

ПЕРЕДМОВА

Цей посібник має за мету допомогти студентам, слухачам і лікарям різних профілів зрозуміти можливості лабораторного імунологічного обстеження при багатьох хворобах. У ньому акцентовано увагу на різних ланках імунної системи (фактори природної резистентності, специфічні механізми захисту), схематично роз'яснено зв'язок між цими ланками.

Це четверте видання посібника українською мовою, доповнене й оновлене, охоплює широке коло питань, дозволяє зрозуміти масштабність застосування імунологічних методів обстеження. Різні гілки цих обстежень будуть розширюватись і вдосконалюватись.

Посібник виданий за власною ініціативою авторів, тому сподіваємося на зауваження й рекомендації, які з вдячністю приймемо.

1. ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЇ. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ

Серед основних причин смерті – травми, інфекції, рак і дегенеративні хвороби. З них тільки інфекції викликають загибель людей до досягнення репродуктивного віку, послаблюючи генофонд виду. Тому захисні механізми – імунітет і загоювання – особливо важливі для виживання.

Імунітет виконує функцію розпізнавання чужорідного («не свого») матеріалу, який потрапляє в організм зазвичай у вигляді небезпечних для життя патогенних мікроорганізмів, але одночасно може бути й у вигляді життєво необхідного трансплантата, наприклад, нирки. Стійкість до інфекції може бути природною (тобто вродженою й незмінною) чи набутою внаслідок адаптивної імунної відповіді.

Імунологія – це наука про органи, клітини й молекули, що складають імунну систему, яка відповідає за виявлення й усунення чужорідних об'єктів. Імунологія вивчає структуру й функцію імунної системи, її реакцію на збудники хвороб, наслідки імунної відповіді та способи впливу на них.

Імунітет (лат. *immunis* – вільний від ...) спочатку розглядали як несприйнятливість до бактерійних інфекцій. Уже давно було відомо, що ніхто не захворіє на чуму двічі – раз перенесена хвороба залишає довічний імунітет. Тому імунологія була перш за все наукою про захист від мікробної інфекції.

У наш час **імунологію** визначають як науку про специфічні реакції організму на проникнення будь-яких чужих для організму речовин і структур. При цьому основною ознакою імунної реакції вважають антигенну специфічність. Окрім того, нині відомо, що імунні реакції є не тільки захисними – у низці випадків вони самі стають причиною хвороби й навіть смерті, як, наприклад, при анафілаксії (схема 1).

Імунологія – порівняно молода наука, їй усього близько 200 років. Натомість захист від інфекції за допомогою імунізації відомий уже сотні років; мова йде перш за все про емпіричні спроби за допомогою штучно викликаного легкого захворювання запобігти небезпечній хворобі в разі епідемії. Так, із давніх часів китайці з цією метою втягували в ніс висушені

й подрібнені кірочки від хворих на віспу. Такий метод, названий варіоляцією, тривалий час був невідомим у Європі, але завоював популярність у Англії, після того як леді Мері Уортлі Монтег'ю, дружина британського посла в Константинополі, заразила віспою свою дитину, яка народилася в Туреччині. За твердженням Вольтера, турки перейняли цей звичай (прищеплювати від віспи) у черкесів: вони вводили вміст віспових пустул спеціально, аби зберегти здоров'я і красу дівчат, яких вони дорого продавали в Персію й Туреччину. Варіоляція була, однак, небезпечним заходом, із високим ризиком для життя й здоров'я. Були також емпіричні спроби імунізації проти інших розповсюджених інфекцій. Так, повідомляють, що в XVIII ст. у відомому паризькому будинку розпусти мадам Гурдан новоприбулим дівчатам вводили підшкірно так звану «сифілітичну субстанцію», ніби не тільки для того, щоб захистити їх від інфекції, а й для перевірки того, чи не були вони хворі на сифіліс.

У тому ж XVIII ст. в Англії було відомо, що люди, які стикалися з коров'ячою віспою, рідко захворювали на натуральну віспу. У 1774 р. англійський селянин Бенджамін Джесті, щоб захистити свою дружину від віспи, наніс їй на шкіру передпліччя вміст пустул хворих на віспу корів. Едвард Дженнер був першим лікарем, який проводив цілеспрямовані експерименти щодо зараження коров'ячою віспою для захисту від натуральної. У 1796 р. він заснував у Лондоні перший у світі віспощеплювальний пункт. Це було народженням наукового підходу до застосування активної імунізації й початком розвитку імунології.

Минуло, однак, близько 100 років, перш ніж Луї Пастер виконав першу успішну вакцинацію людини проти сказу. 6 червня 1887 р. був щеплений пастерівською вакциною проти сказу Жозеф Мейстер, покусаний скаженим псом; цей чоловік першим отримав 13 ін'єкцій вакцини, вижив і потім став швейцаром Пастерівського інституту в Парижі. Пастера можна вважати першим імунологом-експериментатором, якому вдалося створити активний імунітет за допомогою ослаблених збудників проти холери в курей, сибіркової виразки в домашніх тварин і проти сказу в людини.

