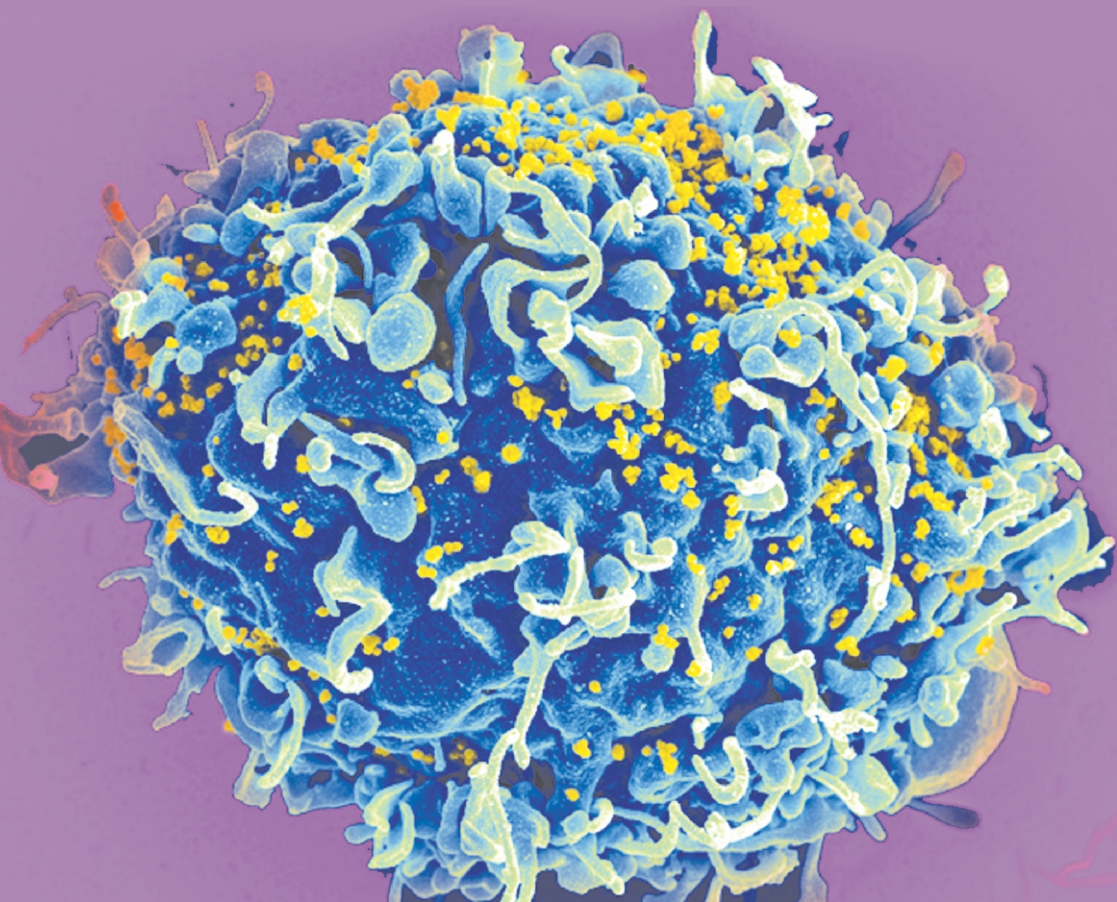


ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ
ՆԱԽԱՆՍԱՐԱՆ

Կ. ԶԻՎԱՆՅԱՆ

ԻՄՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ



ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Կ. Ա. ԶԻՎԱՆՅԱՆ

ԻՄՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

(Ուսումնական ձեռնարկ)

Երևան
ԵՊՀ հրատարակչություն
2015

ՀՏԴ 577
ԳՄԴ 28.074
Ջ 620

*Հրատարակության է երաշխավորել
ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի
գիտական խորհուրդը*

Գրախոսներ՝

Ա. Վ. Ազնաուրյան - ԵՊՀ-ի պրոֆեսոր, ՀՀ ԲԳԱ ակադեմիկոս
Ա. Յ. Թռչունյան - ԵՊՀ-ի մանրէաբանության և բույսերի ու
մանրէների կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, ՀՀ ԳԱԱ
թղթակից անդամ, պրոֆեսոր

Կ. Ա. Ջիվանյան

Ջ 620 «Իմունաբանություն» (Ուսումնական ձեռնարկ)/Կ. Ա. Ջիվանյան:
-Եր., ԵՊՀ հրատ., 2015.- 308 էջ:

Ձեռնարկում ամփոփված են իմունաբանության տեսական հիմնահարցերի մասին ժամանակակից պատկերացումները, նկարագրված են իմունիտետի համակարգի կառուցվածքային կազմավորվածությունը, օրգանիզմների բնական դիմադրողունակության գործոնները, ադապտիվ իմունիտետի բջջային և մոլեկուլային հիմունքները, հակաժինների զանազան մանրէները և իմունային պատասխանի ընթացքում գործող մոլեկուլային մեխանիզմները, դրանց պատմական զարգացման հարցերը, ինչպես նաև՝ իմունիտետի համակարգի գործունեության կարգավորման օրինաչափությունները: Տվյալներ են բերվում նաև իմունիտետի համակարգի մասնակցությամբ դիտվող ախտաբանական երևույթների վերաբերյալ:

Ձեռնարկը նախատեսված է բարձրագույն ուսումնական հաստատությունների կենսաբանության ֆակուլտետների ուսանողների համար:

ՀՏԴ 577
ԳՄԴ 28.074

ISBN 978-5-8084-2009-0

© ԵՊՀ հրատ., 2015
© Կ. Ա. Ջիվանյան, 2015

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Կենդանի օրգանիզմների էվոլյուցիայի վաղ փուլերում միաբջջյան ռիզ ծագել են բազմաբջջյանները: Վերջիններիս պատմական զարգացման ընթացքում ձևավորվել են տարբեր ֆունկցիաներ կատարող և տարբեր ուղղություններով տարբերակված, միմյանց հետ բարդ փոխազդեցություններ իրագործող բջջային պոպուլյացիաներ: Դա կենդանիների աշխարհում մորֆոֆունկցիոնալ առաջընթացի կարևորագույն հատկանիշն է:

Սակայն բազմաբջջ կենդանիները ստիպված են մշտապես պայքարել, որպեսզի արտաքին միջավայրից մուտք չգործեն սեփական օրգանիզմին վնասող նյութեր և էակներ: Անհրաժեշտ է նաև ոչնչացնել օրգանիզմի ներքին միջավայր արդեն ներթափանցած օտար վնասակար նյութերը: Բազմաբջջ օրգանիզմներն իրենց ողջ կյանքի ընթացքում կարիք ունեն ազատվելու սեփական վնասված կամ իրենց կենսաբանական բոլոր ծրագրերն իրացրած բջջյաններից:

Եվ դա դեռ բոլորը չէ: Կա ևս մի լուրջ վտանգ, որը մշտապես սպառնում է բազմաբջջ օրգանիզմների ամբողջականությանը և անհատական զարգացման ընթացքում նրանց կենսաբանական կայունությանը: Դա նրանց մարմնական բջջյանների՝ մուտացիաների ենթարկվելու հատկությունն է: Մուտացիաների հետևանքով առաջանում են բջջյան, որոնք գենետիկորեն օտար են և հաճախ իրենցից վտանգ են ներկայացնում: Հաշվել են մուտացիաների մոտավոր հաճախությունը: Բազմացող 10 միլիոն բջջյաններից մեկում սովորաբար մուտացիա է կատարվում: Այստեղից հետևում է, որ ինչքան մեծաքանակ են օրգանիզմի բջջյանները, այնքան ավելի բարձր է նրանում մուտացիաների ծագման ռիսկի մակարդակը: Այսպիսով, *մուտացիաների ծագման ռիսկի մեծացումը բազմաբջջայինության զարգացման հետևանքն է:* Դա մի յուրատեսակ տուրք է բազմաբջջայինության ստեղծած բազմաթիվ առավելությունների համար: Ահա թե ինչու կենդանիների էվոլյուցիան ուղեկցվում էր այնպիսի մեխանիզմների ձևավորմամբ, որոնք կկարողանային դիմագրավել մուտացիաների այդ անընդհատ հոսքին և արգելք ծառայել դրանց կուտակմանն օրգանիզմում: Եթե չստեղծվեին այդ մեխանիզմները, էվոլյուցիան պետք է կանգ առներ այն մակարդակի վրա, երբ օր-

գանիզմները կազմված էին շատ փոքրաթիվ բջիջներից, իսկ նրանց վերարտադրման տևողությունը շատ փոքր էր:

Կենդանիների առաջընթաց էվոլյուցիայի ընթացքում ստեղծվել են բազմաթիվ պաշտպանական մեխանիզմներ, որոնք իրենց զարգացման ամենաբարձր աստիճանին հասել են կաթնասունների և մարդու օրգանիզմում: Դրանց թվին են պատկանում նախ և առաջ բնական դիմադրողունակությունն ապահովող գործոնները՝ ծածկութային հյուսվածքների կատարելությունը, ֆագոցիտոզը, ֆիզիոլոգիական տարբեր հարմարանքները, օրինակ, կոմպլեքսները և ներքին միջավայրի հեղուկներում գտնվող պաշտպանական բնույթի զանազան սպիտակուցային նյութերը:

Բազմաբջիջ կենդանիների գոյատևումն ապահովող կենսաբանական կարևորագույն հատկություններից մեկն էլ այն իմունիտետն է, որն իրագործվում է հատուկ բջիջների՝ լիմֆոցիտների գործունեությամբ: Ստեղծվելով էվոլյուցիայի համեմատաբար բարձր աստիճանների վրա՝ լիմֆոցիտներն ապահովել են օտարածինն ու վնասակարը ճանաչելու և զանազանելու հատուկ մոլեկուլային մեխանիզմների իրագործումը: Լիմֆոցիտների այս ունակության հիմքում գտնվում են ինքնատիպ գեներ և դրանց վերահսկողության տակ սինթեզվող մոլեկուլները:

Իմունիտետի ռեակցիաներն իրագործվում են այն դեպքերում, երբ օրգանիզմի ներքին միջավայրում հայտնվում է օտարածին նյութ՝ բակտերիաներ, վիրուսներ, մուտացիաների հետևանքով փոփոխված սեփական բջիջներ, փոխպատվաստված օրգաններ կամ հյուսվածքներ, օրգանիզմի ներքին միջավայր ներթափանցած միացություններ:

Իմունիտետն ապահովում է օրգանիզմի կենսաբանական կայունությունը նրա անհատական զարգացման ընթացքում: Իսկ դա միանգամայն անհրաժեշտ է ժառանգական նյութը մի սերնդից մյուսին փոխանցելու, սերունդների շարքում գենոմի հաստատունության և տեսակի պահպանման համար:

Իմունիտետի մասին գիտությունը՝ իմունաբանությունը, ուսումնասիրում և պարզաբանում է լիմֆոցիտային իմունիտետի և օրգանիզմների պաշտպանական այլ հատկությունների դրսևորման նրբագույն մեխանիզմները, դրանց կարգավորման, միասնական օրգանիզմում դրանց միջև գործող սերտ համագործակցության օրինաչափությունները, ինչպես նաև՝ հնարավորություն է տալիս գնահատել այդ երևույթների դերը կենդանիների էվոլյուցիոն զարգացման մեջ:

ԳԼՈՒԽ 1

ԻՍՈՒՆԻՏԵՏԸ ՈՐՊԵՍ ԲԱԶՄԱԲԶԻՋ ՕՐԳԱՆԻԶՄՆԵՐԻ ՊԱՇՏՊԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆ

Իմունիտետ է կոչվում օրգանիզմի այն հատկությունը, որն ուղղված է նրան զանազան վարակներից և օտարածին նյութերից պաշտպանելուն, կյանքի ընթացքում նրա գենետիկական ամբողջությունը պահպանելուն: «Իմունիտետ» բառը ծագել է լատիներեն «im-munis» բառից, որը բժշկագիտության մեջ դեռևս մինչև մեր թվարկությունը կիրառվել է «անմատչելի», «վարակիչ հիվանդությունների նկատմամբ կայուն», «լավ պաշտպանված» իմաստներով:

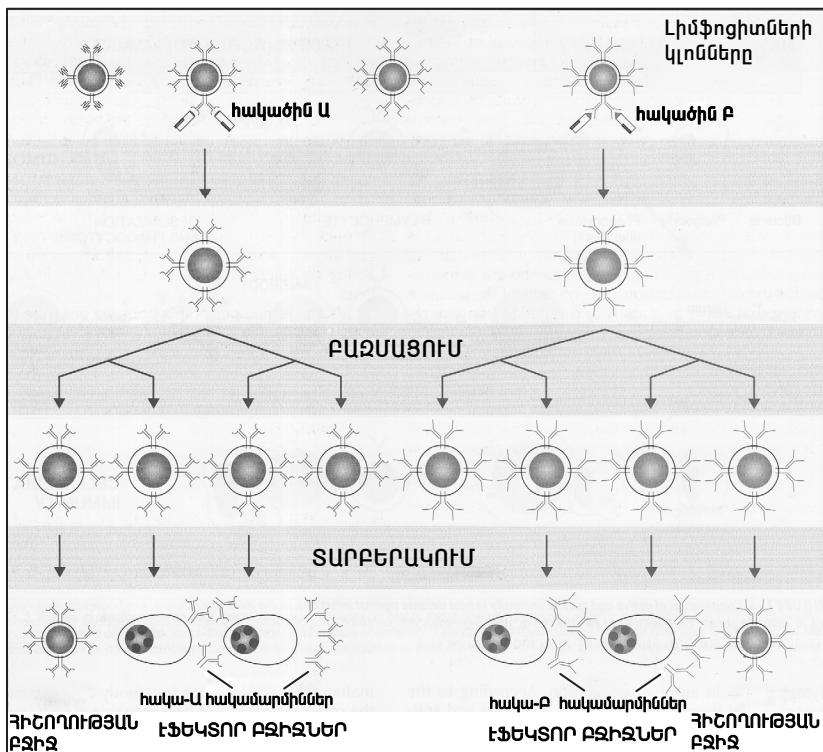
Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն կարելի է միմյանցից տարբերել օրգանիզմի *բնական դիմադրողունակությունը (ռեզիստենտությունը) ապահովող գործոնները*, որոնք բնածին են և բնորոշ են տվյալ տեսակի բոլոր առանձնյակների համար, և *լիմֆոցիտային իմունիտետը*, որը մշակվում է տվյալ առանձնյակի կյանքի ընթացքում և իրագործվում է լիմֆոցիտների միջոցով: Պաշտպանական այս վերջին հատկությունը բնութագրվում է նաև որպես *ադապտիվ, ձեռքբերովի իմունիտետ*: Ադապտիվ իմունիտետը բազմաբջիջ կենդանիների պաշտպանական համակարգերի և մեխանիզմների թվում առանձնանում է որպես օրգանիզմների կենսաբանական մի հատկություն, որը պարզորոշ տարբերվում է իր կոնկրետ հատկանիշներով: Դրանք թվում կարևորագույններն են.

1. սեփականն օտարից զանազանելու ունակությունը,
2. օտարածին նյութի հետ առաջին անգամ հանդիպելուց հետո այն հիշելու կարողությունը,
3. իմունային ռեակցիաներն իրագործող բջիջների՝ լիմֆոցիտների կլոնային կազմավորվածությունը, որի շնորհիվ յուրաքանչյուր առանձին վերցրած կլոն իմունային պատասխան է ապահովում որևէ կոնկրետ հակածնային դետերմինանտի դեմ:

Լիմֆոցիտների եզակի առանձնահատկությունների շնորհիվ բարձրակարգ բազմաբջիջ օրգանիզմները հնարավորություն ունեն ճանաչելու, զանազանելու օտարածին մակրոմոլեկուլները և իրագործելու դրանց դեմ ուղղված մենահատուկ պաշտպանական ռեակցիաներ:

Լիմֆոցիտները բազմաբջիջ օրգանիզմների բոլոր բջիջների թվում առանձնանում են տարբերակման պրոցեսի իրենց շատ հետաքրքիր յուրահատկություններով: Այսպես, օրինակ՝ բոլոր մակրոֆագերն իրենց հասունացման և տարբերակման ընթացքում ձեռք են բերում թաղանթային այնպիսի ընկալիչներ (ռեցեպտորներ), որոնց միջոցով կարողանում են կապվել և ֆագոցիտոզի ենթարկել ցանկացած բակտերիայի: Սակայն ամեն մի առանձին լիմֆոցիտ և դրա բազմացման արդյունքում ստացված բջջային խումբը՝ կլոնն ունի հակածինը զանազանող այնպիսի ընկալիչներ, որոնք տարբերվում են մնացած լիմֆոցիտների ընկալիչներից մենահատուկ առանձնահատկություններով և կարող են կապվել միայն որոշակի հակածնի կամ հակածինների հետ:

Դեռևս 1959 թ. ավստրալիացի հայտնի իմունաբան Մ. Ֆ. Բերնետն իմունիտետի մասին իր *կլոնային սելեկցիոն* հիպոթեզում նշել է, որ լիմֆոցիտների կլոնների միջև այդ տարբերությունն ստեղծվում է բնային բջիջներից նրանց առաջացման և տարբերակման ընթացքում: Համաձայն *կլոնային սելեկցիոն* տեսության, երբ որևէ հակածին հայտնվում է օրգանիզմում, մենահատուկ փոխազդեցության մեջ է մտնում որոշակի կլոնին պատկանող լիմֆոցիտի հետ (նկ.1.1.): Այլ կերպ ասած, այդ մենահատուկ կապի ստեղծման շնորհիվ ընտրվում է այն կլոնը, որը պետք է ապահովի իմունային պատասխանը տվյալ հակածնի դեմ: Ընտրված կլոնին պատկանող լիմֆոցիտները բազմանում են, անցնում իրենց հետագա տարբերակումը և սինթեզում են հակամարմիններ, կամ ապահովում տվյալ հակածնի դեմ բջջային իմունիտետի ռեակցիաներ:



Նկ. 1.1. Կլոնային սելեկցիոն տեսությունը (ըստ A.K.Abbas et al., 1994): Յուրաքանչյուր հակածին (Ա կամ Բ) ակտիվացնում է որոշակի կլոնին պատկանող լիմֆոցիտներին, որոնք բազմանում և տարբերակվում են՝ դառնալով հիշողության բջիջներ, կամ պլազմոցիտներ: Վերջիններս սինթեզում են համապատասխան հակամարմիններ:

Օրգանիզմի պաշտպանական այլ մեխանիզմների համեմատությամբ լիմֆոցիտային իմունիտետի առանձնահատկություններից է այն, թե ինչպե՞ս են լիմֆոցիտները ճանաչում հակածինը: Այդ պրոցեսը սույն ձեռնարկում մանրամասն կքննարկվի: Իսկ այժմ, հիշենք, որ կենսաբանական զանազանում միշտ էլ հիմնված է մոլեկուլների միջև փոխլրացման (կոմպլեմենտարության) սկզբունքով գործող կապերի առաջացման վրա: Դրանք կարող են լինել վանդերվալսյան, հիդրոֆոբ և ջրածնական, այսինքն՝ ոչ կովալենտ կապեր: Հասկանալի է, որ այդ կապերը կարող են առաջանալ այն դեպքում, երբ հակածնի և լիմֆոցիտի



Ֆ. Մ. Բերենտ
(1899-1985)

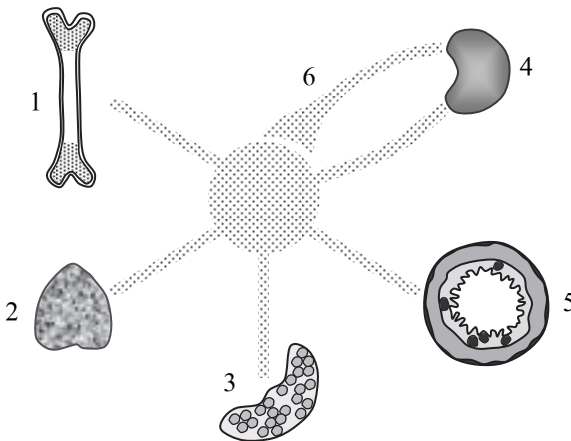
հակաժինը կապող ընկալիչի համապատասխան տեղամասերի ատոմային խմբավորումներն իրար բավականաչափ մոտենում են, իսկ դա հնարավոր է այդ երկու տեղամասերի տարածական կառուցվածքի փոխլրացականության դեպքում: Որպեսզի այդ կապերի թերմոդինամիկական խզումը տեղի չունենա, փոխլրացականության մակարդակը պետք է որոշակի աստիճանի լինի: Չնայած վերը նշված ոչ կովալենտ կապերն առանձին վերցրած թույլ կապեր են, սակայն, երբ դրանք մեծ թվով են առաջանում, ստեղծում են բավական մեծ հավաքական ուժ: Պարզ է, որ հակաժինների հետ լիմֆոցիտների կապի ուժը կարող է ունենալ քանակական տարբեր ցուցանիշներ: Ընդ որում, ուժեղ փոխլրացական փոխազդեցություններն անվանում են մենահատուկ (սպեցիֆիկ) կապեր, իսկ թույլերը՝ ոչ մենահատուկ:

Լիմֆոցիտների միջոցով կատարվող պաշտպանական ռեակցիաներն անխզելիորեն կապված են օրգանիզմների պաշտպանական այլ մեխանիզմների՝ բնական դիմադրողունակությունն ապահովող զանազան պրոցեսների հետ և գործում են նրանց հետ սերտ համագործակցության մեջ:

Վնասակար գործոնների օրգանիզմ ներթափանցելու դեպքում հյուսվածքներում սկսվում են բորբոքային պրոցեսներ, առաջին հերթին՝ անոթային ռեակցիաներ, ծածկութային հյուսվածքների բջիջների ռեակտիվ փոփոխություններ, արյան տարբեր էլեկոցիտների՝ նեյտրոֆիլների, մոնոցիտների, բազոֆիլների, էոզինոֆիլների, ինչպես նաև պարարտ բջիջների ակտիվացում: Այդ ամենը պարտադիր կերպով ուղեկցվում է հյուսվածքային տարրերի քայքայման պրոցեսներով: Այնուհետև, լիմֆոցիտները, օտարածինն ու վնասակարը ճանաչելու և տարբերելու իրենց մոլեկուլային մեխանիզմների միջոցով զանազանելով հակաժինը, ներգրավվում են այդ պաշտպանական պրոցեսների մեջ: Իրենց գործունեության ընթացքում լիմֆոցիտները պայքարի մեջ են ներգրավվում բոլոր տարատեսակների էլեկոցիտներին և մակրոֆագերին:

Ընդհանուր պատկերացում իմունիտետի համակարգի կազմության մասին

Իմունիտետի համակարգը կաթնասունների օրգանիզմում ներկայացնում են կարմիր ոսկրածուծը, թիմուսը, փայծաղը, ավշային հանգույցները, լորձաթաղանթներում տեղակայված լիմֆոիդային հյուսվածքը, լյարդում և մաշկում գտնվող լիմֆոցիտների առանձնահատուկ ենթապոպուլյացիաները (նկ.1.2.): Ծայրամասային արյունը ծառայում է որպես իմունիտետի համակարգի փոխադրական դեր կատարող բաղադրիչ:



Նկ. 1.2. Իմունիտետի համակարգը: Համակարգի մեջ մտնում են ոսկրածուծը (1), թիմուսը (2), փայծաղը (3), ավշային հանգույցները (4), աղիքի լորձաթաղանթում գտնվող լիմֆոիդային կուտակները (5) և շարակցական հյուսվածքը (6), որոնք միավորվում են արյունատար և ավշային անոթների միջոցով:

Առողջ մարդն ունի մոտավորապես 10^{13} թվով լիմֆոցիտներ: Դա նշանակում է, որ մարդու մարմնի յուրաքանչյուր 10-րդ բջիջը լիմֆոցիտ է: Լիմֆոցիտները տեղակայվում են վերը նշված հյուսվածքներում և օրգաններում, որոնք, շնորհիվ իրենց հատուկ ներքին կազմավորվածության, նրանց համար ստեղծում են համապատասխան միկրոշրջապատ: Սակայն լիմֆոցիտները մշտապես շրջանառություն են կատարում օրգանիզմում՝ արյան և ավշի հունով տեղափոխվելով լիմֆոիդային օր-

գանձերից դեպի մյուս օրգաններն ու հյուսվածքները և հակառակը: Լիմֆոցիտների այդ գաղթն, իհարկե, խստորեն վերահսկվող պրոցես է: Այն պատահական տեղափոխությունների բնույթ չի կրում, այլ կարգավորվում է օրգանիզմի որոշակի տեղամասերում ստեղծվող ֆիզիոլոգիական խնդիրներով:

Լիմֆոցիտները բուն իմունոցիտներն են: Լիմֆոցիտների թվում տարբերում են բջջային երեք հիմնական տիպեր՝ B լիմֆոցիտներ, T լիմֆոցիտներ և NK բջիջներ:

B լիմֆոցիտներ

B լիմֆոցիտների հիմնական դերը հումորալ իմունիտետի ռեակցիաներում մասնակցելն է:

Իրենց այդ դերը B լիմֆոցիտներն իրականացնում են հակամարմինների սինթեզման միջոցով:

B լիմֆոցիտները զարգանում են ոսկրածուծում: Այս լիմֆոցիտների տարբերակման վերջնական փուլը պլազմոցիտներն են, որոնք էլ հենց հումորալ իմունիտետի էֆեկտոր բջիջներն են: Նրանք սինթեզում են մեծ քանակությամբ հակամարմիններ:

Հակամարմինները գլխկոպրոտեինների խոշոր մոլեկուլներ են՝ իմունազլոբուլիններ: Պլազմոցիտներից արտազատվելուց հետո հակամարմինները շրջանառություն են կատարում արյան և ավշի կազմում:

B լիմֆոցիտների կարևորագույն առանձնահատկությունը դրանց պլազմային թաղանթի իմունազլոբուլինային ընկալիչներն են, որոնցով նրանք զանազանում են հակածինը:

Յուրաքանչյուր B լիմֆոցիտում գենետիկորեն ծրագրված է որևէ որոշակի հակածինն համապատասխանող մենահատուկ ընկալիչներ սինթեզելու ունակությունը: Այդ ընկալիչները՝ իմունազլոբուլինների մոլեկուլները, բավական մեծ քանակությամբ տեղակայված են լիմում հասուն B լիմֆոցիտի թաղանթում:

Պլազմոցիտի վերածվելով՝ B լիմֆոցիտը սկսում է սինթեզել և արտազատել այնպիսի հակամարմիններ, որոնք ճշտորեն համապատասխանում են հակածինը կապող իր ընկալիչների մենահատուկ առանձնահատկություններին:

Իմունային պատասխանի ընթացքում տեղի ունեցող իրենց տարբերակման, այսինքն, հակածնային տարբերակման ժամանակ B լիմֆոցիտների մի մասը վերածվում է իմունային հիշողությունը կրող բջիջների:

T լիմֆոցիտներ

Իրենց անվանումը T լիմֆոցիտներն ստացել են այն պատճառով, որ նախահակածնային տարբերակումն անցնում են թիմուսում:

T լիմֆոցիտները բջջային իմունային ռեակցիաների հիմնական մասնակիցն են: Իրենց ֆունկցիաներն իրագործելու համար T լիմֆոցիտները, ինչպես B լիմֆոցիտները, թաղանթում կրում են հակածինը ճանաչող և կապող հատուկ ընկալիչներ: Սակայն, ի տարբերություն B լիմֆոցիտների ընկալիչների, T բջջային ընկալիչները հակածինը կարող են ճանաչել միայն այն դեպքում, երբ վերջինս նրանց ներկայացվում է *հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի (MHC-ի)* մոլեկուլների հետ կապված վիճակում:

T լիմֆոցիտների ենթապոպուլյացիաներից մեկին պատկանող բջիջներն իրենց անմիջական ազդեցությամբ վնասազերծում են օտարածին, այսինքն, ուռուցքային, վիրուսով վարակված կամ փոխպատվաստված բջիջներին: Այդ լիմֆոցիտներին անվանում են *բջջասպան բջիջներ (քիլերներ)*:

T լիմֆոցիտների մեկ այլ տարատեսակն օգնում է B լիմֆոցիտներին՝ ակտիվանալու և պլազմոցիտների վերածվելու: Գոյություն ունեն մակ այնպիսի T լիմֆոցիտներ, որոնք օգնում են մակրոֆագերին, որպեսզի վերջիններս հաջողությամբ իրագործեն և ավարտին հասցեն ֆագոցիտոզը: Լիմֆոցիտների այս և նախորդ ենթապոպուլյացիայի բջիջներին անվանում են *օգնականներ (հելփերներ)*:

NK բջիջներ (բնական բջջասպաններ)

Բնական բջջասպանները (անգլ. NK - natural killers) նկարագրվում էին որպես խոշոր, հատիկավոր լիմֆոցիտներ, սակայն ներկայումս հայտնի է, որ բնական բջջասպանները կարող են լինել մակ փոքր լիմֆոցիտների տեսքով:

Այդ բժիշներն օժտված են վիրուսներով վարակված, չարորակ փոխակերպման ենթարկված, ինչպես նաև՝ որոշ ախտածին մանրէներ պարունակող բժիշներին զանազանելու և իրենց անմիջական աղդեցությանը սպանելու ունակությամբ:

Իմունիտետի ռեակցիաներում մասնակցող այլ բժիշներ

Լիմֆոցիտները սերտորեն համագործակցում են արյան մյուս բժիշների՝ նեյտրոֆիլների, էոզինոֆիլների, բազոֆիլների, մոնոցիտների (մակրոֆագերի) հետ, ինչպես նաև պարարտ բժիշների՝ հյուսվածքային բազոֆիլների հետ:

Մակրոֆագերը կլանում, ներբջջային մարսման են ենթարկում հակածինը և միջև վերջ չճեղքավորված մասնիկները դուրս են բերում իրենց թաղանթին՝ լիմֆոցիտներին ներկայացնելու համար: Բացի մակրոֆագերից, օրգանիզմում կան հակածին ներկայացնող այլ բժիշներ ևս, որոնց թաղանթի վրա դուրս բերված հակածինը ճանաչում, զանազանում են լիմֆոցիտները:

Էրիթրոցիտները մասնակցում են իմունային ռեակցիաների ավարտական փուլերում. նրանք դեպի լյարդ և երիկամներ են տեղափոխում հակածնի և հակամարմինների ու կոմպլեմենտի միաձուլումից առաջացած ագրեգատները, որպեսզի դրանք վերացվեն օրգանիզմից:

Թվարկված բժիշներից բացի, իմունային ռեակցիաների կարևոր մասնակիցներն են նաև լիմֆոիդային օրգանների դենդրիտային բժիշները, այդ օրգանների հենքը կազմող բժիշները և արյունատար անոթների պատի էնդոթելային բժիշները:

Իմունային ռեակցիաների իրագործման մեջ առաջնակարգ դեր ունեն զանազան հումորալ գործոնները՝ հակամարմինները և միջբջջային փոխազդեցությունների բազմաթիվ միջնորդանյութերը՝ ցիտոկինները:

ԳԼՈՒԽ 2

ՀԱԿԱԾԻՆՆԵՐ

«Հակածինների» անվանումը ծագել է անգլերեն «antibody generator» բառակապակցությունից, քանի որ նախկինում հակածինները բնութագրվում էին որպես նյութեր, որոնք կարող են հրահրել հակամարմինների սինթեզն օրգանիզմում: Ներկայումս *հակածիններ են անվանում այն նյութերը, որոնք օրգանիզմի ներքին միջավայրն ընկնելու դեպքում առաջ են բերում իմունային պատասխան*: Այսինքն, ըստ ժամանակակից պատկերացումների, կարելի է հակածին անվանել ցանկացած նյութ, որին կարող են մեմահատուկ կերպով ճանաչել ձեռքբերովի իմունիտետի համակարգի տարրերը՝ B կամ T լիմֆոցիտները, կամ միաժամանակ այդ երկու բջիջները: Դրան հաջորդում են օրգանիզմում ընթացող ռեակցիաները, որոնք ուղղված են հակածինը վերացնելուն:

Այսպիսով, *որևէ նյութը հակածին համարելու համար առաջին պարտադիր պայմանը տվյալ օրգանիզմի իմունային համակարգի պատասխան ռեակցիան առաջ բերելու ունակությունն է*:

Հակածիններն օժտված են ևս մի քանի կարևոր հատկություններով: Դրանց թվին են դասվում *գենետիկական օտարածնությունը և մեմահատուկ լինելը*: Այդ հատկություններով հակածինները տարբերվում են ռեցիպիենտի անհատական հակածնային կազմությունից: Ռուս իմունաբան Ռ. Վ.Պետրովը հակածինները բնորոշել է որպես կենսաբանական մարմիններ կամ մոլեկուլներ, որոնք կրում են օտար գենետիկական տեղեկատվության հատկանիշներ: Անշուշտ, օտարածին լինելը չի կարող բացարձակ իմաստ ունենալ որևէ նյութը որպես հակածին բնորոշելու համար: Քանի որ հակածնությունն ընկալում է կոնկրետ օրգանիզմը, հասկանալի է, որ մի օրգանիզմի համար որպես հակածին հանդես եկող նյութը մեկ այլ օրգանիզմ կարող է որպես հակածին չընդունել: Մյուս կողմից, երբեմն օրգանիզմում սինթեզվում են աուտոհակամարմիններ սեփական հակածինների դեմ, այսինքն, հակամարմիններ՝ օրգանիզմի սեփական բաղադրիչների դեմ:

Չմայած նյութի հակածնությունը որոշելու ամենակարևոր պայմանը դրա մեմահատուկ (սպեցիֆիկ) և իմունածին լինելն է, այնուամենայնիվ,

իմունաբանական գրականության մեջ հակածինները հանդես են գալիս բազմատեսակ անվանումներով: Այդ դեպքերում հաշվի են առնում հակածինների տարբեր բնույթի այլ հատկանիշները: Այսպես, *կորպուս-կուլյար հակածինները* բջիջներ են կամ այլ խոշոր մասնիկներ, դրանց թվում՝ զանազան մանրէներ, իսկ *մոլեկուլային հակածինները* սպիտակուցների, բազմաշաքարների և լիպոպոլիսախարիդների մոլեկուլներ են, *ալոհակածինները* պատկանում են մույն տեսակի մեկ այլ առանձնյակի, իսկ *քսենոհակածիններն*՝ այլ տեսակի, *աուտոհակածինները* մույն օրգանիզմի բջիջներն են կամ մակրոմոլեկուլները և այլն:

Հակածինների քիմիական բնույթը

Որպես հակածին կարող է հանդես գալ ցանկացած նյութ, որն օժտված է տվյալ օրգանիզմի բջիջների կամ միջբջջային նյութի հետ կապվելու ունակությամբ և լիմֆոցիտների համար մատչելի է, այսինքն՝ լիմֆոցիտները կարող են այն զանազանել: Վերջին հանգամանքը նշանակում է, որ հակածնի քիմիական բնույթը պետք է հնարավորություն տա նրան՝ կապվելու T կամ B լիմֆոցիտների ընկալիչների հետ:

Հակածինները բնութագրվում են տվյալ օրգանիզմի համար իրենց օտարածնությամբ, մոլեկուլային զանգվածով և քիմիական կառուցվածքով:

Հակածինները չեն կազմում քիմիական միացությունների ինչ-որ որոշակի դաս: Որպես հակածիններ կարող են հանդես գալ ցանկացած մակրոմոլեկուլներ, առաջին հերթին՝ սպիտակուցները և բազմաշաքարները: Նուկլեինաթթուները, լիպիդները, ցածրամոլեկուլային օրգանական նյութերը որպես իմունածիններ թույլ արդյունավետություն ունեն: Այդ նյութերի միջոցով օրգանիզմի իմունային պատասխանն առաջ բերելու համար անհրաժեշտ է մինչև օրգանիզմի ներքին միջավայր ներարկել դրանք կապի մեջ մտցնել որևէ բարձրամոլեկուլային միացության հետ: Փոքր մոլեկուլն այս դեպքում անվանում են *հապտեն*, իսկ խոշոր մոլեկուլը՝ *կրոդ*: Այդ մեթոդը, որը գիտության մեջ մտցրել է Կ. Լանդշտեյները, շատ մեծ դեր խաղաց հակածինների ուսումնասիրման գործում: Իմունածին են, սովորաբար, մի քանի տասնյակ կԴա մոլեկուլային զանգված ունեցող մոլեկուլները, սակայն, այդ մեթոդով կարելի է իմունային պատասխան առաջ բերել շատ ավելի փոքր մոլեկու-

լային զանգված ունեցող, օրինակ՝ մի քանի հարյուր Դա մոլեկուլային զանգված ունեցող հակածինների նկատմամբ:

Կարևոր նշանակություն ունեն մաև հակածնի քիմիական կառուցվածքի առանձնահատկությունները: Այսպես, լիզինից և գլուտամինաթթվից կազմված սինթետիկ պոլիմերը իմունածին է դառնում մույնիսկ 10-20 կԴա մոլեկուլային զանգվածի դեպքում, եթե նրա կազմության մեջ ավելացվում է մաև արոմատիկ ամինաթթու թիրոզինը:

Հակածնի իմունածնությունը մեծ չափով կախված է մաև ռեցիպիենտի օրգանիզմում դրա վերամշակման արդյունավետությունից: Եթե բարձրամոլեկուլային միացությունը լիզոսոմային ֆերմենտների ազդեցությամբ չի ենթարկվում և չի դիսոցվում ցածրամոլեկուլային միացությունների, այդպիսի նյութն օրգանիզմի իմունային համակարգը կարող է չնկատել, և իմունային պատասխանը դրա դեմ կարող է չզարգանալ կամ շատ թույլ լինել: Օրինակ, D ամինաթթուներ պարունակող, արհեստականորեն սինթեզված պոլիպեպտիդները շատ թույլ իմունածին են: Բանն այն է, որ այդ պոլիմերները բնորոշ չեն ողնաշարավոր կենդանիների համար: Այդ պատճառով վերջինները զուրկ են դրանք ճեղքավորող ֆերմենտային համակարգերից: Սրանից հետևում է, որ չնայած հակածնի՝ իմունածին լինելու կարևոր պայմանը տվյալ օրգանիզմի նկատմամբ նրա օտարածին լինելն է, այնուամենայնիվ, օտարածնությունը պետք է չանցնի որոշակի սահմաններից: Բարձրակարգ ողնաշարավորների համար որպես հակածին հանդես գալու համար նյութը պետք է պատկանի պոլիմերների այն դասին, որոնք հատուկ են այդ կենդանիներին:

Հակածնի ուժը

Բոլոր օտարածին նյութերը մույն ուժգնությունն ունեցող իմունային պատասխան չեն կարող առաջ բերել: Հաստատված է, որ իմունային պատասխանի ուժն այնքան ավելի մեծ է, որքան ֆիլոգենետիկական առումով ավելի հեռու են միմյանցից դոմորը և ռեցիպիենտը: Դա բացատրվում է նրանով, որ հեռավոր ազգակցության դեպքում սպիտակուցների առաջնային կառուցվածքների միջև ավելի մեծ տարբերություններ կան: Հակածինների կարևորագույն հատկանիշներից մեկը, որով պայմանավորված է նրանց իմունածին լինելը, մոլեկուլային

զանգվածն է: Իմունային պատասխանի ուժգնության և այն հրահրող հակածնի մեծության միջև կա ուղիղ համեմատական կապ: Մնացած բոլոր պայմանների հավասարության դեպքում ավելի մեծ մոլեկուլային զանգված ունեցող սպիտակուցներն առաջ են բերում ավելի ուժեղ իմունային պատասխան, քան փոքր մոլեկուլային զանգված ունեցողները: Հայտնի է, որ կորպուսկուլյար հակածիմներն ավելի ուժեղ իմունային պատասխան են առաջ բերում: Մոլեկուլային զանգվածի կարևոր նշանակությունը որպես հակածնի իմունածնությունը պայմանավորող գործոնի ակնհայտ կլինի, եթե ի նկատի ունենանք, որ մոլեկուլների ազդեցատներն աչքի են ընկնում իրենց բարձր իմունածնությամբ: Այդ դեպքում հակածինը ենթարկվում է էնդոցիտոզի, վերամշակվում և ներկայացվում է T օգնականներին:

Գործնական կարևոր նշանակություն ունի ևս մի հանգամանք. միևնույն հակածնի դեմ միևնույն օրգանիզմում կարելի է առաջ բերել ավելի ուժեղ իմունային ռեակցիա, հատուկ նյութերի՝ ադյուվանտների կիրառման դեպքում: Այդ նյութերի ազդեցությունը պայմանավորված է մեծամասամբ նրանով, որ դրանք առաջ են բերում բորբոքում: Իսկ բորբոքային ռեակցիայի իրագործման ընթացքում արտադրվում են բարձրակտիվ ցիտոկիններ, որոնք իմունային պատասխանի վրա խթանիչ ազդեցություն ունեն:

Հակածնային դետերմինանտներ կամ էպիտոպներ

Խոշոր մոլեկուլների իմունածնությունը պայմանավորված է նախ և առաջ դրանց կառուցվածքային առանձնահատկություններով, օրինակ, (-պարույրի կառուցվածքի առկայությամբ: Սակայն, մոլեկուլային զանգվածի մեծությունը կապված է նաև այն խմբավորումների՝ հակածնային դետերմինանտների, կամ էպիտոպների քանակության հետ, որոնցով պայմանավորված է հակածնի իմունածնությունը:

Հակածիմների կազմության մեջ մտնում են ատոմային հատուկ խմբավորումներ, որոնցով պայմանավորված է իմունային պատասխանի մեծահատուկ լինելը: *Այդ խմբավորումները կոչվում են էպիտոպներ կամ հակածնային դետերմինանտներ:*

Հակածնի ամբողջական մոլեկուլի ոչ մեծ այդ հատվածը՝ էպիտոպը, անմիջական կապի մեջ է մտնում T և B լիմֆոցիտների ընկալիչների,

ինչպես նաև՝ հակամարմինների ակտիվ կենտրոնների հետ՝ առաջացնելով նրանց հետ ջրածնական, վանդերվալայան կամ հիդրոֆոր կապեր:

Էպիտոպը կարող է ներկայացված լինել հաջորդաբար միմյանց կապված ամինաթթուների շղթայով: Այդպիսի էպիտոպը կոչվում է *գծային*: Սակայն էպիտոպը կարող է ձևավորվել հակածնի մոլեկուլի երկրորդային կառուցվածքում՝ միմյանց հետ հաջորդաբար չկապված ամինաթթուներից: Այդպիսի էպիտոպը կոչվում է *կոնֆորմացիոն*:

Այն էպիտոպները, որոնք փոխազդում են B լիմֆոցիտների իմունագլոբուլինային ընկալիչների հետ, գտնվում են հակածնային մոլեկուլի մակերևութային մասում: Դրանք մոլեկուլի հիդրոֆիլ մասերն են և ունեն երրորդային կառուցվածք: Բացի մակերևութային դիրք գրավող էպիտոպներից, կան նաև «ներքին» էպիտոպներ, որոնք թաքնված են իրենց զանազանող մոլեկուլներից:

Արդեն նշվել է, որ, ի տարբերություն B լիմֆոցիտների հակածնային ընկալիչների, T բջջային ընկալիչները հակածինը կարող են ճանաչել միայն հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի (MHC) մոլեկուլների հետ կապված վիճակում: Դա նշանակում է, որ T լիմֆոցիտների հետ փոխազդելու համար հակածինը պետք է ունենա երկու տիպի հատվածներ. մեկը՝ MHC-ի մոլեկուլների հետ կապվելու համար, իսկ մյուսը՝ T բջջային ընկալիչի հետ կապվելու համար: Դրանցից առաջինը կոչվում է *ազդեցող*, իսկ երկրորդը՝ *էպիտոպ*:

Մեծ մոլեկուլային զանգված ունեցող մակրոմոլեկուլներն ունեն մեծ թվով էպիտոպներ, այսինքն՝ բազմաձևանում են: Որքան մեծ է հակածնի վալենտականությունը, այնքան ավելի ուժեղ իմունածին է այն:

