджено вченою радою ХНМУ. Протокол № 3 від 18.02.2016. Харків ХНМУ 2016.

23. Центр по контролю та профілактиці захворювань США: офіційний сайт (2023). <https://www.multitran.com/c/M.exe?l1=1&l2=2&s=Centers+for+Disease+Contro+>

24. Чернишова Л.І. Вторинні імунодефіцити (імунокомпрометований пацієнт): Лекція. *Здоров'я дитини. 2020. Том 15, №6. С. 456-460*

25. Чумаченко Т.О. Імунопрофілактика інфекційних хвороб (лекції): навчальний посібник. / Чумаченко Т.О., Задорожна В.І., Подаваленко А.П.. – Харків: ТОВ «В Справі», 2016. – 350 с.

26. Prevention of Vaccine-Preventable Diseases [електронний варіант] / режим доступу <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>

27. CDC The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015) Epidemiology and Подаваленко А.П. та ін. Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря: Навч. посіб. / А.П. Подаваленко, Т.О. Чумаченко, В.І. Задорожна, І.С. Кратенко. – Харків: Фоліо, 2008. – 222 с.