До 1900 р. були зроблені визначні відкриття, які створили міцний науковий фундамент імунології. Ілля Мечников відкрив явище фагоцитозу й увів поняття «клітинний імунітет»; Еміль фон Беринг разом із Шибасабуро Кітазато застосував пасивну імунізацію проти дифтерії й правця; Пауль Ерліх розвинув свою нині широко відому теорію «бокових ланцюгів», що пояснює утворення антитіл; Жюль Борде відкрив у 1899 р. систему комплементу й розробив у 1901 р. реакцію зв'язування комплементу; потім – відкриття груп крові АВО, анафілаксії, феномена Артюса й сироваткової хвороби. У 1906 р. Клеменс фон Пірке ввів поняття «алергія».

У наступні 50 років були досягнуті успіхи в усіх експериментальних науках, які теж сприяли стрімкому прогресу імунології. Тизеліус розробив метод електрофорезу і в 1938 р. разом із Кеботом довів, що антитіла є гаммаглобулінами. Михаель Гейдельбергер описав кількісну преципітацію (крива Гейдельбергера); було розроблено методи імунодифузії, імунофлюоресценції й імуноелектрофорезу; почали вивчати структуру антитіл.

Приблизно з 1960 р. почалася друга хвиля досліджень, які стосувалися вивчення лімфоцита як центральної клітини імунної системи. Пітер Медавар і його співробітники встановили, що феномен імунологічної толерантності зумовлений активною діяльністю імунної системи. Мак-Фарлейн Бернет і Нільс Ерне розвинули клонально-селекційну теорію утворення антитіл, а Джеймсу Гоуенсу в 1959 р. вдалось отримати прямий доказ участі лімфоцитів у імунній відповіді шляхом перенесення імунокомпетентних клітин опромінену сингенному реципієнту. У 1962 р. Жак Міллер у своїх дослідях із тимектомії встановив роль тимуса як первинного лімфоїдного органа. Джордж Снелл, один із засновників трансплантаційної імунології, ще в 40-х роках своїми дослідженнями на конгенних мишах зробив вагомий внесок у аналіз тканинної сумісності (система H-2). У 1959 р. Жан Доссе (разом із Кіссмеєр-Нільсеном, ван Роодом, Тerasакі, Бодмером, Чепеліні й ін.) відкрив систему антигенів гістосумісності людини (HLA) і тим самим створив умови для типування тканин при алотрансплантації. Важливе відкриття зробив Г'ю Мак-Девітт, який довів, що

гени імунореактивності належать до головного комплексу гістосумісності. Б. Бенацераф назвав їх Ir-генами (англ. *Immune response* – імунна відповідь), оскільки вони визначають здатність індивіда відповідати на чужорідні антигени (наприклад, на антигени певних патогенних мікроорганізмів). Іншим важливим відкриттям останніх років необхідно вважати розробку методу отримання моноклональних антитіл шляхом злиття клітин (Келер і Мільстайн, 1975 р.), який дозволяє отримувати *in vitro* антитіла найвищої чистоти і специфічності (Маслянко Р., 1999; Передерій В. Г., 1990).

Нині зусилля імунологів усього світу зосереджені на з'ясуванні механізмів імунної відповіді. Імунорегуляція – це скоординована взаємодія клітин імунної системи, яка реалізується через безпосередній контакт, а також лімфокіни й інші розчинні фактори; знання механізмів імунорегуляції – передумова цілеспрямованої дії на імунну відповідь.

2. СТРУКТУРА Й ФУНКЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ. ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

В імунній системі виділяють центральні органи (тимус, кістковий мозок) і периферичні (селезінка, лімфатичні вузли, скупчення лімфоїдної тканини) органи, в яких лімфоцити диференціюються в зрілі форми й відбувається імунна відповідь (схеми 2, 3).

2.1. ЦЕНТРАЛЬНІ ОРГАНИ ІМУНІТЕТУ

2.1.1. Тимус

Тимус – парний часточковий орган, розташований у верхньому відділенні переднього середостіння, за конфігурацією нагадує піраміду з вершиною догори, покритий сполучнотканинною капсулою, від якої відходять перегородки, що розділяють його паренхіму на часточки. Основу часточок складає епітеліальний ретикулум – пухка сітка зірчастих клітин, петлі якої інфільтровані лімфоцитами. У кожній часточці вирізняється кіркова й мозкова речовина. У зовнішньому кортикаль-

ному шарі містяться лімфобласти, які інтенсивно діляться й від яких походять усі тимоцити. Вони тісно зв'язані з гігантськими епітеліальними клітинами-няньками («nurse»). Ближче до мозкового шару у внутрішній кірковій речовині переважають малі непроліферуючі лімфоцити. У мозковій речовині тимуса лімфоцитів набагато менше, ніж зірчастих епітеліальних клітин.