Իմունային պատասխան առաջ բերելու տեսակետից կարևոր է նաև այն հանգամանքը, որ բարձր վալենտականություն ունեցող հակածիններն ունեն բազմատեսակ էպիտոպներ: Հայտնի է, որ մոլեկուլն իմունածին է այն դեպքում, երբ իր կազմում ունի ըստ կառուցվածքի բազմատեսակ էպիտոպներ: Ենթադրվում է, որ սպիտակուցային մոլեկուլի ողջ մակերևութն իրենից ներկայացնում է բազմազան էպիտոպների հավաքածու, և ամինաթթուների ցանկացած հաջորդականություն, որը բացակայում է տվյալ օրգանիզմում, կարող է վերջինիս համար հանդես գալ որպես հակածնային էպիտոպ: Այդ էպիտոպների դեմ օրգանիզմում կարող են սինթեզվել իրենց մենահատուկ կառուցվածքով միմյանցից տարբերվող տարբեր հակամարմիններ:

Հարկավոր է ընդգծել նաև այն, որ իմունային պատասխանի ձևավորումը վերջին հաշվով կախված է իմունացվող օրգանիզմի գենետիկական բնութագրից՝ նրա գենոտիպից: Արհեստականորեն սինթեզված հակածինների օգնությամբ կատարված փորձարարական հետազոտությունների միջոցով ապացուցվել է, որ հակածինների դեմ իմունային պատասխանը ձևավորելու ունակությունը վերահսկվում է հատուկ գեներով (Ir գեներով): Գենետիկական հետազոտություններով բացահայտվել է «իմունածնություն» հասկացության հարաբերական բնույթը և դրա կախվածությունն այն օրգանիզմի հատկանիշներից, որի մեջ ներմուծվել է տվյալ հակածինը: Համեմայն դեպս, մի բան պարզ է. հակածինն ներկայացվող բոլոր պահանջներին բավարարելը դեռևս բավական չէ տվյալ նյութի դեմ լիարժեք իմունային պատասխանի ձևավորման համար: Թերևս շատ ավելի կարևոր է այն հանգամանքը, թե օրգանիզմն ինչպիսի պատասխան ռեակցիա կարող է իրագործել տվյալ հակածնի նկատմամբ: Օրգանիզմը պետք է օժտված լինի հակածնային տվյալ ազդանշանն ընդունելու և դրա դեմ իմունային մեխանիզմները գործի դնելու ունակությամբ:

Թիմուսկախյալ և թիմուսանկախ հակածիններ

Բոլոր հակածիններին կարելի է բաժանել երկու մեծ խմբի՝ *թիմուսկախյալ* և *թիմուսանկախ* հակածինների:

Բնական հակածինների մեծ մասի դեմ հումորալ իմունային պատասխանի ձևավորման ժամանակ B լիմֆոցիտների ակտիվացման և նրանց՝ հակամարմիններ սինթեզող բջիջների վերածվելու համար անհրաժեշտ է նաև T լիմֆոցիտների մասնակցությունը: Այդ հակածինները կոչվում են «թիմուսկախյալ» հակածիններ:

Գոյություն ունեն նաև այնպիսի հակածիններ, որոնք իմունային պատասխան են առաջ բերում (ակտիվացնում են B լիմֆոցիտներին, որի հետևանքով վերջիններս բազմանում են և, իրենց հետագա տարբերակումը, անցնելով՝ վերածվում են պլազմոցիտների ու սինթեզում են հակամարմիններ) առանց T լիմֆոցիտների մասնակցության: Այս հակածինները կոչվում են «թիմուսանկախ» հակածիններ:

Թիմուսանկախ հակածինները երկու խմբի են բաժանվում:

Առաջին խումբը կազմում են բազմաշաքարները, որոնց մոլեկուլներն իրենց կազմում ունեն բազմակի անգամ կրկնվող միատեսակ էպիտոպներ: Դրա շնորհիվ հակածնի մոլեկուլը բազմաթիվ կետերով կապի մեջ է մտնում B լիմֆոցիտի իմունազլոբուլինային ընկալիչների հետ: Դա հանգեցնում է B լիմֆոցիտի ակտիվացմանը և հասունացմանը պլազմոցիտի տարբերակման ուղղությամբ:

Թիմուսանկախ հակածիմների թվում կան նաև այնպիսիք, որոնք B լիմֆոցիտներին ակտիվացնում են իրենց կազմում առկա միտոգեն ազդեցություն ունեցող, այսինքն՝ բջիջների բաժանումը հրահրող խմբավորումների շնորհիվ: Այդ խմբավորումների ազդեցությամբ B լիմֆոցիտները բազմանում են և հասունանում: Թիմուսանկախ հակածիմների այս երկրորդ խմբին պատկանում են բակտերիաների լիպոպոլիսախարիդները, տուբերկուլինը և այլն:

ԳԼՈՒԽ 3

ԲՆԱԿԱՆ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ

Իմունային պաշտպանության ռեակցիաներն օրգանիզմում ծավալվում են օտարածին նյութերի, վարակների դեմ: Օտար գեներտիկական տեղեկատվություն կրող ցանկացած վնասակար գործոնի դեմ իմունիտետի համակարգն իրագործում է մեմահատուկ իմունային պրոցեսներ, որոնց ամբողջությունն ապահովում է տվյալ գործոնի դեմ ադապտիվ, ձեռքբերովի իմունիտետը:

Բնական իմունիտետի իրականացման համար հիմք են ծառայում պաշտպանական բնույթի այլ ռեակցիաներ, որոնք էվոլյուցիայի ընթացքում ծագել են ավելի վաղ: Դրանք վաղօրոք առկա են ցանկացած օրգանիզմում, որպես նրա ժառանգական հատկանիշը և այդ պատճառով էլ կոչվում են *բնական կամ բնածին*:

Անհրաժեշտ է ի նկատի ունենալ, որ բնական իմունիտետի ռեակցիաների մասին խոսելիս «իմունիտետ» եզրույթը ներկայումս կիրառվում է որոշ վերապահությամբ, քանի որ մեծ թվով հեղինակներ «իմունիտետ» են անվանում միայն պաշտպանական այն ռեակցիաները, որոնք իրականացվում են լիմֆոցիտների մասնակցությամբ: Այդպիսի մոտեցման դեպքում այս գլխում նկարագրվող պաշտպանական մեխանիզմները ճիշտ կլինի բնութագրել որպես *օրգանիզմի բնածին դիմադրողունակության գործոններ*:

Բնական իմունիտետը տվյալ տեսակի համար բնորոշ պաշտպանական գործոնների համակարգ է: Այն բավականաչափ բարձր արդյունավետություն ունի և մեծ դեր է խաղում կենդանիներին և մարդուն կենսաբանական տարբեր բնույթի ագրեսիաներից պաշտպանելու, նրանց օրգանիզմի ամբողջականությունը պահպանելու գործում:

Բարձրակարգ կենդանիների օրգանիզմում բնական իմունիտետի ռեակցիաների արդյունավետությունը շատ ավելի բարձր է, քանի որ դրանք լրացվում են և ամբողջացվում ադապտիվ իմունիտետի մեմահատուկ ռեակցիաներով: Քանի որ օրգանիզմը միասնական ամբողջություն է, պաշտպանական բոլոր մեխանիզմները փոխադարձաբար կապված են և լրացնում են մեկը մյուսին: Իսկ բնական իմունիտետի գործոններն այդ ամբողջության մեջ ապահովում են իմունային պաշտպանության առաջին գիծը:

Բնական իմունիտետի գործոնները պայմանականորեն բաժանվում են չորս խմբի՝ ֆիզիկական (կազմախոսական), ֆիզիոլոգիական, բջջային գործոններ և բորբոքման ռեակցիաներ:

Բնական իմունիտետի ֆիզիկական գործոնները

Դեպի օրգանիզմի ներքին միջավայրը վարակների ներթափանցման դեմ որպես էական արգելքներ են հանդես գալիս մարմնի ծածկույթները: Չվնասված մաշկը, ծառայելով որպես ֆիզիկական պատնեշ, անթափանցելի է մանրէների, թույների նկատմամբ: Անընդհատ ընթացող եղջերացման շնորհիվ մաշկի էպիդերմիսի մակերևութային բջիջները թեփուկների ձևով անջատվում և իրենց հետ միասին հեռացնում են բակտերիաներին: Բացի այդ, մարմնի ծածկույթն արտադրում է տարբեր նյութեր, որոնք այս կամ այն կերպ ճնշում, արգելակում են բակտերիաների բազմացումը: Այսպես, քրտինքի կազմում գտնվող կաթնաթթուն և յուղաթթուները ստեղծում են միջավայր, որն անբարենպաստ է բակտերիաների բազմացման համար:

Ֆիզիկական գործոնների թվին են պատկանում նաև շնչառական և մարսողական համակարգերի լորձաթաղանթները: Դրանց մակերևութին արտադրվող լորձը, թուքը պարունակում են բակտերիաների բազմացումը ճնշող գործոններ: Պաշտպանական կարևոր նշանակություն ունի նաև լորձաթաղանթների թարթչավոր էպիթելը, որը, ստեղծելով հեղուկի հոսք, լորձաթաղանթների մակերևութից հեռացնում է մանրէներին:

Ֆիզիոլոգիական արգելքներ

Հայտնի է, որ հավերը չեն վարակվում սիբիրախտով: Պատճառը նրանց մարմնի բարձր ջերմաստիճանն է՝ 41-42°C: Վարակների դեմ օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական արգելքներ, բացի ջերմաստիճանից, ծառայում են նաև ջրածնային ցուցիչը, մանրէների կուտակման վայրում թթվածնի քանակությունը և այլն: Ստամոքսում pH-ի ցածր աստիճանը սպանիչ է բակտերիաների մեծամասնության համար: Օրգանիզմի բնական դիմադրողունակության կարևոր գործոններից են նաև ներքին միջավայրում գտնվող այնպիսի լուծված գործոններ, ինչպիսիք են *լիզոզիմ*-

ցիմը, կոմպլեմենտի համակարգը, C-ռեակտիվ սպիտակուցը, մաման կապող լեկտինը, ինտերֆերոնները, էնդոգեն պեպտիդ հակաբիոտիկները:

Կոմպլեմենտի համակարգ

Դեռևս 19-րդ դարի վերջերին Փարիզում՝ Պաստերի անվան ինստիտուտում, Ի. Մեչնիկովի ղեկավարած լաբորատորիայում Ժ. Բորդեն (Jules Bordet) արյան շիճուկում հայտնաբերեց համեմատաբար բարձր ջերմաստիճաններում (56°C) հեշտությամբ քայքայվող մի նյութ, որը բակտերիաներին դարձնում է ֆագոցիտ բջիջների համար ավելի մատչելի (օպսոնացնում է) և, հակամարմինների առկայության պայմաններում՝ նրանց սպանում: Այսինքն, այդ գործոնը լրացնում է հակամարմինների ֆունկցիան և նպաստում բակտերիաներին ֆագոցիտոզի ճանապարհով լուծելու, քայքայելու պրոցեսին (to complément – լրացնել):

Ներկայումս հայտնի է, որ արյան շիճուկի՝ մանրէասպան այդ հրաշալի հատկությունները պայմանավորված են պլազմայում գտնվող սպիտակուցների մի խմբով, որին անվանում են կոմպլեմենտի համակարգ:

Կոմպլեմենտի համակարգի դերը չափազանց մեծ է բորբոքային պրոցեսների ուժգնացման, մակաբույծ մանրէների ոչնչացման, հումորալ իմունիտետի ռեակցիաների կարգավորման և իրագործման մեջ:



Ժ. Բորդե
1870-1961

Դա ազդեցության բարձր արդյունավետությամբ օժտված համակարգ է: Կոմպլեմենտի բաղադրիչները և հատվածները, դրանց ակտիվությունը ճնշողները և կարգավորողները միասին վերցրած, 30 են: Իրենց պեպտիդներ միացնելով և անջատելով՝ կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչները կարող են հաջորդաբար ակտիվանալ: Այդ ընթացքում կոմպլեմենտի առաջին 5 բաղադրիչները ճեղքավորվում են՝ առաջացնելով ակտիվորեն գործող արգասիքներ:

Կոմպլեքսների սպիտակուցների մի մասը պրոտեազներ են, մյուսները կատարում են այլ ֆունկցիաներ: Ամենահետաքրքիրն այն է, որ ակտիվացման այդ ռեակցիաները կասկադային բնույթ են կրում: Դրա շնորհիվ ամբողջ համակարգի պատասխանն առաջնային ազդակի դեմ շատ արագ է ձևավորվում և ստացվում է բազմապատիկ ուժեղացված: Ընդ որում, մի ռեակցիայի արգասիքը հաջորդ ռեակցիայի համար ծառայում է որպես կատալիզատոր:

Կոմպլեքսների բաղադրիչների թվում առաջինը հայտնաբերվել են 9, որոնք նշանակվում են C տառով և արաբական թվերով: Վերջինները համապատասխանում են ոչ այնքան բաղադրիչների՝ գործողության մեջ ներգրավվելու կարգին, որքան դրանց հայտնագործման հաջորդականությանը՝ C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9 (շարքը բերվում է ըստ բաղադրիչների ակտիվացման հաջորդականության):

Կոմպլեքսների սպիտակուցները սինթեզվում են լյարդում և ոսկրածուծում: Այնուհետև, դրանք տեղափոխվում են արյան պլազմայի մեջ՝ կազմելով այնտեղ սպիտակուցների ընդհանուր քանակության մոտ 10%-ը: Մարդու սաղմի զարգացման ընթացքում կոմպլեքսների բաղադրիչներն սկսում են սինթեզվել դեռևս 6-րդ շաբաթում, իսկ 10-րդ շաբաթվանից սկսած և հետագա ամբողջ կյանքի ընթացքում կոմպլեքսների բոլոր սպիտակուցները մշտապես առկա են օրգանիզմի ներքին միջավայրում՝ պատրաստ ակտիվանալու և գործի դրվելու:

Կոմպլեքսների գործունեությունն սկսվում և ընթանում է տարբեր առանձնահատկություններով:

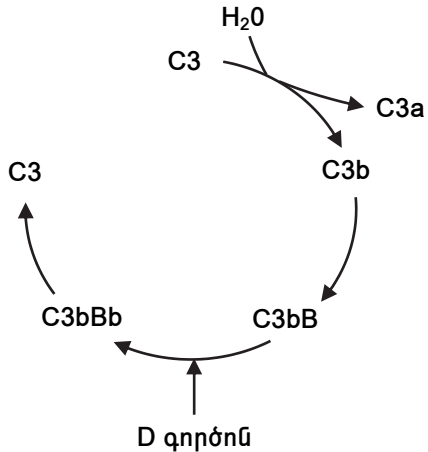
Հայտնի է կոմպլեքսները գործի դրվելու երեք եղանակ՝ *այլընտրական, դասական և լեկտինային*:

Այլընտրական եղանակն էվոլյուցիոն տեսակետից ավելի հին է, սակայն գիտության մեջ նկարագրվել է դասականից ավելի ուշ և այդ պատճառով էլ ստացել է իր այդ անվանումը:

Այլընտրական եղանակն սկսվում է C3 բաղադրիչից:

Արյան մեջ, բնականոն պայմաններում, երբ չկան հիվանդաբեր մանրէներ, կամ ախտաբանական պրոցեսներ, կոմպլեմենտի համակարգը գտնվում է համարյա «քնած» վիճակում: Այնուամենայնիվ, միշտ էլ սկսվում է կոմպլեմենտի *ինքնաբուխ ակտիվացումը*: Ջրի հետ ռեակցիայի մեջ մտնելով կամ արյան պլազմայում քիչ քանակությամբ մշտապես առկա պրոտեազների ազդեցությամբ կոմպլեմենտի C3 բաղադրիչը ճեղքվում է (նկ. 3.1):

Նկ. 3.1. Կոմպլեմենտի ինքնաբուխ ակտիվացումը: C3-ի ճեղքավորման արդյունքում առաջանում է C3-կոմպլեմենտ, որն օժտված է C3-ը ճեղքավորելու ունակությամբ: Դրա շնորհիվ C3-ի ճեղքավորման ռեակցիան կարող է վերսկսվել:



Արդյունքում առաջանում են երկու միացություններ՝ կոմպլեմենտի հատվածներ: Ընդ որում, այդ միացություններից մեկը՝ C3a-ն, ունի համեմատաբար փոքր մոլեկուլային զանգված, իսկ մյուսը՝ C3b-ն, ավելի խոշոր մոլեկուլ է: Mg^{2+} իոնների առկայության պայմաններում C3b-ն միավորվում է կոմպլեմենտի մեկ ուրիշ սպիտակուցի՝ B գործոնի հետ: Վերջինս արյան պլազմայի ֆերմենտներից մեկի՝ D գործոնի ազդեցությամբ ճեղքվում է: Առաջանում է C3bBb: C3bBb-ն ունի ֆերմենտային բարձր ակտիվություն: Այն օժտված է C3-ը ճեղքավորելու ունակությամբ և կարող է կոչվել C3-կոմպլեմենտ: Առհասարակ, կոմպլեմենտի այն բաղադրիչները, որոնք ակտիվ վիճակում հանդես են գալիս որպես պրոտեազներ և կարող են փոխակերպել կոմպլեմենտի այլ բաղադրիչների, անվանում են կոմպլեմենտազներ՝ մշելով նաև այն բաղադրիչը, որին դրանք փոխակերպման՝ կոմպլեմենտի են ենթարկում:

Այսպիսով, ինչպես երևում է գծապատկերից, օրգանիզմի ներքին միջավայրում ստեղծվում է դրական հակադարձ կապերի վրա հիմնված մի համակարգ, և վերը նկարագրված պրոցեսը կարող է ամրնդիատ շարունակվել: Դա ճնշելու և C3-ի ճեղքավորումը բնականոն պայմաններում որոշակի սահմանների մեջ պահպանելու համար օրգանիզմում գործում է մի հատուկ մեխանիզմ: Բանն այն է, որ C3bBb-ն լուծույթում բավական անկայուն միացություն է և դրա կազմում գտնվող B գործոնը հեշտությամբ փոխարինվում է H գործոնով՝ կոմպլեմենտի մեկ այլ սպիտակուցով: Ստեղծվում է մի համալիր նյութ, որը ենթակա է I (ակտիվազրկող) գործոնի ազդեցությանը և վերածվում է C3bi-ի: Այս միացությունը կենսաբանական ակտիվություն չունի և հետագայում պեպսինաման ֆերմենտի ազդեցությամբ ճեղքավորվում է:

Ամփոփելով ասվածը՝ կարելի է ասել, որ օրգանիզմի ներքին միջավայրում կոմպլեմենտը միշտ առաջացնում է կենսաբանորեն ակտիվ արգասիքների ինչ-որ մի քանակություն, որը հատուկ մեխանիզմի շնորհիվ սովորաբար չի գերազանցում իր բնականոն մակարդակը:

Կոմպլեմենտի ինքնաբուխ ակտիվացման արդյունքում առաջացած մոլեկուլներն ամրանում են ինչպես սեփական, այնպես էլ ոչ սեփական բջիջների թաղանթին:

Սեփական բջիջների թաղանթին գտնվող այդ մոլեկուլները հատուկ կարգավորող մեխանիզմների շնորհիվ քայքայվում են և արգելակվում է կոմպլեմենտի հետագա ակտիվացումը: Մինչդեռ օտար բջիջների վրա, որոնք զուրկ են այդ կարգավորող մեխանիզմներից, կոմպլեմենտի ակտիվացումը կարող է շարունակվել այլընտրական եղանակով: Դա տեղի է ունենում, օրինակ, օրգանիզմի ներքին միջավայրը ներթափանցած որոշ մանրէների ազդեցությամբ: Այս դեպքում ինքնաբուխ սկսված պրոցեսը շարունակվում է և հասնում իր վերջնական փուլերին:

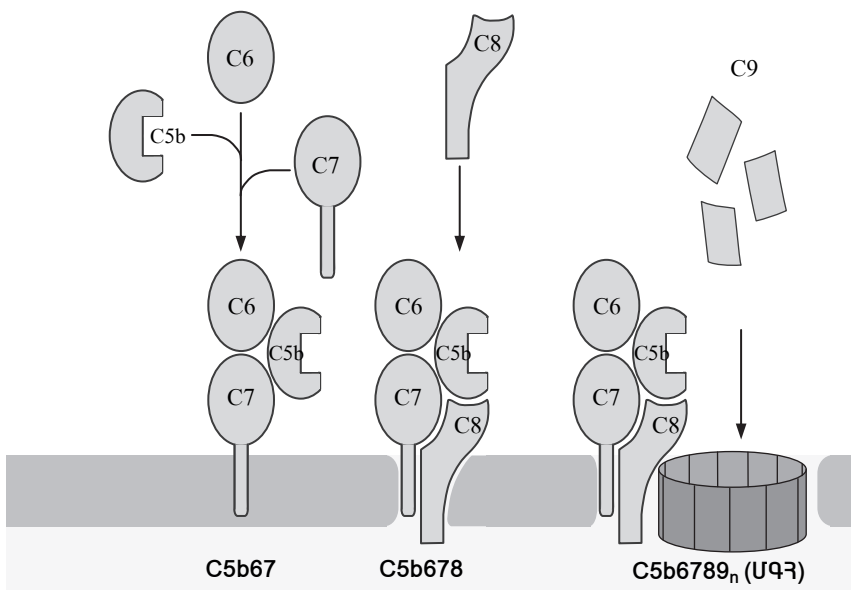
Արյան պլազմայում, ինչպես տեսանք, միշտ կա ճեղքավորման հետևանքով առաջացած C3b, այն կարող է կոմպլեմենտ կապով կապվել այդ մանրէների (սակայն ոչ բոլոր մանրէների) թաղանթային մոլեկուլների հետ: C3b-ն, երբ կապված է մանրէի թաղանթին, ավելի մեծ ուժով կապվում է կոմպլեմենտի B բաղադրիչի, քան H գործոնի հետ: Այդ պայմաններում B բաղադրիչը ենթարկվում է D գործոնի ազդեցությանը և ճեղքավորվում՝ առաջացնելով Bb և Ba: Bb-ն ունի պրոտեազային ակտիվություն և մնալով մանրէի թաղանթի վրա, C3b-ի հետ միասին առա-

ջացնում է C3-կոնվերտազ: Մեկ այլ սպիտակուց, որը կոչվում է պրոպերդին, կայունացնում է այդ կապը: Այնուհետև սկսվում է ամպլիֆիկացիայի փուլը, երբ C3-կոնվերտազի ազդեցությամբ ճեղքվում են C3-ի նորանոր բաժիններ: Կասկադային եղանակով շարունակվող այս ռեակցիայի շնորհիվ մանրէի թաղանթի վրա ամրացված մեկ մոլեկուլը պատճառ է դառնում C3-ի մեծ թվով մոլեկուլների ճեղքավորման համար: C3a-ն, լինելով ավելի փոքր մոլեկուլ, հեռանում է մանրէի թաղանթից, իսկ C3b-ն կուտակվում է թաղանթի վրա: Այնուհետև, կոմպլեմենտի հաջորդ բաղադրիչը՝ C5-ը, կապվելով մանրէի վրա գտնվող C3b-ի հետ, մատչելի է դառնում C3bBb-ի համար և, ճեղքավորվելով, ինչպես C3-ը, առաջացնում է մեկ փոքր և մեկ խոշոր մոլեկուլներ՝ կոմպլեմենտի C5a և C5b հատվածներ: C5a-ն, C3a-ի նման, հեռանում է մանրէից:

Մնալով մանրէի թաղանթի վրա՝ C5b-ն իրեն է միացնում շարքի հաջորդ բաղադրիչի՝ C6-ի մեկ մոլեկուլ: C5b/C6 համալիրն իրեն է միացնում մեկ մոլեկուլ՝ C7: Վերջինս իր կազմում ունի հիդրոֆոբ մաս, որի շնորհիվ C5b/C6/C7 համալիրը մտնում է մանրէի թաղանթի լիպիդային շերտի մեջ: Ստեղծված համալիրին իրենց հիդրոֆոբ մասերով միանում են C8 և C9-ը՝ առաջացնելով մի ակտիվ համալիր: C8 կատալիզում է C9-ի պոլիմերացումը: 10-16 մոլեկուլներից կազմված պոլիմերացված C9 գլանաձև տեսք է ստանում (նկ.3.2): Այս պրոցեսները, որոնք հանգեցնում են C5b-9 համալիրի ստեղծմանը, ընթանում են ոչ ֆերմենտային եղանակով:

Բարձրամոլեկուլային այդ միացությունն անցք բացող հսկա մոլեկուլ է, որն ստացել է «մեմբրանի վրա գրոհող համալիր» անվանումը, քանի որ, ձևավորվելով թաղանթի մեջ, դրանում գլանաձև անցուղի է բացում՝ մոտ 10 նանոմետր տրամագծով: Այդ անցուղով ջուրը և դրանում լուծված նյութերը հեշտությամբ ներս են անցնում, և կատարվում է մանրէի օսմոսային քայքայում:

Սակայն, պետք է ի նկատի ունենալ, որ պաշտպանական այս հզոր մեխանիզմը, երբ գործի է դրվում այլընտրական եղանակով, սահմանափակ նշանակություն ունի, քանի որ քիչ թվով մանրէներ կան, որոնք առաջ են բերում կոմպլեմենտի այլընտրական ակտիվացում:



Նկ. 3.2 Մեմբրանի վրա գրոհող համալիր: Մանրէի թաղանթի վրա կոմպլեմենտի ակտիվացման ընթացքում առաջացող C5/C6/C7 համալիրը մտնում է լիպիդների շերտի մեջ: Իրենց հիդրոֆոբ մասերով այդ համալիրին են միանում մաև կոմպլեմենտի C8 և C9 բաղադրիչները: Տեղի է ունենում C9 բաղադրիչի պոլիմերացումը, որում C8-ը հանդես է գալիս որպես կատալիզատոր: C9-ի 10-16 մոլեկուլներ, միմյանց միանալով, ստեղծում են գլանաձև կառուցվածք, որը թաղանթի մեջ գտնվող անցուղի է:

Կոմպլեմենտի ակտիվացումը դասական եղանակով այլընտրակա-
նից տարբերվում է մի քանի կարևոր առանձնահատկություններով (Նկ.
3.3): Նախ, դասական եղանակով կոմպլեմենտի ակտիվացումն սկսվում
է ոչ թե C3 բաղադրիչից, ինչպես այլընտրական եղանակի դեպքում է,
այլ C1 բաղադրիչից: Բացի այդ, այն ծայր է առնում հակամարմինների
ազդեցությամբ: Հակամարմինների բոլոր հինգ դասերի թվում հատկա-
պես երկուսը՝ M և G դասերին պատկանողներն են, որոնք, համապա-
տասխան հակածինների հետ կապվելուց հետո, ակտիվացնում են
կոմպլեմենտը:

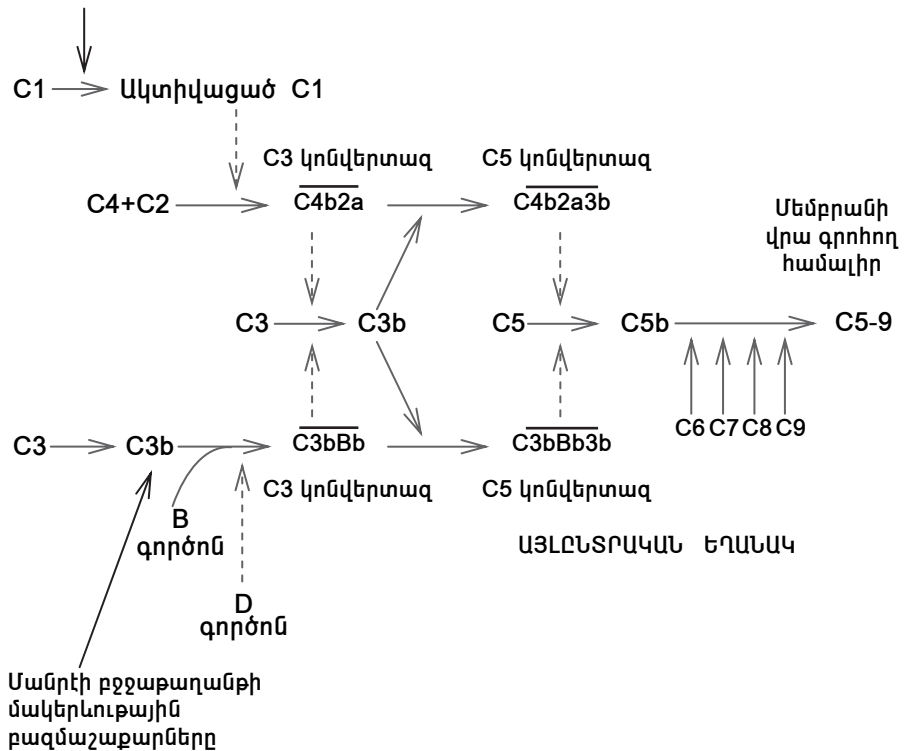
Կոմպլեմենտի C1 բաղադրիչը կազմված է միմյանց հետ կապված
երեք սպիտակուցներից՝ C1q, C1r և C1s: Ամենակարևոր դերը պատկա-
նում է C1q-ին: Այն կազմված է 6 միանման ենթամիավորներից, որոնք,
միավորվելով ստեղծում են վարդակակաչ հիշեցնող տարածական կա-

ռուցվածք: «Վարդականակաչի» գլխիկն իր «թերթիկների» միջոցով կապվում է իմունագլոբուլինային մոլեկուլների հետ: Կարևոր է նշել, որ C1q-ն M իմունագլոբուլինի հետ կապվում է միայն այն դեպքում, երբ վերջինս փոխազդել է բջջի մակերևույթին տեղավորված հակածնային դետերմինանտի հետ և այդ պատճառով կրել է համապատասխան տարածական փոփոխություններ: Հեղուկ միջավայրում M իմունագլոբուլինի և C1q-ի փոխազդեցությունը տեղի չի ունենում: Իսկ G իմունագլոբուլինի հետ փոխազդելիս C1q-ն ակտիվանում է միայն այն դեպքում, երբ միանում է իմունագլոբուլինի ոչ թե մեկ, այլ մի քանի մոլեկուլների հետ:

Բոլոր դեպքերում, իմունագլոբուլինների հետ փոխազդելուց հետո C1q-ն ձեռք է բերում ֆերմենտային ակտիվություն և փոփոխությունների է ենթարկում C1-ի հաջորդ հատվածներին: C1s-ի ակտիվացումը հանգեցնում է C4-ի ճեղքավորման: Առաջանում են երկու հատվածներ՝ C4a և C4b: C4b-ն կապվում է ախտածին գործոնի մակերևույթին և, փոխազդելով C2-ի հետ, դրան ընկալունակ է դարձնում C1s-ի ազդեցության նկատմամբ: Դրա հետևանքով C2-ը ճեղքավորվում է C2b-ի և C2a-ի: C2a-ն ավելի խոշոր մոլեկուլ է և կապվում է մանրէի թաղանթին: Այսպիսով, եթե կոմպլեմենտի ակտիվացման այլընտրական եղանակի դեպքում ախտածին բջջի մակերևույթին կապվում է մեծ քանակությամբ C3bBb, ապա դասական եղանակի դեպքում կուտակվում է C4b2a: Վերջինս նույնպես ունի պրոտեազային ակտիվություն և ծառայում է որպես C3-կոնվերտազ: C4b2a-ի կարևորագույն ֆունկցիան C3-ը ճեղքելն է, որի հետևանքով առաջանում են մեծ քանակությամբ C3a և C3b: Դրանք երկուսն էլ ապահովում են մանրէի թաղանթի վրա C3b-ի կուտակումը, որն օպսոնացնում է մանրէին: C4b2a3b-ն հանդես է գալիս որպես C5-կոնվերտազ և ճեղքավորում է C5-ը:

Հակածին-հակամարմին
համալիր

ԴԱՍԱԿԱՆ ԵՂԱՆԱԿ



Նկ. 3.3. Կոմպլեմենտի ակտիվացման այլընտրական և դասական եղանակները. Այլընտրական ակտիվացումն սկսվում է C3 բաղադրիչից: Դա կատարվում է շնորհիվ որոշ մանրէների թաղանթի մակերևութային բազմաշաքարների առանձնահատկության, որը C3b-ն պաշտպանում է H գործոնի ազդեցությունից: Դասական ակտիվացումն սկսվում է C1 բաղադրիչից՝ հակամարմինների ազդեցությամբ:

Այսպիսով, այլընտրական եղանակով կոմպլեմենտի ակտիվացման ընթացքում որպես C5-կոնվերտազ հանդես է գալիս C3bBb3b-ն, իսկ դասական եղանակով ակտիվացման ընթացքում՝ C4b2a3b-ն:

C5-ի ճեղքավորմանը հաջորդող պրոցեսները նույնն են, ինչ որ կոմպլեմենտի այլընտրական եղանակով ակտիվացման դեպքում: Եր-

կու դեպքում էլ վերջնական արդյունքում ձևավորվում է մեմբրանի վրա գրոհող համալիրը:

Այժմ դիտարկենք C3a-ի և C5a-ի կենսաբանական ակտիվությունը: Այն դրսևորվում է հետևյալ երևույթներում: 1) C3a-ն և C5a-ն, միջավայրում հայտնվելով, ազդում են բորբոքման պրոցեսում մասնակցող բջիջների (մեյտրոֆիլների, մոնոցիտների, մակրոֆագերի, էոզինոֆիլների, արյան բազոֆիլների) վրա՝ նպաստելով արյունատար մազանոթների պատերին դրանց ադիզիային, ամոթներից դուրս գալուն և ակտիվացմանը: 2) C3a-ն և C5a-ն, ազդելով արյան և հյուսվածքային բազոֆիլների վրա, առաջ են բերում կենսաբանորեն բարձրակտիվ նյութերի, օրինակ, հիստամինի, արտամետումը դեպի միջավայր, այսինքն՝ հանդես են գալիս որպես անաֆիլատոքսիններ: 3) C3a-ն և C5a-ն ազդում են արյունատար մազանոթների վրա՝ մեծացնելով դրանց պատերի թափանցելիությունը: 4) C5a-ն քեմոտաքսիս առաջ բերող ազդեցություն ունի, որով գրավում է մեյտրոֆիլներին և ուղղություն տալիս դրանց շարժմանը, միաժամանակ՝ նպաստում է հատիկների պարունակության արտազատմանը, նրանցում բջջային շնչառության ակտիվացմանը և թթվածնային ռադիկալների առաջացմանը: 5) C5a-ն ակտիվացնում է մեմբրանների կազմության մեջ մտնող արախիդոնաթթվի փոխանակությունը՝ առաջ բերելով պրոստագլանդինների սինթեզը: 6) C5a-ն ակտիվացնում է մոնոցիտներից և մակրոֆագերից ԻԼ-1-ի և ԻԼ-6-ի արտազատումը:

Այս ամենը հանգեցնում է զարկերակների պատերի ընդարձակմանը, արյան հոսքի արագացմանը և պլազմայից արյան սպիտակուցների դուրս գալուն: Մազանոթների պատերի թափանցելիության մեծացման հետևանքով մեյտրոֆիլները դուրս են գալիս արյան հոսքից և քեմոտաքսիսով տեղաշարժվում C5a-ի խտության մեծացման ուղղությամբ, մինչև կընդհարվեն C3b-ով պատված մանրէի հետ:

Այսպիսով, ստեղծվում են բոլոր պայմանները ֆագոցիտոզի բարեհաջող ընթացքի, բորբոքման պրոցեսի համար:

Կոմպլեմենտի համակարգի գործունեության սկզբունքները պատկերացնելու համար կարևոր է հաշվի առնել, որ կոմպլեմենտի բաղադրիչներն օրգանիզմի մի շարք բջիջների պլազմային թաղանթներում ունեն իրենց ընկալիչները: Այդ ընկալիչները նշանակվում են CR տառերով: Հայտնի են դրանց 5 տիպեր:

CR1-ը գտնվում է երիթրոցիտների, մեյտրոֆիլների և մակրոֆագերի վրա: Այդ ընկալիչի միջոցով մեյտրոֆիլները և մակրոֆագերը կապվում են C3b-ի հետ: Դրա շնորհիվ իրենց թաղանթում C3b կրող մանրէները կապվում են ֆագոցիտ բջջի հետ: Այդ ազդանշանը, ֆագոցիտոզին մաաստող այլ գործոնների հետ միասին, ակտիվացնում է ֆագոցիտ բջջիներին: Իսկ երիթրոցիտները, CR1-ի միջոցով իրենց թաղանթին կապում են իմունային համալիրները և տեղափոխում, քանի որ վերջիններս հյուսվածքներում գտնվում են C4b-ի և C3b-ի հետ կապված վիճակում: Փայծաղում և լյարդում մակրոֆագերը երիթրոցիտներից վերցնում են իմունային համալիրները, չվնասելով երիթրոցիտներին: CR2-ը, CR3-ը և CR4-ը կապում են C3bi-ն՝ C3b-ի ակտիվազրկված ձևին: CR2-ը B լիմֆոցիտի ընկալիչ է: Դրա միջոցով B լիմֆոցիտը կապվում է C3bi-ի հետ: Դրանով 100-10000 անգամ մեծանում է B լիմֆոցիտի ընկալունակությունը հակածնի նկատմամբ:

Ամփոփելով, կարող ենք թվարկել օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիաներում կոմպլեմենտի տարբեր բաղադրիչների ամենակարևոր ֆունկցիաները:

1. Դրանց մի մասը, կապվելով բակտերիաների հետ, օպսոնացնում է նրանց՝ մատչելի դարձնելով ֆագոցիտ բջջիների ազդեցության նկատմամբ, քանի որ վերջիններս իրենց մակերևույթին կրում են համապատասխան ընկալիչներ:

2. Կոմպլեմենտի մի շարք բաղադրիչներ գործում են որպես քննտաքսիս առաջ բերող նյութեր և գրավում են ֆագոցիտ բջջիներին դեպի բորբոքման օջախը, որտեղ տեղի է ունենում կոմպլեմենտի ակտիվացումը:

3. Կոմպլեմենտի C3a, C5a բաղադրիչներն անաֆիլատոքսիններ են, հանդես են գալիս որպես բորբոքային ռեակցիայի միջնորդանյութեր, քանի որ պայմաններ են ստեղծում անոթներից դեպի տվյալ օջախը արյան բջիջների և հեղուկի դուրս գալու համար:

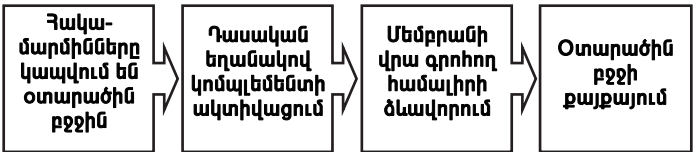
4. Կոմպլեմենտի կասկադային ակտիվացումը եզրափակող անդամները հանդես են գալիս որպես բակտերիաներին անմիջականորեն սպանող գործոններ:

5. Կոմպլեմենտի համակարգը կարևոր գործոն է մաև վիրուսային վարակի դեմ օրգանիզմի բնական իմունիտետն ապահովելու համար: Կոմպլեմենտի հակավիրուսային ազդեցությունը կարող է պայմանա-

վորված լինել՝ 1) C1–C9 տարբեր սպիտակուցների օգնությամբ վիրուսի քայքայմամբ, 2) բջջաթաղանթի համապատասխան ընկալիչների հետ փոխազդող վիրուսային խմբավորումների շրջափակմամբ, 3) վիրուսի օպսոնացմամբ և այլն:

Գծապատկերում (նկ. 3.4) ներկայացված է կոմպլեմենտի ակտիվացման կենսաբանական նշանակությունը (ակտիվացման դասական եղանակ):

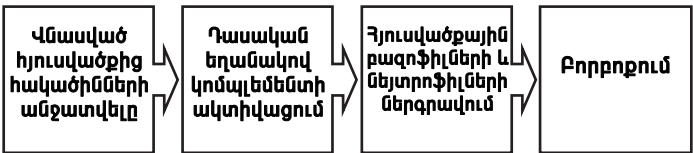
Ա



Բ



Գ



Նկ. 3.4. Կոմպլեմենտի ակտիվացման կենսաբանական նշանակությունը (ակտիվացման դասական եղանակ):

Կոմպլեմենտի համակարգը, որպես բնական իմունիտետի հիմնական գործոններից մեկը, ծառայում է օտարին վնասազերծելուն, զանազանելով այն սեփականից: Օտարի զանազանումը հնարավոր է շնորհիվ այն բանի, որ օրգանիզմի սեփական բջջիները հատուկ կարգավո-

րող սպիտակուցների միջոցով պաշտպանված են կոմպլեմենտի ակտիվացած բաղադրիչների ճեղքավորող ազդեցությունից: Այդ սպիտակուցների մի մասը գտնվում է բջջաթաղանթներում, իսկ մյուսները գտնվում են ներքին միջավայրի հեղուկներում: Արյան պլազմայի այդ գործոններից մեկը՝ C1inb-ը (C1-ը ճնշող գործոնը) կապում է C1r/C1s համալիրը՝ անջատելով այն C1q-ից: Մարդու օրգանիզմում C1inb-ի սինթեզման գենետիկական անբավարարության դեպքում զարգանում է մի հիվանդություն, որը բնորոշվում է կոմպլեմենտի ինքնաբուխ ակտիվացման բարձր արտահայտվածությամբ: Դրա հետևանքով առաջանում է մեծ քանակությամբ C2a, որն իր հերթին պայմանավորում է մեծ քանակությամբ բրադիկինինի սինթեզը: Վերջինն առաջ է բերում այտուցներ: C2b-ն ակտիվագրվում է երկու սպիտակուցներով: Դրանցից մեկը պլազմայում գտնվող C4 կապող սպիտակուցն է (C4BP – C4 binding protein), իսկ մյուսը՝ թաղանթային DAF սպիտակուցն է (decay-accelerating factor - քայքայումն արագացնող գործոն): Այդ երկու սպիտակուցները մրցակցության մեջ են C2b-ի հետ՝ C4b-ն կապելու համար: Մեմբրանի վրա գրոհող համալիրի սպիտակուցների ակտիվությունը ճնշում են օրգանիզմի սեփական բջիջների մեմբրանային սպիտակուցներ՝ CD59-ը և DAF-ը:

Մեկ ուրիշ թաղանթային սպիտակուց՝ MCP-ն (membrane-associated cofactor of proteolysis- թաղանթի հետ կապված՝ սպիտակուցներ ճեղքավորող գործոն) կապում է C3b-ն և դրան մատչելի դարձնում I գործոնի նկատմամբ:

Որոշակի պայմաններում կոմպլեմենտի համակարգը կարող է առաջ բերել սեփական օրգանիզմի բջիջների և հյուսվածքների վնասում, քայքայում: Դա տեղի է ունենում այն դեպքում, երբ, օրինակ, գրամբացասական բակտերիաների առաջացրած սեպսիսի հետևանքով կատարվում է կոմպլեմենտի զանգվածային ակտիվացում, կամ, երբ կոմպլեմենտն ակտիվանում է մեկրոգի ենթարկված հյուսվածքներում, օրինակ՝ սրտի կաթվածի դեպքում: Կոմպլեմենտը սեփական օրգանիզմի հյուսվածքների քայքայում է առաջ բերում նաև այն դեպքում, երբ ակտիվանում է օրգանիզմում աուտոիմունային ռեակցիայի առկայության պայմաններում:

Հետաքրքիր է իմանալ, որ մանրէներն իրենց առաջընթաց էվոլյուցիայի ընթացքում ձեռք են բերել որոշ հարմարանքներ՝ խույս տալու

կոմպլեքսների ազդեցությունից, երբեմն էլ այն իրենց օգտին ծառայեցնելու համար: Ախտածին մանրէները հենց դրա շնորհիվ էլ ախտածին են: Այսպես, օրինակ, գրամբացասական բակտերիաների մեծամասնությունը բջջապատի արտաքին շերտում ունի լիպոպոլիսախարիդ, որի բաղադրության մեջ մտնող բազմաշաքարների երկար շղթաները դուրս են ցցված բջջապատից: Դրանք ակտիվացնում են կոմպլեքսները, սակայն դա կատարվում է բակտերիայի պլազմային թաղանթից այնպիսի հեռավորության վրա, որ օպսոնացումը և թաղանթի լուծումը անհնար է լինում: Այս դեպքում, իհարկե, արդյունավետ է հակամարմինների օգնությամբ կոմպլեքսների ակտիվացումը, որը կատարվում է անմիջապես բակտերիայի պլազմային թաղանթի վրա և ապահովում ինչպես օպսոնացումը, այնպես և թաղանթի լուծումը: Որոշ գրամդրական բակտերիաներ ունեն սիալաթթուներով հարուստ պատիճ, որի վրա C3b-ն փոխանակ B գործոնը կապելու, կապում է H գործոնը: Որոշ վիրուսներ օգտագործում են բջջաթաղանթի վրա գտնվող կոմպլեքսների բաղադրիչները որպես իրենց համար ընկալիչներ՝ տվյալ բջջի մեջ ներթափանցելու համար: Կան մանրէներ էլ, որոնք իրենց թաղանթի վրա ձեռք են բերել կոմպլեքսների տարբեր բաղադրիչների ակտիվությունը ճնշող այնպիսի մոլեկուլներ, ինչպիսիք ունի տեր օրգանիզմը:

Սուր փուլի սպիտակուցներ

Սուր փուլի սպիտակուցների թվին են պատկանում C-ռեակտիվ սպիտակուցը և մանան կապող լեկտինը: Առողջ մարդու արյան մեջ այդ սպիտակուցներն առկա են փոքր քանակություներով: Իրենց անվանումն այդ սպիտակուցներն ստացել են այն պատճառով, որ ավելի մեծ քանակությամբ սինթեզվում են օրգանիզմում սուր բորբոքային գործընթացների առկայության դեպքում: Այս սպիտակուցների դերն առավել նշանակալից է այն պատճառով, որ սինթեզվելով սուր գործընթացների զարգացման ընթացքում, ապահովում են բակտերիաների դեմ պայքարը հենց առաջին օրերին, երբ դեռևս չեն հասցրել սինթեզվել հակամարմինները:

C-ռեակտիվ սպիտակուցը և մանան կապող լեկտինը սինթեզվում են լյարդում: Այդ պրոցեսի համար որպես ազդանշան են ծառայում մի շարք ցիտոկիններ՝ ՈՒՆԳ- α , ինտերլեյկին-1, ինտերլեյկին-6:

C–ռեակտիվ սպիտակուցը պենտամեր է, կազմված է 5 միամման ենթամիավորներից: Այդ սպիտակուցի կարևոր առանձնահատկությունը դրա բարձր խնամակցությունն է ֆոսֆորիլիտլինի հետ, որն առկա է մի շարք բակտերիաների և ախտածին սնկերի բջջապատի բաղադրության մեջ: Դրա շնորհիվ C –ռեակտիվ սպիտակուցը կապվում է այդ մանրէների հետ: Այս հանգամանքով էլ պայմանավորված է այդ սպիտակուցի դերը՝ որպես մանրէներն օպսոնացնող գործոնի: *Օպսոնացում* են անվանում այն երևույթը, երբ որևէ սպիտակուց, կապվելով մանրէի հետ, հնարավորություն է ստեղծում, որ ֆագոցիտ բջիջը նրան ֆագոցիտոզի ենթարկի: Այս երևույթին մենք հանդիպել ենք մաս կոմպլեմենտի C3b հատվածի դերը քննարկելիս:

Լուծելի սպիտակուցը, որն իր մեկ մասով կարող է կապվել մանրէին, իսկ մյուսով՝ ֆագոցիտ բջջի համապատասխան ընկալիչին, կոչվում է օպսոնին:

Բացի այդ, C–ռեակտիվ սպիտակուցն ունակ է կապվել C1q–ի հետ և դասական եղանակով գործի դնել կոմպլեմենտը:

Այսպիսով, գործում է պաշտպանական արդյունավետ մի մեխանիզմ. կապվելով մանրէների հետ, ինչպես իմունազլորուլինները, C–ռեակտիվ սպիտակուցն ակտիվացնում է կոմպլեմենտը:

Հետաքրքիր է իմանալ, որ կաթնասունների բջջաթաղանթի կազմում գտնվող ֆոսֆորիլիտլինն այնպիսի վիճակում է, որ չի կարող կապվել C–ռեակտիվ սպիտակուցի հետ: Դրա կենսաբանական իմաստը նրանում է, որ կաթնասունների օրգանիզմի ներքին միջավայր թափանցած մանրէների դեմ ուղղված այդ արդյունավետ գործոնը չի կարող ազդել սեփական բջիջների վրա:

Մաման կապող լեկտինը շաքար կապող սպիտակուց է (լեկտիններ են կոչվում այն սպիտակուցները, որոնք բարձր խնամակցությամբ կապվում են շաքարների հետ): Այս սպիտակուցը կապվում է մեծ թվով մանրէների բջջաթաղանթի կազմում գտնվող մանոզի մնացորդների հետ և դրանով իսկ օպսոնացնում, նշում է դրանց՝ «տեսանելի» և մատչելի դարձնելով ֆագոցիտ բջիջների, հատկապես՝ մոնոցիտների համար (որոնք, ի տարբերություն հասուն մակրոֆագերի, չունեն իրենց ընկալիչը մանոզի նկատմամբ): Բացի այդ, մաման կապող սպիտակուցը, ինչպես C1q–ն, մանրէի հետ կապվելուց հետո ակտիվացնում է այնպիսի պրոտեազներ, որոնք ճեղքավորում են կոմպլեմենտի C4 և C2 բա-

ղադրիչները (հետաքրքիր է, որ մաման կապող լեկտինն իր երկրորդային կառուցվածքով ևս նման է C1q-ին): Դրան հաջորդում են կոմպլեմենտի կասկադային ռեակցիաները: Ահա սրան են անվանում կոմպլեմենտի ակտիվացման *լեկտինային եղանակ*:

Ինչպես մաման կապող լեկտինը, քիմիական նյութերի նույն ընտանիքին՝ կոլեկտինների ընտանիքին են պատկանում թոքերի սուրֆակտանտի բաղադրության մեջ մտնող երկու սպիտակուցներ՝ SP-A և SP-D, որոնք օպսոնացնում են *Pneumocystis carinii* ախտածին մանրէին և տեսանելի դարձնում թոքային ֆագոցիտ բջիջների համար:

Այսպիսով, C-ռեակտիվ սպիտակուցը և մաման կապող լեկտինը արյան մեջ հայտնվելով սուր պրոցեսների վաղ փուլերում, քանի դեռ չեն հասցրել սինթեզվել հակամարմինները, օպսոնացնում են մեծ թվով մանրէների և կոմպլեմենտն ակտիվացնելու միջոցով սպանում, ճեղքավորում են դրանց:

Էնդոգեն հակաբիոտիկներ

Էուկարիոտ բջիջներում որոշ գեների վերահսկողության տակ սինթեզվում են 13–80 ամինաթթվային մնացորդներից կազմված ցածրամոլեկուլային նյութեր՝ պեպտիդներ, որոնք օժտված են հակաբիոտիկների ակտիվությամբ, այսինքն, կարող են սպանել բակտերիաներին: Այդ մոլեկուլները բջջում առաջանում են ավելի բարձրամոլեկուլային միացությունների ճեղքավորման արդյունքում: Պեպտիդ-հակաբիոտիկների ուսումնասիրությունը հետազոտությունների նոր բնագավառ է: Սակայն 1999 թվականին հրապարակված տվյալների համաձայն՝ դրանց թիվն արդեն մոտ 400-ի էր հասնում: Կաթնասունների, այդ թվում՝ մարդու օրգանիզմում սինթեզվող այդ հակաբիոտիկների թվին են պատկանում *դեֆենզինները* (α -դեֆենզինը սինթեզվում է նեյտրոֆիլներում և պարունակվում է դրանց հատիկներում, β -դեֆենզինները սինթեզվում են շնչուղիների և մարսողական համակարգի էպիթելային բջիջներում):

Բնական իմունիտետի բջջային գործոնները

Ֆագոցիտոզ

Բնական իմունիտետի ռեակցիաներում մասնակցող բջիջների թվում առաջին հերթին պետք է հիշատակել ֆագոցիտոզի իրականացման համար հատուկ «մասնագիտացված» բջիջները՝ նեյտրոֆիլները և մակրոֆագերը, ինչպես նաև՝ էոզինոֆիլները և լիմֆոցիտների մի տարատեսակը, որն անվանում են NK-բջիջներ:

Ֆագոցիտ բջիջներն արյան հոսքով տեղափոխվում են օրգանիզմում և, անհրաժեշտության դեպքում անցնելով հյուսվածքների մեջ, իրագործում են իրենց ֆունկցիաները:

Անոթային համակարգից ֆագոցիտ բջիջները դուրս են գալիս հետմազանոթային վեներուլների պատերով: Հետմազանոթային վեներուլների պատը կազմող հյուսվածքը՝ էնդոթելը, օժտված է ֆագոցիտ բջիջների գաղթը վերահսկելու ունակությամբ:

Բորբոքման ժամանակ էնդոթելային բջիջների այդ ունակությունն ուժեղանում է: Դա տեղի է ունենում բակտերիաների զանազան բաղադրիչների, հատկապես նրանց բջջապատի բաղադրության մեջ մտնող լիպոպոլիսախարիդների, ինչպես նաև՝ բորբոքային օջախում գտնվող տարբեր բջիջների արտադրած ցիտոկինների ազդեցությամբ: Այդ գործոնների բնույթին համապատասխան՝ էնդոթելային բջիջների վրա հայտնվում են ադիեզիայի մոլեկուլների յուրահատուկ համակցություններ (այսպես կոչված «էնդոթելային փոստային ինդեքս»): Համակցությունները հաջորդաբար փոխարինում են մեկը մյուսին, որով և պայմանավորված է էնդոթելի միջով տարբեր ֆագոցիտ բջիջների արտագաղթը:

Նեյտրոֆիլներ

Նեյտրոֆիլները շատ արագ են ներգրավվում պաշտպանական պրոցեսների մեջ: Իսկ մինչ այդ՝ մինչև վնասվածքի օջախն ընկնելը, նեյտրոֆիլները արյան մեջ 1-2 օր շրջանառություն են կատարում: Նեյտրոֆիլների անոթային համակարգից արտագաղթի ակտիվությունը բնականոն պայմաններում այնքան էլ մեծ չէ: Սակայն բորբոքման ժամանակ այդ ակտիվությունը շատ մեծանում է:

Ամոթային համակարգից դուրս գալուց հետո նեյտրոֆիլները բավական արագ տեղաշարժվում են իրենց կեղծ ոտիկների օգնությամբ: Նեյտրոֆիլների արագ ամեոբաձև շարժումներն իրագործվում են շնորհիվ դրանցում ձևավորվող ակտինային մանրաթելիկների գործունեության: Քեմոտաքսիսային գործոնները չեն արագացնում, այլ միայն ուղղություն են տալիս այդ շարժմանը: Հասնելով բորբոքման օջախը՝ նեյտրոֆիլներն արագորեն ֆագոցիտոզի են ենթարկում մեծ քանակությամբ մանրէների:

Ֆագոցիտոզի իրականացման համար անհրաժեշտ է, որ նեյտրոֆիլն ամրանա մանրէի թաղանթին, այսինքն, դրանց միջև տեղի ունենա ընտրողական հպում՝ ադիզիա: Դա կատարվում է շնորհիվ նեյտրոֆիլի պլազմային թաղանթում կան գլիկոկալիքսում գտնվող ընկալիչների, որոնք կապվում են մանրէի թաղանթի մոլեկուլների հետ: Նեյտրոֆիլի և մանրէի թաղանթների միջև ամուր կապի հաստատումից հետո նեյտրոֆիլի ցիտոպլազմայում ակտինային մանրաթելիկների օգնությամբ ձևավորվում են կեղծ ոտքեր, որոնք, մանրէի շուրջը միմյանց միանալով, շրջապատում են նրան: Մանրէն հայտնվում է նեյտրոֆիլի ցիտոպլազմայում՝ շրջապատված նրա թաղանթով: Այսպես ձևավորվում է ֆագոսոմը:

Մանրէներ կլանելու նեյտրոֆիլների ակտիվությունն ավելի է մեծանում այն դեպքում, երբ ֆագոցիտոզի ենթարկվող բջիջն օպսոնացված է, այսինքն՝ պատված է օպսոնիններով: Նեյտրոֆիլների՝ որպես «արհեստավարժ» ֆագոցիտների բջջաթաղանթում կան այդ միացությունները ճանաչելու և դրանց հետ ամուր կապի մեջ մտնելու ունակությամբ օժտված ընկալիչներ:

Ֆագոցիտոզի հաջորդ փուլում նեյտրոֆիլի մեջ արագորեն զարգանում է ակտիվ նյութափոխանակության ռեակցիա, որն անվանում են «շնչառական պայթյուն»: Այդ ռեակցիայի համար հատկանշական է նեյտրոֆիլի ցիտոպլազմային հատիկներում օքսիդացման պրոցեսների կտրուկ ակտիվացումը: Թթվածնի ծախսումը դրանցում ավելանում է 10-15 անգամ: Պլազմային թաղանթում և ֆագոսոմի մեմբրանում տեղակայված ֆերմենտների ակտիվության բարձրացման շնորհիվ առաջանում են թունավոր կենսաօքսիդիչներ:

Այդ պրոցեսներին անմիջապես հաջորդում է նեյտրոֆիլի ցիտոպլազմային հատիկների միաձուլումը ֆագոսոմի հետ: Սկզբում ֆագո-

սոմին միանում են նեյտրոֆիլի մեմահատուկ հատիկներ, այնուհետև՝ ազուրոֆիլ հատիկներ: Հատիկների պարունակությունը լցվում է ֆագոսոմի թաղանթի տակ: Ձևավորվում է *ֆագոլիզոսոմը*: Հակամանրէային նյութերի ազդեցության հետևանքով մանրէն մահանում է և մարսվում լիզոսոմային ֆերմենտների միջոցով: Ֆագոլիզոսոմի մեջ են անցնում նաև ցիտոպլազմայում «շնչառական պայթյունի» ընթացքում սինթեզված թունավոր կենսաօքսիդիչները, որոնք նույնպես նպաստում են մանրէի մարսմանը: Ֆագոլիզոսոմում ջրածնի պերօքսիդը քլորի իոնների հետ առաջացնում է ուժեղ մանրէասպան նյութ՝ հիպոքլորիդ:

Քայքայված մանրէի բաղադրիչները մեծամասամբ նեյտրոֆիլի պլազմային թաղանթով անցնում են դեպի արտաբջջային միջավայր, իսկ մի մասը մնում է բջջի մակերևութին:

Եթե մանրէն ունի խոշոր չափեր, ապա նեյտրոֆիլները, չկարողանալով այն կլանել, կուտակվում, շրջապատում են մանրէին և իրենց հատիկների պարունակությունը արտազատում դեպի միջբջջային տարածություն: Մանրէի շուրջն ստեղծվում է մանրէասպան նյութերի մեծ խտություն, որը երբեմն կարող է վնասակար լինել նաև շրջապատող այլ բջիջների համար:

Մակրոֆագեր

Ենթաէպիթելային շարակցական հյուսվածքը պարունակում է բազմաթիվ միակորիզ մակրոֆագեր, որոնք ֆագոցիտոզ կատարող բջիջներ են և բնական իմունիտետի առաջատար գործոններ:

Մակրոֆագերը հաջողությամբ որսում են մանրէներին, որոնք, հաղթահարելով էպիթելային պատնեշները, սպրդել են օրգանիզմի ներքին միջավայր: Ինչպես հայտնի է, մակրոֆագերը սկիզբ են առնում արյան մոնոցիտներից: Բացի դրանից, մակրոֆագերը բնական և ադապտիվ իմունիտետի ռեակցիաներում կատարում են մի շարք այլ կարևոր ֆունկցիաներ:

Անոթային համակարգից մոնոցիտների արտազատվող ակտիվությունը միշտ էլ շատ բարձր է:

Մակրոֆագերը, ինչպես և նեյտրոֆիլները, ակտիվանում են օրգանիզմի համար օտար մի խումբ մոլեկուլների հետ փոխազդելուց հետո: 2011 թ. Լյուքսեմբուրգից Ժյուլ Հոֆմանը (Jules A. Hoffmann) և ամերի-

կացի Բրյուս Բոտլերը (Bruse A. Beutler) Նոբելյան մրցանակի արժանացան անցյալ դարի 90-ական թթ. կատարած իրենց հետազոտությունների համար: Նրանք հայտնագործել էին և ուսումնասիրել թաղանթային այն ընկալիչները և դրանց սինթեզը վերահսկող գեները, որոնց միջոցով մակրոֆագերը «ճանաչում» և կապվում են բակտերիաների հետ՝ ֆագոցիտոզն իրականացնելու համար:

Մակրոֆագերն իրենց թաղանթում կրում են ընկալիչներ մանրէների բջջապատի հիմնական բաղադրիչների, կոմպլեմենտի, իմունազոլուկինների Fc հատվածի նկատմամբ: Ընդհանուր առմամբ այդ բջիջներն իրենց բջջաթաղանթի վրա ունեն հետևյալ հինգ խումբ ընկալիչները, որոնց միջոցով ճանաչում են ֆագոցիտոզի ենթակա մասնիկները:

1. Ընկալիչներ կոմպլեմենտի համար – CR3 և CR4: Սրանք մեմբրանային իմտեգրիմներ են, որոնք բացի կոմպլեմենտի բաղադրիչներից, հնարավորություն ունեն կապելու նաև բակտերիաների և սնկերի մի շարք բաղադրիչներ:

2. Մանոզը կապող ընկալիչ: Այս ընկալիչն առկա է մակրոֆագերի թաղանթի վրա, սակայն նեյտրոֆիլները զուրկ են դրանից:

3. Մակրոֆագերն ունեն CD14 ընկալիչ, որով կապում են բակտերիաների պատի լիպոպոլիսախարիդները:

4. Ընկալիչներ կաթնասունների բջջաթաղանթի համար բնորոշ ածխաջրերի՝ սիալաթթուների լիզանդների համար: Դրանց անվանում են «աղբահանության» ընկալիչներ, քանի որ դրանց օգնությամբ մակրոֆագերը ճանաչում և ֆագոցիտոզի են ենթարկում մեռնող և քայքայվող սեփական բջիջներին:

5. Ընկալիչ G իմունազոլուկինի Fc հատվածի համար՝ Fc γ R1: Այս ընկալիչով մակրոֆագերը կապվում են հակամարմինների և դրանց միջոցով՝ ֆագոցիտոզի ենթակա մասնիկի հետ:

Հակածիմների դեմ օրգանիզմի իմունային պաշտպանության մեջ մակրոֆագերը մի շարք կարևոր ֆունկցիաներ են կատարում: Դրանք առաջին հերթին կապված են ֆագոցիտոզի հետ: Փոխազդեցության մեջ մտնելով մանրէների հետ՝ մակրոֆագերը կլանում են դրանց և, այնուհետև, ներբջջային մարսման ենթարկում ֆագոլիզոսոմներում: Մեռած և քայքայվող սեփական բջիջների ֆագոցիտոզն իրագործելու համար նույնպես մակրոֆագերն ունեն հատուկ ընկալիչներ: Դրա շնորհիվ մակրոֆագերն օրգանիզմում կատարում են «աղբատարների» ֆունկ-

ցիա՝ կլանում և ֆագոցիտոզի ենթարկելով վերացնում են սեփական մեռած բջիջները և զանազան այլ թափոններ:

Մակրոֆագերի ակտիվացման և դրանց միջոցով ֆագոցիտոզի իրականացման ժամանակ դրսևորվում են մի շարք բնորոշ երևույթներ, որոնց մի մասը դիտվում է նաև նեյտրոֆիլների ակտիվացման ընթացքում: Այդ երևույթներից են.

- «թթվածնային պայթյունը» և ազատ ռադիկալների կուտակումը,
- ազոտի օքսիդի կուտակումը,
- թթվածնի և ազոտի փոխանակության հետ չկապված մի շարք ֆերմենտների ակտիվության փոփոխումը,
- MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների սինթեզի ակտիվացումը և դրանց կուտակումը բջջի մակերևույթին,
- մի շարք ցիտոկինների (ԻԼ-1, ՈՒՆԳ- α և այլն) սինթեզման ակտիվացումը և արտազատումը,
- հակաուռուցքային ակտիվության ուժեղացումը:

Օրգանիզմի իմունային պաշտպանության պրոցեսներում մակրոֆագերը ևս մի կարևոր դեր են կատարում: Ախտածին գործոնների ֆագոցիտոզն իրականացնելու հետ միաժամանակ նրանք նախապատրաստում են հակածինները՝ ադապտիվ իմունիտետ հրահրելու համար:

Էոզինոֆիլներ

Էոզինոֆիլներն ավելի հաճախ (100-300 անգամ) հյուսվածքներում են հանդիպում քան արյունատար անոթներում:

Տարբեր ցիտոկինները, կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչները, հակածինների և հակամարմինների միացման արդյունքում ստացված ագրեգատները, արյան բազոֆիլներից և պարարտ բջիջներից, ինչպես նաև ուռուցքային բջիջներից և մակաբույծներից արտադրվող նյութերը գրավում են էոզինոֆիլներին, ուղղորդում դրանց գաղթը հյուսվածքներում: Էոզինոֆիլները ներթափանցում են նաև օրգանիզմի զանազան արտազատուկների մեջ և հայտնվում լորձաթաղանթների (հատկապես՝ շնչուղիների) մակերևույթին: Նեյտրոֆիլների համեմատությամբ էոզինոֆիլներն ավելի պակաս շարժուն են և օժտված են ֆագոցիտային ավելի թույլ ակտիվությամբ, սակայն օժտված են արտաբջջային մակաբույծներին սպանելու ունակությամբ:

Սակաբույծների (հելմինթների և մախակենդանիների) դեմ պայքարում էոզինոֆիլներն առաջատար դեր են կատարում:

Դա կապված է հատկապես էոզինոֆիլների հատիկներում պարունակվող *գլխավոր հիմնային սպիտակուցի* ազդեցության հետ, որը խիստ թունավոր է մակաբույծների, օրինակ՝ շիստոգոմների համար: Դեպի լորձաթաղանթներն ուղղվելով՝ էոզինոֆիլներն ապահովում են ինչպես հյուսվածքների մեջ ներթափանցած, այնպես էլ որևէ օրգանի, հատկապես՝ աղիքի խոռոչում գտնվող մակաբույծների ոչնչացումը: Շրջապատելով մակաբույծներին՝ այդ բջիջները *ապահատիկավորվում* են, այսինքն, դուրս են նետում իրենց հատիկների պարունակությունը:

Հակամակաբուծային իմունիտետի մշակման գործընթացում տեղի ունեցող բջջասպանության այդ երևույթը հակամարմինկախյալ է. էոզինոֆիլի ակտիվացմանը և մակաբուծի մակերևութին ամրանալուն մպաստում են դրա թաղանթի վրա գտնվող ընկալիչները IgE-ի, IgG-ի, ինչպես նաև՝ կոմպլեմենտի բաղադրիչների նկատմամբ:

էոզինոֆիլներից արտազատվող նյութերը, բացի իրենց հակամակաբուծային ազդեցությունից, միաժամանակ ապահովում են այլ էֆեկտոր բջիջների տեղաշարժը դեպի այն օջախը, որտեղ իրենք գտնվում են:

Ֆագոցիտ բջիջների արտազատական գործունեությունը

Ֆագոցիտ բջիջների ֆունկցիաները չեն սահմանափակվում միայն ֆագոցիտոզ կատարելու ունակությամբ: Այդ բջիջները դեպի միջբջջային տարածություն են արտադրում զանազան նյութեր, այսինքն, կատարում են արտազատական գործառույթ: Իրենց արտազատական ֆունկցիան ֆագոցիտ բջիջներն իրագործում են հատկապես ֆագոցիտոզի պրոցեսների մեջ ներգրավվելիս: Սակայն պարզվել է, որ մակրոֆագերի արտազատական գործառույթը կարող է նաև ինքնաբուխ սկսվել: Սակրոֆագերն ինքնաբուխ կերպով սինթեզում և արտազատում են լիզոցիմ, կոմպլեմենտի բաղադրիչներ, մի շարք ֆերմենտներ, ֆիբրոնեկտին, արախիդոնաթթվի ճեղքավորման արգասիքներ՝ պրոստագլանդիններ, լեյկոտրիեններ: Ակտիվացած մակրոֆագերը և նեյտրոֆիլները արտազատում են մի շարք ցիտոկիններ՝ ԻԼ-1, ԻԼ-6, ԻԼ-8, ԻԼ-12, ՈԻՆԳ-α և այլն:

Ֆագոցիտ բջիջներից նյութերի արտազատումը հաճախ կատարվում է ապահատիկավորման ճանապարհով, երբ բջիջն արտանետում է իր ցիտոպլազմային հատիկների կամ լիզոսոմների պարունակությունը, կամ իրագործվում է էնդոպլազմային ցանցի և Գոլջիի համալիրի միջոցով: Երկրորդ եղանակը հատկանշական է առանձնապես մակրոֆագերի համար:

Մակրոֆագերից արտազատված նյութերը կարևոր մասնակցություն ունեն բորբոքման և իմունային պատասխանի կարգավորման, ինչպես նաև՝ ֆագոցիտ բջիջների ֆունկցիաների կարգավորման մեջ:

Նեյտրոֆիլների և էոզինոֆիլների արտազատական ֆունկցիան կապված է դրանց մանրէասպան և բջջասպան ակտիվության հետ:

Նեյտրոֆիլների ցիտոպլազմային հատիկներից արտանետված նյութի բաղադրության մեջ կենտրոնական տեղ են գրավում ֆերմենտները, որոնք կարող են նպաստել մանրէների, այլ մակաբույծների, ուռուցքային բջիջների ոչնչացմանը և դրանց զանազան բաղադրիչների ճեղքավորմանը և մարսմանը: Հատիկներում պարունակվող ցածրամոլեկուլային կատիոնային սպիտակուցները նպաստում են հյուսվածքային բազոֆիլներից հիստամինի և վազոակտիվ ամինների արտազատմանը: Նեյտրոֆիլներից արտանետվող պրոտեազները մասնակցություն ունեն անոթաշարժիչ պեպտիդների ձևավորման մեջ, դրանով իսկ ազդում են անոթների պատերի թափանցելիության վրա:

Բորբոքման պրոցեսի զարգացման և կարգավորման մեջ մասնակցում են նաև նեյտրոֆիլներից արտանետվող պրոստագլանդինները, լեյկոտրինները: Նեյտրոֆիլներն արտազատում են նաև թրոմբոցիտների ֆունկցիան խթանող գործոն, որը մասնակցում է բորբոքային ռեակցիայի զարգացման մեջ: Նեյտրոֆիլներն արտանետում են նաև շնչառական պայթյունի և գերօքսիդացման արգասիքները, որոնք մանրէասպան ազդեցություն ունեն: Դրանցից են ջրածնի պերօքսիդը, հիդրօքսիլ ռադիկալը, միելոպերօքսիդազը և հալոիդ պարունակող արգասիքները (հատկապես՝ յոդի ածանցյալները): Նեյտրոֆիլներից արտազատվող լիզոցիմը քայքայում է բակտերիաների բջջապատի բաղադրության մեջ մտնող պեպտիդոլիկանները, իսկ լակտոֆերինը կապում է երկաթը, որն անհրաժեշտ է բակտերիաների կենսագործունեության համար:

Ֆազոցիտ բջիջների բջջասպան գործառույթը

Ֆազոցիտ բջիջների բջջասպան ազդեցությունը դրսևորվում է հատկապես ուռուցքային բջիջների նկատմամբ: Այդ երևույթը կապված չէ ֆազոցիտ բջիջների ֆազոցիտոզ կատարելու կամ արտազատական գործառույթի հետ: Ֆազոցիտ բջիջներն իրենց թիրախ ծառայող բջջին սպանում են վերջինիս հետ անմիջական հպման մեջ մտնելու միջոցով: Մակրոֆագերի այդ ֆունկցիան, հավանաբար, իրականացվում է տարբեր մեխանիզմներով. ապոպտոզի հրահրմամբ, թիրախ բջջի թաղանթի մեջ բջիջներ լուծող մոլեկուլների ներկառուցմամբ, կամ բջիջները քայքայող ազդեցություն ունեցող ցիտոկինների (օրինակ ՌԻՆԳ- α -ի) արտազատմամբ և այլն:

Էնդոցիտոզ

Բացի ֆազոցիտոզից, բնական իմունիտետի գործոնների թվին է դասվում նաև *պինոցիտոզը*: Այդ մեխանիզմի օգնությամբ վնասազերծվում են միջբջջային նյութում լուծված մակրոմոլեկուլները՝ նուկլեինաթթուներ, պոլիսախարիդներ, լիպոպրոտեիններ, սպիտակուցներ, օրինակ՝ բակտերիաների թույները:

Պինոցիտոզի և ֆազոցիտոզի երևույթները միավորվում են *էնդոցիտոզ* ընդհանուր հասկացության մեջ:

Պինոցիտոզը շատ ընդհանուր գծեր ունի ֆազոցիտոզի հետ: Այն ևս ընթանում է հաջորդական մի քանի փուլերով: Այս դեպքում ևս տեղի է ունենում վնասակար գործոնի՝ մակրոմոլեկուլի ընտրողական հպումը բջջի մակերևութին՝ ադիեզիան: Դա, ինչպես և ֆազոցիտոզի ժամանակ, որոշակիորեն մենահատուկ բնույթ ունի, այսինքն, հիմնված է պինոցիտոզի ենթարկվող նյութի և բջջաթաղանթի վրա տեղակայված համապատասխան ընկալիչների միջև տեղի ունեցող փոխազդեցությունների վրա: Ադիեզիային հաջորդում է պլազմային թաղանթի տեղային ներփքումը և պինոցիտոզային բշտիկի ձևավորումը: Մի քանի մանր բշտիկներ միաձուլվելով առաջացնում են *պինոսոմ*, որը հետագայում միանում է լիզոսոմների հետ: Մինչ այդ, բջջաթաղանթի ընկալիչները, անջատվելով պինոսոմից, նորից վերադառնում են թաղանթի մեջ գրա-

ված իրենց նախկին դիրքին: Պինոսոմի մեջ, լիզոսոմային ֆերմենտների ազդեցությամբ մակրոնուկեոլները քայքայվում են:

Ֆագոցիտոզը և պինոցիտոզը միմյանց նման, սակայն, ինքնուրույն բջջային ռեակցիաներ են, որոնք, *ուղղված են վնասակար լուծված մակրոնուկեոլների, ինչպես նաև՝ գեներտիկորեն օտար կամ սեփական, փոփոխված բջիջների վնասազերծմանը:*

NK-բջիջներ

NK-բջիջները կազմում են լիմֆոցիտների մի առանձին պոպուլյացիա: Դրանք բջջասպան բջիջներ են: Ենթադրում են, որ NK-բջիջների համար որպես թիրախ են ծառայում այն բջիջները, որոնք կորցրել են MHC-ի առաջին դասի սեփական արգասիքները (հայտնի է, որ որոշ վիրուսների ազդեցության հետևանքով, ինչպես նաև՝ ուռուցքային այլափոխման ենթարկված մեծ թվով բջիջներ կորցնում են իրենց թաղանթի այդ մոլեկուլները):

Իրենց համար թիրախներ ծառայող բջիջների մակերևութին NK-բջիջները ճանաչում են ազատ ածխաջրային մնացորդներ: Հավելով այդ բջիջներին՝ NK-բջիջները վերջիններին փոխանցում են հատուկ ազդանշանային մոլեկուլներ, որոնցով հրահրվում է դրանց ապոպտոզը: Բջջի քայքայումը հրահրելուց հետո բջջասպան բջիջը հեռանում է՝ պահպանելով, սակայն, ուրիշ բջիջներին սպանելու իր ունակությունը:

NK-բջիջներն արտազատում են մի շարք ակտիվ նյութեր, որոնցից են α -, β -, γ - իմտերֆերոնները, ԻԼ-1-ը, α - և β - ՈԽԳ, պրոստա-գլանդինները, սերոտոնինը, ադրենալինը և այլն: Այդ նյութերի մեծ մասը, հատկապես γ -իմտերֆերոնը, ակտիվացնում է մակրոֆագերի գործունեությունը:



Այսպիսով, բնական իմունիտետի կարևորագույն գործոններից են բջջային գործոնները: Մասնավորապես, ֆագոցիտոզը պաշտպանական բավականաչափ արդյունավետ ռեակցիա է, որը շատ էական դեր է կատարում մակաբույծ մանրէների դեմ ուղղված պայքարում:

Բնական իմունիտետի բջջային գործոնների կարևոր հատկություններից է այն, որ կենսաբանական վտանգ ներկայացնող գործոններից օրգանիզմը պաշտպանելու իրենց ֆունկցիան դրանք իրագործում են այդ գործոնների հետ հանդիպելուց անմիջապես հետո, այսինքն, առանց այլ բջիջների հետ փոխազդեցությունների մեջ մտնելու և տարբերակվելու: Ընդ որում, ֆագոցիտ բջիջները պայքարի մեջ ներգրավվելուց հետո միայն ծախսվում են և այդ ընթացքում դրանց քանակությունը չի ավելանում:

Բացի այդ, սահմանափակ է բակտերիական ծագման այն նյութերի քանակությունը, որոնց հետ կապվելու համար ֆագոցիտ բջիջներն ունեն համապատասխան ընկալիչներ: Բնական իմունիտետն իրականացնող այս բջիջներն իրենց ընկալիչներով ճանաչում են ոչ թե առանձին մոլեկուլների, ինչպես դա տեղի է ունենում T և B լիմֆոցիտների միջոցով իրագործվող իմունային ռեակցիաներում, այլ ամեն մի առանձին վերցրած բջիջ ճանաչում է օտարածին մոլեկուլների ամբողջ խմբերի: Ֆագոցիտ բջիջները չունեն հակածինը հիշելու կարողություն, այդ հատկությամբ օժտված են միայն լիմֆոցիտները: Չարժե թերագնահատել նաև այն հանգամանքը, որ անընդհատ տեղի ունեցող էվոլյուցիոն զարգացման ընթացքում բազմաթիվ մանրէներ ձեռք են բերել ֆագոցիտ բջիջների ազդեցությունից խույս տալու տարբեր հնարքներ: Շատ մանրէներ էլ կարող են ապրել և բազմանալ հենց մակրոֆագերում: Այդպիսիք են միկրոբակտերիաները, սալմոնելաները, լիստերիաները, տրիպանոսոմները, լեգիոնելները, կրիպտոկոկերը, ինչպես նաև՝ վիրուսները, օրինակ՝ ՄԻԱՎ-ի վիրուսը և այլն:

Սակայն, առաջընթաց էվոլյուցիան գնում է կենդանի օրգանիզմների բոլոր խմբերում: Բարձրակարգ կենդանիներն իրենց էվոլյուցիայի ընթացքում ունակություն են ձեռք բերել՝ իրագործելու պաշտպանական ավելի բարձր կատարելությամբ օժտված ռեակցիաներ՝ լիմֆոցիտային՝ ադապտիվ իմունիտետի ռեակցիաներ: Առանց լիմֆոցիտային իմունիտետի գործոնների մասնակցության ֆագոցիտ բջիջների պաշտպանական հնարավորություններն անհամեմատ ավելի սահմանափակ են:

Վնասակար գործոնները զանազանելու ֆագոցիտ բջիջների և NK-բջիջների հնարավորությունները շատ ավելի մեծանում են իմունային պաշտպանության այն փուլերում, երբ արդեն գործի են դրվում լիմֆոցիտային իմունիտետի մեխանիզմները և սկսում են սինթեզվել հակա-

մարմինները: Այդ ժամանակ արդեն հիշյալ բջիջներն իրենց համապատասխան ընկալիչների միջոցով կարողանում են կապվել և վնասազերծել բոլոր այն հակածիններին, որոնց դեմ սինթեզվում են հակամարմիններ: Բացի հակամարմիններից, մակրոֆագերի ակտիվացման, դրանցում ֆագոցիտոզի կենսաքիմիական ռեակցիաների ուժեղացման վրա ազդում են նաև լիմֆոցիտներից արտադրված մի շարք միջնորդանյութեր:

Այստեղից պարզ է դառնում լիմֆոցիտային իմունիտետի նշանակությունը, որպես ամենից ուժեղ և էվոլյուցիոն տեսակետից մոր պաշտպանական համակարգի:

Կենդանիների էվոլյուցիոն նվաճումներից են նաև սուր փուլի սպիտակուցները, կոմպլեմենտը, որոնք օգնում են ֆագոցիտոզի իրականացմանը: Վերջինը, նույնիսկ, անմիջական իր ազդեցությամբ, ինչպես տեսանք, ոչնչացնում է մանրէներին:

Բորբոքում

Ծածկութային (մաշկը կամ լորձաթաղանթները պատող) էպիթելների վնասված տեղամասերը դառնում են մանրէների՝ դեպի օրգանիզմի ներքին միջավայրը ներթափանցման օջախներ: Այդ իրադրության մեջ, որպես օրգանիզմի պատասխան ռեակցիա, սկսվում է բորբոքումը, որն ուղղված է մանրէների հետագա տարածումը կանխելուն և վարակի օջախում դրանց ոչնչացնելուն: Բորբոքումը սկսվում է ոչ միայն մանրէների և այլ հակածինների ներթափանցման, այլև հյուսվածքների ֆիզիկական տարբեր վնասվածքների դեպքում: Բորբոքման ամենաբնորոշ հատկանիշները տվյալ տեղամասում մազանոթների պատերի թափանցելիության մեծացումն է և արյան հոսքի արագացումը: Այդ երևույթները նպաստում են արյան հոսքից պլազմայի և ֆագոցիտ բջիջների դուրս գալուն: Բորբոքված մասը կարմրում և այտուցվում է: Ի տարբերություն ֆագոցիտ բջիջների, որոնք արյան հունից դուրս են գալիս վեմուկների էնդոթելով, լուծված մուլեկուլները պլազմայից դեպի հյուսվածքները դուրս են գալիս մազանոթների պատերով: Դրան նպաստում է մազանոթներում արյան ավելի բարձր ճնշումը: Այդ ժամանակ մազանոթները լցվում են ավելի մեծ քանակությամբ արյունով, միաժամանակ՝ մեծանում է մազանոթների թափանցելիությունը: Դրա շնորհիվ մազանոթների էնդոթելով դեպի հյուսվածքներ են անցնում սովորակա-

նի համեմատությամբ ավելի խոշոր մոլեկուլներ, օրինակ՝ հակամարմիններ, կոմպլեքսների բաղադրիչներ և տարբեր ֆերմենտներ:

Բորբոքային ռեակցիայի ծավալվելը պայմանավորված է մի շարք նյութերի՝ միջնորդանյութերի, քեմոկինների, պլազմայի ֆերմենտային համակարգերի ազդեցությամբ: Այդ նյութերն արտադրում են մանրէները, վնասված հյուսվածքի բջիջները, ֆագոցիտ բջիջները: Բորբոքման սկզբնական փուլում դուրս գալով արյան հունից և անցնելով բորբոքման օջախը, լեյկոցիտներն արտադրում են միջնորդանյութեր, որոնցով ապահովվում է բջիջների հետագա կուտակումը և ակտիվացումը: Ակտիվացած մակրոֆագերը և մոնոցիտներն արտազատում են բորբոքային ցիտոկիններ: Դրանք են ինտերլեյկին-1, ինտերլեյկին-6, ինտերլեյկին-4, ՈՒՆԳ- α , ինտերֆերոն- γ : Բացի ֆագոցիտ բջիջներից, բորբոքման մեջ մասնակցում են նաև պարարտ բջիջները, բազոֆիլ լեյկոցիտները, արյան թիթեղիկները: Այդ բջիջներից արտազատվում են անոթաշարժիչ կարևոր միջնորդանյութեր՝ հիստամին, սերոտոնին: Պարարտ բջիջներն արտազատում են նաև անոթաշարժիչ այլ նյութեր՝ լեյկոտրիններ, պրոստագլանդիններ, թրոմբօքսաններ:

Արյան պլազմայի ֆերմենտային համակարգերը՝ արյան մակարդման համակարգը, կինինները, ֆիբրինոլիզի համակարգը, կոմպլեքսների համակարգը, էական դեր են խաղում բորբոքման կարգավորման մեջ: Բորբոքման մեջ առանձնահատուկ կարևոր դեր են խաղում արյան պլազմայում հայտնվող *սուր փուլի սպիտակուցները*: Հանդես գալով որպես օպոնիներ և ակտիվացնելով կոմպլեքսները՝ դրանք ապահովում են բորբոքային ռեակցիայի զարգացումը: Արդեն խոսվել է կոմպլեքսների համակարգի տարբեր բաղադրիչների նշանակության մասին՝ որպես անաֆիլատոքսինների, քեմոտաքսիս առաջ բերողների և մանրէների օպոնացումն իրագործողների: Բորբոքման, ֆագոցիտոզի ռեակցիաների զարգացման մեջ կոմպլեքսների համակարգի ֆիզիոլոգիական նշանակությունն ակնհայտ է դառնում այն փաստից, որ կոմպլեքսների ակտիվացման դասական ուղու բաղադրիչների և C3-ի ժառանգական անբավարարության դեպքում օրգանիզմը շատ ընկալունակ է դառնում թարախածին բակտերիաներով վարակվելու նկատմամբ:

ԳԼՈՒԽ 4

ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԱՅԻՆ ԿԱԶՄԱՎՈՐՎԱԾ ՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ընդհանուր պատկերացում լիմֆոիդային համակարգի մասին

Իմունային համակարգը ներկայացված է լիմֆոիդային համակարգի օրգաններով և օրգանիզմում ցրված այլ լիմֆոիդային գոյացություններով: Իրենց կազմախոսական իմաստով «իմունային համակարգ» և «լիմֆոիդային համակարգ» բառակապակցությունները համարվում են հոմանիշներ:

Կաթնասունների լիմֆոիդային համակարգը կազմում են թիմուսը, փայծաղը, ավշային հանգույցները, լորձաթաղանթների ավշային հանգույցիկները:

Լիմֆոիդային համակարգը սերտորեն կապված է արյունաստեղծ միելոիդային համակարգի հետ՝ դրա հետ միասին առաջացնելով մեկ միասնական՝ *լիմֆոմիելոիդային* համակարգ: Բավական է հիշել, որ իմունային ռեակցիաներն իրագործող բջիջները՝ լիմֆոցիտները, պատկանում են արյան բջիջների թվին և, ինչպես արյան մյուս բջիջները, սկիզբ են առնում միևնույն աղբյուրից՝ *արյունաստեղծ բնային բջիջ*:

Այսպիսով, լիմֆոմիելոիդային համակարգում իրագործվում է արյունաստեղծումը և լիմֆոցիտների ձևավորումը: Ընդ որում, համակարգը կազմող օրգանների մի մասը (թիմուսը, ավշային հանգույցները, աղիքի լիմֆոիդային հյուսվածքը) ծառայում է զուտ միայն լիմֆոպոեզի իրագործմանը, իսկ մյուսները լիմֆոպոեզը համատեղում են միելոպոեզի հետ: Վերջինների թվին են պատկանում ոսկրածուծը և փայծաղը:

Լիմֆոիդային համակարգը սերտ փոխադարձ կապերի մեջ է արյունատար անոթների համակարգի, ավշային անոթների, ինչպես նաև՝ ծածկութային հյուսվածքների՝ լորձաթաղանթների և մաշկի հետ: Ծայրամասային արյունը իմունիտետի համակարգում հանդես է գալիս որպես փոխադրական դեր կատարող բաղադրամաս:

Ամհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև լիմֆոիդային համակարգի և լյարդի միջև եղած սերտ համագործակցությունը: Ավելին, համաձայն ներկայումս ստեղծված պատկերացումների, լյարդում գտնվող լիմֆոցիտների հատուկ ենթապոպուլյացիան իմունիտետի համակարգի կարևորագույն բաղադրիչներից մեկն է:

Լիմֆոսիտիդային համակարգի բոլոր օրգանների և հյուսվածքների հիմնական բջիջներն ունեն մեզենքիմային ծագում:

Համակարգի հիմքը կազմում են լիմֆոցիտները: Բացի լիմֆոցիտներից, իմունային համակարգի կազմության մեջ մտնում են նաև մի շարք օժանդակ բջիջներ՝ մակրոֆագեր, հակածիրը ներկայացնող բջիջներ, երբեմն՝ նաև էպիթելային բջիջներ:

Իմունային համակարգի բջիջների, հատկապես՝ լիմֆոցիտների տեղաբաշխումը սահմանափակված չէ միայն լիմֆոիդային օրգաններով: Դրանք գտնվում են նաև մաշկում և լորձաթաղանթներում: Լիմֆոցիտները մշտապես գտնվում են վերաշրջանառության մեջ. պարբերաբար ներթափանցում են արյան շրջանառության հունի մեջ, դուրս են գալիս այնտեղից՝ հաճախ հայտնվելով նաև ոչ լիմֆոիդային օրգաններում և նորից վերադառնում են ավշային հանգույցներ: Հաշվել են, որ յուրաքանչյուր ավշային հանգույցով մեկ ժամում անցնում են թվով 10^9 լիմֆոցիտներ:

Իմունիտետի համակարգի կենտրոնական և ծայրամասային օրգանները

Իմունիտետի համակարգի օրգանները և հյուսվածքները բաժանվում են 2 խմբի՝ կենտրոնական (առաջնային) և ծայրամասային (երկրորդային):

Իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգաններն են *թիմուսը, ոսկրածուծը, ինչպես նաև՝* թռչունների *Ֆաբրիցիուսի պարկը:*

Կենտրոնական օրգաններում արյունաստեղծ բնային բջիջներից զարգանում են հասուն, սակայն դեռևս ոչ իմունային լիմֆոցիտներ: Այդ գործընթացն անվանում են *լիմֆոպոեզ* կամ լիմֆոցիտների *նախահավածմային տարբերակում:*

Թիմուսում հասունանում են T լիմֆոցիտները, իսկ Ֆաբրիցիուսի պարկում՝ B լիմֆոցիտները: Սակայն Ֆաբրիցիուսի պարկ ունեն միայն

թռչունները: Կաթնասունների B լիմֆոցիտները հասունանում են կարմիր ոսկրածուծում: Ներկայումս ընդունվում է, որ բացի ոսկրածուծից, լիմֆոցիտները հասունանում են նաև սաղմնային լյարդում:

Ոսկրածուծում տեղակայված է արյունաստեղծ բնային բջիջը, որը սկիզբ է տալիս լիմֆոցիտներին: Բացի այդ, կարմիր ոսկրածուծին վերագրվում է նաև ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանի դեր, քանի որ նրանում կարող է զարգանալ ինունային պատասխանը:

Կենտրոնական օրգաններում ստեղծվում է տարբեր ընկալիչներ ունեցող լիմֆոցիտների հսկայական հավաքածու: Դրա շնորհիվ օրգանիզմն ունակություն է ձեռք բերում զանազանելու ցանկացած հակածինը, որին կարող է հանդիպել իր կյանքի ընթացքում:

Ձանազան ընկալիչներ կրող այդ լիմֆոցիտների թվում կենտրոնական օրգաններում ընտրվում և պահպանվում են միայն այն լիմֆոցիտները, որոնք իրենց ընկալիչներով չեն կարող կապվել սեփական օրգանիզմի հակածինների հետ: Բացի այդ, T լիմֆոցիտները թիմուսում սովորում են ճանաչել սեփական MHC-ի մոլեկուլները:

Ինունհիտե տի համակարգի կենտրոնական օրգաններում իրազդեցվում է լիմֆոպոեզը, այսինքն, տարբերակված, ոչ ինունային լիմֆոցիտների զարգացումը:

Հետագա զարգացումն ու հասունացումն անցնելու համար լիմֆոցիտները կենտրոնական օրգաններից գաղթում են դեպի ծայրամասային օրգանները՝ ավշային հանգույցները, փայծաղը, աղիքի լիմֆոիդային հյուսվածքը: Դա լիմֆոցիտների գաղթի գլխավոր ուղին է: Բացի այդ, ավշային հանգույցներում կուտակվում են նաև այն լիմֆոցիտները, որոնք արյան հունով և հյուսվածքներից՝ ավշի հոսքով հավաքվում են այստեղ: Որոշ ժամանակ ավշային հանգույցներում մնալուց հետո լիմֆոցիտները դուրս են գալիս արտատար ավշային անոթներով և կրծքի ծորանով անցնում են ենթանրակային երակի մեջ՝ նորից հայտնվում արյան հունի մեջ: Շնորհիվ լիմֆոցիտների անընդհատ վերաշրջանառության՝ ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանները, միմյանց հետ միավորված, կատարում են վերահսկող դեր և հայտնաբերում օրգանիզմի նկատմամբ կենսաբանական ագրեսիայի յուրաքանչյուր աղբյուր: Ընդ որում, ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններից յուրաքանչյուրը վերահսկում է մարմնի որոշակի մասից եկող ավիշը, իսկ փայծաղը պատնեշ է ծառայում արյան հոսքով տեղափոխվող օտարածին հա-

կածինների դեմ: Մաշկի և լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հյուսվածքը արտաքին միջավայրից պատնեշում է օրգանիզմի ներքին միջավայրը:

Հարկավոր է ընդգծել, որ լիարժեք իմունային պատասխանը կարող է իրականանալ միայն հենց իրենց՝ լիմֆոիդային օրգանների մեջ, որտեղ առկա են բոլոր այն բջջային տարրերը, որոնց միջոցով կարող է զարգանալ իմունային պատասխանը, և որտեղ ստեղծված են անհրաժեշտ բոլոր պայմանները:

Իմունային համակարգի գործունեության կարևոր առանձնահատկությունը կայանում է նրանում, որ *բնականոն պայմաններում լիմֆոցիտները նրանում մինչև իրենց տարբերակման ծայրագույն աստիճանը՝ էֆեկտոր բջիջների փուլը, չեն հասնում*: Այդ աստիճանին հասնելու համար, որպես կանոն, խթան է ծառայում միայն օտարածին նյութի՝ հակածնի առկայությունը, որը կարող է դրսից մուտք գործել օրգանիզմ կամ ծագել հենց իր՝ օրգանիզմի մեջ:

Ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում լիմֆոցիտները հնարավորություն ունեն հանդիպելու հակածնին, փոխազդելու միմյանց և օժանդակ բջիջների հետ: Այդ փոխազդեցությունները որպես անհրաժեշտ ազդանշաններ են ծառայում լիմֆոցիտների ակտիվացման համար:

Իմունային պատասխանի ձևավորման համար անհրաժեշտ են T, B լիմֆոցիտների փոխազդեցությունները հակածինը ներկայացնող բջիջների հետ: Դա իրագործվում է ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում: Իր ընկալիչներին փոխլրացնող հակածնին հանդիպելուց հետո լիմֆոցիտը շարունակում է կենտրոնական օրգաններում սկսված իր տարբերակումը: Լիմֆոցիտը սկսում է բազմանալ և արտադրել զանազան ակտիվ մոլեկուլներ, դառնում է իմունիտետի էֆեկտոր բջիջ:

Տարբերակումը, որ լիմֆոցիտներն անցնում են հակածնին ճանաչելուց հետո, կոչվում է իմունազենեզ:

Լիմֆոիդային համակարգի օրգանների հենքը կազմող բջջային տարրերի և մակրոֆագերի հետ լիմֆոցիտների փոխազդեցություններով կարգավորվում են ոչ միայն լիմֆոցիտների տեղաշարժվելը, լիմֆոիդային օրգաններում տեղակայվելը և ակտիվացումը, այլև դրանց կյանքի տևողությունը: Բանն այն է, որ հենքի բջիջների հետ լիմֆոցիտների փոխազդեցությունները շատ էական նշանակություն ունեն շրջանառությունից հանելու համար այն լիմֆոցիտներին, որոնք ժամանա-

կից շուտ են դուրս եկել լիմֆոպոեզի օրգաններից, ինչպես նաև այն լիմֆոցիտներին, որոնք արդեն ծերացել են: Այսպես, մակրոֆագերի մակերեսին կան լեկտինաման ընկալիչներ, որոնցով նրանք ճանաչում և կապվում են ազատ ածխաջրային խմբերի հետ: Հասուն, հանգստացող լիմֆոցիտների մակերևույթին գտնվող այդ ածխաջրային խմբերը կապված են սիալաթթվի հետ և դրանով իսկ անմատչելի են մակրոֆագերի համար: Դեռևս չհասունացած բջիջների, ինչպես նաև ծերացած բջիջների թաղանթի այդ պաշտպանվածությունը խախտված է, որի շնորհիվ նրանց ճանաչում են և ֆագոցիտոզի են ենթարկում մակրոֆագերը:

Կենտրոնական և ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանները միշտ գտնվում են շարժուն հավասարակշռվածության վիճակում, դրանցում բջջային կազմը մշտապես նորոգվում և շարունակաբար վերահաստատվում է: Ենթադրվում է, որ ոսկրածուծի և թիմուսի բջջային կազմի կարգավորումը կատարվում է մեկը մյուսից անկախ, իսկ ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանների հոմեոստազը պահպանվում է միասնական կարգով՝ որպես մեկ ամբողջություն:

Ոսկրածուծ

Ոսկրածուծը տեղակայված է խողովակաձև և տափակ ոսկրերի սպունգանման նյութում:

Ոսկրածուծում զարգանում են արյան ձևավոր տարրերը, այդ թվում՝ լիմֆոցիտները:

Բջիջների տարբերակումը ոսկրածուծում ընթանում է 6 հիմնական ուղղություններով. 1) մեգակարիոցիտային, որի ընթացքում ձևավորվում են արյան թիթեղիկները, 2) էրիթրոցիտային, որը հանգեցնում է էրիթրոցիտների ձևավորմանը, 3) գրանուլոցիտային, ընդգրկում է գրանուլոցիտների երեք տարբեր տարատեսակների ուղղությունները, 4) մոնոցիտամակրոֆագային, որի ընթացքում ձևավորվող բջիջներն արյան հոսքով գնում են դեպի տարբեր օրգաններ և այնտեղ սկիզբ դնում մակրոֆագերի, 5) T-բջջային՝ ձևավորվում են T լիմֆոցիտների նախորդ բջիջները, 6) B լիմֆոցիտային՝ արդյունքում համարյա ավարտին է հասնում B լիմֆոցիտների տարբերակումը:

Թվարկված բոլոր բջջային տարրերը ոսկրածուծում սկիզբ են առնում արյունաստեղծ պլուրիպոտենտ *բնային բջջից*: Այդ բջիջն օրգանիզմում ներկայացված է ինքնապահպանվող բջջային պոպուլյացիայի տեսքով:

Բջիջների ինտենսիվ բազմացման հետևանքով ոսկրածուծում առաջացող լիմֆոցիտների մեծամասնությունը (75%) հենց այստեղ մեռնում է ապոպտոզի ճանապարհով: Դա կատարվում է ընտրության միջոցով, որն ընթանում է դրական սելեկցիայի (պիտանի ընկալիչներ ունեցող բջիջների գոյատևման) և բացասական սելեկցիայի (սեփական հակածինների դեմ ընկալիչներ ունեցող բջիջների մահացման) ուղիներով: Այսպիսով, ոսկրածուծում ստեղծվում է B լիմֆոցիտների՝ տվյալ օրգանիզմին բնորոշ ողջ հավաքակազմը: Ստեղծվում է տարբեր B լիմֆոցիտների մի հսկայական բանակ, դրա կազմող բջիջներից յուրաքանչյուրը, շնորհիվ իր մենահատուկ ընկալիչի, օժտված է որևէ կոնկրետ հակածինը կամ հակածինները ճանաչելու ունակությամբ: Ահա, ի նկատի ունենալով այս համգամանքը, ոսկրածուծը դասում են իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգանների թվին:

Պարզվել է, որ B լիմֆոցիտների զգալի մասը, ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում իր զարգացման իմունագենեզի փուլն անցնելուց և պլազմոցիտների վերածվելուց հետո, կրկին վերադառնում է ոսկրածուծ և այնտեղ սկսում արտադրել մեծ քանակությամբ հակամարմիններ: Այսպիսով, այդ բջիջների համար ոսկրածուծն իրագործում է և՛ կենտրոնական և՛ ծայրամասային օրգանի դեր:

Բջջային կազմը: Ոսկրածուծը կազմված է ցանցաձևան հենքից, հեմոպոեզի շարքերը, այսինքն՝ արյան բոլոր ձևավոր տարրերի *դիֆերոնները* կազմող բջիջներից և մազանոթների ցանցից:

Ոսկրածուծի հենքը կազմում են ելուստավոր (ռետիկուլյար) բջիջները և թելերը, որոնք եռաչափ ցանց են կազմում: Հենքի կազմում կան նաև ադիպոցիտներ, մակրոֆագեր: Ելուստավոր բջիջները կատարում են մեխանիկական ֆունկցիա՝ սինթեզելով և արտազատելով միջբջջային նյութի բաղադրիչներ՝ պրեկոլագեն, պրոէլաստին, գլիկոզամինոգլիկաններ: Բացի այդ, ռետիկուլյար բջիջներն արտադրում են զանազան *աճի գործոններ*, դրանով իսկ արյունաստեղծ միկրոշրջապատ ստեղծելով բջիջների համար:

Արյունատար անոթների էնդոթելային բջիջները մասնակցում են ոսկրածուծի հենքի ձևավորմանը և արյունաստեղծմանը՝ սինթեզելով 4-րդ տիպի կոլագեն և *հեմոպոետիններ*: Այդ բջիջները սինթեզում են նաև *զաղութախթանիչ գործոններ* և *ֆիբրոնեկտին*:

Ոսկրածուծի մակրոֆագերն իրենց կառուցվածքով և ֆունկցիաներով շատ բազմազան են: Դրանց մի մասը սինթեզում է կենսաքանդորեն ակտիվ նյութեր՝ *երիթրոպոետին*, *զաղութախթանիչ գործոն*, *ինտերլեյկիններ*, *պրոստագլանդիններ*, *ինտերֆերոններ* և այլն: Մակրոֆագերն իրենց ելուստներով որսում և կուտակում են երկաթ պարունակող միացություն՝ *տրանսֆերին*, որը հետո փոխանցում են զարգացող էրիթրոցիտներին:

Թիմուս

Ողնաշարավորների ֆիլոգենեզում թիմուսն առաջին անգամ ի հայտ է եկել ոսկրոտ ձկների դասում: Կաթնասունների մեծամասնության թիմուսը տեղավորված է կրծքավանդակում՝ կրծոսկրի ետևում, սրտից վերև:

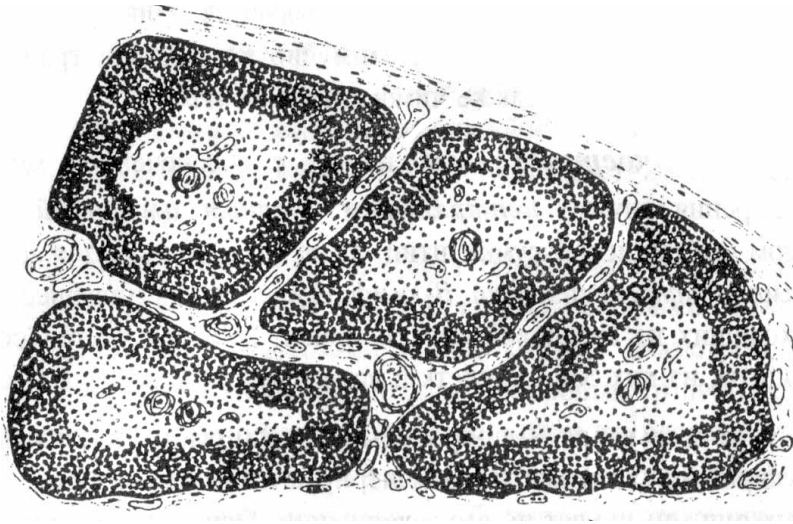
Ամցյալ դարի 60-ական թթ. հիմք դրվեց թիմուսի մասին ժամանակակից պատկերացումներին: Ներկայում հաստատված է, որ թիմուսում կատարվում է T լիմֆոցիտների նախահակածնային տարբերակումը: Թիմուսում ստեղծվում է T լիմֆոցիտների ողջ բազմազանությունը, որն օրգանիզմին հնարավորություն է տալիս պայքարելու հսկայական թվով տարբեր հակածինների դեմ: Թիմուսում կատարվում է T լիմֆոցիտների դրական և բացասական սելեկցիա, որի ընթացքում այնտեղ բազմացող լիմֆոցիտների ավելի քան 90%-ը մահանում է: Պահպանվում են միայն այն T լիմֆոցիտները, որոնք ունեն իրենց ֆունկցիաների կատարման համար անհրաժեշտ ընկալիչներ և չեն կարող պայքարել օրգանիզմի սեփական հակածինների դեմ: Թիմուսում ձևավորվում են T լիմֆոցիտների հիմնական ենթապոպուլյացիաները՝ օգնականները և բջջասպանները:

Սաղմնային զարգացումը: Թիմուսը լիմֆոէպիթելային օրգան է: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սաղմնային զարգացման ընթացքում թիմուսը սկիզբ է առնում երեք սաղմնաթերթերից՝ էկտոդերմից, էնտոդերմից և մեզոդերմից: Էկտոդերմից և էնտոդերմից զարգա-

նում է թիմուսի հենքը՝ ստրոման: Թիմուսի սկզբնակը ձևավորվում է էնտոդերմային խռիկային զրպանների երրորդ զույգից, որոնք շրջապատվում են խռիկային ճեղքերի երրորդ զույգի էկտոդերմով: Այնուհետև թիմուսի սկզբնակը առանձնանում է էկտոդերմի և էնտոդերմի մնացած մասերից: Էկտոդերմի հաշվին ձևավորվում են թիմուսի բլթակների կեղևային մասերի էպիթելային բջիջները, իսկ էնտոդերմի բջիջները սկիզբ են տալիս միջուկի էպիթելային բջիջներին: Շուտով թիմուսի սկզբնակը «բնակեցվում է» ոսկրածուծային բջիջներով: Այստեղ են գալիս լիմֆոցիտները, մակրոֆագերը և դենդրիտային բջիջները: Այս բոլոր բջիջներն ունեն մեզենքիմային ծագում:

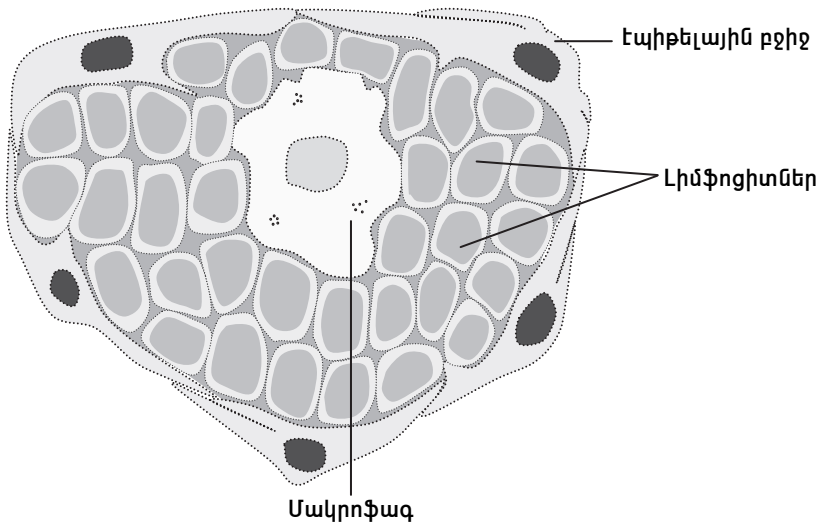
Մարդու թիմուսը զարգացման ամենաբարձր աստիճանին հասնում է մանկական տարիքում, իսկ օրգանիզմի սեռահասուն դառնալուց հետո թիմուսը ենթարկվում է *տարիքային ինվոլյուցիայի*՝ մասնակիորեն փոխարինվելով ճարպային հյուսվածքով:

Կառուցվածքը: Մարդու թիմուսը կազմված է երկու բլթերից, որոնք շրջապատված են շարակցահյուսվածքային պատիճով: Բլթերը միջնապատերով բաժանված են մանր բլթակների, որոնք, սակայն, միմյանցից լիովին առանձնացված չեն: Բլթակներից յուրաքանչյուրը կազմված է արտաքին՝ կեղևային և ներքին՝ միջուկային մասերից (նկ. 4.1): Օրգանի հենքը կազմում է էպիթելային ցանցը, որն ամբողջությամբ լցված է լիմֆոցիտներով՝ թիմոցիտներով:



Նկ. 4.1. Թիմուսի կառուցվածքի գծապատկերը: Բլթակները կազմված են կեղևային և միջուկային մասերից:

Կեղևում բջիջներն ավելի խիտ են դասավորված: Նրանց թվում գերակշռում են դեռևս չհասունացած, ակտիվ բազմացող լիմֆոցիտները: Թիմուսի բլթակների կեղևային մասի կառուցվածքային միավորը *Կլարկի ֆոլիկուլներն* են, որոնցից յուրաքանչյուրը կազմված է խիտ դասավորված լիմֆոցիտներից, նրանց միջև տեղավորված մակրոֆագերից և շրջապատված է էպիթելային բջիջներով (նկ. 4.2): Թիմուսի կեղևային գոտում տեղի է ունենում լիմֆոցիտների ինտենսիվ բազմացումը և հասունացումը: Կեղևում առաջացած լիմֆոցիտների ճնշող մեծամասնությունն այստեղ մահանում է ապոպտոզի ճանապարհով, որը կատարվում է լիմֆոցիտների դրական և բացասական սելեկցիայի հետ կապված:



Նկ. 4.2. Կլարկի ֆուլիկուլը թիմուսում: Ֆուլիկուլը կազմված է մակրոֆագից, շրջապատող լիմֆոցիտներից և էպիթելային բջիջներից:

Թիմուսի բլթակների միջուկային մասում լիմֆոցիտներն ավելի նոսր են դասավորված, իսկ էպիթելային բջիջներն ավելի խոշոր են և մեծաքանակ, որով և պայմանավորված է միկրոպատրաստուկների վրա օրգանի այդ մասերի ավելի բաց գույնը: Միջուկային մասում տեղակայված են հասունացող լիմֆոցիտներ: Ընդ որում, որքան ավելի հասունացած է լիմֆոցիտը, այնքան ավելի է այն խորանում օրգանի միջուկային նյութի մեջ:

Թիմուսի կառուցվածքի յուրահատկություններից է միջուկային մասում էպիթելային բջիջների առանձին կուտակումների՝ *Ֆասսալի մարմնիկների* առկայությունը: Ֆասսալի մարմնիկները մինչև օրս էլ համարվում են առեղծվածային գոյացություններ, քանի որ դրանց դերը դեռևս պարզված չէ: Հետազոտողների մի մասը գտնում է որ դրանց գոյությունը պայմանավորված է թիմուսում լիմֆոցիտների ակտիվ քայքայմամբ,

որի հետևանքով այդ տեղամասերում տեսանելի են դառնում էպիթելային բջիջները: Հեղինակների մեկ այլ խումբ Հասալի մարմնիկներն ընդունում է որպես կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր արտադրող էպիթելային բջիջների խմբեր: Հնարավոր է համարվում նաև այն, որ դրանք արդեն ծերացած բջիջների կուտակներ են:

Թիմուսի հենքը կազմում են էպիթելային բջիջները, որոնց անվանում են նաև էպիթելիոռետիկուլոցիտներ: Այդ բջիջներն իրենց ելուստներով շրջապատում են լիմֆոցիտներին և դրանց համար ստեղծում են անհրաժեշտ միկրոշրջապատ: Կեղևային գոտում գտնվող էպիթելային բջիջները բաժանվում են մի քանի խմբի՝ 1) գեղձային բջիջներ, որոնք արտադրում են լիմֆոցիտների բազմացման համար անհրաժեշտ գործոններ՝ *թիմոզին, թիմոպոետին, թիմուսային շիժուկային գործոն և* այլն, 2) *դայակ-բջիջներ*, որոնք իրենց ելուստներով շրջապատում են ակտիվորեն բազմացող թիմոցիտներին՝ մեկուսացնելով շրջապատից և մասնակցելով դրանցում տեղի ունեցող շատ գործընթացների կարգավորմանը: Յուրաքանչյուր այդպիսի բջիջ իր գրպանածն ցերիքումներում պահում է 10-ից 20, երբեմն՝ մինչև 200 լիմֆոցիտներ, 3) *շուրջանոթային* բջիջներ, որոնք իրենց ելուստներով շրջապատում են մազանոթները և ծառայում են որպես *հեմատոթիմուսային պատնեշի* բաղադրիչ մաս:

Հեմատոթիմուսային պատնեշն արգելք է ծառայում որպեսզի չափից ավելի մեծ քանակությամբ հակածիններ հնարավորություն չունենան ներթափանցել թիմուսի ներքին միջավայր:

Հեմատոթիմուսային պատնեշի կազմության մեջ մտնում են. 1) մազանոթների էնդոթելը, 2) մազանոթների հիմային թիթեղիկը, 3) շուրջմազանոթային տարածությունը, որը պարունակում է մակրոֆագեր և թելեր, 4) էպիթելիոռետիկուլոցիտների հիմային թիթեղը, 5) դեմսոսոմներով միմյանց հետ միացած էպիթելային բջիջների ցիտոպլազման:

Բացի էպիթելային բջիջներից, թիմուսի կեղևային և միջուկային գոտիներում կան մի շարք օժանդակ բջիջներ, դրանց թվին են պատկանում մակրոֆագերը, և դենդրիտային բջիջները, դրանք բոլորն իրենց մակերևութին կրում են MHC-ի մոլեկուլներ: Մակրոֆագերը մտնում են Կլարկի մարմնիկների կազմության մեջ և իրենց բնությով չեն տարբերվում այլ օրգաններում գտնվող մակրոֆագերից: Դենդրիտային բջիջ-

ներն ունեն երկար ելուստներ, կարող են հակածինը ներկայացնել T լիմֆոցիտներին և արտազատում են իմտերելյկիններ:

Թիմուսում հայտնաբերվել են ներզատիչ ֆունկցիա կատարող բջիջներ, որոնք ծագում են նյարդային կատարի բջիջներից և նաև՝ միոիդ բջիջների:

Փայծաղ

Փայծաղը, ինչպես արդեն նշվել է, պատկանում է իմունիտետի համակարգի ծայրամասային օրգանների թվին: Գլխավորապես փայծաղի գործունեությամբ է ապահովվում հակամարմինների սինթեզման ճանապարհով հունորալ իմունային պատասխանի ձևավորումը: Ամհատական զարգացման ընթացքում իր սաղմնադրվելուց հետո փայծաղը որոշ ժամանակ գործում է որպես ունիվերսալ արյունաստեղծ օրգան, այսինքն՝ որպես լիմֆոմիելոիդային օրգան և միայն սաղմնային զարգացման վերջում է, որ այն սկսում է գործել որպես զուտ լիմֆոիդային օրգան:

Արտաքինից փայծաղը պատված է շարակցահյուսվածքային պատիճով, որից դուրս գալով, դեպի օրգանի խորքն են անցնում հենարանային միջնորմները՝ *խտրոցները*:

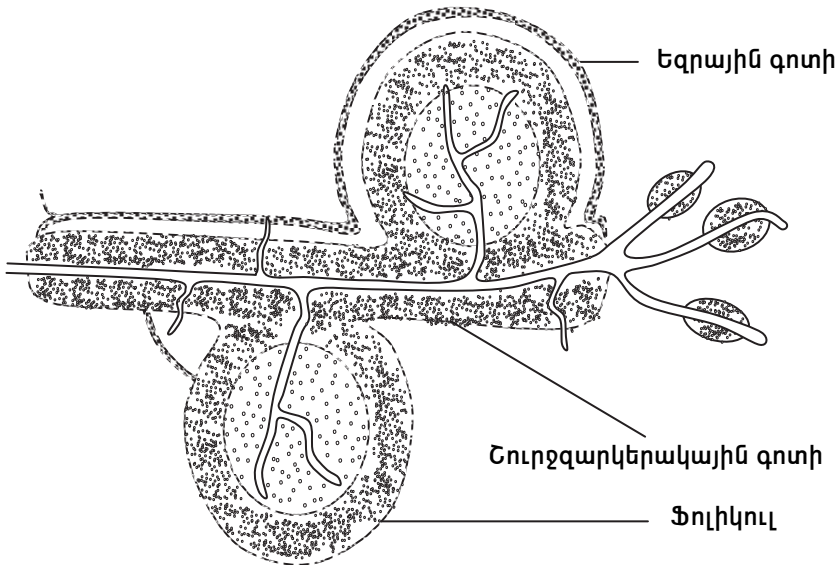
Փայծաղի պարենչիմը կազմված է երկու բաղադրիչներից՝ կարմիր և սպիտակ կակղաններից (պուլպաներից):

Փայծաղի կարմիր և սպիտակ կակղաններն ունեն ցանցաման հյուսվածքից կազմված հենք և միմյանցից տարբերվում են լիմֆոցիտների, էրիթրոցիտների և այլ բջիջների քանակությամբ ու կազմով: Սպիտակ կակղանը կազմված է լիմֆոցիտների խիտ կուտակներից, որոնք գտնվում են զարկերակների շուրջը, մինչդեռ կարմիր կակղանը շատ հարուստ է էրիթրոցիտներով:

Փայծաղի սպիտակ կակղանը ներկայացված է փայծաղի լիմֆոիդային հանգույցիկների տեսքով: Դրանք կարմիր կակղանից հստակորեն չսահմանազատված կղզյակներ են:

Փայծաղի լիմֆոիդային հանգույցիկները ցանցաման հյուսվածքի հենքի վրա տեղակայած T և B լիմֆոցիտների, պլազմոցիտների, մակրոֆագերի կուտակներ են՝ շրջապատված տափակ ելուստավոր բջիջներից կազմված պատիճով:

Փայծաղային հանգույցիկի կազմում կարելի է տարբերել *թիմուս-կախյալ* գոտին (T գոտին) և *ավշային ֆուլիկուլները* (B գոտին) (նկ. 4.3): T գոտու կենտրոնով անցնում է զարկերակը:



Նկ. 4.3. Փայծաղային հանգույցիկի կառուցվածքի գծապատկերը: Ջարկերակների շուրջը գտնվող լիմֆոցիտներով հարուստ գոտիները կազմում են փայծաղի սպիտակ կակղանի T գոտին, իսկ դրանց շուրջը տեղավորված ֆուլիկուլները՝ B գոտին:

Փայծաղի սպիտակ կակղանի B գոտին կարող է ներկայացված լինել առաջնային ֆուլիկուլներով, որոնց կազմում գտնվող լիմֆոցիտները հակածնի հետ դեռևս ոչ մի անգամ չեն հանդիպել, կամ երկրորդային ֆուլիկուլներով, որոնց կազմում գտնվում են *բազմացման կենտրոնները*: Երկրորդային ֆուլիկուլները լիմֆոցիտների ակտիվ բազմացման օջախներ են: Բազմացման կենտրոններում կան նաև ֆուլիկուլային դենդրիտային բջիջներ և ֆագոցիտ բջիջներ՝ մակրոֆագեր:

Փայծաղային հանգույցիկի և կարմիր կակղանի միջև սահման են կազմում *թիկնոցային* և *եզրային* գոտիները: Այստեղ կան մեծ քանակությամբ մակրոֆագեր, NK բջիջներ, դենդրիտային բջիջներ, B լիմֆո-

ցիտներ և տարբերակվող պլազմոցիտներ: Եզրային գոտում կան մեծ քանակությամբ մազանոթներ, որոնց մեջ արյունն անցնում է հանգույցիկի զարկերակից:

Կարմիր կակղանը կազմված է երակային մազանոթներից՝ սինուսներից և բջջային ձգաններից, որոնց կազմում կան մեծ քանակությամբ էրիթրոցիտներ, գրանուլոցիտներ, մեգակարիոցիտներ, մակրոֆագեր: Ձգաններում իրենց տարբերակումն են ավարտում և սկսում են հակամարմիններ սինթեզել պլազմոցիտները: Վերջինների նախորդ բջիջներն այստեղ են ներգաղթում սպիտակ կակղանից: Սպիտակ և կարմիր կակղանների միջև բջիջների մշտական փոխանակություն է կատարվում:

Փայծաղային հանգույցիկից դուրս եկող զարկերակը՝ արտերիոլը, առաջացնում է մազանոթներ, որոնց մի մասը բացվում է կարմիր կակղանի մեջ: Դրա շնորհիվ բջիջները կարող են անցնել կարմիր կակղանի ձգանների մեջ:

Ավշային հանգույցներ

Ավշային հանգույցները զուտ լիմֆոիդային գոյացություններ են, որոնք հակածիններ են որսում հյուսվածքային հեղուկից և ավշից:

Ավշային հանգույցների թիվն օրգանիզմում բավական մեծ է: Ավշային հանգույցները տեղավորված են ավշային անոթների ճանապարհին, հատկապես՝ դրանց ճյուղավորման տեղամասերում: Մարմնի մակերևութին մոտ տեղադրություն ունեցող ավշային հանգույցներն անվանում են ենթամաշկային: Դրանք պաշտպանում են օրգանիզմը մաշկով ներթափանցող հակածիններից: Ընդերային ավշային հանգույցները պաշտպանում են շնչուղիների, մարսողական և սեռական համակարգերի լորձաթաղանթները:

Կառուցվածքը: Ավշային հանգույցները 3-30 մմ մեծություն ունեցող կլորավուն կամ լորձն մարմնիկներ են (նկ. 4.4): Մարդու ավշային հանգույցների տրամագիծը տատանվում է 5-15 մմ սահմաններում: Արտաքինից ավշային հանգույցը պատված է շարակցահյուսվածքային պատիճով, որից դեպի օրգանի խորքն են ուղղվում շարակցահյուսվածքային միջնորմներ՝ խորոցներ:

Հանգույցի պատիճի տակ տեղավորված է եզրային սինուսը: Դրա մեջ է անցնում ավիշը, որը մուտք է գործում մի քանի առերթող ավշային

անոթներով: Եզրային սինուսից ավիշն անցնում է միջանկյալ սինուսների մեջ, որոնք անցնում են հանգույցի ողջ հաստությամբ: Վերջում ավիշը հավաքվում է արտատար ավշային անոթի մեջ, որով դուրս է գալիս հանգույցից: Արտատար ավշային անոթը հանգույցից դուրս է գալիս *դրուճք* կոչվող մասով, որտեղով անցնում են նաև արյունատար անոթները: Սինուսների հարևանությամբ, հատկապես հանգույցի միջուկային մասում, կան մեծ քանակությամբ մակրոֆագեր: Երբ ավիշն անցնում է սինուսով, այդ ֆագոցիտ բջիջները որսում են դրանում գտնվող կորպուսկուլյար հակածինները և տեղափոխում դեպի ավշային հանգույցի ներքին միջավայր:

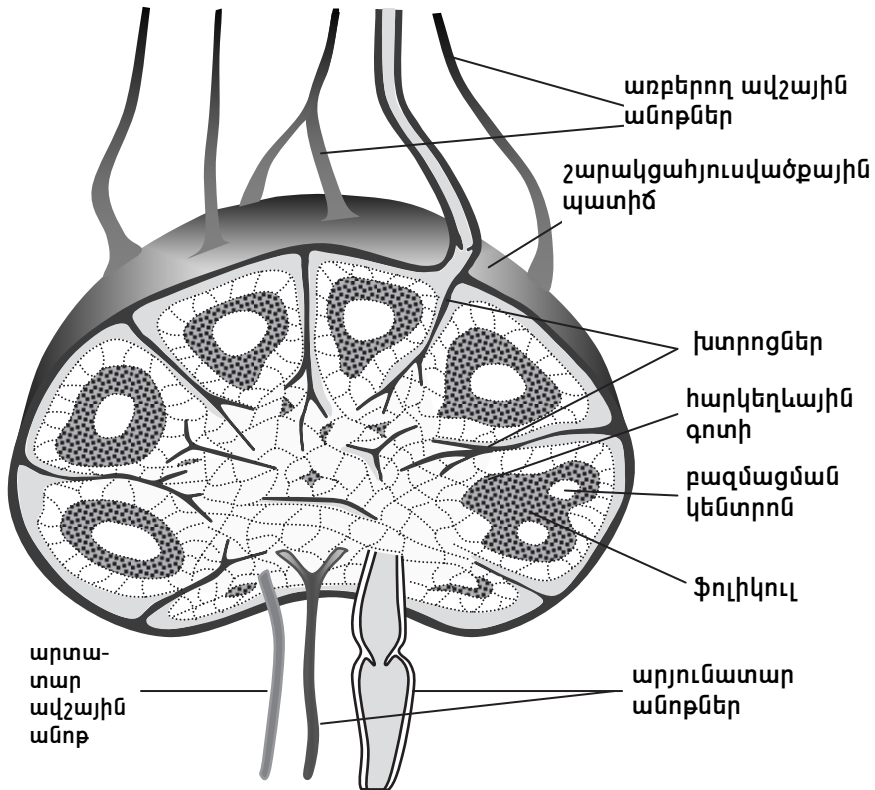
Ավշային հանգույցի պարենքինը կազմված է կեղևային և միջուկային գոտիներից:

Կեղևային գոտին խտրոցներով բաժանված է ճառագայթաձև դասավորված մասերի: Այս գոտում կան մեծ քանակությամբ, բավական խիտ դասավորված B լիմֆոցիտներ: Կան նաև մակրոֆագեր և ոչ մեծ թվով CD4 T լիմֆոցիտներ: Կեղևային գոտում տեղավորված են լիմֆոհային ֆոլիկուլներ: Դրանք կազմում են ավշային հանգույցի *B գոտին*: Ֆոլիկուլների հենքը կազմում են ֆոլիկուլային դենդրիտային բջիջները:

Ավշային հանգույցի կեղևային մասում ձևավորվում են առաջնային և երկրորդային ֆոլիկուլները: Առաջնային ֆոլիկուլները բնորոշ են սաղմի կամ ստերիլ պայմաններում ապրող օրգանիզմների համար: Երկրորդային ֆոլիկուլներն առաջանում են հետսաղմնային կյանքում՝ ի պատասխան օրգանի մեջ հակածնի ներթափանցման և նման են փայծաղի ֆոլիկուլներին: Ֆոլիկուլների ցանցաձևան հյուսվածքից կազմված հենքի վրա տեղավորված են B լիմֆոցիտներ, դենդրիտային բջիջներ, մակրոֆագեր: Ֆոլիկուլների կենտրոնական մասում պարբերաբար ծագում են լիմֆոցիտների ակտիվ բազմացման օջախներ՝ բազմացման կենտրոններ:

Ավշային հանգույցի բազմացման կենտրոնում տարբերում են երկու մաս՝ լուսավոր և մուգ: Լուսավոր *մասը կենտրոնական դիրք է զբաղում: Այնտեղ* գերակշռում են բազմացող լիմֆոբլաստները, կան նաև քիչ քանակությամբ պլազմոցիտներ: Մուգ մասում տեղավորված են մեծ քանակությամբ մանր և միջին լիմֆոցիտներ (B լիմֆոցիտներ), մակրոֆագեր, տարբերակվող պլազմոցիտներ: Բազմացման կենտրոններում կան նաև T լիմֆոցիտներ, որոնք հանդիպում են գերազանցապես

դրանց լուսավոր մասերում: Նշված բջիջների այսպիսի սերտ տեղադրությամբ պայմաններ են ստեղծվում իմունային պատասխանի զարգացման ընթացքում անհրաժեշտ նրանց փոխազդեցությունների համար:



Նկ. 4.4. Ավշային հանգույց: Հանգույցն արտաքինից պատված է պատիճով, որից դուրս գալով, դեպի հանգույցի խորքն են ուղղվում խտրոցները: Ֆոլիկուլները կազմում են հանգույցի B գոտին: Հարկեղևային մասը ներկայացնում է հանգույցի T գոտին: Հանգույցի գոգավոր մասը կոչվում է «դրունք»: Այդ մասով հանգույցի մեջ են մտնում և նրանից դուրս են գալիս արյունատար անոթները և անցնում է արտատար ավշային անոթը: Առբերող ավշային անոթները հանգույցի մեջ են մտնում նրա ուռուցիկ մասով:

Ավշային հանգույցի ֆուլիկուլներում B լիմֆոցիտներն ակտիվորեն բազմանում են և տարբերակվում պլազմոցիտների, ինչպես նաև՝ հիշողության բջիջների առաջացման ուղղությամբ: Բազմացման կենտրոններում կան շատ խոշոր մակրոֆագեր:

Ավշային հանգույցի կեղևային և միջուկային գոտիների միջև տեղավորված *հարկեղևային (պարակորտիկալ)* շերտը ավշային հանգույցի *T գոտին* է: T գոտում գտնվող լիմֆոցիտները հասուն լիմֆոցիտներ են՝ օժտված շատ լավ արտահայտված բջջասպան հատկություններով:

Ավշային հանգույցում գտնվող բոլոր լիմֆոցիտների 65%-ը կազմում են T լիմֆոցիտները և միայն 35 %-ը՝ B լիմֆոցիտները:

Ավշային հանգույցի T գոտում կան ֆիբրոբլաստներին նման ելուստավոր բջիջներ, մակրոֆագեր և իրենց ելուստներով իրար միահյուսված բազմաթիվ դենդրիտային բջիջներ, որոնց անվանում են ինտերդիգիտացնող բջիջներ: Այդ բջիջները սկիզբ են առնում ոսկրածուծում: Ինտերդիգիտացնող բջիջները ավշային հանգույցներում կուտակվում են՝ ներգաղթելով մաշկից կամ լորձաթաղանթներից (լամզերի համայն բջիջները): Ավշային հանգույցում T լիմֆոցիտները փոխազդում են B լիմֆոցիտների և ելուստավոր բջիջների հետ:

Ավշային հանգույցի հարկեղևային շերտում կան հետմազանոթային վեմուլներ, որոնց պատը, ի տարբերություն սովորական վեմուլների պատի, կազմված է խորանարդաձև էնդոթելային բջիջներից: Ահա թե ինչու այդ վեմուլները զրականության մեջ կրում են «բարձր էնդոթելով վեմուլներ» անվանումը: Ներկայումս գտնում են, որ բարձր էնդոթելային բջիջները սովորական էնդոթելային բջիջների ակտիվացած վիճակն են ներկայացնում: Այդ յուրահատուկ մազանոթների պատերով T և B լիմֆոցիտներն արյան հունից անցնում են ավշային հանգույցի մեջ: Հաշվել են, որ հետմազանոթային վեմուլների պատերով 1 վրկ-ում ավշային հանգույցի մեջ են անցնում մոտ 10000 լիմֆոցիտներ: Բարձր էնդոթելով հետմազանոթային վեմուլները բնորոշ են բոլոր ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանների համար, բացառությամբ՝ փայծաղի:

Ավշային հանգույցի կենտրոնական մասը՝ միջուկային գոտին, կազմված է ցանցանման հյուսվածքից, մազանոթներից (սինուսոիդներից) և միջուկային ձգաններից: Միջուկային ձգանները մակրոֆագերի, T և B լիմֆոցիտների, պլազմոցիտների կուտակներ են: Այդ բջիջների մեծ մասն այստեղ են ներգաղթում օրգանի կեղևային մասից:

Լորձաթաղանթներում տեղադրված լիմֆոիդային հյուսվածք

Բացի փայծաղից և ավշային հանգույցներից, օրգանիզմում կան մաս և լիմֆոիդային հյուսվածքի բազմաթիվ տեղամասեր, որոնք շրջապատող հյուսվածքներից պատիճներով չեն սահմանազատված: Դրանք տեղադրված են մարսողական, շնչառական, միզասեռական համակարգերի օրգանների պատերում: Այդ հյուսվածքը ներկայացված է բջիջների մոսր կամ քիչ թե շատ խիտ կուտակումների՝ հանգույցիկների տեսքով: Բարակ աղիքի պատում կան այդպիսի հանգույցիկների կուտակումներ, որոնք կոչվում են *պեյերյան վահանիկներ*: Պեյերյան վահանիկները պաշտպանական շատ ակտիվ դեր են կատարում՝ թույլ չտալով, որ պեսզի մարսողական համակարգի պատով դեպի օրգանիզմի ներքին միջավայրը ներթափանցեն ախտածին գործոններ: Վահանիկի կազմում լիմֆոցիտների զգալի մասը B լիմֆոցիտներն են: Դրանք գրավում են վահանիկի կենտրոնական մասը, որտեղ հաճախ տեսանելի է բազմացման կենտրոնը: T լիմֆոցիտները վահանիկի կազմում եզրային դիրք ունեն, տեղակայված են լինում դեպի էպիթելի ուղղված կողմում: Պեյերյան վահանիկներում գտնվող լիմֆոցիտների 50-70%-ը կազմում են B լիմֆոցիտները, իսկ մնացածը՝ T լիմֆոցիտներն են: Վահանիկներում B լիմֆոցիտներն անցնում են իմունագենների շրջանը և տարբերակվում են՝ վերածվելով պլազմոցիտների: Վերջիններս արտադրում են A և E դասերի իմունագլոբուլիններ, որոնք արտազատվում են դեպի լորձաթաղանթի մակերևույթ:

Կառուցվածքով և ֆունկցիաներով պեյերյան վահանիկներին շատ մնան են նշագեղծերը: Քիմքային, կլանային և լեզվային նշագեղծերը միասին կազմում են օղակ, որը կրում է Վալդեյերի օղակ (ռուսական գրականության մեջ՝ Պիրոգովի օղակ) անվանումը:

Լորձաթաղանթների շարակցական հյուսվածքում կան դենդրիտային բջիջներ, որոնք հակածինները կլանում, վերամշակում և փոխանցում են դեպի լիմֆոիդային հանգույցիկները:

Պեյերյան վահանիկները պատող աղիքային էպիթելի, ինչպես և լորձաթաղանթների ուրիշ ավշային գոյացությունների կազմում կան հատուկ էպիթելային M բջիջներ: Այդ բջիջների հիմային կողմում պլազմային թաղանթն առաջացնում է գրպանիկներ, որոնցում պահվում են T և

В լիմֆոցիտներ, դենդրիտային բջիջներ և մակրոֆագեր: Հակածիմնները սկզբում տեղափոխվում են դեպի այդ գրպանները և այնուհետև տարվում դեպի ենթաէպիթելային լիմֆոիդային հանգույցիկը:

Հակամարմիններ արտադրող պլազմոցիտները և Т լիմֆոցիտները կարող են անցնել նաև լործաթաղանթների շարակցական հյուսվածքի և էպիթելի մեջ: Շարակցական հյուսվածքում գտնվող լիմֆոցիտների թվում գերակշռում են Т լիմֆոցիտները: Սակայն դրանց թվում կան նաև մեծ քանակությամբ ակտիվացած В լիմֆոցիտներ և պլազմոցիտներ: Վերջինները սինթեզում են А դասի իմունագլոբուլիններ: Էպիթելային բջիջների միջև տեղակայվող լիմֆոցիտները հիմնականում Т լիմֆոցիտներ են: Դրանք էֆեկտոր բջիջներ են, արտադրում են մի շարք ցիտոկիններ: Ենթադրում են, որ ներէպիթելային լիմֆոցիտներն այնտեղ իրագործում են իմունային վերահսկողություն՝ վերացնելով մուտացիայի ենթարկված կամ վիրուսով վարակված բջիջներին:

Լյարդ

Լյարդի մասնակցությունն իմունային ռեակցիաներում պայմանավորված է նրա ոչ պարենխիմային, կամ սինուսոիդային բջիջների գործառնությամբով: Այդ բջիջների թվին են պատկանում NK բջիջները, և Т լիմֆոցիտների յուրահատուկ ենթապոպուլյացիաները: Ենթադրվում է, որ լյարդի լիմֆոցիտներն ապահովում են իմունիտետի համակարգի տոլերանտությունը սննդի կազմում գտնվող նյութերի նկատմամբ: Բացի այդ, լյարդում է տեղադրված մարդու օրգանիզմում գտնվող բոլոր մակրոֆագերի զգալի մասը: Լյարդի սինուսոիդներում մակրոֆագերը ֆագոցիտոզի են ենթարկում իմունային ռեակցիաների արդյունքում առաջացած մասնիկները՝ հակամարմինների և կոմպլեմենտի բաղադրիչների հետ միացած հակածիմնները, որոնց այստեղ են բերում էրիթրոցիտներն՝ իրենց թաղանթի վրա:

Ֆաբրիցիուսի պարկ

Ֆաբրիցիուսի պարկը (bursa Fabrici) լիմֆոմիելոիդային օրգան է, որը հատուկ է միայն թռչուններին: Այն տեղավորված է կոյանոցի ետին պատի վրա: Ֆաբրիցիուսի պարկի սկզբնակը ձևավորվում է հետնաղու

ենտոդերմի ելուստներից՝ սաղմնային զարգացման վաղ փուլերում: Հավի սաղմի զարգացման 14-15-րդ օրերի ընթացքում բնային բջիջները բնակեցնում են այդ օրգանը: Դրանց բազմացման և տարբերակման շնորհիվ Ֆաբրիցիուսի պարկում ձևավորվում են ֆոլիկուլներ: Իրենց հետագա հասունացման և կենսագործունեության ընթացքում լիմֆոցիտները սերտ կապ են պահպանում էպիթելային բջիջների հետ:

60-ական թվականներին հաստատվել էր այն կարծիքը, որ Ֆաբրիցիուսի պարկը թռչունների իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգան է, որտեղ իրենց նախահակածնային տարբերակումն անցնում և, այնուհետև, ծայրամասային օրգաններն են տեղափոխվում B լիմֆոցիտները: Հայտնի է, որ վերջիններն իրենց անվանումն ստացել են հենց այդ օրգանի անունով: Բնական էր ենթադրել, որ մյուս ողնաշարավորները նույնպես, բացի ոսկրածուծից, պետք է ունենան նաև համանման մի օրգան: Հետազոտողները փորձում էին կաթնասունների օրգանիզմում գտնել Ֆաբրիցիուսի պարկին անալոգ օրգանը: Սակայն պարզվեց, որ, չնայած Ֆաբրիցիուսի պարկում իրոք ընթանում է B լիմֆոցիտների ձևավորումը, նրա բացառիկ դերն այդ գործում այնուամենայնիվ, կասկածելի է:

Ֆաբրիցիուսի պարկի լուսանցքը պատված է էպիթելային շերտով, որի հետ անմիջականորեն կապված էպիթելային բջիջներն օրգանի մեջ ցանց են կազմում: Էպիթելի տակ՝ լորձաթաղանթի ծալքերի միջև, տեղավորված են բազմաթիվ ֆոլիկուլներ (նկ. 4.5): Դրանք իրենց կառուցվածքով հիշեցնում են թիմուսի բլթակները և, ինչպես վերջինները, կազմված են կեղևային և միջուկային մասերից:

Կեղևային մասը, որը հիմային թիթեղիկով առանձնացած է միջուկայինից, բջիջների ավելի խիտ դասավորություն ունի և կազմված է գերազանցապես մանր լիմֆոցիտներից: Միջուկային մասը բջիջների մոտ դասավորության հետևանքով միկրոպատրաստուկների վրա ավելի բաց գունավորում է ստանում: Այն պարունակում է խոշոր լիմֆոցիտներ, պլազմոցիտներ, ելուստավոր բջիջներ, գրանուլոցիտներ, մակրոֆագեր:



Նկ. 4.5. Ֆարրիցիուսի պարկի մեկ տեղամասը: Ֆոլիկուլները կազմված են կեղևային և միջուկային մասերից, որոնց միջև որպես սահման է ծառայում նուրբ թելակազմ թաղանթը:

Լիմֆոցիտների վերաշրջանառությունը

Արդեն մշվել է այն մասին, որ լիմֆոցիտներն օրգանիզմում մշտապես վերաշրջանառություն են կատարում: Գաղթի գլխավոր ուղին նրանց տանում է կենտրոնական լիմֆոիդային օրգաններից դեպի ծայրամասային օրգաններ: Ինունաբաններն այդ երևույթն անվանում են «հոմինգ» (անգլ. homing – տուն վերադարձ բառից): Սակայն, ծայրամասային օրգաններում լիմֆոցիտները մեկից մյուսն են անցնում՝ տեղափոխվելով արյունատար և ավշային անոթներով:

Լիմֆոիդային օրգաններից կրծքային ծորանով արյան հունի մեջ անցնելուց հետո լիմֆոցիտները շարունակում են իրենց շրջագայությունը՝ անցնելով դեպի տարբեր օրգաններ, այդ թվում և դեպի լիմֆոիդային օրգաններ: Դուրս գալով ավշային հանգույցից՝ լիմֆոցիտը կարող է գնալ դեպի ցանկացած ավշային հանգույց կամ փայծաղ: Դրա շնորհիվ նույն լիմֆոցիտն անցնում է տարբեր լիմֆոիդային օրգաններով: Հաստունացած, սակայն հակածնի հետ դեռևս չհանդիպած լիմֆոցիտների մեծամասնությունն օրվա ընթացքում 1-2 անգամ դուրս է գա-

լիս օրգանից, որտեղ գտնվում էր, շրջանառություն կատարում և նորից վերադառնում, այդ լրիվ շրջանն անցնելով մոտավորապես 1 ժամում: Հայտնի է, որ T լիմֆոցիտներն ավելի արագ են շրջանառություն կատարում: Մեկ լրիվ շրջան անցնելու համար B լիմֆոցիտին 4 անգամ ավելի շատ ժամանակ է պետք: Պարզվել է, որ ամենից ակտիվ շրջանառություն կատարում են T օգնականները: Մակրոֆագերը և իմունիտետի համակարգի մյուս օժանդակ բջիջներն, ըստ երևույթին, շրջանառություն չեն կատարում, չնայած նրանց մուտքը արյան հունի մեջ հնարավոր է: Լանգերհանսյան բջիջները մաշկից անցնում են դեպի լիմֆոիդալին օրգաններ:

Շնորհիվ անընդհատ կատարվող վերաշրջանառության, իմունիտետի համակարգի ծայրամասային բաժնի լիմֆոցիտները մի միասնական ֆոնդ են կազմում, իսկ լիմֆոիդային համակարգը հանդես է գալիս որպես մեկ ամբողջություն:

Լիմֆոցիտներն արյան հունից դեպի լիմֆոիդային օրգանները կարող են անցնել սովորական հետմազանոթային վեճուլների պատերով: Սակայն, այդ անցումը մեծ մասամբ իրականանում է բարձր էնդոթելով հետմազանոթային վեճուլներով, որոնց պատն իր առանձնահատկությունների շնորհիվ ոչ միայն անցկացնում է լիմֆոցիտներին, այլև կարգավորում է այդ պրոցեսը:

Լիմֆոցիտների վերաշրջանառության համար նախապայման է ծառայում այն, որ նրանց կապն օրգանի հենքի հետ բավական թույլ է, և բացի այդ, նրանք չափազանց շարժուն բջիջներ են: Ինչ վերաբերվում է նրանց շարժման ուղղության կարգավորմանը և արյան ու հյուսվածքների միջև պատմեշի հաղթահարմանը, ապա դրանում հիմնական դերը պատկանում է քեմոտաքսիսային ազդանշաններին և յուրահատուկ միջբջջային փոխազդեցություններին: Բարձր էնդոթելով վեճուլների ակտիվացած բջիջների թաղանթների վրա հայտնվում են բջիջների միջև ընտրողական հպումն ապահովող զանազան նյութեր: Այդ բջիջների ակտիվացումն ուղեկցվում է մաև դրանցում ցիտոկինների սինթեզման և դեպի շրջապատն արտազատմամբ:

Տարբեր օրգաններում լիմֆոցիտների ընտրողական տեղաբաշխումն իրականանում է շնորհիվ նրանց թաղանթների վրա հոմինգի մոլեկուլների առկայության: Հոմինգի ընկալիչներ են ինտեգրինները, սեկեթինները և CD 44-ը, որոնք բարձր խնամակցություն ունեն վեճուլներ-

րի, հատկապես՝ բարձր էնդոթելով վեմուկների էնդոթելային բջիջների թաղանթներում գտնվող ադրեսիների մոլեկուլների հետ: Դրա շնորհիվ յուրաքանչյուր հյուսվածքում, յուրաքանչյուր օրգանում տեղակայվում է լիմֆոցիտների հատուկ ենթապոպուլյացիա, որը կազմող լիմֆոցիտները իմունային պատասխանի ընթացքում համագործակցում են տվյալ հյուսվածքի բջիջների հետ:

Սելեկտինների մեծ մասը տրանսթաղանթային սպիտակուցներ են՝ կարճ ներցիտոպլազմային պոչիկով, իսկ մեծ մասը պարզապես խարսխված են բջջաթաղանթի մեջ: Վերջիններս բջջի մեջ ազդանշանը տեղափոխելու ունակություն չունեն և հեշտությամբ կարող են պոկվել բջջի մակերևութից: Այսպես, սելեկտինը, ապահովելով լիմֆոցիտի կաշեւը էնդոթելային բջջին, այնուհետև պոկվում է:

Իմտեգրինները բջջի ներքին միջավայրը կապում են արտաքին միջավայրի հետ: Դրանք տրանսթաղանթային սպիտակուցներ են՝ հետերոդիմերներ, որոնք ազդանշանը տեղափոխում են բջջից դեպի դուրս և ընդհակառակը՝ դեպի ներս: Իմտեգրինները տեղակայված են լինում շատ տարբեր բջիջների վրա, ներառյալ էպիթելային, նյարդային բջիջները, սակայն առանձնապես կարևոր է նրանց դերը մեզենքիմային ծագում ունեցող բջիջների՝ լեյկոցիտների, թրոմբոցիտների, օրգանների հենքը կազմող բջիջների, էնդոթելի ֆունկցիաների իրականացման համար: Իմունաբանական տեսանկյունից մեծ կարևորություն են ներկայացնում β -1 և β -2 իմտեգրինները, որոնք տեղակայվում են լիմֆոցիտների, մակրոֆագերի, նեյտրոֆիլների վրա: Իմտեգրինների համար որպես ընկալիչներ են ծառայում միջբջջային նյութի բաղադրիչները, ինչպես նաև՝ իմունազլոբուլինների վերընտանիքի մոլեկուլները:

Վերաշրջանառություն կատարող լիմֆոցիտների՝ հյուսվածքների մեջ անցնելու գործընթացն ընդգրկում է հետևյալ 4 փուլերը.

1-ին փուլ՝ բջիջների ճոճվելը անոթի պատի ներքին մակերևութի վրա, որը պայմանավորված է սելեկտինների ազդեցությամբ և տևում է մի քանի վայրկյան,

2-րդ փուլ՝ ակտիվացման փուլ, տևում է 1 – 20 վայրկյան,

3-րդ փուլ՝ կանգառ, բանտարկում, իրականացնում է միջմոլեկուլային ավելի ուժեղ փոխազդեցությունների շնորհիվ, որոնք գործում են β -2 իմտեգրինների և էնդոթելային բջիջների թաղանթներում գտնվող զանազան մոլեկուլների միջև,

4-րդ փուլ՝ լիմֆոցիտի դիապեդեզը, որը տևում է 10 րոպե: Լիմֆոցիտն անցնում է էնդոթելային բջիջների միջով և ներթափանցում է լիմֆոիդային օրգանի մեջ՝ առաջնորդվելով քեմոտաքսիսի ազդանշաններով:

Լիմֆոցիտների վերաշրջանառության առումով լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հյուսվածքն այլ լիմֆոիդային գոյացություններից տարբերվում է: Լիմֆոցիտները, որոնք դրանցում գտնվել են, վերաշրջանառության ընթացքում նորից վերադառնում են նույն տեղամասը: Այսպես, պեյերյան վահանիկում գտնվող լիմֆոցիտը, ակտիվանալով, տեղափոխվում է դեպի մոտակա ավշային հանգույց՝ և այնուհետև վերադառնում է «տուն» դեպի լորձաթաղանթի իր սեփական թիթեղիկը: Վերաշրջանառության այդ յուրահատկությունը բացատրվում է նրանով, որ, ինչպես արդեն նշվել է, լիմֆոցիտները «տուն վերադարձի» հատուկ ընկալիչներ ունեն իրենց թաղանթներում: Այդ ընկալիչներով նրանք կապվում են էնդոթելային բջիջների մակերևույթին գտնվող համապատասխան ադրեսիմների հետ: Ընդ որում, այդ հատուկ ադրեսիմները հայտնաբերվել են միայն լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հյուսվածքի վեմուկների էնդոթելային բջիջների թաղանթում, որով և ապահովվում է լիմֆոցիտների վերաշրջանառության ընտրողականությունը:

ԳԼՈՒԽ 5

ԻՍՈՒՆԱԳԼՈՐՈՒԼԻՆՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ, ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԸ: ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐ



Է. Ա. Բերինգ
1854-1917

Օրգանիզմում հայտնված վնասակար նյութերի դեմ սինթեզվող պաշտպանական հատուկ մոլեկուլների՝ հակաթույների մասին առաջին տեղեկությունները գիտությանը հայտնի դարձան 1890 թվականին, երբ Է. Ա. Բերինգը և Շ. Կիտասատոն դիֆտերիայով հիվանդացած կենդանու արյան շիճուկի մեջ հայտնաբերեցին հակաթույն: Գիտնականներն ապացուցեցին, որ հակաթույնի ազդեցությամբ *in vitro* վնասազերծվում է այդ հիվանդության հարուցիչների արտադրած թույնը:

Այդ ժամանակ իմունազոլոգիկոսների մասին դեռևս ոչինչ հայտնի չէր:

1891 թվականին Պ. Էրլիխն առաջին անգամ օգտագործեց «հակամարմին» տերմինը: Գիտության մեջ հաստատվեց այն պատկերացումը, որ վնասակար նյութերի հետ հանդիպելուց հետո օրգանիզմում սինթեզվում են հատուկ նյութեր, որոնք ընտրողաբար կապվում են տվյալ օտարածին նյութի հետ: Վնասազերծող այդ նյութերն ստացան «հակամարմիններ» անվանումը:

Քսաներոդ դարի 30-ական թվականներին Կ. Լանդշտեյները փորձարարական ճանապարհով ապացուցեց, որ կաթնասունների օրգանիզմում կարող են հակամարմիններ սինթեզվել ոչ միայն բնական հակածինների, այլև արհեստականորեն սինթեզված նյութերի դեմ: Դա նշանակում է, որ օրգանիզմում սինթեզվող հակամարմինների ողջ

հնարավոր բազմազանությունն ստեղծվում է ինչ-որ գործընթացների պատահական զուգակցումների հիման վրա և ոչ թե նախանշված է տեսակի պատմական զարգացման արդյունքում:



Պ. Էրլիխ
1854-1915



Կ. Լանդշտեյներ
1868-1943

50-70-ական թվականներին կատարված հիմնարար ուսումնասիրությունների շնորհիվ պարզվեց, որ բոլոր հակամարմինները պատկանում են գլոբուլային կառուցվածք ունեցող սպիտակուցային մոլեկուլների մի հատուկ տիպի: 1959 թվականին Ռ. Պորտերն այդ մոլեկուլներն անվանեց իմունագլոբուլիններ: Եվ այսպես, կարելի է պնդել, որ *բոլոր հակամարմիններն իմունագլոբուլիններ են:*

Հակամարմիններն արյան պլազմայում կամ այլ կենսաքանական հեղուկներում գտնվող, որոշակի կենսաքիմիական կառուցվածք ունեցող լուծելի սպիտակուցներ (իմունագլոբուլիններ) են, որոնք օրգանիզմում արտադրվում են ամե-

նաբազմազան հակածիններ կապելու համար (Նախտով Ռ. Մ. և ուր., 2000):

Հակամարմինների հետերոգենությունը

Հակամարմինների կառուցվածքի և ֆունկցիաների ուսումնասիրման ճանապարհին հայտնի դարձան դրանց մի շարք կարևոր հատկությունները: Դրանց թվին է պատկանում *հետերոգենությունը*:

Հակամարմինների հետերոգենությունն առաջին հերթին դրսևորվում է նրանց թվում տարբեր դասերի, ենթադասերի, ինչպես նաև ալո-տիպերի առկայությամբ:

Կաթնասունների իմունագլոբուլինները բաժանվում են հինգ դասերի. *IgA, IgG, IgD, IgE, IgM*: Իմունագլոբուլինների մի մասը հանդես է գալիս տարբեր ենթադասերով: Դասերն ու ենթադասերը իմունագլոբուլինների *իզոտիպեր* են: Դրանց ընդհանուր քանակությունը հավասար է 9-ի: Բացի այդ, մույն տեսակին պատկանող առանձնյակները սինթեզում են միևնույն դասին պատկանող իմունագլոբուլինների որոշ չափով միմյանցից տարբերվող մոլեկուլներ: Դրանք մույն իզոտիպի ալելային տարբերակներ են՝ *ալոտիպեր*:

Տարբեր ալոտիպերի առկայությունը պայմանավորված է իմունագլոբուլինների սինթեզը վերահսկող գեների՝ տեսակի սահմաններում գոյություն ունեցող բազմաձևությամբ (պոլիմորֆիզմով):

Միաժամանակ, միևնույն դասին, ենթադասին կամ ալոտիպին պատկանող իմունագլոբուլինները միևնույն օրգանիզմում հանդես են գալիս բազմաթիվ տարբերակներով, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի մենահատուկ անհատական հատկանիշներ: Վերջիններս պայմանավորված են իմունագլոբուլինների կազմում հակածինը կապող մենահատուկ խմբավորումների առկայությամբ:

Բոլոր դասերին պատկանող իմունագլոբուլիններն էլ օրգանիզմում հանդես են գալիս ինչպես ազատ՝ օրգանիզմի ներքին միջավայրում շրջանառություն կատարող միացությունների ձևով, այնպես էլ B լիմֆոցիտների թաղանթային մոլեկուլների ձևով: Վերջիններս կատարում են հակածինը կապող ընկալիչների դեր:

Իմունագլոբուլինների մոլեկուլային կառուցվածքը

Կենսաքիմիական մեթոդների օգնությամբ իմունագլոբուլինների ուսումնասիրության սկիզբը դրվել է դեռևս 1937 թվականին, երբ Ա. Տիգելիուսն էլեկտրոֆորեզի մեթոդով ուսումնասիրել է արյան պլազմայի գլոբուլինային սպիտակուցները: Հետագայում իմունագլոբուլինների մոլեկուլային կառուցվածքի ուսումնասիրությունը շարունակվել է տարբեր մեթոդների կիրառմամբ:



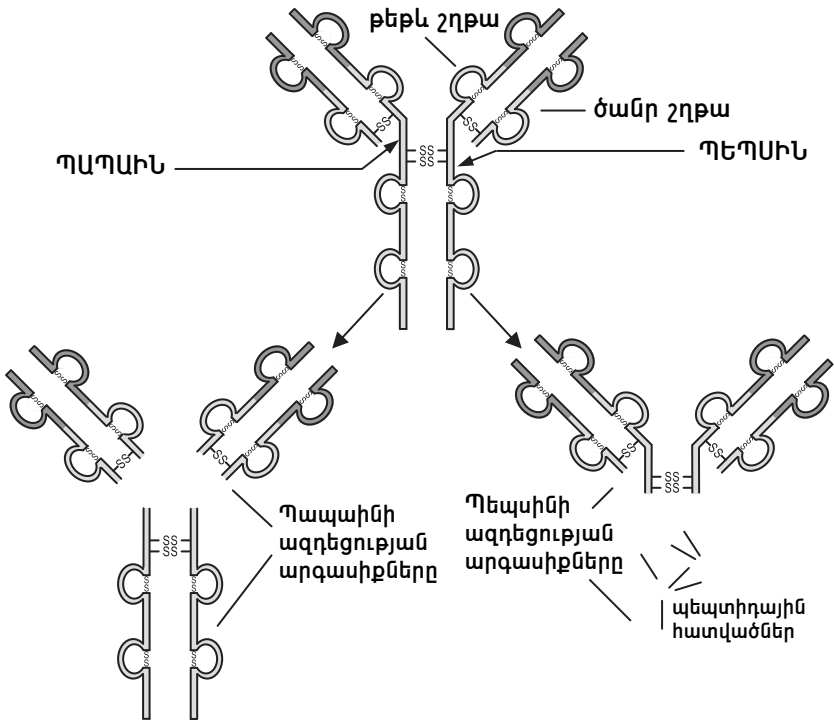
Ռ. Պորտեր
1917-1985

Մեթոդներից մեկի հեղինակը նույն ինքը՝ Պորտերն էր: Մեթոդը, որը կայանում էր պապահին ֆերմենտի օգնությամբ մոլեկուլի ճեղքավորման մեջ, հնարավորություն է տվել պարզել, որ իմունագլոբուլինի յուրաքանչյուր մոլեկուլ, տրոհվելիս, վերածվում է երեք մասերի (նկ. 5.1.): Դրանցից երկուսն իրար հավասար են և օժտված են հակածինը կապելու ունակությամբ: Դրանք ստացել են *Fab* (fragment antigen binding - հակածին կապող հատված) անվանումը: Երրորդ հատվածը հեշտությամբ բյուրեղանում է և այդ հատկության շնորհիվ ստացել է *Fc* (fragment crystallizable - բյուրեղացվող հատված) անվանումը: Fc հատվածը, չնայած որ հա-

կածինը կապելու ունակություն չունի, կատարում է շատ կարևոր ֆունկցիաներ: Այն իմունագլոբուլինը կապում է օրգանիզմի տարբեր հյուս-

վածքների, իմունիտետի համակարգի տարբեր բջիջների, ֆագոցիտ բջիջների, կոմպլեմենտի համակարգի C1 բաղադրիչի հետ և այլն:

Մեկ այլ ֆերմենտի՝ պեպսինի օգնությամբ հետազոտողները պարզել են, որ երբ Fc հատվածը լիովին քայքայվում է, առանձնանում է մեկ երկվալենտ հատված: Այսպիսով հաստատվել է, որ իմունազլորուլինային յուրաքանչյուր մոլեկուլ հակածինը կապող երկու գլխիկ ունի:



ՆԿ. 5.1. Սպիտակուցներ ճեղքավորող ֆերմենտների՝ պապահինի և պեպսինի ազդեցությունը IgG-ի մոլեկուլի վրա (ըստ A. K. Abbas et al., 1994): Պապահինի ազդեցության արդյունքում մոլեկուլը ճեղքավորվում է՝ առաջացնելով երկու հակածին կապող (Fab) հատվածներ և մեկ Fc հատված, որի միջոցով հակամարմիններն ակտիվացնում են կոմպլեմենտը և կապվում Fc ընկալիչների հետ: Պեպսինի ազդեցության արդյունքում առաջանում է մեկ երկվալենտ հակածին կապող հատված և ցածրամոլեկուլային պեպտիդներ:

Իմունագլոբուլինների մոլեկուլային կառուցվածքի ուսումնասիրության մեթոդների երրորդ խումբն ուղղված է հատուկ նյութերի միջոցով շղթաների միջև գտնվող S-S կապերի ճեղքմանը: Այդ նյութերի թվին է պատկանում՝ մերկապտոթեանոլը: Այդ փորձերով ապացուցվել է, որ իմունագլոբուլինի մոլեկուլը կազմված է պոլիպեպտիդային շղթաներից, որոնք միմյանց հետ կապված են դիսուլֆիդային կապերով: 1962 թ. Ռ. Պորտերն առաջադրել է իմունագլոբուլինային մոլեկուլի կառուցվածքի գծապատկեր, որի համաձայն այդ մոլեկուլը կազմված է երկու ծանր և երկու թեթև շղթաներից:

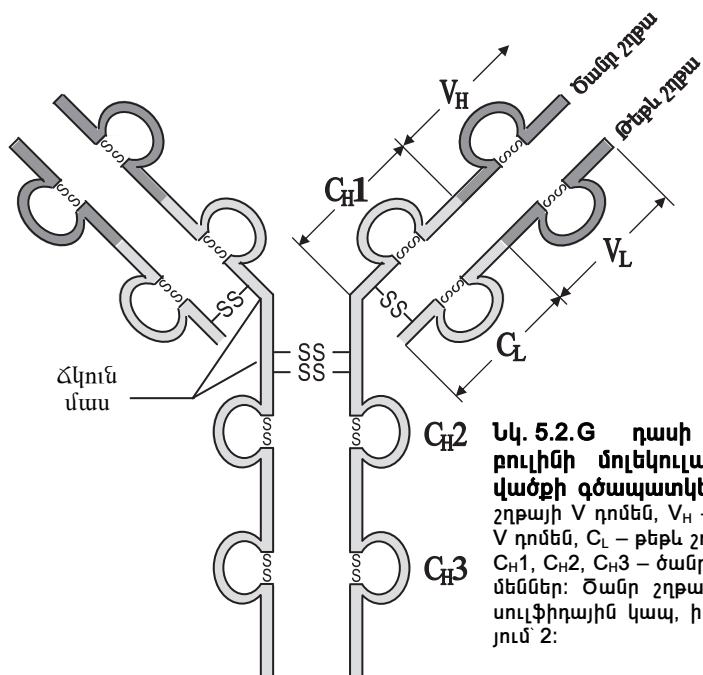
Իմունագլոբուլինների մոլեկուլային կառուցվածքի, հատկապես նրանց մենահատուկ լինելու մոլեկուլային հիմունքների պարզաբանման համար շատ կարևոր նշանակություն ունեցավ մոնոկլոնային հակամարմինների կամ միելոմային սպիտակուցների ստացման մեթոդի հայտնաբերումը:

Բանն այն է, որ արյան շիճուկում, գլոբուլինային ֆրակցիայում գտնվող հակամարմինները տարբեր բջիջներից արտազատված իմունագլոբուլիններ են: Դա լուրջ դժվարություններ է առաջացնում հետազոտողների համար: Կենսաքիմիական մաքուր վերլուծություններ կատարելու համար անհրաժեշտ էր ստանալ միևնույն բջջի սինթեզած իմունագլոբուլիններ, որոնք ունենային միևնույն, միայն տվյալ սպիտակուցին բնորոշ ամինաթթվային հաջորդականությունը: Այդպիսի հակամարմիններ հաջողվել է ստանալ միելոմա չարորակ հիվանդությամբ տառապող մարդու պլազմոցիտի կլոնի առանձնացման միջոցով: Այդ հակամարմիններն էլ կոչվում են մոնոկլոնային հակամարմիններ կամ միելոմային սպիտակուցներ: Միելոմայով հիվանդ մարդու արյան շիճուկում գտնվող իմունագլոբուլինների 95% -ը արտազատված են լինում մեկ կլոն կազմող բջիջներից:

Միելոմային սպիտակուցների ուսումնասիրության շնորհիվ հաջողվել է պարզել իմունագլոբուլինների կառուցվածքի բոլոր մանրամասները, ապացուցվել է նաև իմունագլոբուլինների սինթեզման ժամանակ գործող կլոնային սկզբունքը: Այդ պատկերացումը եկավ հիմնավորելու դեռևս 1959 թվականին Ֆ. Բերնետի առաջ քաշած «կլոնային, սելեկցիոն» հիպոթեզը:

Բոլոր հինգ դասերին պատկանող իմունագլոբուլիններն ունեն կառուցվածքի ընդհանուր պլան (նկ. 5.2.):

Իմունագլոբուլինի մոլեկուլը կազմված է երկու ծանր և երկու թեթև շղթաներից: Ծանր շղթաները նշանակվում են H տառով (անգլ. heavy՝ ծանր), իսկ թեթև շղթաները՝ L տառով (անգլ. light՝ թեթև): Ծանր շղթաների N ծայրերին հաված են լինում թեթև շղթաները, իսկ C ծայրերից ձևավորվում է իմունագլոբուլինների Fc հատվածը: Պոլիպեպտիդային չորս շղթաները իմունագլոբուլինային մեկ մոլեկուլի մեջ միավորվում են շղթաների միջև եղած կովալենտ դիսուլֆիդային կապերի միջոցով: Էլեկտրոնային մանրադիտակով կատարված ուսումնասիրություններով պարզվել է, որ շղթաները միահյուսված են միմյանց հյուսքերի ձևով:



Նկ. 5.2.Գ դասի իմունագլոբուլինի մոլեկուլային կառուցվածքի գծապատկերը: V_L – թեթև շղթայի V դոմեն, V_H – ծանր շղթայի V դոմեն, C_L – թեթև շղթայի C դոմեն, C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} – ծանր շղթայի C դոմեններ: Ծանր շղթայում կա 4 դիսուլֆիդային կապ, իսկ թեթև շղթայում՝ 2:

Ծանր շղթաներն ունեն մոտ 50 կԴա, իսկ թեթև շղթաները՝ մոտ 25 կԴա մոլեկուլային զանգված:

Իմունագլոբուլինների ծանր շղթաները հինգ տիպի են լինում՝ α , γ , δ , μ , ϵ : Կախված այն բանից, թե իմունագլոբուլինը որ ծանր շղթան է պարունակում, որոշվում է դրա պատկանելությունը դասերից և ենթադասերից որևէ մեկին, այսինքն, որոշվում է իմունագլոբուլինի իզոտիպը, համապատասխանաբար՝ A, G, D, M, և E դասերը:

Ողնաշարավորների մեծամասնության իմունագլոբուլինների թեթև շղթաները հանդես են գալիս իզոտիպային երկու ձևով՝ κ և λ : Իմունագլոբուլինի մեկ մոլեկուլում միավորված մեկ ծանր և մեկ թեթև շղթաներից կազմված աջ և ձախ զույգերը միշտ միևնույն տիպի են լինում: Թեթև շղթաների տարբեր տիպեր ունեցող իմունագլոբուլինների միջև գործառնության բնույթի տարբերություններ դեռևս չեն հայտնաբերվել: κ և λ շղթաների քանակական հարաբերակցությունը տեսակին բնորոշ գենետիկական հատկանիշ է: Օրինակ՝ մարդու իմունագլոբուլիններում այդ հարաբերակցությունը հավասար է 2:1, մկանը՝ 20:1, իսկ կատվինը՝ 1:20: Այդ հարաբերակցությունից կատարված շեղումը համարվում է ախտորոշիչ հատկանիշ: Հայտնի է, որ մարդու B լեյկոզի ժամանակ այդ հարաբերակցությունը խախտվում է:

Իմունագլոբուլինների ինչպես ծանր, այնպես էլ թեթև շղթաները կազմված են դոմեններից (մասերից, հատվածներից): Մոլեկուլը կազմող բոլոր չորս շղթաների ծայրային մասը կազմում է այդ շղթայի փոփոխական հատվածը՝ V դոմենը (variable region), որով պայմանավորված է իմունագլոբուլինի մենահատուկ լինելը: V դոմենի միջոցով իմունագլոբուլինը մենահատուկ կապի մեջ է մտնում հակածնի հետ: Փոփոխական դոմենների կազմում կան որոշակի հատվածներ, որոնց կարելի է համարել իմունագլոբուլինի *գերփոփոխական* մասերը:

Ծանր և թեթև շղթաների V դոմեններից յուրաքանչյուրը կարող է հակածին կապել: Սակայն, սովորաբար, իմունագլոբուլինի կազմում մեկ ծանր և մեկ թեթև շղթայի V դոմենները, միմյանց հետ փոխազդելով, միասին ձևավորում են հակածին կապող մեկ ակտիվ կենտրոն: Այսպիսով, իմունագլոբուլինի մեկ մոլեկուլում կան երկու ամբողջական հավասարաթեք ակտիվ կենտրոններ, որոնք կապվում են հակածնային երկու էպիտոպների հետ:

Մոլեկուլի կազմում գտնվող հակածին կապող մենահատուկ հատվածի որոշակի տարբերակը տվյալ իմունագլոբուլինի *իդիոտիպ*ն է (idiotypic - եզակի, մասնը չունեցող):

Հակամարմինների տարբեր իդիոտիպերի գոյությունը պայմանավորված է դրանց V դոմենների, հատկապես՝ այդ դոմենների գերփոփոխական հատվածների ամինաթթվային տարբեր հաջորդականություններով: Յուրաքանչյուր օրգանիզմի իմունային համակարգում սինթեզվող իմունագլոբուլիններն ունեն հսկայական բազմազանություն, քանի որ դրանք միմյանցից տարբերվում են իրենց իդիոտիպերով: Հակամարմինների տարբեր իդիոտիպերը սինթեզվում և արտազատվում են տարբեր կլոնների B լիմֆոցիտներից:

Հակածինների և հակամարմինների միջև խնամակցության աստիճանը ցույց տալու համար օգտագործում են *աֆինություն և ավիդություն* հասկացությունները:

Հակածնային մեկ էպիտոպի և իմունագլոբուլինի մեկ ակտիվ կենտրոնի միջև առաջացող կապի ուժն անվանում են հակամարմնի և հակածնի միջև ստեղծվող կապի աֆինություն:

Նույն հակածնի տարբեր էպիտոպների հետ հակամարմինների գումարային խնամակցության աստիճանն անվանում են ավիդություն:

Վերը շարադրվածից պարզ է դառնում, որ տարբեր իդիոտիպերի հակամարմինները միմյանցից տարբերվում են իրենց հակածին կապող տեղամասերի ամինաթթվային հաջորդականություններով: Դրանով էլ պայմանավորված է հակածնի հետ նրանց կապվելու մենահատուկ բնույթը: Սակայն, հնարավոր է, որ որևէ հակածին (A) իր կազմում ունենա մեկ այլ հակածնի (B) որոշ էպիտոպին նման էպիտոպ: Այդ դեպքում տվյալ հակամարմինը կարող է կապվել ինչպես A, այնպես էլ B հակածնի հետ: Այդ երևույթն անվանել են խաչաձև ռեակտիվություն:

Իմունագլոբուլինների ծանր և թեթև շղթաներում, բացի V դոմենից, կան նաև կայուն՝ C (constant region) դոմեններ: Թեթև շղթան ունի մեկ, իսկ ծանր շղթան՝ 3 կամ 4 այդպիսի դոմեններ:

G դասին պատկանող իմունագլոբուլինի մոլեկուլն ունի տիպական կառուցվածք: Այդ մոլեկուլի յուրաքանչյուր թեթև շղթայում կան երկուական ներշղթային դիսուլֆիդային կապեր՝ մեկը՝ V հատվածում, մյուսը՝ C հատվածում, իսկ յուրաքանչյուր ծանր շղթայում կան չորսական դիսուլֆիդային կապեր, որոնցից մեկը գտնվում է V հատվածում, իսկ երեքը՝ մոլեկուլի մնացած մասում: Դիսուլֆիդային կապերի միջոցով պոլիպեպտիդային շղթայի առանձին հատվածները վերածվում են օղակների՝ գլոբուլային մասերի: Այդպես ձևավորվում են դոմենները:

Ծանր շղթաները կազմված են մեկ V դոմենից և երեք միանման C դոմեններից՝ C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}: Հետաքրքիր է նշել, որ այդ դոմեններն իրենց երկրորդային և երրորդային կառուցվածքով զարմանալիորեն նման են միմյանց: Դոմեններից յուրաքանչյուրը կազմված է 100-110 ամինաթթվային մնացորդներից, որոնցից 60-ը մտնում են օղակի կազմության մեջ, իսկ 20-ական ամինաթթվային մնացորդներ ծառայում են հարևան դոմենների միջև կապը ստեղծելուն:

C_{H1}-ի և C_{H2}-ի միջև գտնվող մասը մոլեկուլի շարժունակ մասն է: Այն հարուստ է պրոլինային մնացորդներով, ուստի ավելի ճկուն է: Դա նպաստում է հակածնային դետերմինանտի հետ իմունագլոբուլինի փոխազդեցությանը:

A և D դասերին պատկանող իմունագլոբուլինների ծանր շղթաները, ինչպես IgG-ի ծանր շղթան, ունեն երեք C դոմեններ: Իսկ IgM-ի և IgE-ի ծանր շղթաներում C_{H1}-ին անմիջապես հաջորդում է մեկ լրացուցիչ դոմեն: Ահա թե ինչու այդ երկու դասերին պատկանող իմունագլոբուլինների ծանր շղթաների ծայրային դոմենները նշանակվում են C_{H4}:

Իմունագլոբուլինների իզոտիպերը

Ինչպես արդեն նշվել է, հայտնի են իմունագլոբուլինների հինգ դասեր, իսկ դրանց մի մասն ունեն նաև ենթադասեր: Իմունագլոբուլինի պատկանելությունն այս կամ այն իզոտիպին պայմանավորված է ծանր շղթայի C դոմենների առանձնահատկություններով: G դասի իմունագլոբուլինը հանդես է գալիս չորս ենթադասերով, իսկ A դասին պատկանող իմունագլոբուլինը՝ երկու ենթադասերով: Տարբեր իզոտիպերի իմունագլոբուլինների Fc հատվածները տարբեր փոխազդեցություններ են ապահովում հակածին-հակամարմին համալիրների առաջացման ժամանակ:

M իմունագլոբուլին: Այս դասին պատկանող իմունագլոբուլինն օժտված է ամենաբարդ կառուցվածքով և իմունագլոբուլինների մեջ ամենածանրն է՝ 950 կԴա: Մարդու արյան պլազմայում այն սովորաբար հանդես է գալիս պենտամերային ձևով, այսինքն՝ կազմված է լինում հինգ մոնոմերներից: Մոնոմերները պոլիպեպտիդային չորս շղթաներից կազմված մեզ արդեն ծանոթ մոլեկուլներն են: Ig M-ի յուրաքանչյուր ծանր շղթա ունի մեկ լրացուցիչ դոմեն: Էլեկտրոնային մանրադիտակի

տակ կարելի է տեսնել, որ Ig M-ի պենտամերի կենտրոնական մասը, որտեղ տեղավորված են մոլեկուլների Fc հատվածները, բավական խիտ կառուցվածք ունի, իսկ դրանից դուրս են գալիս հինգ զույգ ճյուղերը՝ Fab հատվածները: Մոլեկուլի պոլիմերացմանը մասնակցում է հատուկ պոլիպեպտիդային շղթա՝ J շղթա (անգլ. joining – միացում): Այդ շղթան կազմված է 137 ամինաթթվային մնացորդներից և դիսուլֆիդային կապերով կապված է բոլոր հինգ մոնոմերների ծանր շղթաների ծայրային դոմենների հետ:

Ig M-ի մոլեկուլի C_{H2} և C_{H3} դոմենների միջև գտնվող հատվածները, շնորհիվ իրենց կազմում գտնվող պրոլինի մնացորդների, ճկուն են: Դրա շնորհիվ պենտամերի ճյուղերը կարող են, ծռվելով փոխել միմյանց նկատմամբ ունեցած իրենց դիրքը: Դա տեղի է ունենում, օրինակ, կոմպլեմենտն ակտիվացնելիս: Մոլեկուլի այդ ճկունությունն օգնում է նաև գտնել հակածնային համապատասխան էպիտոպը և հնարավորություն ստեղծում կապվելու դրա հետ:

Բացի պոլիմերային ազատ ձևից, IgM-ը հանդես է գալիս նաև մոնոմերային ձևով, որը գտնվում է B լիմֆոցիտների վրա՝ որպես հակածնային ընկալիչ: Իմունազլոբուլինի այս ձևն իր ծանր շղթայի ծայրային դոմենում ունի ոչ թե 18, այլ 41 ամինաթթվային մնացորդներ, որոնցից 25-ը հիդրոֆոբ են և կազմում են մոլեկուլի տրանսթաղանթային մասը: Այդ ծայրով իմունազլոբուլինը տեղավորված է լինում B լիմֆոցիտի պլազմային թաղանթում:

B լիմֆոցիտի օնտոգենեզի ընթացքում նրա բջջաթաղանթում IgM-ն ամենից վաղ է հանդես գալիս: Այն շատ էական դեր է կատարում հումորալ իմունիտետի ռեակցիաներում, հատկապես՝ կոմպլեմենտի ակտիվացման մեջ:

G իմունազլոբուլին. ամենամեծաքանակն է բոլոր իմունազլոբուլինների մեջ: Այն կազմում է կաթնասունների արյան շիճուկում գտնվող իմունազլոբուլինային բոլոր սպիտակուցների ընդհանուր քանակության մոտ 75 %-ը:

IgG-ի առանձին մոլեկուլը կազմված է երկու ծանր γ -շղթաներից և երկու թեթև κ կամ λ տիպի շղթաներից: IgG-ի մոլեկուլային զանգվածը հավասար է մոտ 150 կԴա: G իմունազլոբուլինը հանդես է գալիս չորս ենթադասերով: Դրանց ծանր շղթաները կրում են $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ և $\gamma 4$ անվա-

նումները: IgG1-ի քանակությունը շիճուկում ամենամեծն է, ամենափոքր քանակությամբ հանդես է գալիս IgG4-ը:

Իմունագլոբուլին G-ն օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիաներում կատարում է բազմազան ֆունկցիաներ: Կոմպլեմենտի ակտիվացման միջոցով այն ապահովում է մանրէների քայքայումը: Անցնելով ընկերքով՝ IgG-ն նույն պաշտպանական դերը կատարում է սաղմի համար: IgG-ն նաև «գորակոչում» է մակրոֆագերին, որի շնորհիվ վերջինները ծեռք են բերում փոխպատվաստված հյուսվածքների և ուռուցքային բջիջների նկատմամբ բջջասպան հատկություններ:

A իմունագլոբուլին: Արյան շիճուկում կազմում է իմունագլոբուլինների ընդհանուր քանակության 10–15%-ը: Սակայն, այս իզոտիպին պատկանող իմունագլոբուլինը օրգանիզմում սինթեզվում է ավելի մեծ քանակությամբ, քան մյուս իզոտիպերին պատկանող իմունագլոբուլինները: Մարդու օրգանիզմում օրական սինթեզվում է 3 գ իմունագլոբուլին A: Բանն այն է, որ A դասի իմունագլոբուլինի գործողության վայրը մեծամասամբ լորձաթաղանթների մակերևույթն է, և ոչ թե օրգանիզմի ներքին միջավայրը: Այն առկա է մարսողական հյուսքերի, կաթի, շնչուղիների լորձաթաղանթների վրա արտադրվող հյուսքի և այլ գեղձային արտազատուկների մեջ:

IgA-ի ծանր շղթան կազմված է V դոմենից, երեք C դոմեններից և ձկուն հատվածից: Մարդու A իմունագլոբուլինը հանդես է գալիս երկու ենթադասերով՝ IgA1 և IgA2: Դրանք միմյանցից տարբերվում են իրենց ծանր շղթաներով՝ $\alpha 1$ և $\alpha 2$:

A իմունագլոբուլինի կառուցվածքային կարևոր առանձնահատկություններից է այն, որ դրա մոլեկուլի կազմում կա լրացուցիչ J շղթա և արտազատուկային բաղադրիչ: J շղթան ծառայում է մոլեկուլի պոլիմերացման համար: Դրա միջոցով միմյանց են միանում երկու մոնոմերներ և ստացվում է դիմեր: Շատ փոքր քանակությամբ հանդիպում են նաև IgA-ի երեք և ավելի քվով մոնոմերներից կազմված պոլիմերներ: IgA-ի արտազատուկային բաղադրիչը պոլիպեպտիդային մի քանի շղթաներից կազմված սպիտակուց է: Այն սինթեզվում է էպիթելային բջիջներում և արտազատվում է դրանց հիմային մակերևույթին: Այստեղ արտազատուկային բաղադրիչը յուրահատուկ փոխազդեցության մեջ է մտնում և միանում է (IgA)₂ և J շղթայից կազմված մոլեկուլի հետ: Ստացված համալիրը էնդոցիտոզով անցնում է բջջի մեջ, որտեղ են-

թարկվում է սպիտակուցները ճեղքող ֆերմենտների ազդեցությանը և հմարավորություն է ստանում արտազատվել դեպի էպիթելային բջջի արտաքին մակերևույթը:

Գտնվելով լորձաթաղանթների մակերևույթին՝ IgA-ն ապահովում է բակտերիաների և վիրուսների դեմ իմունային պաշտպանության առաջին գիծը: Այն կարևոր դեր է կատարում բակտերիաների արտադրած թույների վնասազերծման մեջ: Այս իմունազլորուլինը կոմպլեմենտն ակտիվացնելու ունակություն չունի: IgA-ն մեծ քանակությամբ գտնվում է մայրական կաթի մեջ, որի շնորհիվ ապահովվում է նորածնի իմունային պաշտպանությունը:

E իմունազլորուլին: Հանդես է գալիս մոնոմերային ձևով, որի մոլեկուլային զանգվածը հավասար է 190 կԴա: Ծանր շղթան կազմված է մեկ V և չորս C դոմեններից: Այս իմունազլորուլինի ֆունկցիան դրսևորվում է ալերգիական ռեակցիաների զարգացման ժամանակ: Հակածնի (ալերգենի) հետ իմունազլորուլին E-ի միացման դեպքում արյան և հյուսվածքային բազոֆիլներն ազդանշան են ստանում, որի շնորհիվ արտազատում են անոթաշարժիչ նյութեր: Դրա հետևանքով զարգանում է ալերգիական ռեակցիան: Չնայած արյան մեջ իր աննշան քանակությանը, իմունազլորուլին E-ն գերակշռող դեր է կատարում ալերգիական ռեակցիաների զարգացման մեջ: Այս իմունազլորուլինը մաս օրգանիզմի ներքին միջավայրից արտազատվում է՝ հայտնվելով գեղձերի արտազատուկների կազմում: Պարզվել է, որ օրվա ընթացքում սինթեզված E դասի իմունազլորուլինի 90 %-ն արտազատվում է ստամոքսաաղիքային ուղու լորձաթաղանթի վրա:

D իմունազլորուլին: Այս իմունազլորուլինը արյան շիճուկում գտնվում է շատ փոքր քանակությամբ: IgM-ի հետ միասին IgD-ն տեղակայվում է B լիմֆոցիտների մակերևույթին: Իմունային ռեակցիաներում IgD-ի դերը դեռևս պարզաբանված չէ:

Իմունազլորուլինների գեները

Յուրաքանչյուր առողջ մարդու օրգանիզմում նրա կյանքի ընթացքում սինթեզվում են հակամարմինների մի քանի միլիոն տարբերակներ, որոնք միմյանցից տարբերվում են տարբեր հակածիններ կապելու իրենց ունակությամբ: Եթե իմունազլորուլինի մոլեկուլների յուրաքանչ-

յուր տարբերակի սինթեզը վերահսկվեր մեկ գեների միջոցով, ապա օրգանիզմին անհրաժեշտ կլինեին հսկայական թվով այդպիսի գեներ և ոչ մի գենոմ չէր կարող դա ապահովել:

Հայտնի է, որ մարդն իր ծնողներից ժառանգում է ընդամենը 120 կառուցվածքային գեներ, որոնցով ծրագրավորված է տվյալ օրգանիզմում սինթեզվող բոլոր իմունազլոբուլինների կենսասինթեզը: Այդ գեներն անվանում են իմունազլոբուլինների *սաղմնային գեներ*:

Եվ ահա, բնությունն ստեղծել է շատ սրամիտ մի մեխանիզմ՝ գեների այդ ոչ այնքան մեծ քանակության (120 գեն) միջոցով իմունազլոբուլինային մոլեկուլների հսկայական բազմազանության սինթեզն ապահովելու համար:

Իմունազլոբուլինային մոլեկուլների միլիոնավոր տարբերակային հատվածների առաջնային կառուցվածքի մասին տեղեկատվությունը B լիմֆոցիտում ստեղծվում է դրա տարբերակման ընթացքում՝ *գեների վերահամակցման* (ռեկոմբինացման) միջոցով: Սոմատիկ բջիջներում տեղի ունեցող գեների վերահամակցման երևույթը հատուկ է միայն լիմֆոցիտներին և ստացել է *ԴՆԹ-ի սոմատիկ վերահամակցում* անվանումը: Բացի լիմֆոցիտներից ոչ մի այլ սոմատիկ բջջի տարբերակման ժամանակ այդ երևույթը երբևէ չի հայտնաբերվել և ոչ մի էուկարիոտ օրգանիզմում: ԴՆԹ-ի սոմատիկ վերահամակցումը տեղի է ունենում միայն B լիմֆոցիտներում հակածին զանազանող իմունազլոբուլինային մոլեկուլների գեների հետ և T լիմֆոցիտներում T բջջային ընկալիչը գաղտնագրող գեների հետ:



Ս. Տոնեգավա
1939

Այդ եզակի երևույթի շնորհիվ կաթնասուններն իրենց երկարատև պատմական զարգացման ընթացքում կարողացել են դիմակայել երկրի վրա գտնվող հսկայական թվով բազմատեսակ վարակիչ մանրէների ճնշմանը: Լիմֆոցիտների գեների այդ յուրահատկության նշանակությունն առավել կարևոր է, եթե հաշվի առնենք նաև այն հանգամանքը, որ ի տարբերություն դանդաղ բազմացող և սակավաթիվ սերունդ թողնող կաթնասունների, որոնց էվոլյուցիան շատ դանդաղ է ընթանում, մանրէները չափազանց արագ են բազմանում և դրանց նոր շտամները ստեղծվում են հսկայական արա-

գությամբ: Լիմֆոցիտները բնության այն ինքնատիպ ստեղծագործություններ են, որոնք օժտված են հակածինը կապող իրենց մոլեկուլների գեների հսկայական փոփոխականությամբ: Ընդ որում, այդ փոփոխականությունը ոչ թե պատահական, այլ ծրագրավորված բնույթ է կրում և պայմանավորված է նախ և առաջ այդ գեների սոմատիկ վերահամակցման եզակի երևույթով:

Իմունագլոբուլինների գեների մոլեկուլային կենսաբանական առանձնահատկությունները բացահայտել և դրանց հետ տեղի ունեցող վերահամակցման պրոցեսները նկարագրել է Ճապոնացի գիտնական Ս. Տոնեգավան, որն այդ աշխատանքների համար 1987 թ. արժանացել է Նոբելյան մրցանակի:

Չհասունացած B լիմֆոցիտում իմունագլոբուլինների սինթեզը վերահսկող գեները գտնվում են շղթայակցման երեք խմբում: Մարդու իմունագլոբուլինների κ շղթայի գեները գտնվում են երկրորդ քրոմոսոմում, λ շղթայի գեները՝ 22-րդ, իսկ H շղթայինը՝ 14-րդ քրոմոսոմում: Կարևոր է իմանալ, որ իմունագլոբուլինի որևէ մոլեկուլի սինթեզը վերահսկող շղթայակցման այս կամ այն խմբին պատկանող գեները, գտնվելով մույն քրոմոսոմում, միմյանցից հեռու են տեղադրված: B լիմֆոցիտի տարբերակման և հասունացման ընթացքում գենոմը վերակառուցվում է. այդ գեները մոտենում են միմյանց՝ ձևավորելով մի միասնական տեղեկատվական հատված:

Իմունագլոբուլինների գեների վերահամակցումը լիմֆոցիտներում կատալիզում են հատուկ ֆերմենտներ, որոնք կոչվում են ռեկոմբինազներ: Հետաքրքիր է, որ այդ ֆերմենտները B լիմֆոցիտներում ապահովում են իմունագլոբուլինների գեների, իսկ T լիմֆոցիտներում՝ T քջջային ընկալիչի գեների վերահամակցումը:

ԴՆԹ-ի այն հատվածը, որը վերահսկում է κ տիպի թեթև շղթայի սինթեզը, չտարբերակված B լիմֆոցիտում իր կազմում ընդգրկում է գեների երեք խումբ (նկ. 5.3):

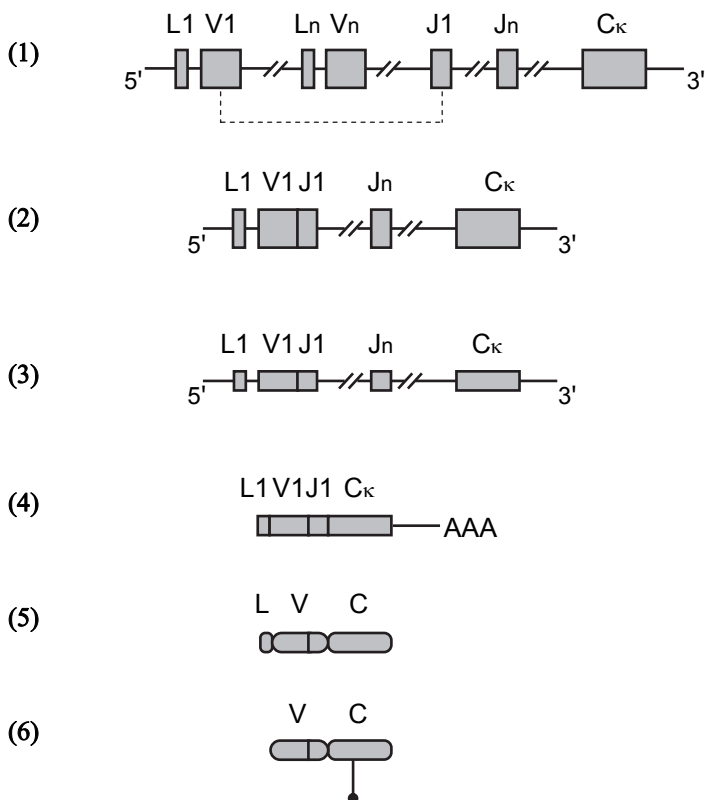
1) 40 V գեներ, որոնցից յուրաքանչյուրում գաղտնագրված է թեթև շղթայի V դոմենի ամինաթթվային 94-95 հաջորդականություն, 2) 5 J գեներ, որոնցից ամեն մեկում գաղտնագրված է V դոմենի մնացած մասը (14-15 ամինաթթվային մնացորդների հաջորդականությունը), 3) C գեն, որով վերահսկվում է κ թեթև շղթայի C դոմենի սինթեզը:

κ - շղթայի սինթեզը վերահսկող գեների վերահամակցման պրոցեսը B լիմֆոցիտի տարբերակման ընթացքում սկսվում է նրանից, որ V գե-

ներից մեկը միավորվում է J գեներից մեկի հետ: Դա կատարվում է նշված գեների միջև գտնվող նուկլեոտիդային զույգերի հեռացման (դելեցիայի) ճանապարհով: Ստացվում է երեք էկզոններից (գաղտնագրող հատվածներից) կազմված լոկուս: ԴՆԹ-ի վերահամակցված այդ հատվածի վրա կորիզում սինթեզվում է ՌՆԹ, որն այնուհետև, անցնում է իր հետագա հասունացումը (ենթարկվում է պրոցեսինգի):

Տեղեկատվական ՌՆԹ-ի հասունացման էությունը կայանում է նրանում, որ L և V հատվածների, ինչպես նաև՝ J և C հատվածների միջև եղած նուկլեոտիդային զույգերը կտրվում, հեռացվում են: Այդ ամենի արդյունքում ստացված հասուն տ-ՌՆԹ-ն, որն արդեն կապվում է ռիբոսոմի հետ, այլևս իր կազմում չունի չգաղտնագրող հաջորդականություններ, իսկ բոլոր գաղտնագրող հաջորդականությունները դրանում միավորված են մեկ միասնական տեղեկատվական հատվածում: Տրանսլյացիայի արդյունքում առաջանում է իմունոգլոբուլինի κ թեթև շղթան: Այդ պոլիպեպտիդն ունի մի լրացուցիչ՝ առաջնորդող (լիդերային) հատված: Վերջինս, կազմված լինելով հիմնականում հիդրոֆոբ ամինաթթուներից, նպաստում է κ շղթայի՝ էնդոպլազմային ցանցով անցնելուն:

λ տիպի թեթև շղթայի գեները մի փոքր այլ ձևով են կազմավորված: Չնայած դրան, գեների վերահամակցումն այս դեպքում ևս ընթանում է նույն օրինաչափություններով:



Նկ. 5.3. Մկան IgG-ի թեթև շղթայի գենների վերահամակցումը, տրանսկրիպցիան և մոլեկուլի սինթեզը:

(1) ԴՆԹ-ի այն տեղամասը, որը վերահսկում է κ տիպի պոլիպեպտիդային թեթև շղթայի սինթեզը: «//» նշանով ցույց է տրված այդ տեղամասում գենային լրացուցիչ հատվածների առկայությունը:

(2) ԴՆԹ-ի մույն տեղամասը՝ դելեցիայի հետևանքով V1 և J1 գենների միավորումից հետո:

(3) Տրանսկրիպցիայի արդյունքում սինթեզված տ-ՌՆԹ-ն:

(4) Պրոցեսինգի ընթացքում J1 և C գենների միացման արդյունքում փոփոխված տ-ՌՆԹ-ն:

(5) Սինթեզված պոլիպեպտիդն ունի լրացուցիչ առաջնորդող մաս:

(6) Նույն պոլիպեպտիդը՝ բջջաթաղանթ դուրս բերվելուց հետո:

Իմունագլոբուլինների ծանր շղթաների սինթեզման համար գենոմում տեղի ունեցող վերակառուցման օրինաչափություններն ընդհանուր առմամբ նույնն են, ինչ որ նկարագրեցինք թեթև շղթաների համար

(նկ.5.4): Սակայն կան և էական տարբերություններ: Ծանր շղթաների V դոմենը գաղտնագրված է ոչ թե երկու, այլ երեք՝ V, D, J հատվածներում ներկայացված գեներով: Մեծ է նաև C գեների թիվը: Դրանք այնքան են, որքան իզոտիպեր ունեն իմունագլոբուլինները: Այդ գեները հաջորդաբար տեղադրված են մարդու 14-րդ քրոմոսոմում J գենից հետո՝ հետևյալ կարգով. C_{μ} , C_{δ} , $C_{\gamma 3}$, $C_{\gamma 1}$, $\varepsilon C_{\varepsilon}$ (ε շղթայի կեղծ գենը), $C_{\alpha 1}$, $C_{\gamma 2}$, $C_{\gamma 4}$, C_{ε} , $C_{\alpha 2}$:

V դոմենի գեների վերահամակցումն ընթանում է երկու փուլով:

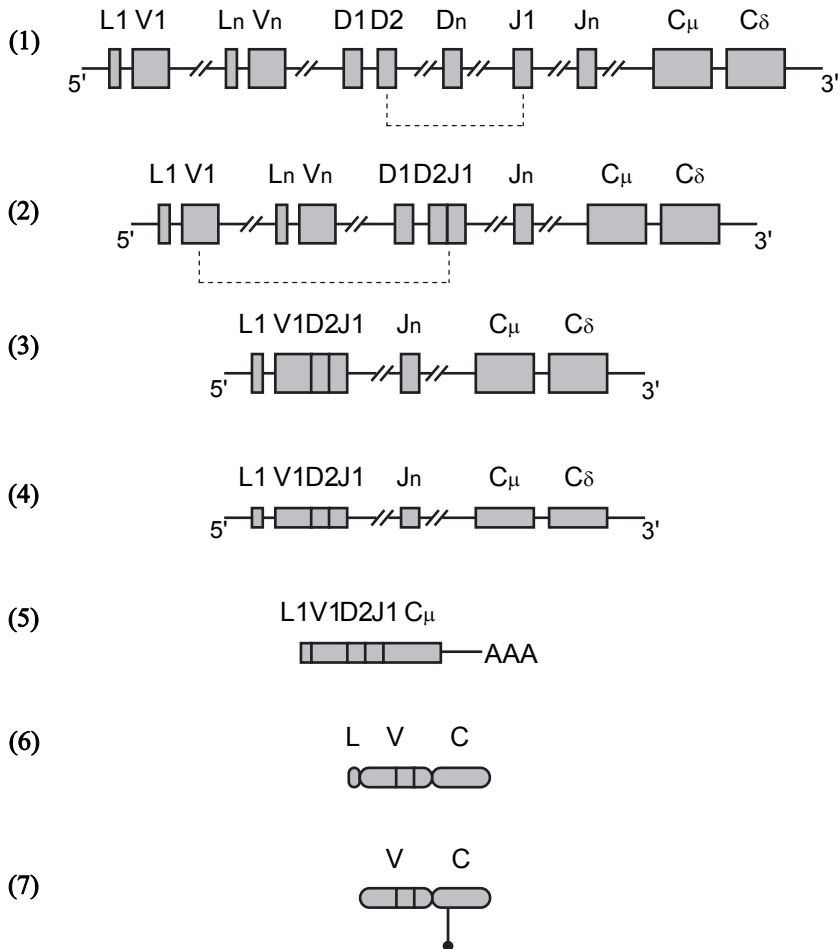
Նախ միմյանց են միանում D և J հատվածներում գտնվող մեկական գեներ, որից հետո DJ հատվածը միանում է V գենի հետ: Ստացվում է VDJ լոկուս, որը միավորվում է իմունագլոբուլինի կոնստանտ մասի սինթեզը վերահսկող C գենի հետ:

Այսպիսով, ԴՆԹ-ի վերահամակցման շնորհիվ յուրաքանչյուր առանձին վերցրած լիմֆոցիտում պատահաբար ստեղծվում է ծանր շղթայի VDJ և թեթև շղթայի VJ գեների իր եզակի համակցությունը:

Հետաքրքիր է, որ ակտիվացած որևէ B լիմֆոցիտի բազմացման և տարբերակման արդյունքում ձևավորված պլազմոցիտները կարող են սինթեզել տարբեր իզոտիպերին պատկանող իմունագլոբուլիններ: Սկզբում սինթեզվում է IgM, այնուհետև՝ IgG, IgE, IgA: Ընդ որում, պահպանվում է տվյալ իմունագլոբուլինին հատուկ իդիոտիպը:

Պատկերացնելու համար, թե ինչպիսի հսկայական բազմազանությամբ իմունագլոբուլինային մոլեկուլների սինթեզ կարող է ապահովվել գեների վերահամակցման վերը նկարագրված պրոցեսի շնորհիվ, կատարենք հետևյալ հաշվարկը:

Ինչպես տեսանք, ծանր շղթաների V դոմենի սինթեզը վերահսկող գենային համակցությունը ձևավորվում է V, D, և J տեղամասերից մեկական գեների պատահական զուգակցման միջոցով, իսկ թեթև շղթայի V դոմենի սինթեզը վերահսկող համակցությունը ձևավորվում է V և J տեղամասերից մեկական գենի զուգակցման միջոցով:



Նկ. 5.4. Մկան Ig-ի μ ծանր շղթայի գենների վերահամակցումը, տրանսկրիպցիան և մոլեկուլի սինթեզը (ըստ K. Abbas et al., 1994):

- (1) ԴՆԹ-ի այն տեղամասը, որը վերահսկում է μ պոլիպեպտիդային շղթայի սինթեզը: «//» նշանով ցույց է տրված այդ տեղամասում գենային լրացուցիչ հատվածների առկայությունը:
- (2) ԴՆԹ-ի նույն տեղամասը՝ դելեցիայի հետևանքով D2 և J1 գենների միավորումից հետո:
- (3) ԴՆԹ-ի նույն տեղամասը՝ V1 և D2 գենների միավորումից հետո:
- (4) Տրանսկրիպցիայի արդյունքում սինթեզված տ-ՌՆԹ-ն:
- (5) Պրոցեսինգի ընթացքում L և C գենների միացման արդյունքում փոփոխված տ-ՌՆԹ-ն:
- (6) Սինթեզված պոլիպեպտիդը, որն ունի լրացուցիչ՝ առաջնորդող մաս:
- (7) Նույն պոլիպեպտիդը՝ բջջաթաղանթի վրա դուրս բերվելուց հետո:

Եթե հաշվի առնենք այն, որ ծանր շղթաների համար V հատվածում կա 50 գեն, D հատվածում՝ 30, իսկ J հատվածում՝ 6, ապա հնարավոր տարբերակների թիվը կկազմի $50 \times 30 \times 6 = 9000$: Վերահամակցման ժամանակ հնարավոր են սխալներ, երբ գենների միավորման ժամանակ գենի կազմի մեջ կարող են մտնել V և J գենների աջ և ձախ կողմից ևս մեկական մուկլետոտիդ, ուստի ստացված թիվը պետք է բազմապատկել 4-ով: Կունենանք $9000 \times 4 = 36000$:

Թեթև κ շղթայի հնարավոր տարբերակների թիվը կարելի է ստանալ բազմապատկելով 40-ը (V հատվածում գտնվող գենների թիվը) 5-ով (J հատվածում գտնվող գենների թիվը) և 2-ով (սխալների թիվը): Կունենանք՝ $40 \times 5 \times 2 = 400$: Թեթև λ շղթայի հնարավոր տարբերակների թիվն ստացվում է՝ $30 \times 4 \times 2 = 240$: Այսպիսով, թեթև շղթաների հնարավոր տարբերակների ընդհանուր թիվը կկազմի 640:

Քանի որ իմունագլոբուլինը կառուցվում է տարբեր ծանր և թեթև շղթաների պատահական զուգակցման հետևանքով, ապա իմունոգլոբուլինային մոլեկուլների հնարավոր տարբերակների՝ *իդիոտիպերի* թիվը մեկ անհատի համար կկազմի $36000 \times 640 = 2,3 \times 10^7$:

Իմունագլոբուլինների հնարավոր տարբերակների թիվը նշվածի համեմատ իրականում շատ ավելի մեծ է: Դա պայմանավորված է նրանով, որ B լինֆոցիտներն ունեն միայն իրենց համար բնորոշ մի հետաքրքիր առանձնահատկություն: Դա նրանց հակվածությունն է՝ V գենների հիպերմուտացենզի նկատմամբ:

Այս ամենը յուրաքանչյուր անհատի իմունիտետի համակարգին հնարավորություն է տալիս սինթեզելու հսկայական թվով տարբեր հակամարմիններ, որով և ապահովված է օրգանիզմի հուսալի պաշտպանությունն ամենաբազմազան հակածիներից:

ԳԼՈՒԽ 6

ՀԱԿԱԾԻՆՆԵՐԸ ՃԱՆԱԶՈՂ ԵՎ ԿԱՊՈՂ ԸՆԿԱԼԻԶՆԵՐ: ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԱՅԻՆ ՀԱՄԱՏԵՂԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԳԼԽԱՎՈՐ ՀԱՄԱԼԻՐԸ

Հակածիմների հետ լիմֆոցիտներն անմիջական փոխազդեցությունների մեջ են մտնում իրենց թաղանթային հատուկ մոլեկուլների միջոցով, որոնք ծառայում են որպես հակածիմներ կապող ընկալիչներ: Այդ փոխազդեցությունների մոլեկուլային և բջջային մեխանիզմները ներկայումս բավականաչափ ուսումնասիրված են: Հաստատված է, որ T և B լիմֆոցիտների հակածնային ընկալիչներն ինքնուրույն մոլեկուլային կառուցվածքներ են և պատկանում են իմունազլորուլինների վերընտանիքին:

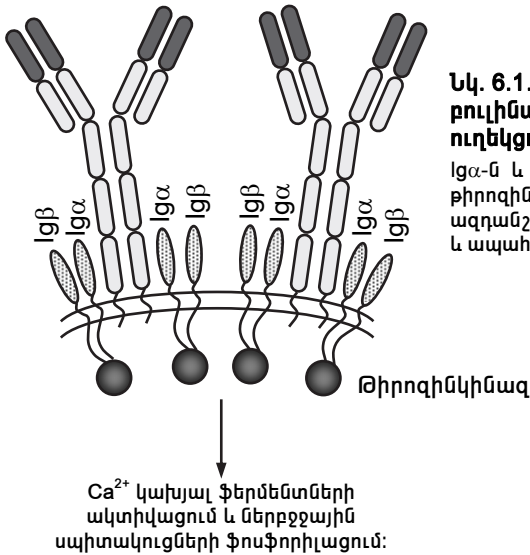
B լիմֆոցիտների հակածիմներ կապող ընկալիչները

Հայտնի է, որ բոլոր իզոտիպերին պատկանող իմունազլորուլինները, բացի արտազատվող, այսինքն՝ ազատ, օրգանիզմի հեղուկներում կուտակվող ձևից, ունեն նաև թաղանթային ձև, որը տեղակայված է լիմում B լիմֆոցիտների մակերևույթին և ծառայում է որպես հակածիմը ճանաչող ընկալիչ: Թաղանթային իմունազլորուլինների թվում գերակշռում է IgM-ի մոնոմերային ձևը: Ի տարբերություն բջջից արտազատվող իր հոմոլոգի, թաղանթային IgM-ն ունի տրանսթաղանթային հիդրոֆոբ մաս և ներցիտոպլազմային պոչիկ (Նկ.6.1.):

Իմունազլորուլինային ընկալիչը B լիմֆոցիտի վրա հայտնվում է նրա տարբերակման վերջին փուլերում՝ դեռևս ոսկրածուծում: Իսկ լիովին հասունացած B լիմֆոցիտն իր թաղանթում կրում է իմունազլորուլինների թվով 200000 մոլեկուլներ: Իր ընկալիչների շնորհիվ B լիմֆոցիտը կարող է ճանաչել և զանազանել օտարածին, այսինքն, օտար գեներտիկական տեղեկատվություն կրող հակածիմներ:

Թաղանթային IgM-ի, ինչպես և բոլոր մյուս իզոտիպերին պատկանող թաղանթային իմունազլորուլինների սինթեզը վերահսկվում է ԴՆԹ-ի մույն տեղամասի միջոցով, ինչ-որ մույն իմունազլորուլինի արտազատվող ձևի սինթեզը: Տարբերությունները ծագում են տ-ՌՆԹ-ի կազմում,

սպլայսինգի գործընթացի ժամանակ, երբ արտազատվող ձևի սինթեզն չապահովելու համար կտրվում և հեռանում են այն մուկլեոտիդային հաջորդականությունները, որոնք վերաբերվում են մեմբրանային ձևին:



B լիմֆոցիտի մեմբրանային իմունագլոբուլինի ներցիտոպլազմային պոչիկը շատ կարճ է: Այն կազմված է ընդամենը մի քանի ամինաթթվային հաջորդականություններից, որոնք չեն կարող փոխազդել ներքջային համակարգերի հետ: Դա է պատճառը, որ հակածնի հետ փոխազդելուց հետո իմունագլոբուլինային ընկալիչը չի կարող ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխել: Այդ նպատակի համար B լիմֆոցիտների թաղանթում, անմիջապես իմունագլոբուլինային ընկալիչի հարևանությամբ, կան երկու պոլիպեպտիդներ՝ Igα (CD79a) և Igβ (CD79b): Դրանք ցածրամոլեկուլային թաղանթային սպիտակուցներ են՝ երկար ներցիտոպլազմային պոչիկով: Igα-ն և Igβ-ն ունեն մեկական արտաբջջային դոմեն, որով ոչ կովալենտ կապով կապված են լինում իմունագլոբուլինային ընկալիչի ծանր շղթայի հետ:

Իմունազլորուլիմների յուրաքանչյուր դասին պատկանող ընկալիչ ունի տվյալ դասի համար բնորոշ Igα: Մինչդեռ Igβ-ն բոլոր դասերին պատկանող ընկալիչների համար ընդհանուր է, այսինքն՝ այն զուրկ է ի-զոտիպային յուրահատկություններից: Igα-ն և Igβ-ն իրենց ներցիտո-պլազմային մասում ունեն ամինաթթվային մնացորդների յուրահատուկ հաջորդականություններ, որոնք կրում են *թիրոզին պարունակող իմունաընկալիչային ակտիվացնող հաջորդականություններ* անվանումը: B լիմֆոցիտի ընկալիչի և հակածնի միացումից անմիջապես հետո լիմֆոցիտի ակտիվացման առաջին երևույթն այդ հաջորդականությունների կազմում գտնվող թիրոզինային մնացորդների ֆոսֆորիլացումն է:

Այդ փուլում կարևոր նշանակություն ունի այն, որ լիմֆոցիտի թաղանթում գտնվող ընկալիչները, հակածնի բազմակի անգամ կրկնվող է-պիտոպների հետ խաչաձև կապվելու հետևանքով միմյանց միանալով, կույտեր են ստեղծում: Դրա շնորհիվ բջջում գտնվող թիրոզինկինազները փոխազդում են Igα-ի և Igβ-ի հետ և ակտիվանում: Հետևանքը լինում է ռեակցիաների մի ամբողջ կասկադ: Բջջում կուտակվում են Ca-կախյալ ֆերմենտներ, իսկ դա հանգեցնում է ներբջջային սպիտակուցների ֆոսֆորիլացմանը: Վերջիններն ակտիվացնում են ԴՆԹ-ի հետ կապված սպիտակուցները և հրահրում ԴՆԹ-ի կրկնապատկումը: Ակտիվացած լիմֆոցիտն անցնում է բազմացման և հակածնային իր տարբերակմանը:

Բացի ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխելուց, Igα-ն և Igβ-ն կատարում են նաև մեկ այլ կարևոր ֆունկցիա. դրանք դեպի բջջի մակերևույթն են դուրս բերում բջջում սինթեզված իմունազլորուլիմների մոլեկուլները:

Երբ B լիմֆոցիտը հանդիպում է օտար հակածնին և ճանաչում է այն, որոշ դեպքերում կարող է ինքնուրույն ակտիվանալ: Սակայն դա հնարավոր է միայն թիմուսանկախ հակածնի հետ լիմֆոցիտի հանդիպելու դեպքում: B լիմֆոցիտի ակտիվացման համար մեծամասամբ անհրաժեշտ է T լիմֆոցիտի, կամ մակրոֆագերի օգնությունը, որն իրագործվում է դրանց արտադրած ցիտոկինների ազդեցությամբ:

Տ լիմֆոցիտների հակածիններ կապող ընկալիչները

Տ քիչների հակածին կապող ընկալիչների ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ Տ լիմֆոցիտները չեն կարող ճանաչել օտարածին նյութերը, եթե դրանք լուծված վիճակում գտնվում են միջավայրում:

Որպեսզի Տ լիմֆոցիտը կարողանա փոխազդել հակածնի հետ, անհրաժեշտ է, որ վերջինս կապված լինի սինգեն քջի հետ: Բանն այն է, որ բնությունն այդ լիմֆոցիտներն ստեղծել է օրգանիզմի սեփական



Ռ. Ցինկերնագել
1944

քիչների մակերևութային կառուցվածքները ճանաչելու և վերահսկելու համար: 70-ական թվականների սկզբներին գիտության մեջ պատկերացում ստեղծվեց այն մասին, որ Տ լիմֆոցիտը ճանաչում է ոչ թե օտար հակածինը, այլ «փոփոխված սեփականը» և որ զանազանման այդ պրոցեսը ենթակա է ինչ-որ գենետիկական սահմանափակման: Բացահայտվեց, որ լիմֆոցիտը և այն քիչը, որի մակերևութին գտնվում է հակածինը, պետք է համապատասխանեն միմյանց ըստ *հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի* (MHC-ի) մոլեկուլների: 1974 թ. Ռ. Ցինկերնագելը և Պ. Դոհերտին հայտնագործեցին «կրկնակի զանազանման» երևույթը: Դա կայանում է նրանում, որ Տ լիմֆոցիտը ճանաչում է հակածինը միայն այն դեպքում, երբ այն կապված է MHC-ի մոլեկուլի հետ, ընդ որում, Տ լիմֆոցիտի հակածին կապող ընկալիչն իր մի մասով կապվում է MHC-ի մոլեկուլի հետ, իսկ մյուս մասով (միաժամանակ)՝ հակածնի հետ: 1996 թ. այդ երկու գիտնականներին շնորհվեց Նոբելյան մրցանակ: Այդ հայտնագործությունը համարվում է իմունաբանության բնագավառում խոշորագույնը վերջին հարյուրամյակի ընթացքում:



Պ. Դոհերտի
1940

Հետագա ուսումնասիրություններից պարզ դարձավ, որ Տ լիմֆոցիտների մասնակցությամբ

յամբ իմունային պատասխանն իրականանում է միայն այն դեպքում, երբ դրան մասնակցում են մակրոֆագերը կամ այլ օժանդակ բջիջներ, որոնք էլ վերամշակում և լիմֆոցիտին են ներկայացնում հակածինը:

Հաշվի առնելով T լիմֆոցիտի այդ յուրահատկությունը, մախ տես-
նենք, թե ի՞նչ է հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալի-
րը և ի՞նչ են ներկայացնում իրենցից MHC-ի մոլեկուլները:

Հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրը

Մկների վրա միջգծային պատվաստումների փորձերի ընթացքում պարզվել է, որ կան գենետիկական հատուկ լոկուսներ, որոնցով պայ-
մանավորված են հյուսվածքների անհատական յուրահատկություննե-
րը, այսինքն՝ նույն տեսակին պատկանող տարբեր առանձնյակների
նույն հյուսվածքների անհամատեղելիությունը միմյանց նկատմամբ:
Այդ լոկուսներում տեղակայված գեների ամբողջությունն ստացել է
հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիր (անգլ. MHC՝
“major histocompatibility complex”) անվանումը:

Հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրը ներառում
է թվով 4000000 մուկլեոտիդային հաջորդականություններ (մոտ 50 գեն),
որոնք տեղակայված են մարդու 6-րդ, իսկ մկան՝ 17-րդ քրոմոսոմում:

Համալիրն ունի մի շարք հետաքրքիր առանձնահատկություններ,
որոնց թվին է պատկանում մախ և առաջ դրա *բազմագեն* լինելը՝ դա
համալիրի կազմում առկա մեծ կառուցվածք ունեցող և միանման
ֆունկցիաներ կատարող սպիտակուցների սինթեզը վերահսկող մի քա-
նի ոչ ալելային գեներ են:

MHC-ի մյուս կարևոր առանձնահատկությունն այն կազմող գեների
բազմաձևությունն է՝ յուրաքանչյուր գենի ալելային շատ ձևերի առկա-
յությունը:

Համարվում է, որ էվոլյուցիայի ընթացքում MHC-ի համակարգի բազ-
մագենությունն ու բազմաձևությունն ստեղծվել են 4 հիմնական մեխա-
նիզմներով. ելակետային գենի նույն քրոմոսոմի վրա կատարվող
կրկնակման, կետային մուտացիաների առաջացման, վերահամակցում-
ների և գենետիկական նյութի կոմվերսիայի ճանապարհով:

Հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրն ընդգրկում է գեների 3 խումբ, որոնք վերահսկում են արգասիքների 3 խմբերի՝ առաջին, երկրորդ, երրորդ դասերի մոլեկուլների սինթեզը: Համապատասխանաբար՝ MHC-ի բոլոր գեները բաժանվում են երեք դասի՝ առաջին, երկրորդ, երրորդ: Այդ գեների վերահսկողությամբ սինթեզվող նյութերը կրում են համապատասխան դասերի (առաջին, երկրորդ, երրորդ) արգասիքներ անվանումը: Քանի որ այդ նյութերն առաջին անգամ հայտնաբերվել են հակամարմինների օգտագործման միջոցով, դրանց հաճախ անվանում են հակածիններ: Սակայն որպես հակածիններ այդ մոլեկուլները համոզես են գալիս միայն այն դեպքում, երբ դրանց ճանաչում է օտար օրգանիզմի իմունիտետի համակարգը, օրինակ՝ օրգանների փոխպատվաստման դեպքում:

Մարդու MHC-ի կազմում առանձնանում են HLA-A, HLA-B, HLA-C գեները, որոնք գտնվում են 6-րդ քրոմոսոմի կարճ թևում: Դրանք պատասխանատու են առաջին դասի մոլեկուլների (հակածինների) ծանր շղթայի սինթեզի համար: Մկան գենոմում այդ գեներին համապատասխանում են H-2 K, D և L գեները: MHC-ի առաջին դասի գեներն աչքի են ընկնում իրենց մեծ պոլիմորֆիզմով: Հայտնի են HLA-A-ի 60 ալելներ, HLA-B-ի՝ 136 և HLA-C-ի՝ 36 ալելներ: Օրգանիզմի ոչ մի այլ գենետիկական համակարգ չունի գեների ալելների այսքան մեծ բազմազանություն: Հետաքրքիր է նշել, որ մարդկային տարբեր ռասաների MHC-ի գեների ալելների թիվը և կազմը տարբեր են: Սպիտակ ռասայի համեմատությամբ Ամերիկայի հնդիկներն ունեն լրացուցիչ ալելներ:

Մարդու MHC-ի երկրորդ դասը կազմում են HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR գեները: Դրանց վերահսկողության տակ սինթեզվում են երկրորդ դասի հակածինների α և β շղթաները: Ընդ որում, երկրորդ դասի մոլեկուլների β շղթայի սինթեզը վերահսկող գեներն օժտված են մեծ բազմաձևությամբ: Երկրորդ դասի գեների թվին են պատկանում նաև LMP և TAP գեները: Այս վերջինները վերահսկում են ցածրամոլեկուլային այնպիսի սպիտակուցների սինթեզը, որոնք կարևոր մասնակցություն ունեն հակածինը T լիմֆոցիտներին ներկայացնելու համար նախապատրաստելու գործում:

MHC-ի երրորդ դասի գեները վերահսկում են օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիաներում կարևոր դեր կատարող այնպիսի սպիտակուցների սինթեզը, ինչպիսիք են ուռուցքների ներկրոզն առաջ բերող գոր-

ծոնները (ՈՒՆԳ- α , ՈՒՆԳ- β), կոմպլեմենտի C2 և C4 բաղադրիչները, ջերմային շոկի սպիտակուցները:

Հյուսվածքային համատեղելիության համալիրը կազմող գեների բազմազեմությամբ և բազմաձևությամբ է պայմանավորված տվյալ տեսակին պատկանող առանձնյակի հակածնային անհատականությունը:

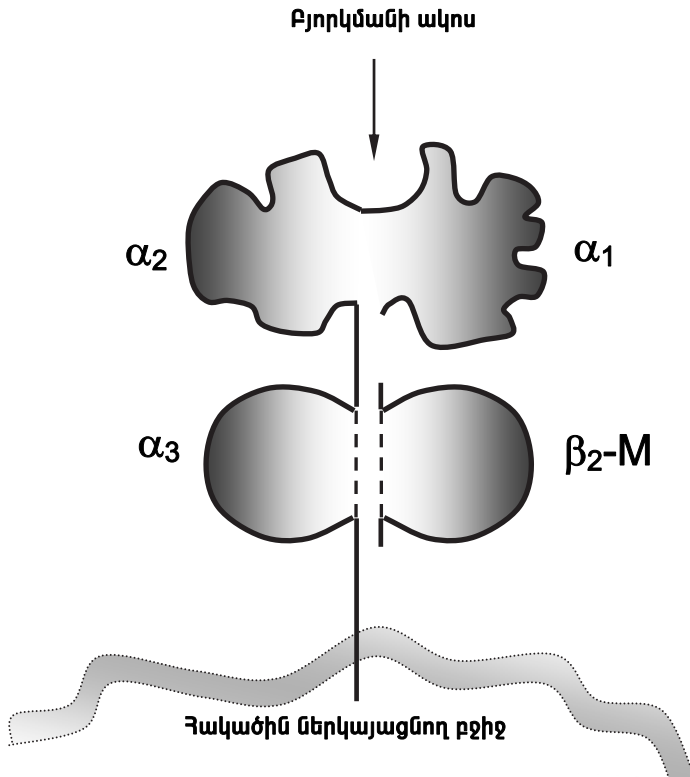
Հետաքրքիր է նաև մեկ այլ հանգամանք: Արդեն ասվել է, որ լիմֆոցիտների հակածին ճանաչող ընկալիչները յուրաքանչյուր առանձին վերցրած օրգանիզմում շատ բազմազան են, մինչդեռ, MHC-ի արգասիքների բազմազանությունն իրացվում է պոպուլյացիաների մակարդակի վրա, այնպես որ տարբեր մարդիկ իրենց բջիջների թաղանթներին կրում են այդ համալիրի վերահսկողության տակ սինթեզվող տարբեր սպիտակուցներ: Ընդ որում, MHC-ի գեները կոդոմիմանտ են, այսինքն ակտիվ են և գործում են հավասար չափով ինչպես մեկ, այնպես էլ երկրորդ հոմոլոգ քրոմոսոմում տեղակայված գեները: Եվ եթե մորից և հորից ժառանգված ալելները տարբեր են, ապա յուրաքանչյուր մարդ ունի MHC-ի 12 գեներ, որոնց վերահսկողության տակ սինթեզվում են MHC-ի արգասիք սպիտակուցները՝ առաջին և երկրորդ դասերի մոլեկուլները: Ահա թե ինչու տարբեր անհատներ, եթե նրանք ազգականներ չեն, ունեն մույն գեների տարբեր ալելներ և քանի որ այդ գեների բազմաձևությունը շատ բարձր է, ապա այն բանի հավանականությունը, որ կգտնվեն մույնաման ալելներով մարդիկ, բավական փոքր է:

Այժմ տեսնենք, թե ի՞նչ են ներկայացնում իրենցից իմունաբանական տեսանկյունից շատ կարևոր նշանակություն ունեցող այդ հակածինները՝ MHC-ի առաջին և երկրորդ դասերի մոլեկուլները:

MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլները հետերոդիմերներ են, այսինքն՝ կազմված են ոչ միանման երկու պոլիպեպտիդներից, որոնք միմյանց միացած են ոչ կովալենտ կապով: Այդ մոլեկուլները տեղակայված են բջջի մակերևութին (ՈՒ. 6.2.): Ինչպես բոլոր մեմբրանային սպիտակուցները, առաջին դասի մոլեկուլները ևս գլխիկոզիլացված են: Առաջին դասի մոլեկուլներ կրում են մարդու բոլոր բջիջները՝ բացառությամբ էրիթրոցիտների և խորիոնային տրոֆոբլաստի բջիջների: MHC-ի մոլեկուլների առավելագույն քանակությունն առկա է լիմֆոցիտների մակերևութին: Յուրաքանչյուր բջիջ ունի առավելագույն 7 հազար այդպիսի մոլեկուլներ, որոնց թիվը շատ զգալիորեն մեծանում է ցիտոկինների, օրինակ, ինտերֆերոնների ազդեցությամբ:

Հայտնի է, որ բջջասպան T լիմֆոցիտները կարող են ճանաչել օտար գենետիկական տեղեկատվություն պարունակող ցանկացած պեպտիդ, եթե այն կապված է MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների հետ:

Այստեղից պարզ է դառնում MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների նշանակությունը. քանի որ դրանք առկա են համարյա բոլոր բջիջների վրա, ուստի մուտացիայի ենթարկված կամ վիրուսով վարակված, այսինքն, իր թաղանթի վրա օտար հակածին կրող յուրաքանչյուր բջջի ճանաչում և վերացում են բջջասպան լիմֆոցիտները:



Նկ.6.2. MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Ծանր շղթան կազմված է երեք դոմեններից (α_1 , α_2 , α_3), ունի մաս տրանսթաղանթային հիդրոֆոր մաս և ներցիտոպլազմային պոչիկ: Երկրորդ շղթան կազմված է մեկ դոմենից:

MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի ծանր շղթան ունի բջջաթաղանթի վրա գտնվող երեք դոմեններ՝ α_1 , α_2 և α_3 , ունի նաև տրանսթաղանթային հիդրոֆոբ մաս և ներցիտոպլազմային պոչիկ: Այս հակածնի կազմության մեջ մտնող երկրորդ պոլիպեպտիդը β_2 միկրոգլոբուլինն է՝ կազմված մեկ դոմենից: Վերջինս իր կառուցվածքով համապատասխանում է իմունազլոբուլինների C դոմենին: β_2 շղթայի առկայությունը պարտադիր է բոլոր բջիջների վրա MHC-ի մոլեկուլների տեղակայումն ապահովելու համար:

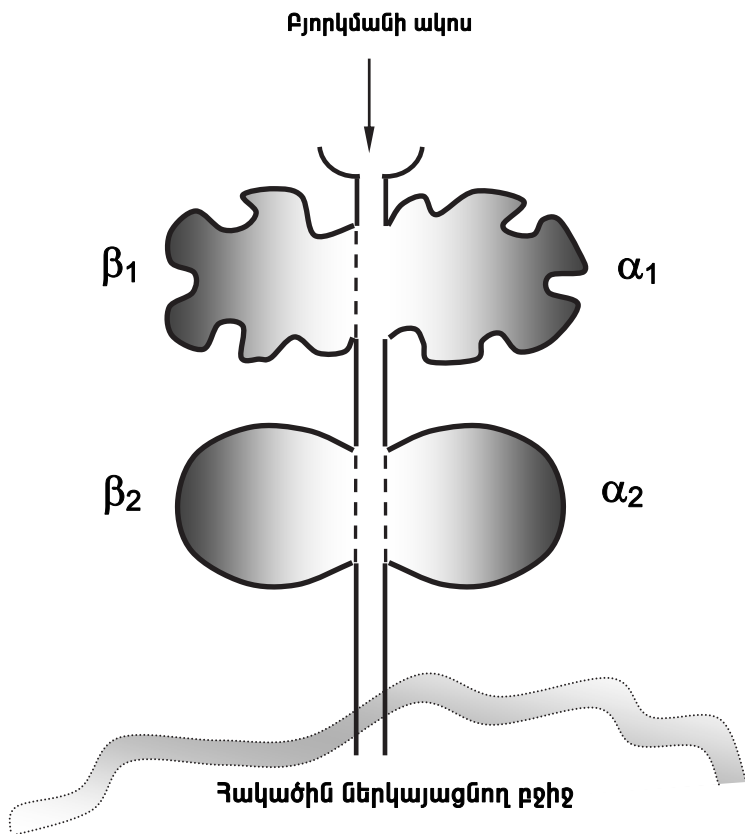
MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների հիմնական ֆունկցիան հակածինը վերամշակված, այսինքն, իմունածին պեպտիդի տեսքով T լիմֆոցիտներին ներկայացնելն է: Այդ ֆունկցիան կապված է հիմնականում այդ մոլեկուլների α_1 և α_2 դոմենների հետ: Այդ դոմեններն, իրենց որոշակի տեղամասերով միմյանց միանալով, առաջացնում են ճեղք՝ Բյորկմանի ակոս, որի մեջ տեղավորվում է բջջում հակածնի վերամշակման արդյունքում ստացված դրա հատվածը՝ պեպտիդը: Անհրաժեշտ է ի նկատի ունենալ, որ պեպտիդը Բյորկմանի ճեղքին միանում է բջջի մեջ, այն ժամանակ, երբ մոլեկուլը ձևավորվում է և ոչ թե՝ բջջաթաղանթի վրա գտնվելիս:

MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլներ կրում են միայն հակածինը ներկայացնող բջիջները՝ դենդրիտային բջիջները, մակրոֆագերը, B լիմֆոցիտները:

MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլները կազմված են միմյանց հետ ոչ կովալենտ կապով միացած երկու շղթաներից (նկ. 6.3.):

Դրանք տրանսթաղանթային սպիտակուցներ են և միմյանց շատ մման: Դրանց արտաբջջային մասը կազմված է 90 ամինաթթվային մնացորդներից բաղկացած երկու դոմեններից՝ α_1 , α_2 և β_1 , β_2 : Հիդրոֆոբ տրանսթաղանթային մասը կազմված է 30 ամինաթթվային մնացորդներից, իսկ ցիտոպլազմային պոչիկը՝ 13 – 15 մնացորդներից: Արտաքին դոմենները՝ α_1 և β_1 , իրենց տարածական կառուցվածքով շատ մման են MHC-ի առաջին դասի α_1 և α_2 դոմեններին և, ինչպես վերջինները, առաջացնում են ակոս, որում տեղավորվում է հակածնային պեպտիդը:

Այսպիսով, MHC-ի առաջին և երկրորդ դասի արգասիքները միմյանց հետ ունեն ակնհայտ կառուցվածքային մամուրություններ, որոնք վերաբերվում են դրանց դոմենային կազմին, հակածինը կապող ակոսի կառուցվածքին:



Նկ. 6.3. MHC-ի II դասի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Շղթաները կազմված են երկուական դոմեններից (α_1 , α_2 և β_1 , β_2), ունեն տրանսթա-դանթային մաս և ներցիտոպլազմային պոչիկ:

Բյուրկմանի ակոսն իր ներքին մակերևույթին ունի ծալքեր և գրպան-ներ: Այդ մասերով Բյուրկմանի ակոսը կապվում է հակածնային պեպտի-դի ամինաթթվային մնացորդների հետ: Հասկանալի է, որ MHC-ի մոլե-կուլում ամինաթթվային տարբեր հաջորդականությունների առկայու-թյան հետևանքով տարբեր է լինում հակածնային պեպտիդը կապող ճեղ-քի տարածական կառուցվածքը, հետևաբար՝ նաև MHC-ի՝ տվյալ մոլե-կուլի՝ այս կամ այն պեպտիդի հետ ունեցած աֆինության աստիճանը:

Ահա, դրանից էլ կախված է հակածնի դեմ իմունային պատասխանի լինել կամ չլինելը: Կարելի է ասել, որ օտար հակածնի իմունածին լինելը, T լիմֆոցիտի հետ փոխազդելու նրա հնարավորությունը կախված է Բյորկմանի ակոսի հետ միավորվելու ունակությունից:

Եթե MHC-ի մոլեկուլների այդ դոմեններում գտնվող ամինաթթվային հաջորդականություններն ի վիճակի չեն ստեղծելու ինչ-որ մի պեպտիդ կապելու համար անհրաժեշտ տարածական կառուցվածք, T լիմֆոցիտները անտարբեր են մնում տվյալ հակածնի նկատմամբ, հետևաբար, օրգանիզմն անընդունակ է նրա դեմ լինում զարգացնել իմունային ռեակցիա: Այստեղից պարզ է MHC-ի համակարգը կազմող գեների բազմազանության և հսկայական բազմաձևության նշանակությունը:

MHC-ի գեների բազմաձևությունը հնարավորություն է ստեղծում տեսակի պահպանման համար: Ինչքան մեծ է այդ գեների ալելների թիվը, այնքան ավելի մեծ է հավանականությունն այն բանի, որ չնայած հակածինների հսկայական բազմազանության, տեսակի ներսում անպայման կգտնվեն առանձնյակներ, որոնք կկարողանան հաջողությամբ պայքարել տվյալ հակածնի դեմ: Իսկ որևէ առանձին անհատ, հնարավոր է, որ չկարողանա ակտիվ իմունային ռեակցիաներ զարգացնել որևէ կոնկրետ հակածնի դեմ, քանի որ MHC-ի գեների տվյալ ալելներն այդ հնարավորությունը չեն ստեղծում: MHC-ի տարբերակներն ամրապնդվում են էվոլյուցիայի ընթացքում, բնական ընտրության միջոցով: MHC-ի մոլեկուլների բազմազանությունը տեսակի պահպանման կարևոր գործոն է, քանի որ դրա շնորհիվ յուրաքանչյուր անհատ հարմարված է լինում պաշտպանվելու վարակիչ մանրէների այն տեսակներից կամ շտամներից, որոնք տարածված են տվյալ տարածաշրջանում: Չէ՞ որ հենց այդ մանրէների նկատմամբ ունեցած դիմադրողունակության հիման վրա է ընթացել նրա նախնիների էվոլյուցիան:

Հակածին ներկայացնող CD1 մոլեկուլներ

Իրենց կառուցվածքով MHC-ի մոլեկուլներին մնան են CD1 խմբին պատկանող թաղանթային 5 սպիտակուցներ՝ CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, որոնց սինթեզը վերահսկում են 5 ազգակից գեներ: Այդ գեները զուրկ են բազմաձևությունից:

CD1 մուլեկուլների տարբեր ձևերը գտնվում են տարբեր բջիջների վրա:

CD1 խմբի սպիտակուցները հետերոդիմերներ են՝ կազմված են երկու պոլիպեպտիդային շղթաներից, որոնցից մեկը՝ α -ն, երկար շղթա է, իսկ մյուսը՝ β_2 միկրոգլոբուլինն է: α շղթայի վրա կա փոսիկ, որի վրա մատեցվում է հակածնային պեպտիդը: Այդ փոսիկն ավելի լայն է, քան MHC-ի առաջին դասի մուլեկուլի վրա գտնվող Բյորկմանի ակոսը: Մուլեկուլի այդ տեղամասը հեշտությամբ կապվում է հիդրոֆոբ լիզանդների հետ: Դա է պատճառը, որ CD1 մուլեկուլները կապում են միկոբակտերիաների լիպոգլիկանները: CD1 խմբի սպիտակուցների հետ կապված հակածիմները ճանաչում են $\alpha\beta$ ընկալիչ ունեցող T լիմֆոցիտների մի մասը՝ CD8⁺ կամ CD4⁺/CD8⁻: Այս լիմֆոցիտները, CD1a,b,c-ի հետ փոխազդելու դեպքում կատարում են բջջասպան դեր, իսկ եթե CD4⁺/CD8⁻ լիմֆոցիտները փոխազդում են CD1d-ի հետ, սկսում են արտադրել մեծ քանակությամբ ԻL-4:

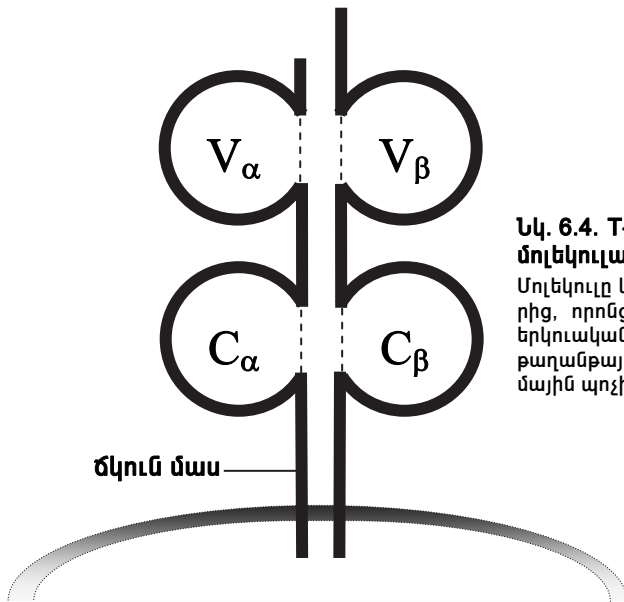
T բջջային ընկալիչի մուլեկուլային կառուցվածքը

Հայտնի է, որ T լիմֆոցիտների յուրաքանչյուր կլոն ունի իրեն մենահատուկ ընկալիչներ՝ տեղավորված բջջաթաղանթի մակերևույթին: Սկզբում այդ ընկալիչներն անվանել են $\alpha\beta$ T բջջային ընկալիչ, քանի որ պարզվել էր, որ այն կազմված է դիսուլֆիդային կապերով միմյանց միացած երկու պոլիպեպտիդային շղթաներից՝ α և β : Հետագայում հայտնաբերվել է T բջջային ընկալիչի մեկ այլ տարատեսակը, որն անվանել են $\gamma\delta$:

$\alpha\beta$ T բջջային ընկալիչի շղթաների արտաբջջային մասերը կազմված են երկուական դոմեններից, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է մոտ 110 ամինաթթվային մնացորդներ (նկ. 6.4):

Այդ շղթաները խարսխված են բջջաթաղանթի մեջ իրենց տրանսթաղանթային հիդրոֆոբ մասով և ունեն կարճ ներցիտոպլազմային պոչիկ: α , β շղթաների ծայրային մասերը, ինչպես իմունոազլոբուլինների ծանր և թեթև շղթաների նույն հատվածները, հանդես են բերում ամինաթթվային հաջորդականությունների հսկայական բազմազանություն և ունեն գերփոփոխական մեկ հատված: Երկու շղթաների այդ ծայրային մասե-

որը միասին ստեղծում են ընկալիչի հակածին կապող հատվածը: Դա իր տարածական կառուցվածքով շատ նման է իմունոգլոբուլինային ընկալիչի հակածին կապող հատվածին և, ինչպես վերջինը, կառուցվում է երկու շղթաներից: Սակայն, ի տարբերություն B լիմֆոցիտի թաղանթի վրա գտնվող հակածինը ճանաչող ընկալիչի, T բջջային ընկալիչն ունի հակածին կապող միայն մեկ հատված, այսինքն՝ միավալենտ է: Իր այդ հատվածով, ընկալիչն իր լիգանդների հետ միանում է ջրածնային, վանդերվալսյան և հիդրոֆոբ կապերով: T բջջային ընկալիչի հակածին կապող հատվածն ունի գերփոփոխական երեք մաս՝ CDR1, CDR2, CDR3, որոնցով կապվում է հակածնային պեպտիդի և MHC-ի մոլեկուլի հետ (նկ. 6.5)



Նկ. 6.4. T-բջջային ընկալիչի մոլեկուլային կառուցվածքը:

Մոլեկուլը կազմված է երկու շղթաներից, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի երկուական դոմեն (V և C), տրանս-թաղանթային մաս և ներցիտոպլազմային պոչիկ:

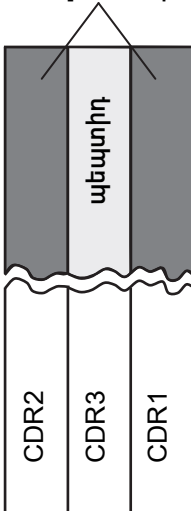
Նորագույն մեթոդներով կատարված փորձարարական հետազոտություններով պարզվել է, որ $\alpha\beta$ T բջջային ընկալիչի յուրաքանչյուր տարբերակը հնարավորություն ունի կապվելու մեծ քանակությամբ՝ թվով մոտավորապես 10^5 , կառուցվածքով միմյանցից տարբերվող հա-

կածինների՝ ցածրամոլեկուլային պեպտիդների հետ: Դա պայմանավորված է նրանով, որ ընկալիչը բավական շարժուն է:

$\gamma\delta$ T բջջային ընկալիչի մոլեկուլային կառուցվածքը նման է $\alpha\beta$ տիպի ընկալիչի կառուցվածքին: Այդպիսի ընկալիչներ կրող բջիջները կազմում են T լիմֆոցիտների առանձին ենթապոպուլյացիա, որը սկիզբ է առնում թիմուսում՝ T լիմֆոցիտների օնտոգենեզի ընթացքում:

Ընկալիչների երկու տարատեսակները կրող T լիմֆոցիտները տարբերվում են իրենց տեղադրությամբ: Ծայրամասային T լիմֆոցիտների մեծամասնությունը՝ 95%-ը, $\alpha\beta$ ընկալիչներ կրող լիմֆոցիտներն են: $\gamma\delta$ ընկալիչներ կրող լիմֆոցիտներն ավելի քիչ տարածում ունեն: Դրանք կազմում են թիմուսի և ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանների լիմֆոցիտների փոքր մասը, կան նաև լորձաթաղանթների էպիթելային հյուսվածքում: γ, δ T բջջային ընկալիչներ կրող բջիջները սաղմնային զարգացման ընթացքում առաջանում են ավելի վաղ: Կարծիք կա, որ դրանց մեծամասնությունը զարգանում է ոչ թե թիմուսում, այլ լորձաթաղանթներում, մասնավորապես՝ ստամոքսաաղիքային համակարգում:

MHC մոլեկուլի
տեղամասեր



Նկ. 6.5. T բջջային ընկալիչի հակածին կապող հատվածը: Այն ունի գերփոփոխական երեք մասեր՝ CDR1, CDR2, CDR3, որոնցով ճանաչում և կապվում է հակածնային պեպտիդի և միածամանակ՝ MHC-ի մոլեկուլների հետ:

γδ T բջջային ընկալիչ կրող լիմֆոցիտները հակածինը ճանաչում են այլ կերպ: Դա ավելի շատ նմանեցնում են իմունազլորուլինների և հակածնային դետերմինանտի միջև ստեղծվող կապին: Ինչպես իմունազլորուլինները, γδ ընկալիչը կարող է կապել նատիվ հակածինը և դրանում չի մասնակցում MHC-ի մոլեկուլը: Ստացվում է, որ այս բջիջներին հակածինը ներկայացվելուց առաջ անհրաժեշտ չէ դրա նախնական վերամշակումը հակածին ներկայացնող բջիջներում: γδ ընկալիչի CDR3 տարբերակների բազմազանությունն ավելի մեծ է, քան αβ ընկալիչի մոյն տեղամասինը: Դա նշանակում է, որ այս բջիջները կարող են բավական մեծ թվով հակածիններ կապել: Վերջինների թվին պատկանում են աուտոհակածիններ, բակտերիաների գերհակածիններ, միկոբակտերիաների ֆոսֆոլիպիդային հակածիններ և այլն:

γδ T բջջային ընկալիչներ կրող բջիջները, հավանաբար, կարևոր դեր են կատարում վարակների դեմ ծավալվող իմունային պատասխանի սկզբնական փուլերում՝ ճանաչելով բակտերիաների պեպտիդները, կամ վարակի օջախում սինթեզված օրգանիզմի սեփական սպիտակուցները: Հետազոտողները կարծում են, որ γδ ընկալիչներ կրող բջիջները կազմում են իմունային պատասխանի առաջին գիծը, քանի դեռ լիովին չի ծավալվել իմունային պատասխանը՝ αβ T բջջային ընկալիչներ կրող բջիջների և MHC-ի մոլեկուլների մասնակցությամբ: Ենթադրում են, որ այդ լիմֆոցիտները, տեղակայված լինելով սահմանային հյուսվածքներում, ազդանշաններ են ընդունում վնասված կերատինոցիտներից և արտադրելով ցիտոկիններ, կազմակերպում են իմունային պատասխանը ծածկութային հյուսվածքների վնասվածքների հետևանքով ներթափանցած բակտերիաների դեմ:

T բջջային ընկալիչի բազմազանությունը և դրա գենետիկական վերահսկողությունը

Հակածինը կապող T բջջային ընկալիչն օժտված է հսկայական բազմազանությամբ: Ինչպես B լիմֆոցիտների իմունազլորուլինային ընկալիչների, այնպես էլ T բջջային ընկալիչի բազմազանությունն ստեղծվում է V դոմենների սինթեզը վերահսկող գեների պատահական զուգակցությունների ստեղծմամբ, որ տեղի է ունենում գենետիկական մյուս սոմատիկ վերահամակցման ճանապարհով:

Ինչպես իմունազլոբուլինային ընկալիչի թեթև շղթայի V դոմենի սինթեզը, այնպես էլ T բջջային ընկալիչի α շղթայի V դոմենի սինթեզը վերահսկվում է գենային երկու՝ V և J հատվածներով: Մինչդեռ β շղթայի V դոմենի սինթեզը գտնվում է գենային երեք հատվածների V, D, J-ի վերահսկողության տակ:

T լիմֆոցիտի գենոմում պարունակվում է թվով 70-80 V գեն: Դրանցից յուրաքանչյուրը պարունակում է երկու էկզոն. մեկը տեղեկատվություն է պարունակում α շղթայի բուն V դոմենի, իսկ մյուսը՝ այդ շղթայի կազմում գտնվող առաջնորդող հատվածի ամինաթթվային հաջորդականությունների վերաբերյալ: Առաջնորդող հատվածը α շղթայի կազմում մնում է մինչև նրա՝ բջջի մակերևույթ դուրս գալը, որից հետո անջատվում է: α շղթայի J գենների թիվը հասնում է 61-ի:

α շղթայի V և J հատվածների միջև տեղադրված է T բջջային ընկալիչի երկրորդ տարատեսակի՝ $\gamma\delta$ T բջջային ընկալիչի δ շղթայի գենների մի լոկուսը, որը կազմված է 3 D գենից, 3 J գենից և 1 C գենից, իսկ δ շղթայի V գեները գտնվում են α շղթայի V գենների միջև: Դրանք 4-ն են:

α շղթայի C դոմենի սինթեզը վերահսկող C գենը պարունակում է երեք էկզոն. մեկը՝ C դոմենի, մյուսը՝ ճկուն մասի և երրորդը՝ մուլեկուլի տրանսմեմբրանային և պոչային մասերի համար:

β շղթայի V գենների թիվը 52 է կազմում: Բացի այդ, կան մեկ D և վեց J գեններ պարունակող երկու կլաստերներ: β շղթայի V գեններից դեպի առաջ նույնպես տեղադրված է L էկզոնը, որը վերահսկում է β շղթայի առաջնորդող հատվածի սինթեզը: Վերջինս ապահովում է սինթեզվող պոլիպեպտիդային շղթայի ճիշտ դիրքը էնդոպլազմային ցանցում և այնուհետև՝ բջջաթաղանթի մակերևույթին:

β շղթայի C դոմենի սինթեզը վերահսկող C գենը պարունակում է չորս էկզոն. դրանցից մեկը վերահսկում է շղթայի C դոմենի, երկրորդը՝ ճկուն մասի, երրորդը՝ տրանսթաղանթային և չորրորդը՝ մերցիտոպլազմային մասերի սինթեզը:

Այսպիսով, T բջջային ընկալիչների բազմազանության ստեղծման առաջին մեխանիզմը V, D և J գենների պարզ վերախմբավորումն է: Զգալի դեր են կատարում նաև գենների միջև միացման կետերի փոփոխությունները, մասնավորապես, շատ անկայուն է V և J հատվածների միջև ընկած նուկլեոտիդների թիվը, որը α շղթայում տատանվում է 6-ից 15-ի,

իսկ β շղթայում՝ 3-ից 7-ի սահմաններում: α շղթայի V գենի վերահամակցումը կատարվում է ոչ թե մեկ, այլ մի քանի անգամ: Դա տեղի է ունենում β շղթայի գեների վերահամակցումն ավարտվելուց հետո: α և β շղթաների գեների վերահամակցումն ավարտվելուց հետո կատարվում է ՌՆԹ-ի տրանսկրիպցիան: Այնուհետև, այդ առաջնային տրանսկրիպտի հետ տեղի ունեցող սպլայսինգի ընթացքում հեռացվում են ավելորդ J սեգմենտները և V գենը միանում է C գենի հետ:

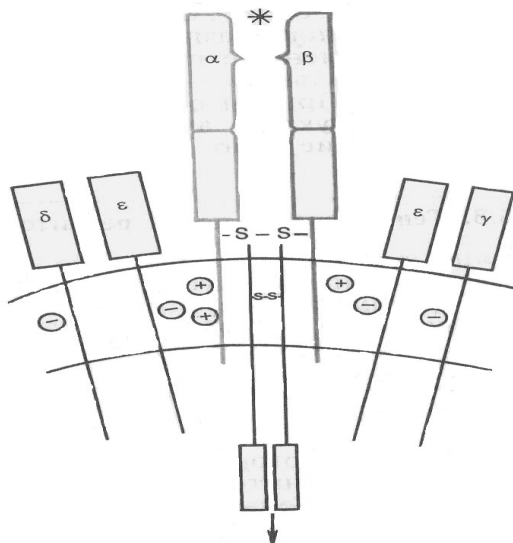
T լիմֆոցիտների ակտիվացման ժամանակ ընկալիչի, հակածնային պեպտիդի և ուղեկցող սպիտակուցների միջև տեղի ունեցող միջնուլեկուլային փոխազդեցությունները

Հակածնի և MHC-ի մոլեկուլի հետ կապվելը դեռևս բավական չէ լիմֆոցիտի համար, որպեսզի այն ակտիվանա: Անհրաժեշտ է, որ այդ կապի առաջացման հետևանքով ծագած ազդանշանը թաղանթից տեղափոխվի ցիտոպլազմայի մեջ: T բջջային ընկալիչի ներցիտոպլազմային պոչիկը բավական կարճ է, այդ պատճառով այն չի կարող ազդանշանը հասցնել ներբջջային համապատասխան համակարգերին: Ահա թե ինչու T լիմֆոցիտը, բացի հակածինը ճանաչող և այն կապող ընկալիչից, ունի այդ նպատակին ծառայող օժանդակ սպիտակուցների մի խումբ, որը կրում է CD3 ընդհանուր անվանումը: Այդ խումբն ընդգրկում է վեց պոլիպեպտիդային շղթաներ՝ γ , δ , երկու ϵ և երկու ζ (նկ. 6.6): Դրանցից երեքը որոշակի չափով հոմոլոգ են իմունազլոբուլիններին և տեղակայված են լիմֆոցիտի թաղանթում, ընդ որում, ընկալիչի մի կողմից տեղադրված են γ և ϵ , իսկ մյուս կողմից՝ δ և ϵ սպիտակուցները: Պոլիպեպտիդային այս երեք շղթաները միմյանց շատ մասն են իրենց ամինաթթվային կազմով: Դրանց գեները տեղադրված են կողք-կողքի: Ենթադրում են, որ այդ երեք գեները էվոլյուցիայի ընթացքում ծագել են մեկ նախնի գենի կրկնակման ճանապարհով: Այդ սպիտակուցները փոխազդեցության մեջ են գտնվում T բջջային ընկալիչի հետ և ունեն ներցիտոպլազմային երկար պոչիկ, որի շնորհիվ կարողանում են փոխազդեցության մեջ մտնել ցիտոպլազմայում գտնվող սպիտակուցների հետ:

Այդ սպիտակուցների առկայությունը թաղանթում խիստ անհրաժեշտ է $\alpha\beta$ ընկալիչի տարածական կառուցվածքի պահպանման համար: Ինչ-

պես B լիմֆոցիտների իմունազլորուլինային ընկալիչին ուղեկցող α - և β - իմունազլորուլինները, CD3 խմբի այս սպիտակուցները նույնպես, բացի ազդանշանը բջջի մեջ տանելուց, ծառայում են նաև T բջջային ընկալիչը էնդոպլազմային ցանցից դեպի բջջի մակերևույթը դուրս բերելու համար: CD3-ի կազմության մեջ մտնող մյուս երկու (ζ) պոլիպեպտիդային շղթաներն իրենց մի ծայրով ներկառուցված են լիմֆոցիտի թաղանթի մեջ՝ $\alpha\beta$ ընկալիչի երկու շղթաների տրանսթաղանթային հատվածների միջև, իսկ մնացած մասերով տեղադրված են ցիտոպլազմայի մեջ: CD3-ը կազմող այս չորս սպիտակուցներն էլ իրենց մոլեկուլների ներցիտոպլազմային հատվածներում պարունակում են թիրոզին ակտիվացնող ամինաթթվային հաջորդականություններ, որոնցով փոխազդում են ցիտոպլազմայում գտնվող թիրոզինկինազների հետ և սկիզբ դնում դեպի բջջի ներսը ազդանշանի տեղափոխման կենսաքիմիական ռեակցիաներին:

Հակածին

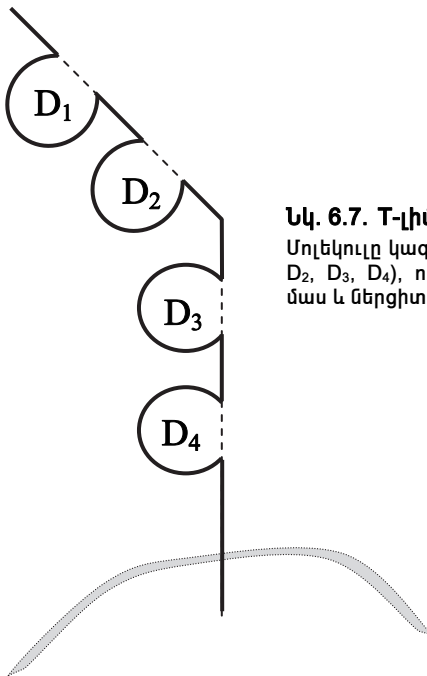


Նկ. 6.6. T բջջային ընկալիչը և CD3 համակարգը: Ազդանշանի փոխանցումը T լիմֆոցիտի մեջ

T լիմֆոցիտների ակտիվացման մեջ պարտադիր մասնակցություն ունեն նրանց թաղանթային երկու սպիտակուցներ՝ CD4 և CD8:

T լիմֆոցիտներն իրենց թաղանթում կրում են երկու սպիտակուցներ՝ CD4 և CD8, որոնք դրանց համար ծառայում են որպես մարկերներ՝ տարբերանշաններ: CD4-ը գտնվում է T օգնականների վրա, իսկ CD8-ը՝ բջջասպան T լիմֆոցիտների վրա: Քանի որ T լիմֆոցիտներին հակաժինը ներկայացվելու ժամանակ այդ սպիտակուցները կապվում են MHC-ի առաջին և երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ, դրանց անվանում են համաընկալիչներ: Փորձերով ապացուցվել է, որ T լիմֆոցիտի վրա CD4 և CD8 համաընկալիչների բացակայության դեպքում լիմֆոցիտն ակտիվացնելու համար հակածնի չափաբաժինը պետք է մոտ 100 անգամ ավելի մեծ լինի:

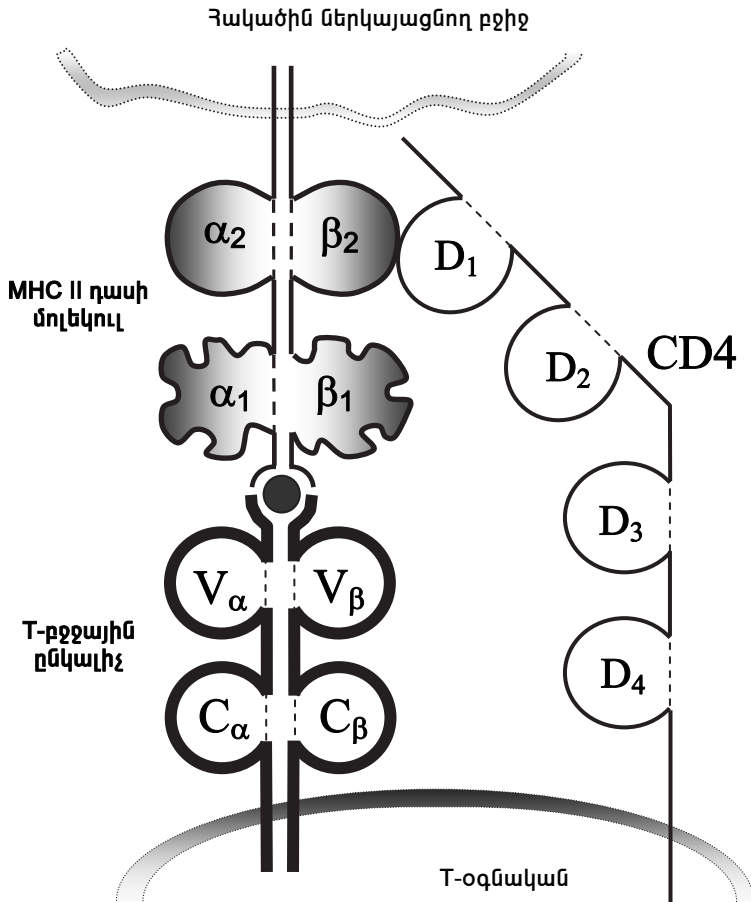
CD4-ը մեկ շղթայից կազմված մոլեկուլ է, կազմված է չորս իմունոգլոբուլինային դոմեններից՝ D₁, D₂, D₃, D₄ (նկ. 6.7) :



Նկ. 6.7. T-լիմֆոցիտի CD4 ընկալիչը:

Մոլեկուլը կազմված է չորս դոմեններից (D₁, D₂, D₃, D₄), ունի մաս տրանսթաղանթային մաս և ներցիտոպլազմային պոչիկ:

Վերջին դոմենն ունի երկար ներցիտոպլազմային պոչիկ, որի շնորհիվ հեշտությամբ փոխազդում է ներբջջային սպիտակուցների հետ: Հանգիստ վիճակում գտնվող բջջի վրա CD4-ը կապված է T բջջային

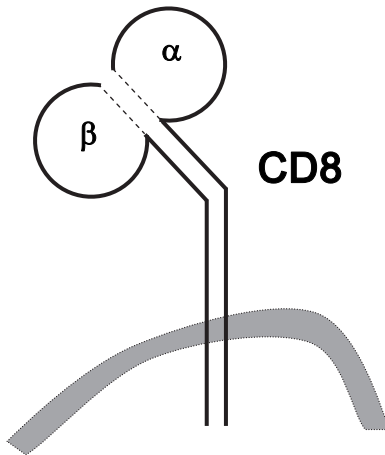


Նկ. 6.8. CD4 T-լիմֆոցիտի կապվելը հակածնային պեպտիդից և MHC II դասի մոլեկուլից կազմված համալիրի հետ:

T օգնականն իր երկու ընկալիչներով միաժամանակ կապվում է հակածինը ներկայացնող բջջի թաղանթի վրա գտնվող MHC-ի մոլեկուլի և դրա վրա տեղակայված պեպտիդի հետ:

ընկալիչի հետ: Երբ բջիջը հանդիպում է հակածնին, CD4–ն իր առաջին դոմենով կապվում է MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլի β -2 դոմենի հետ (նկ. 6.8.): CD4–ն իր ներցիտոպլազմային մասով կապված է թիրոզինկինազի հետ և իր մասնակցությունն ունի այդ ժամանակ հակածնային ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխելու գործում:

CD8 ընկալիչը, որը գտնվում է բջջասպան T լիմֆոցիտների մակերևութին, կազմված է երկու շղթաներից, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի մեկ դոմեն և բջջաթաղանթի հետ կապված երկար պոչիկ (նկ. 6.9.):

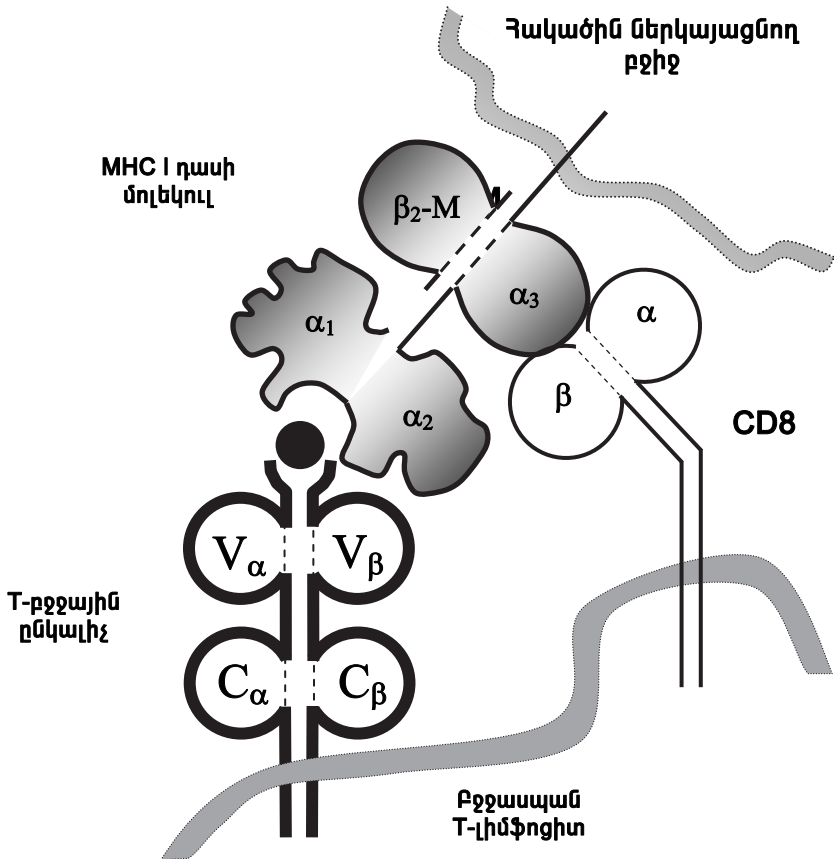


Նկ. 6.9. T-լիմֆոցիտի CD8 կոընկալիչը:

Հակածնին հանդիպելիս CD8-ը կապվում է MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի հետ: Փոխազդեցությունն իրագործվում է CD8-ի երկու դոմենների և MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի α -3 դոմենի միջև (նկ. 6.10.): Դա տեղի է ունենում հակածնի հետ լիմֆոցիտի փոխազդման պահին: Միջմոլեկուլային այդ կապն անհրաժեշտ պայման է ծառայում ազդանշանը CD8-ի պոչիկով բջջի մեջ տեղափոխելու համար:

Կծ ընկալիչներ կրող T լիմֆոցիտների թաղանթի վրա CD4 ընկալիչներ չեն հայտնաբերվել, իսկ CD8 կրում է դրանց մի մասը, այն էլ ոչ թե հետերոդիմերի տեսքով, ինչպես $\alpha\beta$ ընկալիչներ կրող T լիմֆոցիտներին է, այլ հոմոդիմերի տեսքով, այսինքն 2 միանման α շղթաներից կազմված:

Այսպիսով, T քջջային ընկալիչը գործում է իրեն ուղեկցող սպիտակուցների հետ միասին՝ փոխազդելով հակածինը ներկայացնող քջջի վրա գտնվող հակածնային պեպտիդի և MHC-ի մոլեկուլների հետ:



Նկ. 6.10. CD8 T-լիմֆոցիտի կապվելը հակածնային պեպտիդից և MHC I դասի մոլեկուլից կազմված համալիրի հետ:

CD8 T-լիմֆոցիտն իր երկու ընկալիչներով միաժամանակ կապվում է հակածինը ներկայացնող քջիջ թաղանթում գտնվող MHC-ի մոլեկուլի և դրա վրա տեղակայված պեպտիդի հետ:

Դրան հաջորդում է լիմֆոցիտի բազմացումը և նրա հետագա տարբերակումը մինչև էֆեկտոր բջջասպան բջիջների և T օգնականների առաջացումը:

Ամփոփելով այս գլխում բերված նյութը՝ կարելի է ասել, որ B լիմֆոցիտների իմունազլոբուլինային ընկալիչները և T լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալիչներն ունեն ընդհանուր գծեր և միաժամանակ՝ մի շարք տարբերիչ առանձնահատկություններ: Երկու տիպի ընկալիչներն էլ ունեն իրենց կազմում փոփոխական՝ V և կայուն՝ C դոմեններ, միանման է ընթանում նաև այդ ընկալիչների V դոմենի սինթեզը վերահսկող գեների վերահամակցումը: Սակայն միանգամայն տարբեր են այդ բջիջների միջոցով հակածինները զանազանելու մեխանիզմները: B լիմֆոցիտները հակածինը ճանաչում են չմշակված, նատիվ վիճակում, կարող են զանազանել այն և՛ լուծված վիճակում և՛ բջիջների մակերևույթին գտնվելիս: Իսկ որպեսզի T լիմֆոցիտների ընկալիչները կարողանան ճանաչել հակածինը և կապվել դրա հետ, անհրաժեշտ է, որ հակածինը նախօրոք վերամշակվի և T լիմֆոցիտին ներկայացվի MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված վիճակում՝ բջիջների թաղանթների վրա:

Այսպիսով, T լիմֆոցիտը ճանաչում է հակածինը ոչ թե ամբողջությամբ, այլ միայն դրա փոքրիկ մի հատվածը՝ պեպտիդի ձևով: B և T լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալիչները միմյանցից տարբերվում են նաև նրանով, որ առաջինն ունի հակածին կապող երկու կենտրոն, այսինքն՝ երկվալենտ է, մինչդեռ T-բջջային ընկալիչը միավալենտ է:

ԳԼՈՒԽ 7

Տ ԼԻՄՖՈԳԻՏՆԵՐԻ ՆԱԽԱՅԱԿԱԾՆԱՅԻՆ ՏԱՐԲԵՐԱԿՈՒՄԸ

Տ լիմֆոցիտներն իմունային ռեակցիաների հիմնական մասնակիցներն են։ Դրանք առաջնակարգ դեր ունեն իմունիտետի այն ռեակցիաներում, որոնք «բջջային» անվանումն են կրում։ Տ լիմֆոցիտները կարևոր մասնակցություն ունեն նաև հումորալ իմունիտետի ռեակցիաներում։

Տ լիմֆոցիտներն իմունիտետի համակարգում ներկայացված են երկու հիմնական ենթապոպուլյացիաներով՝ Տ օգնականներ և բջջասպան Տ լիմֆոցիտներ։ Ինչպես B լիմֆոցիտների, այնպես էլ Տ լիմֆոցիտների ֆոնոդը կազմված է առանձին կլոններից։ Դրա շնորհիվ յուրաքանչյուր հակածնային էպիտոպի դեմ պատասխան ռեակցիան իրագործում են միայն մեկ բջջի հետնորդները։

Տ լիմֆոցիտների համար բնութագրական ամենակարևոր առանձնահատկություններից է այն, որ դրանք իրենց ընկալիչներով հակածինը ճանաչում են միայն դրա վերամշակվելուց հետո, ցածրամոլեկուլային պեպտիդի (էպիտոպի) տեսքով և տվյալ օրգանիզմի սեփական MHC-ի 1-ին կամ 2-րդ դասի մոլեկուլների հետ կապված վիճակում ներկայացվելիս։ Յուրաքանչյուր Տ լիմֆոցիտ նախատեսված է աշխատելու MHC-ի կամ 1-ին, կամ 2-րդ դասի մոլեկուլների հետ։ Այդ մոլեկուլների հետ Տ լիմֆոցիտներն իրենց հակածին զանազանող ընկալիչի միջոցով կապվում են վանդերվալսյան, ջրածնական, հիդրոֆոր կապերով։ Միաժամանակ, Տ լիմֆոցիտները MHC-ի մոլեկուլի հետ մենահատուկ կապի մեջ են մտնում իրենց մեկ այլ ընկալիչի՝ CD4 կամ CD8 ընկալիչի միջոցով։ CD4-ը քիմիական ազդակցություն ունի MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ և կապվում է դրա β_2 դոմենի հետ, իսկ CD8-ը կապվում է MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի α -3 դոմենի հետ։ Ինչպես արդեն նշվել է, այդ հանգամանքը շատ կարևոր է Տ լիմֆոցիտների ակտիվացման համար։