Тимус закладається на шостому тижні ембріонального розвитку й до моменту народження дитини повністю дозріває. Тимектомія (видалення тимуса) у мишей, щурів, хом'яків у перші доби після народження призводить до зменшення загальної кількості лімфоцитів і атрофії паракортикальної зони всіх лімфовузлів, втрати здатності відторгати чужорідні тканини або реагувати на антигени гіперчутливістю сповільненого типу.

2.1.2. Кістковий мозок

Розташований у губчастій речовині кісток. У всіх ссавців кістковий мозок – основний орган гемопоезу й центральний орган імунної системи. Кістковий мозок – це клітини кровотворної й жирової тканини, розташовані в сітці ретикулярної стромы, судин, нервових волокон. Стовбурові клітини, які в ній містяться, подібні до малих лімфоцитів крові, є попередниками всіх імунокомпетентних клітин, а також елементами еритро-, грануло- і тромбоцитопоезу. У ссавців кістковий мозок є місцем утворення й дозрівання В-лімфоцитів. Попередники В-лімфоцитів кісткового мозку набувають поверхневих маркерів, характерних для імунокомпетентних В-клітин. У кістковому мозку міститься також відносно невелика кількість Т-клітин-попередників, які є окремою популяцією, але мають спільного попередника з В-лімфоцитами.

2.2. ПЕРИФЕРИЧНІ ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

2.2.1. Селезінка

Серед органів периферичної лімфоїдної системи селезінка – найбільший орган, який містить 25 % маси всієї імунної системи організму. Селезінка – це орган, де відбувається очи-

щення циркулюючих клітинних елементів крові – місце, де різні системи організму об'єднуються структурно й функціонально.

Численні спостереження й дослідження дозволили встановити важливу роль селезінки в підтриманні імунобіологічної рівноваги в організмі. Її функції в цьому значенні – участь у специфічній і неспецифічній імунній відповіді. Неспецифічні імунні функції селезінки – видалення патогенів, особливо капсульних бактерій, із циркуляції; усунення опсонізованих еритроцитів чи тромбоцитів. Роль селезінки в синтезі комплекменту залишається дискусійним питанням. Проте доведено, що мононуклеарні фагоцити селезінки продукують пропердин, біологічно активний тетрапептид тафтсин, який стимулює продукування IL1 і фагоцитоз. Селезінці також належить координаційна роль у специфічних імунних реакціях: у ній утворюється більша частина антитіл організму, особливо класу IgM, у відповідь на сторонні антигени; генеруються аутоантитіла й аутоімунні процеси.

Основні функції селезінки тісно пов'язані з її окремими структурними зонами.

Паренхіма селезінки представлена білою й червоною пульпою. 20–25 % маси органа належить білій пульпі, яка є зоною лімфоцитів із невеликою кількістю макрофагів, фолікулодендритних та інтердигітатних клітин. Функціонально важливі структурні елементи білої пульпи – це лімфоїдні фолікули й періартеріальні лімфоїдні муфти. Основний клітинний склад останніх – Т-лімфоцити, які потрапляють сюди з циркулюючої крові. 75 % Т-лімфоцитів, які містяться в періартеріальній зоні, – це CD4⁺, решта – CD8⁺ клітини з домішкою В-клітин. Крім того, тут наявні макрофаги, що складають періартеріальну макрофагальну муфту і є діючими фагоцитами. Вони здатні ідентифікувати імунологічно сторонні частинки, виступаючи як антигенпрезентуючі клітини.

Лімфоїдні фолікули селезінки функціонують як місця В-клітинної активності. По периферії лімфоїдні фолікули оточені мантийною зоною, утвореною переважно малими В-лімфоцитами, які потрапляють із крові чи лімфи. Тут відбувається перша зустріч некомітованих («незайманих») В-клітин

з антигеном. Вони активуються під дією антигенів, що їх презентують фолікулодендритні клітини, після чого мігрують у центр фолікула.

Із розвитком імунної відповіді у фолікулах появляються центри розмноження, або зародкові (реактивні, гермінальні) центри. Комітовані В-лімфоцити в центрах зазнають додаткової дії антигенів і диференціюються в антитілоутворювальні плазматичні клітини, або В-клітини-пам'яті. Вважають, що зародкові центри є місцем гіпермутації варіабельних регіонів Ig і переключення (switching) синтезу їхніх важких ланцюгів. У зародкових центрах трапляється деяка частка Th, які виконують хелперну функцію при диференціації В-лімфоцитів. Активовані В-клітини зародкових центрів експресують також унікальний набір диференціювальних антигенів – рецептори IL-2 і комплементу. Під дією комплексів ФДК – антиген і Th (і їхніх продуктів) утворюються клони клітин-продуцентів антитіл.

Маргінальна зона – це перехідна ділянка між білою й червоною пульпою. Маргінальна зона селезінки заселена макрофагами, які несуть поверхневі антигени CD11b, CD14, крім того, тут містяться Т- і В-лімфоцити, інтердигітатні ретикулярні клітини. Проте основу маргінальної зони становлять ендотеліальні клітини, тісно зв'язані з ретикулярними клітинами. Ці структури відіграють роль фільтра при переході артеріальних капілярів у відкриті венозні синуси, на якому затримуються сторонні частинки, антигени, дефектні клітини крові. Через маргінальну зону відбувається рециркуляція (homing) лімфоцитів – важливий процес функціонування імунної системи. У ньому беруть участь молекули міжклітинної адгезії (ICAM) на лімфоцитах і гомінг-рецептор на лімфоцитах і ендотеліальних клітинах.

75-80 % маси селезінки складає червона пульпа – система судинних синусів і хорд, зона макрофагів. Саме в червоній пульпі відбувається елімінація «зайвих» елементів крові. Старі й аномальні еритроцити з низьким негативним поверхневим потенціалом, зниженими ферментативною активністю й еластичністю клітинних мембран затримуються в сітці спленічних хорд і знешкоджуються резидентними макрофагами.

Частинки, бактерії, гранулоцити, лімфоцити, тромбоцити функціонально неповноцінні, сенсibiliзовані антитілами, знешкоджуються селезінкою. Унікальна здатність червоної пульпи – видалення (pitting) внутрішньоеритроцитарних включень зі збереженням цілісності мембрани клітини. Тому в крові хворих на аспленію чи після спленектомії цитологічно можна виявити нагромадження ушкоджених і аномальних еритроцитів із внутрішньоклітинними включеннями.

Крім того, червона пульпа й, особливо, хорди служать депо клітин крові, насамперед еритроцитів і тромбоцитів (при гіперспленізмі тут можуть депонуватися до 90 % усіх тромбоцитів).

Прогрес у імунології показав, що селезінка як важливий імунний орган функціонально тісно пов'язана з тимусом, кістковим мозком та іншими системами організму. Тому хвороби селезінки не можна розглядати ізольовано. У патологічних умовах селезінка продукує гормонально-активні речовини, які виконують супресивну дію на кістковий мозок. Подібна гормональна регуляція еритропоезу відбувається, вірогідно, тимусом. Гормони тимуса пришвидшують дозрівання Т- і В-лімфоцитів і антитілогенез у селезінці. Отже, видається можливою синергічна дія тимуса й селезінки на кістковий мозок.

2.2.2. Лімфатичні вузли

Лімфовузли складаються з лімфоїдних клітинних елементів, розташованих у сітці ретикулярних клітин. Кожен із них зовні покритий сполучнотканинною капсулою, від якої відходять трабекули, що розділяють його на частки. У лімфовузлах розрізняють кортикальну зону, яка прилягає до капсули, і паракортикальну, яка відділяє кіркову речовину від мозкової. У кортикальній зоні містяться щільні скупчення лімфоїдних елементів – первинні фолікули, а під дією антигенів виникають вторинні фолікули, у центрі яких (зародковий центр) наявні інтенсивно проліферуючі В-лімфоцити й плазмобласти, з яких утворюються плазмоцити. У кортикальній зоні дуже мало Т-лімфоцитів, тому її називають тимусонезалежною. У паракортикальній тимусозалежній зоні активно проліферу-

ють і диференціюються Т-лімфоцити, а зародкові центри відсутні.

Після розпізнання антигену відбувається проліферація лімфоцитів і виселення плазмочитів у мозкову речовину із зародкових центрів. Титр антитіл у відтікаючій від стимульованого лімфовузла лімфі корелює зі ступенем мітотичної активності лімфоцитів у зародкових центрах. Таким чином, лімфовузли є не просто механічними бар'єрами, які затримують мікроби, а перш за все центрами, де відбуваються розпізнавання антигенів та їх елімінація.

2.2.3. Лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою (MALT)

Некапсульована дифузно розсіяна лімфоїдна тканина слизових шлунково-кишкового тракту, бронхіальних і сечовивідних шляхів, слизних залоз складається з нагромадження лімфоцитів і макрофагів, містить велику кількість плазматичних клітин. При антигенному стимулі в лімфоїдній тканині виникають зародкові центри, активуються Т- і В-лімфоцити і макрофагальна реакція, продукуються секреторні імуноглобуліни, які, покриваючи слизові, забезпечують місцевий імунітет.

3. МЕХАНІЗМИ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Резистентність може бути природною й набутою, і механізми, що її забезпечують, теж поділяються на природні й набуті (схема 4).

Перша лінія імунного захисту – це **механічні бар'єри й фізіологічні фактори**, які перешкоджають проникненню інфекції в організм. Сюди належать неушкоджена шкіра, різні секрети, які покривають епітеліальні клітини й унеможливають контакт між різними патогенами й організмом. До цих факторів можна віднести слину, сльози, сечу, харкотиння й інші рідкі середовища організму, які сприяють видаленню мікроорганізмів. Таку ж функцію виконують злушені з поверхні шкіри клітини епітелію, ворсинки епітеліоцитів дихальних

шляхів. До цих факторів належать такі фізіологічні функції як чхання, блювання, пронос, фізіологічні чинники: температура тіла, концентрація кисню, гормональний баланс, а також **хімічні й біохімічні реакції**, що пригнічують інфекцію в організмі. Це виділення жирових залоз, які містять жирні кислоти; кислотність деяких фізіологічних секретів.

Наступний компонент вродженого імунітету – **клітинний**, який включає мононуклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги) і гранулоцити – нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, а також кілерні клітини – природні, просто кілери й лімфокинактивовані кілерні клітини (ЛАК).

Важливим компонентом вродженого імунітету є **гуморальний**: природні антитіла сироватки, система комплементу, пропердин, b-лізин (виділяється з тромбоцитів при їх руйнуванні), інтерферони, лактоферин, трансферин, лактопероксидаза, лізоцим.

3.1. КЛІТИННИЙ ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ

Моноцитарно-макрофагальна система виконує в організмі подвійну функцію: по-перше, безпосередньо захищає організм від чужорідних речовин, головним чином за рахунок фагоцитозу й антитілозалежного кілінгу; по-друге, здатна взаємодіяти з лімфоїдними клітинами, запускаючи й регулюючи механізми специфічного адаптивного імунітету (схема 5).

Моноцити периферичної крові й тканинні макрофаги походять із поліпотентної стовбурової клітини. Потрапивши в кров, моноцити за 2-3 доби розселяються в тканини, де вони перетворюються в тканинні макрофаги (плевральні, перитонеальні, альвеолярні, кістковомозкові, гліальні, тимусні макрофаги; зірчасті ендотеліоцити – купферівські клітини печінки; інтердигітальні клітини лімфатичних вузлів; остеокласти; синовіальні клітини (тип А); мезангіальні клітини нирок; підтримувальні клітини яєчка; дендритні клітини лімфовузлів і селезінки; клітини Лангерганса шкіри й слизових оболонок).

Щодооби моноцити з крові розподіляються таким чином: 56,4 % – печінка, 14,9 % – легені, 7,6 % – черевна порожнина,

21,1 % – інші тканини. Тривалість життя тканинних макрофагів – 40–60 діб.

Тканинні макрофаги містять гранули – лізосоми, в яких містяться ферменти: кислі гідролази, кисла фосфатаза, α -нафтилестераза, кисла й інші естерази, ліпаза, катепсини, еластаза, лізоцим, мієлопероксидаза, колагеназа, катіонні білки, лактоферин. Макрофаги експресують на своїй поверхні різні рецептори, які беруть участь у процесах адгезії, ендцитозу, регуляторних міжклітинних взаємодіях. Натепер доведено наявність на макрофагах рецепторів до Fc-фрагмента Ig A, M, E й різних субкласів IgG, цитокінів, гормонів, регуляторних пептидів, компонентів комплементу – C3, C1q, C4b, C5b, C5a. На мембрані зрілих макрофагів виявлено різні диференціовальні й тканиноспецифічні антигени.

Для тканинних макрофагів властиві локомоторні функції – міграція й хемотаксис. Від хаотичної міграції хемотаксис відрізняється цілеспрямованістю в напрямку хімічної речовини – хемоатрактанту. Хемоатрактантами можуть бути білки системи комплементу, глобуліни сироватки крові, лімфокіни, продукти деградації фібрину, колагену й інших клітин. У процесі міграції тканинних макрофагів у вогнище запалення (схема 6) послідовне підключення різних хемоатрактантів забезпечує послідовність потрапляння нових макрофагів із судин. Фактори, які інгібують міграцію тканинних макрофагів, затримують їх у вогнищі запалення. До цих факторів належать інтерферон, гіалууронова кислота, активатор плазміногену, інгібітори трипсиноподібних протеїназ та інші. Авторегуляторний механізм запалення полягає в тому, що одночасно з хемотаксисом та іммобілізацією макрофагів у вогнищі запалення починається нагромадження інгібіторів хемотаксису й міграції макрофагів.

Важлива також секреторна функція макрофагів. До секреторних продуктів макрофагів належать ферменти (нейтральні протеази й кислі гідролази), компоненти комплементу, інгібітори ферментів, реактогенні метаболіти кисню, біоактивні ліпіди (простагландини, лейкотрієни, фактори хемотаксису лейкоцитів).

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3
1. ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЇ. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ	4
2. СТРУКТУРА Й ФУНКЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ. ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ	7
2.1. ЦЕНТРАЛЬНІ ОРГАНИ ІМУНІТЕТУ	7
2.1.1. Тимус	7
2.1.2. Кістковий мозок	8
2.2. ПЕРИФЕРИЧНІ ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ	8
2.2.1. Селезінка	8
2.2.2. Лімфатичні вузли	11
2.2.3. Лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою (MALT)	12
3. МЕХАНІЗМИ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ	12
3.1. КЛІТИННИЙ ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ	13
3.2. ГУМОРАЛЬНИЙ ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ	22
Патогенетична роль комплементу	25
3.3. ЛАБОРАТОРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ КЛІТИННИХ І ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ	34
3.3.1. Оцінка фагоцитарної активності нейтрофілів /ФАН/	34
3.3.2. Оцінка фагоцитарної активності лейкоцитів периферичної крові людини з використанням мікроорганізмів, мічених флюорохромами	36
3.3.3. Визначення загальної окисно-відновної активності нейтрофілів у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) (метод Park B. H., Firkig S. M., Smitwick E. M., 1968) у модифікації (Бажора Ю. И., Тимошевский В. Н., Протченко П. З., Головченко А. Н., 1981)	40
3.3.4. Цитофлюориметрична оцінка продукування активних форм кисню фагоцитами периферичної крові	42
3.3.5. Виявлення катіонних лізосомальних білків (метод із бромфеноловим синім за М. Г. Шубічем)	45

3.3.6. Визначення активності мієлопероксидази	46
3.3.7. Визначення функціональної активності моноцитів	47
3.3.8. Визначення концентрації лізоциму (Пастер Е. У., Овод В. В., Позур В. К., Вихоть Н. Е., 1989)	48
3.3.8.1. Визначення кількості лізоциму в біологічних субстратах методом дифузії в агарі	48
3.3.8.2. Визначення кількості лізоциму в біологічних субстратах спектрофотометричним методом	49
3.3.9. Визначення загальної комплементарної активності сироватки крові.....	50
Стандартна шкала гемолізу	51
Шкала гемолізу	51
Коефіцієнт поправки за Мальтанером Ф.	53
3.3.10. Визначення різних компонентів комплементу	53
4. АНТИГЕНИ	53
5. АНТИТІЛА	56
5.1. ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ СИРОВАТКОВИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ОСНОВНИХ КЛАСІВ МЕТОДОМ РАДІАЛЬНОЇ ІМУНОДИФУЗІЇ В ГЕЛІ ЗА МАНЧІНІ (1965).....	58
6. ЦИТОКІНОВА СІТКА	59
6.1. ІНТЕРЛЕЙКІНИ.....	65
6.1.1. Визначення людського інтерлейкіну -1 β (IL-1 β) у сироватці крові за допомогою набору реактивів «Cytelisa» (USA).....	77
6.2. ІНТЕРФЕРОНИ	80
6.3. ФАКТОРИ НЕКРОЗУ ПУХЛИН	82
6.4. РОСТОВІ ФАКТОРИ.....	83
6.5. ХЕМОКІНИ.....	84
7. МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ	84
8. ГОЛОВНИЙ КОМПЛЕКС ГІСТОСУМІСНОСТІ (ГКГС)	91
9. ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ОРГАНІВ	96
9.1. ІМУНОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ РЕЦИПІЄНТА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ	100

9.2. ВИЯВЛЕННЯ НІА-ФЕНОТИПУ ДОНОРА Й РЕЦИПІЄНТА МЕТОДОМ ТИПУВАННЯ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ	101
9.2.1. Приготування суміші фікол-верографіну	101
9.2.2. Приготування маточного 5 % р-ну еозину	101
9.2.3. Приготування робочого розчину еозину	101
9.2.4. Виділення лімфоцитів	101
9.2.5. Постановка реакції типування лімфоцитів	102
9.3. ВИЯВЛЕННЯ ПОПЕРЕДНЬО ІСНУЮЧИХ АНТИТІЛ У ПЕРЕХРЕСНІЙ ПРОБІ (CROSS-MATCH)	103
9.4. МЕТОДИ ГЕНОТИПУВАННЯ НІА	103
9.4.1. Виділення ДНК	105
9.4.2. Вимірювання концентрації й чистоти ДНК	105
9.4.4. НІА- генотипування методом ПЛР-ССП (PCR-SSP) ..	106
9.4.5. НІА-генотипування методом ПЛР-ССОП	107
9.4.6. НІА-генотипування з використанням технології «Luminex»	109
9.4.7. НІА-генотипування з використанням секвенування ..	110
9.4.8. Контроль якості НІА-типування	112
10. ГРУПИ КРОВІ	116
Склад груп крові системи АВ0 (Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С.)	117
10.1. ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ КРОВІ СИСТЕМИ АВ0 ЗА ДОПОМОГОЮ СТАНДАРТНИХ ЕРИТРОЦИТІВ	119
10.2. ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ КРОВІ СИСТЕМИ АВ0 ЗА ДОПОМОГОЮ СТАНДАРТНИХ СИРОВАТОК	120
10.3. ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ КРОВІ СИСТЕМИ АВ0 ЗА ДОПОМОГОЮ ЦОЛІКЛОНІВ АНТИ-А І АНТИ-В	122
10.4. ВИЗНАЧЕННЯ АГЛЮТИНІНІВ	123
10.5. ПРИЧИНИ ПОМИЛОК У ВИЗНАЧЕННІ ГРУП КРОВІ ЗА СИСТЕМОЮ АВ0 ТА ЇХ УНИКНЕННЯ (НОВАК В. Л. та ін., 1999)	124
10.5.1. Розбіжність результатів визначення груп крові системи АВ0 за антигенами еритроцитів і за ізоаглютинінами сироватки тестованої особи	124
10.5.2. Технічні помилки у визначенні груп крові	124
10.5.3. Помилки у визначенні груп крові, пов'язані з аномальними властивостями тестованих еритроцитів	125

10.5.4. Помилки, пов'язані з аномальними властивостями тестованої сироватки	126
11. СИСТЕМА КРОВІ РЕЗУС	127
11.1. ВИЗНАЧЕННЯ РЕЗУС-НАЛЕЖНОСТІ ЗА ДОПОМОГОЮ СТАНДАРТНИХ СИРОВАТОК	128
11.2. ВИЗНАЧЕННЯ АНТИГЕНІВ СИСТЕМИ РЕЗУС ЗА ДОПОМОГОЮ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ	129
11.2.1. Характеристика моноклональних тест-реагентів, призначених для виявлення антигенів системи резус у людей	129
11.2.2. Визначення D-антигену системи резус за допомогою тест-реагенту супер анти-D	130
11.2.3. Непрямий тест Кумбса для визначення D11 антигену.....	130
11.3. ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВАТКИ НА НАЯВНІСТЬ НЕПОВНИХ РЕЗУС-АНТИТІЛ МЕТОДОМ КОНГЛЮТИНАЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ЖЕЛАТИНУ	131
11.4. ВИЗНАЧЕННЯ ТИТРУ НЕПОВНИХ РЕЗУС-АНТИТІЛ МЕТОДОМ КОНГЛЮТИНАЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ЖЕЛАТИНУ	132
11.5. ПОМИЛКИ У ВИЗНАЧЕННІ Rh-ФАКТОРА	133
11.5.1. Помилки організаційно-технічного характеру	133
11.5.2. Помилки, пов'язані з використанням неякісних сироваток	133
11.5.3. Помилки, зумовлені біологічними особливостями дослідної крові	133
12. АДАПТИВНИЙ ІМУНІТЕТ	134
12.1. ДОЗРІВАННЯ Т- і В-ЛІМФОЦИТІВ	134
12.1.1. Субпопуляції Т-лімфоцитів	135
12.1.2. Походження й формування В-лімфоцитів	137
12.2. ІМУНОЛОГІЧНІ Й ЦИТОХІМІЧНІ МЕТОДИ ДЛЯ ТИПУВАННЯ ЛІМФОЇДНИХ І КРОВОТВОРНИХ КЛІТИН	138
12.2.1. Визначення популяцій і субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів	138
12.3. ОЦІНКА ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ Т- і В-ЛІМФОЦИТІВ У РЕАКЦІЇ БЛАСТТРАНСФОРМАЦІЇ НА МІТОГЕНИ, АНТИГЕНИ, АЛОГЕННІ КЛІТИНИ.....	150

12.4. МЕТОД ОЦІНКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ 5- і 6-КАРБОКСИФЛУОРЕСЦЕЇНДІАЦЕТАТ-СУКЦИНІЛМІДИЛ ЕФІРУ (ПИНЕГІН Б. В. и др., 2001)	153
12.5. ДОСЛІДЖЕННЯ В-ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ	154
13. СХЕМА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ	155
13.1. ДИФЕРЕНЦІОВАННЯ Т-ЛІМФОЦИТІВ-ХЕЛПЕРІВ I і II ТИПІВ.....	156
13.2. Т-НЕЗАЛЕЖНЕ ПРОДУКУВАННЯ АНТИТІЛ	157
13.3. Т-ЗАЛЕЖНЕ ПРОДУКУВАННЯ АНТИТІЛ.....	157
14. ДИНАМІКА ГЕМО- ТА ІМУНОГРАМ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ	158
14.1. ІМУННА ВІДПОВІДЬ ПРИ ВІРУСНИХ І БАКТЕРІЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ	160
15. КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕМОГРАМ ПРИ ЗАПАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ	162
16. ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ	163
17. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ	164
17.1. ТИПИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ (класифікація Джелла й Кумбса з доповненнями)	165
17.2. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ I ТИПУ	166
17.3. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ II ТИПУ	168
17.4. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ III ТИПУ	168
17.5. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ IV ТИПУ	172
17.6. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ V ТИПУ	173
КРІОПАТІЇ	174
17.7. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНИХ ХВОРОБ	181
17.7.1. Непряма дегрануляція базофілів (тест Шеллі).....	182

17.7.2. Реакція дегрануляції гладких клітин.....	182
17.7.3. Реакція гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ).....	183
17.7.4. Визначення концентрації сироваткового ІgЕ.....	183
17.7.5. Визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК) у сироватці крові.....	184
17.7.6. Показник ушкодження нейтрофілів (ПУН).....	185
17.7.7. Тест активації базофілів із використанням методу проточної цитометрії.....	186
17.7.8. Молекулярна діагностика алергії.....	188
18. ІМУНОДЕФІЦИТИ	189
18.1. ПЕРВИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ.....	190
18.2. ВТОРИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ.....	197
18.2.1. Класифікація вторинних імунодефіцитів (витяг із примірного положення про відділення клінічної імунології, імунотерапії, наказ МОЗ України від 19.11.02, № 422).....	199
18.2.2. Причини розвитку вторинних імунодефіцитів.....	201
18.2.2.1. Протокол для діагностики ВІД.....	202
18.2.2.2. Характеристика форм ВІД.....	202
18.2.2.3. Характеристика ступенів компенсації ВІД (за ступенем тяжкості).....	202
18.2.2.4. Характеристика клінічних синдромів ВІД.....	202
18.2.2.5. Характеристика видів дефектів у імунній системі.....	203
18.2.2.6. Характеристика варіантів перебігу ВІД.....	203
18.2.2.7. Характеристика ступенів імунної недостатності.....	204
18.2.2.8. Функціональна недостатність хворого.....	204
18.2.2.9. Протокол для діагностики ВІД.....	204
19. ІМУННА ТОЛЕРАНТНІСТЬ	207
19.1. МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ ВІД АУТОРЕАКТИВНОСТІ.....	208
19.2. ІНДУКЦІЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ.....	209
20. ІМУНОЛОГІЯ ВАГІТНОСТІ	212
20.1. ФАКТОРИ ІМУНОСУПРЕСІЇ ПРИ НОРМАЛЬНІЙ ВАГІТНОСТІ.....	214

21. ІМУНОАНДРОЛОГІЯ	215
21.1. МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ АНТИСПЕРМАЛЬНИХ АНТИТІЛ.....	216
21.1.1. Тест аглютинації сперматозоїдів (Йегер Л.,1990)	216
21.1.2. Тест іммобілізації сперматозоїдів за Isojima і Lehmann (Йегер Л., 1990).....	217
21.1.3. Методи непрямой імуофлуоресценції за Coons і Kaplan (Йегер Л., 1990)	217
21.1.4. Якісні тести імунодіагностики безпліддя.....	218
21.1.5. Частота виявлення антиспермальних антитіл	218
21.1.6. Антиспермальні антитіла в жінок.....	219
22. ІМУНОДІАГНОСТИКА ПУХЛИН	219
22.1. ДІАГНОСТИКА ПУХЛИН КРОВОТВОРНОЇ Й ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИН	228
23. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ІМУНОГРАМИ	237
24. ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ЛЮДИНИ	240
25. СУЧАСНІ МЕТОДИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	242
25.1. ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТОЧНОЇ ЦИТОМЕТРІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ	242
25.1.1. Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів за допомогою проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл із подвійною міткою	244
25.2. МЕТОД ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ (ПЛР)	248
25.3. ІМУНОФЕРМЕНТНИЙ АНАЛІЗ.....	250
25.3.1. Зовнішній і внутрішній контроль якості в імуоферментному аналізі	255
25.4. ІМУНОХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ (ІХЛА)	271
Додаток 1	
Основні поняття про Міжнародну систему одиниць фізичних величин (СІ)	274

Додаток 2	
Внутрішньолабораторний контроль якості.....	275
Додаток 2а.....	276
Додаток 3	
Розчини й реактиви.....	277
Додаток 4	
Значення показників імунограми в практично здорових людей (17–35 років)	280
Додаток 5	
Перелік необхідного обладнання для імунологічних досліджень для діагностики неінфекційних хвороб і реакції неспецифічного імунітету	281
Додаток 6	
Нормативи витрати часу на імунологічні дослідження (витяг із примірного положення про імунологічну лабораторію, наказ МОЗ України № 422 від 19.11.2002 р.)	283
СХЕМИ	285
ЛІТЕРАТУРА	303