Թիմուսում T լիմֆոցիտների տարբերակման հիմնական փուլերը

Օրգանիզմում իմունիտետի համակարգի լիարժեք գործունեությունն ապահովելու մեջ թիմուսի անփոխարինելի դերն ապացուցվել է դեռևս անցյալ դարի 60-ական թվականներին կատարված փորձարարական հետազոտությունների միջոցով: Նորածին կենդանիների թիմուսը հեռացնելու դեպքում իմունիտետի համակարգի օրգաններում զգալիորեն նվազում է լիմֆոցիտների ընդհանուր քանակությունը, թույլ, խիստ անբավարար են ընթանում ոչ միայն բջջային, այլև հումորալ իմունիտետի ռեակցիաները: Փորձակենդանիների կյանքի հենց առաջին ամիսներին շատ բարձր է լինում դրանց մահացությունը և վարակիչ հիվանդությունների նկատմամբ ընկալունակությունը:

Բժշկագիտության մեջ հայտնի է Դի Ջորժիի համախտանիշը, որը դրսևորվում է դեռևս մանկական տարիքում: Թիմուսի թերզարգացածության հետևանքով ստեղծված այդ բնածին անբավարարության պատճառով երեխաների իմունիտետի համակարգում խիստ պակաս է լինում T լիմֆոցիտների ընդհանուր քանակությունը: Հիվանդ երեխաները շատ մեծ ընկալունակություն են հանդես բերում վիրուսային, սնկային և բակտերիաներով հարուցվող մի քանի հիվանդությունների նկատմամբ:

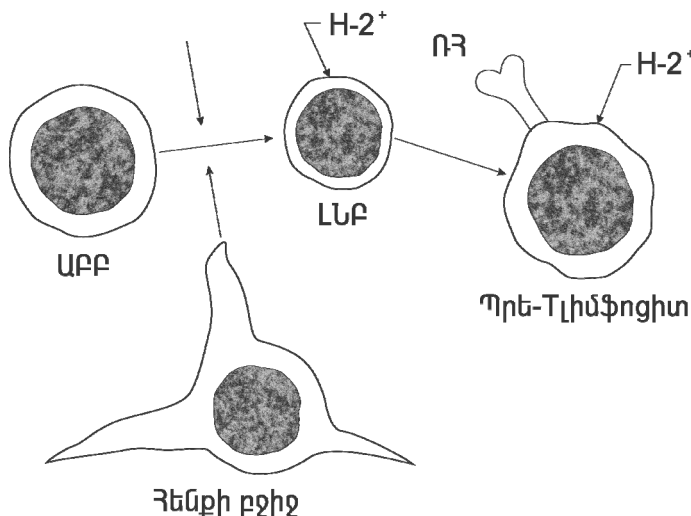
T լիմֆոցիտների մոտավորապես 99%-ը տարբերակվում է թիմուսում՝ հետսաղմնային կյանքի ընթացքում: Դրանք $\alpha\beta$ ընկալիչներ կրող T լիմֆոցիտներն են, իսկ 1%-ից պակասը՝ $\gamma\delta$ ընկալիչներով T լիմֆոցիտներն են: Վերջիններս մեծամասամբ տարբերակվում են լորձաթաղանթներում, հատկապես՝ մարսողական համակարգի օրգաններում: Դա է պատճառը, որ ծայրամասային հյուսվածքներում գտնվող T լիմֆոցիտների թվում $\gamma\delta$ լիմֆոցիտները կազմում են ավելի քան 10% և ավելի:

Բացառիկ հետաքրքրություն է ներկայացնում թիմուսի ուսումնասիրության ընթացքում բացահայտված մի հանգամանք: Դա կայանում է նրանում, որ այդ օրգանում ակտիվորեն բազմացող լիմֆոցիտների զգալի մասը մահանում է: 5-8 շաբաթական մկան թիմուսում գտնվում է 2×10^8 թվով լիմֆոցիտներ՝ թիմոցիտներ: Ընդ որում ամեն օր թիմուսում

միտոզի ճանապարհով բազմանում և առաջանում են 5×10^7 քանակությամբ մոր լիմֆոցիտներ: Սակայն թիմուսից դեպի ծայրամասային օրգանները դուրս են գալիս ընդամենը 10^6 լիմֆոցիտներ, այսինքն՝ թիմոցիտների ընդհանուր քանակության մոտ 1% -ը: Մնացած 99% -ը թիմուսում մահանում է ապոպտոզով և մակրոֆագերը դրանց ֆագոցիտոզի են ենթարկում: Ենթադրություն է արվում մահ, որ թիմուսում արդեն «մահվան դատապարտված» լիմֆոցիտները կենդանի վիճակում թիմուսից դուրս գալով, արյան հոսքով տեղափոխվում են դեպի լյարդ, փայծաղ կամ աղիքներ, որտեղ և քայքայվում են:

Թիմուսում T լիմֆոցիտների տարբերակումը տևում է մոտ 3 շաբաթ:

T լիմֆոցիտները տարբերակվում են իրենց ոսկրածուծային նախորդներից, որոնք սկիզբ են առնում արյունաստեղծ բնային բջիջ (նկ. 7.1.): Դեռևս ոսկրածուծում գտնվելիս մարդու T լիմֆոցիտների նախորդները ձեռք են բերում իրենց թաղանթային տարբերանշանները՝ CD7, CD2, CD34 և CD3-ի ցիտոպլազմային ձևը: Այդ բջիջները pre-T լիմֆոցիտներն են՝ լիմֆոբլաստներ և, քանի որ չունեն իրենց թաղանթում T լիմֆոցիտների երկու տարբերանշանները՝ CD4 կամ CD8 ընկա-

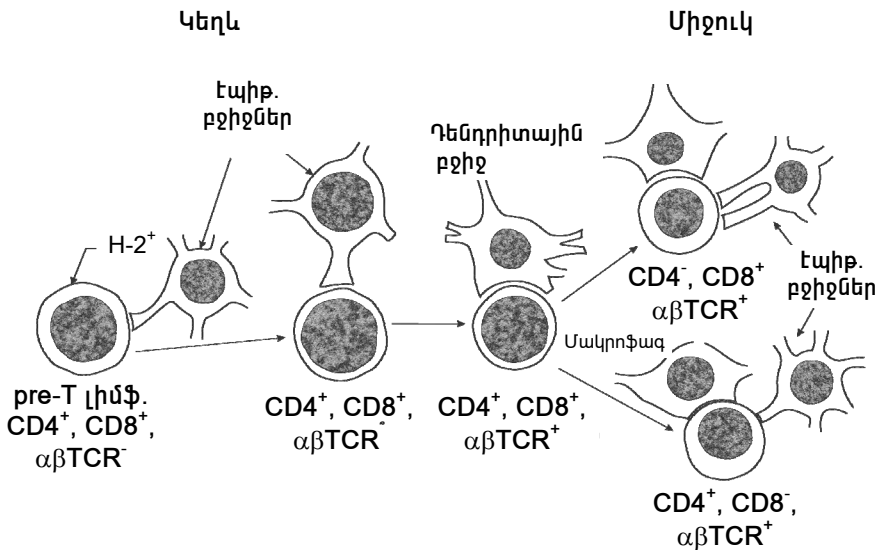


Նկ. 7.1. pre-T լիմֆոցիտների զարգացումը ոսկրածուծում:

ԱԲԲ - արյունաստեղծ բնային բջիջ, LՆԲ - լիմֆոցիտների նախորդ բջիջ:

լիչները, դրանց անվանում են «կրկնակի նեգատիվ» բջիջներ: Ձարգացման այդ փուլում T լիմֆոցիտները չունեն մաս հակածին կապող ընկալիչներ՝ TCR $\alpha\beta$:

Ուկրաժուծից արյան հոսքով դուրս գալով՝ pre-T լիմֆոցիտները թիմուս են մտնում բլթակների կեղևի և միջուկի միջև սահմանային շերտում գտնվող խոշոր վեմուկների պատերով անցնելով, այնուհետև տեղափոխվում են դեպի կեղևի արտաքին՝ ենթապատիճային շերտը (Նկ. 7.2.): Այստեղ բջիջները մեկ շաբաթվա ընթացքում դանդաղ բազմանում են: Ենթապատիճային թիմոցիտների համար բնորոշ է բնային բջիջների համար առանձնահատուկ ֆերմենտի՝ թելոմերազի առկայությունը, որն ապահովում է քրոմոսոմների վերանորոգումը: Դա վկայում է այն մա-



Նկ. 7.2. Թիմուսում T լիմֆոցիտների տարբերակման հիմնական փուլերը:

pre-T լիմֆոցիտները, որոնք գտնվում են թիմուսի կեղևային մյուսի արտաքին շերտում, դեռևս զուրկ են $CD4$, $CD8$ ընկալիչներից և $\alpha\beta$ ընկալիչից և կոչվում են «կրկնակի նեգատիվներ»: Կեղևային էպիթելային բջիջների հետ փոխազդելով և բազմանալով, դրանք իրենց թաղանթները դուրս են բերում այդ ընկալիչների որոշակի՝ ոչ մեծ քանակություն: Ավելի խորանալով թիմուսի կեղևային մյուսի մեջ և փոխազդելով դենդրիտային բջիջների հետ՝ թիմոցիտները դառնում են այդ ընկալիչների լիարժեք կրողներ և կոչվում են «կրկնակի պոզիտիվներ»: Թիմուսի միջուկային մյուսում գտնվող թիմոցիտները բաժանված են երկու խմբի, որոնցից մեկը կրում է $CD8$, իսկ մյուսը՝ $CD4$ ընկալիչը:

սին, որ այդ բջիջներն իրենց կյանքի ընթացքում դեռ պետք է բազմա-
ման և այն էլ՝ ոչ մեկ անգամ:

Կարծիք կա, որ pre-T լիմֆոցիտներից սկիզբ են առնում ոչ միայն $\alpha\beta$ և $\gamma\delta$ T լիմֆոցիտները, այլև դենդրիտային բջիջները: pre-T լիմֆոցիտ-
ներն իրենց մակերևույթին զարգացման այդ փուլում բացի վերը նշված
տարբերանշաններից, կրում են նաև CD44 և CD25 մոլեկուլները: Այնու-
հետև բջիջների թաղանթում անհետանում են CD44 և CD25 մոլեկուլնե-
րը և բջիջները տեղաշարժվում են դեպի թիմուսի կեղևի ավելի խոր շեր-
տերը: Այս փուլում դրանցում սկսվում է հակաժինը ճանաչող ընկալիչի
 β շղթայի գեների վերահամակցումը և թաղանթում հայտնվում է CD3
սպիտակուցային համալիրը: Դիտվում է նաև հետաքրքիր մեկ այլ
երևույթ՝ բջջաթաղանթի մակերևույթին հայտնվում է պոլիպեպտիդային
մի շղթա՝ այսպես կոչված pT α (p - անգլ. partner՝ զուգընկեր բառից):
Այս սպիտակուցն իրենով փոխարինում է իսկական α շղթային և հնա-
րավորություն է ստեղծում, որպեսզի գեների վերահամակցումից հետո
սինթեզված β շղթան՝ CD3 համալիրի հետ միասին հայտնվի բջջաթա-
ղանթի արտաքին մակերևույթին:

Այս փուլում, երբ α շղթայի գեների վերահամակցումը դեռևս չի ըն-
թացել, բջիջներն ակտիվորեն բազմանում են և նման են բլաստների:
Ընդ որում, լիմֆոբլաստները սերտ փոխազդեցության մեջ են գտնվում
թիմուսի կեղևային էպիթելային բջիջների՝ սնուցող բջիջների հետ և
սկսում են սինթեզել և ոչ այնքան մեծ քանակությամբ թաղանթի
մակերևույթին հանել միաժամանակ CD4 և CD8 ընկալիչները: Քանի որ
լիմֆոբլաստներից յուրաքանչյուրն այս փուլում կրում է և՛ CD4, և՛ CD8
ընկալիչներ՝ կոչվում են «կրկնակի պոզիտիվներ» (double-positive):

Հաջորդ փուլում բջիջները դադարում են բազմանալ, մոտենում են
թիմուսի կեղևային և միջուկային նյութերի միջև սահման կազմող շեր-
տին, որտեղ սերտ կապի մեջ են մտնում այնտեղ գտնվող դենդրիտային
բջիջների և հենքի էպիթելային բջիջների հետ: Վերջիններս իրենց ճյու-
ղավորված ելուստների վրա կրում են MHC-ի առաջին և երկրորդ դասի
մեծ թվով մոլեկուլներ:

Թիմոցիտներում սկսվում է դրանց տարբերակման ընթացքում դիտ-
վող շատ հետաքրքրաշարժ երևույթներից մեկը՝ α շղթայի գեների վե-
րահամակցումը: Դա տևում է 3-4 օր և յուրաքանչյուր բջջում հաջորդա-

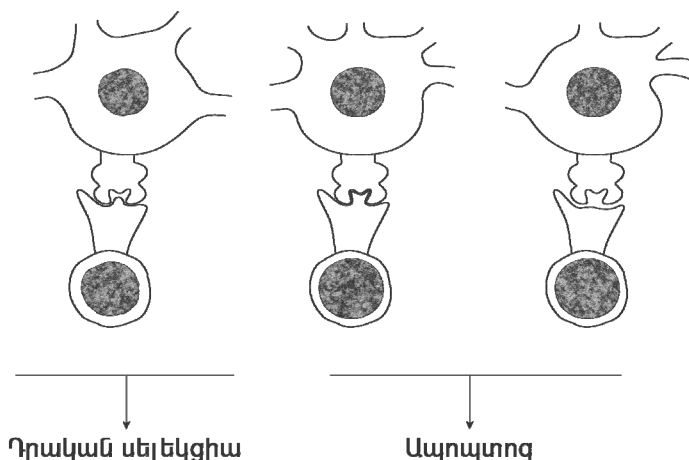
բար ստեղծվում են α շղթայի V դոմենի սինթեզը վերահսկող գեների մի քանի համակցություններ: Սինթեզվող α շղթայի համապատասխան տարբերակը դուրս է բերվում թաղանթի վրա: Դրա շնորհիվ միևնույն բջջի վրա հայտնվում են $\alpha\beta$ ընկալիչի մի քանի տարբերակներ՝ միևնույն β շղթան՝ տարբեր α շղթաների հետ միասին: Բջջի փորձում է $\alpha\beta$ շղթայի այդ տարբերակների օգնությամբ կապվել էպիթելային բջիջների թաղանթին գտնվող MHC մոլեկուլի և դրա հետ կապված պեպտիդի հետ (հասկանալի է, որ և՛ MHC-ի մոլեկուլը և՛ նրա վրա գտնվող պեպտիդը ոչ թե օտար են, այլ պատկանում են տվյալ օրգանիզմին): T լիմֆոցիտը պետք է ունակություն ունենա կապվելու սեփական MHC-ի մոլեկուլի հետ: Չէ՞ որ թիմուսից դուրս գալուց հետո, հանդիպելով օտար հակածնին, նա պետք է կարողանա ճանաչել սեփական MHC-ի մոլեկուլը, որին կապված վիճակում իրեն կներկայացվի օտար հակածնային էպիտոպը:

Եթե α շղթայի տարբերակներից որևէ մեկը հնարավորություն կտա կապվել սեփական MHC-ի մոլեկուլի և նրա վրա գտնվող պեպտիդի հետ, տվյալ T լիմֆոցիտը կստանա գոյատևման ազդանշան և հնարավորություն կունենա թիմուսում շարունակել իր տարբերակումը: Իսկ եթե՝ ոչ, ապա այդ բջիջը դատապարտված կլինի մահվան: Այն պետք է դուրս չգա թիմուսից: Այդ բջջում գործի են դրվում ապոպտոզի մեխանիզմները և բջիջը քայքայվում է: Այս երևույթը, որի ժամանակ ընտրվում և պահպանվում են միայն սեփական MHC-ի մոլեկուլը ճանաչող T լիմֆոցիտները, կոչվում է «դրական սելեկցիա»: Հետաքրքիր է իմանալ, որ եթե որևէ բջիջ չափից դուրս մեծ խնամակցությամբ է կապվում MHC-ի մոլեկուլի հետ, ապա այդ բջիջը նույնպես ոչնչանում է (նկ. 7.3.): Այնուհետև, կարճ ժամանակով բջջաթաղանթի վրայից անհետանում են CD4 և CD8 ընկալիչները, իսկ հետո դրանցից մեկը նորից հայտնվում է թաղանթի վրա: Ընդ որում, այն լիմֆոցիտը, որն իր ընկալիչով կարողացել էր կապվել սեփական MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի հետ, ձեռք է բերում CD8 ընկալիչը, իսկ այն լիմֆոցիտը, որը կարողացել էր կապվել սեփական MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլի հետ, ձեռք է բերում CD4 ընկալիչը:

Այսպիսով, T լիմֆոցիտները թիմուսում տարբերակվելու ընթացքում բաժանվում են երկու հիմնական ենթապոպուլյացիաների՝ CD4 և CD8 T լիմֆոցիտների: Այստեղ ավելացնենք, որ օրգանիզմում կան $\alpha\beta$ ըն-

կալիչներ ունեցող T լիմֆոցիտների այլ պոպուլյացիաներ էլ, ինչպիսիք են, օրինակ, CD4/CD8 և CD8 $\alpha\alpha$: Վերջինն առանձնահատուկ է նրանով, որ CD8 ընկալիչը կազմված է երկու միանման α շղթաներից, այսինքն՝ հոմոդիմեր է և կազմված է ոչ թե մեկ α և մեկ β շղթաներից, ինչպես վերը նկարագրվել է: Լիմֆոցիտների այս տարատեսակը մեծամասնությամբ է կազմում մարսողական համակարգի լորձաթաղանթի էպիթելում գտնվող լիմֆոցիտների թվում:

Թիմոցիտները թիմուսում որոշ ժամանակ դեռ մնում են: Դրան նպաստում է դրանց և թիմուսի հենքի բջիջների միջև ընտրողական շփումը՝ ադիեզիան, որն իրականանում է միջմոլեկուլային փոխազդեցությունների միջոցով: Էպիթելային բջիջների վրա առկա են LFA-3 և ICAM-1 ադիեզիայի մոլեկուլները, իսկ լիմֆոցիտները կրում են դրանց նկատմամբ լրացական մոլեկուլներ՝ CD2 և LFA-1: Նշված մոլեկուլների միջև ստեղծվող ընտրողական կապերը T լիմֆոցիտներին անհրաժեշտ



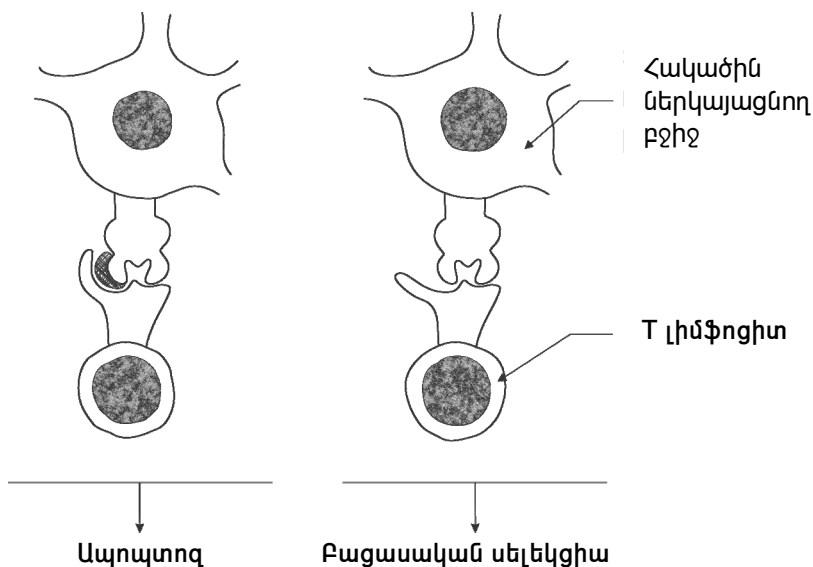
Նկ. 7.3. T լիմֆոցիտների դրական սելեկցիան:

Թիմուսում T լիմֆոցիտներն անցնում են «դրական սելեկցիա»: Հակաժին կապող ընկալիչի զանազան տարբերակներ ունեցող բջիջները փորձում են կապվել սեփական MHC-ի մոլեկուլի և դրա վրա գտնվող պեպտիդի հետ: Գոյատևման և հետագա տարբերակման հնարավորություն են ստանում այն լիմֆոցիտները, որոնք բավարար խնամակցությամբ կապվում են սեփական MHC-ի մոլեկուլի հետ, իսկ այն լիմֆոցիտները, որոնք չափից դուրս մեծ խնամակցությամբ են կապվում, կամ չեն կարողանում կապվել սեփական MHC-ի մոլեկուլի հետ, ստանում են ապոպտոզի հրահանգ և մահանում են:

Ժամանակամիջոցի ընթացքում պահում են թիմուսի տարածքում:

Թիմուսի կեղևի և միջուկի սահմանագլխին լիմֆոցիտները ենթարկվում են մաև բացասական սելեկցիայի: Դրա էությունը կայանում է նրանում, որ լիմֆոցիտների թվում ընտրվում են և ապոպտոզի ազդանշան են ստանում այն բջիջները, որոնք կարող են իրենց հակածին ճանաչող ընկալիչներով կապվել սեփական հակածինների հետ, այսինքն՝ աուտոռեակտիվ են (7.4.): Բացասական սելեկցիան լիմֆոցիտների զարգացման շատ կարևոր երևույթներից է: Դրանով է մեծ չափով պայմանավորված այն, որ իմունիտետի համակարգը, տվյալ դեպքում՝ T լիմֆոցիտները, ձեռք են բերում սեփականի նկատմամբ տոլերանտություն, այսինքն՝ չեն «տեսնում» սեփական հակածիններին և չեն պայքարում դրանց դեմ:

T լիմֆոցիտների բացասական սելեկցիայի պրոցեսում կարևորվում է թիմուսի հենքի էպիթելային բջիջների, դենդրիտային բջիջների և Դասալի մարմնիկների արտաքին շերտը կազմող բջիջների թաղանթին գտնվող CD30L (CD30-լիգանդ) թաղանթային մոլեկուլի և լիմֆոցիտների թաղանթի CD30 մոլեկուլի միջև ստեղծվող կապը: Եթե լիմֆոցիտն իր հակածին կապող ընկալիչի միջոցով կարողանում է կապվել սեփական հակածնի հետ, դրա թաղանթի վրա հայտնվում է CD30 մոլեկուլը, որի կապվելը հենքի բջիջների վրա գտնվող իր լիգանդի հետ պայմանավորում է տվյալ թիմոցիտի համար ապոպտոզի ազդանշանը:



Նկ. 7.4. T լիմֆոցիտների բացասական սեւեկցիան:

Թիմուսի կեղևի և միջուկի սահմանի վրա T լիմֆոցիտների մեջ ընթանում է ընտրություն՝ բացասական սեւեկցիա: Այն լիմֆոցիտները, որոնք հակածին կապող իրենց ընկալիչով կարողանում են կապվել սեփական հակածինների հետ, մահանում են ապոպտոզով:

T $\alpha\beta$ և T $\gamma\delta$ լիմֆոցիտները սկիզբ են առնում մեկ ընդհանուր նախորդ բջջից: Ջարգացող թիմոցիտում համարյա միաժամանակ սկսվում է β , γ և δ շղթաների գեների վերահամակցումը: Եթե γ և δ շղթաների գեները կիսացնեն ավելի շուտ վերահամակցվել, լիմֆոցիտը կդառնա $\gamma\delta$: Սակայն, եթե ավելի շուտ է ավարտվում β շղթայի գեների վերահամակցումը և β շղթան pT α -ի հետ միասին հասցնում է դուրս գալ թաղանթի վրա, դա ծառայում է որպես արգելակող ազդանշան γ և δ շղթաների գեների վերահամակցման համար: Միաժամանակ, արգելակվում է նաև տվյալ բջջի բազմացումը: Նույն երևույթն ազդանշան է ծառայում նաև CD4 և CD8 ընկալիչների՝ թաղանթի վրա դուրս գալու և α շղթայի գեների վե-

րահամակցումն սկսվելու համար: α շղթայի գեների վերահամակցման ժամանակ γ շղթայի գեները, որոնք տեղավորված են α շղթայի գեների միջև, ենթարկվում են դելեցիայի:

α շղթայի գեների վերահամակցումը մի քանի անգամ է կատարվում, մինչև կատարվի արդյունավետ տարբերակ: Ընդ որում, դա երկու միմյանց հոմոլոգ քրոմոսոմներում կատարվում է միաժամանակ և միաժամանակ, այսինքն՝ ալելային բացառման սկզբունքն այստեղ չի գործում:

Դրական սելեկցիան կատարվում է այն ժամանակ, երբ լիմֆոցիտի թաղանթում քիչ քանակությամբ առկա է հակածինը զանազանող ընկալիչը և միաժամանակ առկա են CD4 և CD8 ընկալիչները: Թիմոցիտներն այդ ժամանակ փոխազդեցությունների մեջ են գտնվում էպիթելային բջիջների հետ, որոնք ոչ միայն MHC-ի կրողներն են, այլև արտադրում են մի շարք ցիտոկիններ IL-1, -3, -6, -7, LIF (լեյկոցիտներ ճնշող գործոն), գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոն: Թիմուսի էպիթելային բջիջները սինթեզում են նաև թիմուսային ստերոիդային հորմոն՝ պրեզենտին, որը զարգացող թիմոցիտներում մասնակցում է գեների ակտիվության կարգավորմանը և դրական ու բացասական սելեկցիայի ժամանակ տեղի ունեցող ապոպտոզի հրահրմանը:

Այստեղից պարզ է, թե ինչու մարդկանց ոսկրածուծ փոխապատվաստելիս անհրաժեշտ պայման է դոնորի և ռեցիպիենտի միջև համապատասխանությունն ըստ MHC-ի: Դա պետք է ոչ այնքան նրա համար, որ պատվաստված ոսկրածուծը չմերժվի, այլ հնարավոր լինի դոնորի բնային բջիջներից ինունային բջիջների տարբերակումը:

Հասունացած T լիմֆոցիտները թիմուսից դուրս են գալիս երեք հնարավոր ճանապարհներով 1. ուղղակի՝ կեղևամիջուկային գոտում գտնվող ավշային անոթի միջոցով, 2. կեղևամիջուկային գոտու հետնազանոթային վենուլների պատով դեպի արյան հունն անցնելով, 3. պատիճում գտնվող մազանոթների պատով:

Ուշադրություն դարձնենք այն հանգամանքի վրա, որ թիմուսում T լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալիչների ընտրությունը գնում է բացառապես էնդոգեն մոլեկուլների՝ սեփական MHC-ի մոլեկուլների և դրանց հետ կապված սեփական պեպտիդների հետ փոխազդեցության պայմաններում: Փորձերով ապացուցվել է, որ ոչ միայն թիմուսում՝ լիմֆոպոեզի ընթացքում է լիմֆոցիտների ընտրությունն ընթանում սեփական պեպտիդների և սեփական MHC-ի հետ դրանց կապվելու ունա-

կության հիման վրա, այլև՝ ծայրամասում երկար ժամանակի ընթացքում լիմֆոցիտների կենսունակությունն ապահովվում է ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանների T գոտիներում գտնվող դենդրիտային բջիջների վրա գտնվող սեփական պեպտիդ-MHC համալիրներից եկող ազդանշաններով: Այդ ազդանշանների բացակայության դեպքում T լիմֆոցիտը արագ մահանում է: Ավելին, այդ սեփական ազդանշաններն ապահովում են ծայրամասերում տվյալ օրգանիզմի ողջ կյանքի ընթացքում T լիմֆոցիտների բազմացման որոշակի մակարդակ: Սրանում կարող է իր բացատրությունը գտնել այն հանգամանքը, որ, չնայած մարդու 15 տարեկան դառնալուց հետո թիմուսը սկսում է ենթարկվել ինվոլյուցիայի, այնուհանդերձ, ամբողջ կյանքի ընթացքում կայուն պահպանվում է ծայրամասային $\alpha\beta$ T լիմֆոցիտների քանակությունը: Ավելացնենք նաև, որ լիմֆոցիտների բազմացման այդ պրոցեսները տարբերվում են իմունային ակտիվ պատասխանի ընթացքում տեղի ունեցող դրանց բազմացման և կլոնի ձևավորման պրոցեսից: Սեփական ազդանշաններով հրահրված բազմացումը չի ուղեկցվում լիմֆոցիտներից ցիտոկինների արտազատմամբ և իմունային բորբոքման պրոցեսով:

T լիմֆոցիտների գաղթը և տեղակայումը ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում

Թիմուսից արյան հոսքով դուրս գալով՝ T լիմֆոցիտներն անցնում են դեպի ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանները՝ ավշային հանգույցներ, փայծաղ, լորձաթաղանթի ավշային հանգույցիկներ՝ հատկապես՝ Պեյերյան վահանիկներ: Այդ օրգաններում գտնվող մազանոթների պատի էնդոթելային բջիջների արանքներով անցնելով՝ լիմֆոցիտները մտնում են այդ օրգանների պարենքիմի մեջ: Ամենից մեծ քանակությամբ T լիմֆոցիտներ տեղակայվում են ավշային հանգույցներում:

T լիմֆոցիտների գաղթին և ծայրամասային օրգանների պարենքիմի մեջ նրանց տեղափոխվելուն ուղղություն են տալիս և նպաստում են դրանց և մազանոթների էնդոթելային բջիջների թաղանթներում գտնվող ադիեզիայի մոլեկուլների միջև փոխազդեցությունները:

Ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում լիմֆոցիտներն իրենց մակերևութային մոլեկուլներով կապվում են հետմազանոթային վենուլների պատերի էնդոթելային բջիջների հետ: Այդ փոխազդեցությունները

երկու փուլով են ընթանում: Առաջին փուլում լիմֆոցիտների թաղանթում հայտնվում են սելեկտիններ: L-սելեկտինն ունի լեկտինամման մի դոմեն, որով կապվում է էնդոթելային բջջի թաղանթում գտնվող ադհեզիայի այլ մոլեկուլների՝ ադրեսինների ածխաջրային բաղադրիչների հետ: Ադրեսիններից երկուսը՝ CD34-ը և GlyCAM-1-ը գտնվում են ավշային հանգույցների հետնազանոթային վենուլների էնդոթելային բջիջների թաղանթում, իսկ MAdCAM-1-ը (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)՝ լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հանգույցիկների, օրինակ, պեյերյան վահանիկների էնդոթելային բջիջների մակերևույթին: Սելեկտինների և ադրեսինների միջև ստեղծված այդ կապն ստիպում է լիմֆոցիտին կանգ առնել, այսինքն այդ մեխանիզմով ապահովվում է լիմֆոցիտների ընտրողական գաղթը՝ հոմինգը դեպի լիմֆոիդային օրգաններ:

Ադհեզիայի մոլեկուլների այլ զույգեր ապահովում են լիմֆոիդային օրգաններում լիմֆոցիտների՝ արյան հունից դուրս գալը, այսինքն՝ էնդոթելային բջիջների միջև անցնելով դեպի օրգանի պարենքինը դուրս գալը: Մոլեկուլների այդ խմբերն են ինտեգրինները և ինունազլոբուլինների վերընտանիքին պատկանող ադհեզիայի մոլեկուլները: Ինտեգրինները մոլեկուլների երկու մեծ ընտանիք են կազմում: Ինտեգրինների մոլեկուլները կազմված են պոլիպեպտիդային երկու շղթաներից՝ α և β , որոնք ոչ կովալենտ կապով միմյանց կապված են: Լիմֆոցիտների թաղանթներում գտնվում են LFA-1, VLA-4 և VLA-5 ինտեգրինները: Այդ մոլեկուլները փոխազդում են էնդոթելային բջիջների ICAM-1 և -2, VCAM-1 ինունազլոբուլինային ադհեզիայի մոլեկուլների հետ: Դրա շնորհիվ լիմֆոցիտները շատ ամուր կապվում են էնդոթելային բջիջների հետ, որի հետևանքով կարողանում են անցնել դեպի տվյալ օրգանի պարենքինը:

Լիմֆոիդային օրգաններում T լիմֆոցիտները տեղակայվում են T գոտիներում: Այդ բջիջները, որոնք դեռևս չեն հանդիպել օտար հակածնի, կոչվում են «մաքի» լիմֆոցիտներ: Դրանք երկու հիմնական ենթապոպուլյացիաների են պատկանում՝ բջջասպան CD8 լիմֆոցիտների և օգնականների՝ CD4 լիմֆոցիտների: Վերջիններս կրում են Th լիմֆոցիտներ անվանումը (helper – օգնական բառից): Ծայրամասային T լիմֆոցիտներն իրենց թաղանթային ընկալիչի միջոցով ազդանշան են ըն-

դուռնում ԻԼ-2-ից: Դա նրանց համար ծառայում է որպես ազդանշան՝ գոյատևելու, կյանքը շարունակելու համար:

Հետագայում, երբ որևէ լիմֆոցիտ հանդիպում է հակածնին, կարողանում է իր ընկալիչով մենահատուկ կապի մեջ մտնել դրա հետ, սկսվում է իմունային պատասխանի ծեփումը, այդ լիմֆոցիտները դառնում են այսպես կոչված «գորակոչված»: Վերջիններս տարբերվում են հակածին զանազանող թաղանթային ընկալիչների, ադիեզիայի մոլեկուլների և այլնի ավելի մեծ քանակությամբ: Իմունային պատասխանի ընթացքում օգնականների հետագա տարբերակումը հանգեցնում է երկու ենթապոպուլյացիաների առաջացման՝ Th1 և Th2: Բջջերի տարբերակումն այդ երկու տարբեր ուղղություններով կախված է լիմֆոցիտին ներկայացվող հակածնի տեղակայումից: Եթե հակածինը Th լիմֆոցիտին է ներկայացվում մակրոֆագի թաղանթի վրա, լիմֆոցիտը տարբերակվում է Th1-ի առաջացման ուղղությամբ : Իսկ եթե հակածինը T լիմֆոցիտին է ներկայացվում B լիմֆոցիտի թաղանթի վրա՝ T լիմֆոցիտը տարբերակվում է Th2-ի առաջացման ուղղությամբ:

ԳԼՈՒԽ 8

Ե ԼԻՄՖՈԳԻՏՆԵՐԻ ՆԱԽԱՅԱԿԱԾՆԱՅԻՆ ՏԱՐԲԵՐԱԿՈՒՄԸ

Ե Լիմֆոցիտներն իմունային պատասխանի ժամանակ սինթեզում և արտազատում են հակամարմիններ, որոնց միջոցով իրագործվում է հումորալ իմունիտետը:

Ոսկրածուծում արյունաստեղծ բնային բջջից զարգանում են pre-B Լիմֆոցիտները: Ե Լիմֆոցիտների զարգացման ընթացքում դրանցում կատարվում է իմունազլոբուլինների գեների սոմատիկ վերահամակցում: Այդ պրոցեսի արդյունքում յուրաքանչյուր առանձին վերցրած Լիմֆոցիտի համապատասխան քրոմոսոմներում ստեղծվում են նուկլեոտիդային ուրույն հաջորդականություններ պարունակող տեղեկատվական հատվածներ, որոնց հիման վրա սինթեզվում են ծանր շղթայի, ինչպես նաև՝ κ և λ թեթև շղթաների տՌՆԹ-ներ: Դրա շնորհիվ յուրաքանչյուր բջիջ կարող է սինթեզել իմունազլոբուլինների ծանր և թեթև շղթաների բազմաթիվ հնարավոր տարբերակներից միայն մեկը: Այդ բջջի բազմացման արդյունքում առաջացած կլոնը կազմող բոլոր բջիջներն իրենց հակածին կապող ընկալիչի միջոցով կարող են կապվել հակածնային մեկ (կամ մի քանի) էպիտոպի հետ: Ոսկրածուծում իրենց զարգացման ընթացքում Ե Լիմֆոցիտները ձեռք են բերում նաև տուլերանություն տվյալ օրգանիզմի սեփական հակածինների նկատմամբ: Դա կատարվում է բացասական սելեկցիայի միջոցով. ոսկրածուծից դուրս են գալիս և դեպի ծայրամասային օրգաններն են տեղափոխվում միայն այն Ե Լիմֆոցիտները, որոնք իրենց ընկալիչներով կարող են կապվել օտար հակածինների հետ:

Ե Լիմֆոցիտների նախահակածնային տարբերակման ընթացքում ակտիվանում են այն գեները, որոնց վերահսկողության ներքո նրանում սինթեզվում են թաղանթային կարևոր մոլեկուլներ՝ այլ բջիջների, հատկապես, T Լիմֆոցիտների և դենդրիտային բջիջների հետ փոխազդեցություններն ապահովող ընկալիչներ, ԻԼ-7-ից և ԻԼ-2-ից ազդանշանն ընդունող ընկալիչներ, ինչպես նաև՝ Ե Լիմֆոցիտների տարբերանշաններ ծառայող CD19, CD20, CD21 ընկալիչներ:

Սինձև B լիմֆոցիտների նախահակածնային տարբերակման՝ լիմֆոպոեզի նկարագրմանն անցնելը, հարկ է բնութագրել B լիմֆոցիտների երկու՝ B-1(CD5) և B-2 ենթապոպուլյացիաները:

B-1 լիմֆոցիտները տարբերվում են իրենց թաղանթի վրա մենահատուկ ընկալիչի՝ CD5-ի առկայությամբ: Այդ բջիջները սկիզբ են առնում օրգանիզմի սաղմնային զարգացման ընթացքում՝ ոսկրածուծային առանձին արյունաստեղծ բնային բջջից: Հետագայում, ամբողջ կյանքի ընթացքում, B-1 լիմֆոցիտներն իրենց ընդհանուր քանակությունը պահպանում են միայն շնորհիվ բազմացման՝ ֆիզիոլոգիական ռեգեներացիայի և այլևս երբեք մորոլի չեն առաջանում բնային բջիջներից: Օրգանիզմում գտնվող բոլոր B-1 լիմֆոցիտները կարելի է ասել, բջիջների մեկ՝ ոչ այնքան նեղ մասնագիտացված կլոն են ներկայացնում:

B1 լիմֆոցիտները տեղակայված են լինում որովայնի խոռոչում և կրծքավանդակում՝ թոքամզային խոռոչում: B-1 լիմֆոցիտների հակածինը զանազանող ընկալիչների, ինչպես նաև դրանցից արտազատված հակամարմինների V դոմեններն այնքան էլ մեծ բազմազանություն չունեն, այլ կարող են կապվել միայն սահմանափակ թվով հակածնային էպիտոպների հետ: Այդ էպիտոպները բակտերիաների պատի կազմության մեջ մտնող ամենատարածված միացություններն են: Այդ պատճառով B-1 լիմֆոցիտներին հաճախ անվանում են սահմանապահներ, որոնք օրգանիզմն արտաքին միջավայրից սահմանազատող խոռոչներում դիմակայում են բակտերիաների ներթափանցմանը, պայքարելով դրանց դեմ: Սակայն, B-1 լիմֆոցիտները կարող են սինթեզել միայն M դասի հակամարմիններ, իսկ մնացած դասերի հակամարմիններ այդ լիմֆոցիտները չեն սինթեզում: B-1 լիմֆոցիտների դերը մեծ է հատկապես բակտերիաների դեմ օրգանիզմի իմունային պատասխանի վաղ փուլերում: Դրանք նախատեսված են բակտերիաների դեմ արագ պատասխանն ապահովելու համար: Առողջ մարդու արյան մեջ գտնվող իմունագլոբուլինների ընդհանուր քանակության գերակշիռ մասն արտազատվում է հենց B-1 լիմֆոցիտներից:

B-2 լիմֆոցիտներն ունեն իրենց հակածին ճանաչող ընկալիչների և սինթեզվող հակամարմինների V դոմենների հսկայական բազմազանություն: B-2 լիմֆոցիտները զարգանում են ոսկրածուծում: Օրգանիզմի սաղմնային զարգացման ընթացքում այդ բջիջները զարգանում են նաև լյարդում: B-2 լիմֆոցիտների հակածնային տարբերակումը՝ իմունագենեզն, ընթանում է բացառապես իմունիտետի ծայրամասային օրգանների B գոտիներում՝ ֆոլիկուլներում:

B-2 լիմֆոցիտներն, արյունաստեղծ բնային բջից սկիզբ առնելով, իրենց զարգացման ընթացքում անցնում են հետևյալ փուլերով.

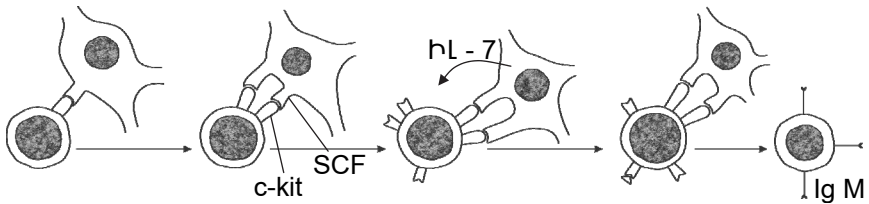
1. B և T լիմֆոցիտների ընդհանուր նախորդ ծառայող բջից,
2. վաղ pro-B բջից,
3. ուշ փուլի pro-B բջից,
4. խոշոր pre-B բջից,
5. փոքր pre-B բջից,
6. չհասունացած B բջից,
7. հասուն B լիմֆոցիտ:

Վերջինները տեղափոխվում են ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններ: Այնտեղ հասուն B լիմֆոցիտները, հակածնին հանդիպելուց հետո, շարունակելով տարբերակվել, վերածվում են հակամարմին սինթեզող բջից, որը կոչվում է *պլազմոցիտ* կամ *պլազմատիկ բջից*:

Ոսկրածուծում զարգացման ընթացքում B լիմֆոցիտները սերտ փոխհարաբերությունների մեջ են ոսկրածուծի հենքի հետ: Այդ փոխազդեցություններն սկիզբ են առնում դեռևս բնային բջից և լիմֆոցիտների ընդհանուր նախորդ ծառայող բջից փուլերում, երբ հենքի բջիջների թաղանթում գտնվող հիալուրոնաթթուն փոխազդում է CD44 ընկալիչի հետ: Լիմֆոցիտների ընդհանուր նախորդ ծառայող բջիջն իր թաղանթի վրա կրում է ադիզիայի հատուկ մոլեկուլներ, որպեսզի կարողանա մնալ ոսկրածուծի տարածքում: Այդ մոլեկուլներից է VLA-4-ը, որի լիզանդն ոսկրածուծի հենքի բջիջների վրա գտնվող VCAM-1-ն է (vascular cell adhesion molecule- անոթային բջիջների ադիզիայի մոլեկուլ): Վաղ pro-B բջից փուլում թաղանթի վրա հայտնվում է ևս մեկ ընկալիչ՝ c-kit, որն ապահովում է այդ բջիջների փոխազդեցությունը հենքի բջիջների թաղանթային մոլեկուլի՝ SCF-ի հետ (stem-cell-factor՝ բնային բջիջների գործոն), առանց որի դրանք բազմամալ և հետագա տարբերակումն անցնել չեն կարող (նկ. 8.1): Ուշ փուլի pro-B բջիջը ծեռք է բերում ընկալիչ, որով ընկալում է հենքի բջիջներից արտադրվող ԻԼ-7-ի ազդեցությունը: Այս կապը կարևոր նշանակություն ունի նաև խոշոր pre-B բջից փուլում:

pro-B բջից և խոշոր pre-B բջից բազմացումն ապահովող կարևոր գործոն է նաև ոսկրածուծի հենքի բջիջներից արտադրվող մեկ այլ գործոն՝ PBSF/SDF-1 ցիտոկինը:

Լիմֆոցիտների տարբերակման կարևորագույն պրոցեսներից է նրանցում իմունագլոբուլինների ծանր և թեթև շղթաների V դոմենների գեների սոմատիկ վերահամակցումը, որով, ինչպես նշվել է, ապահովվում է իմունագլոբուլինների հակածին կապող մենահատուկ տեղամասերի՝ իդիոտիպերի մեծ բազմազանությունը: Այդ պրոցեսն սկսվում է վաղ pro-B բջջի փուլում: Սկզբում վերահամակցում են անցնում ծանր շղթայի գեները: D գեներից մեկը միանում է J գեներից մեկի հետ, իսկ ուշ pro-B բջջի փուլում վերահամակցում է կատարվում V-ի և DJ-ի միջև, այսինքն՝ V գենի տարբերակներից մեկի և DJ հատվածի միջև կատարվում է դելեցիա: Այդ պրոցեսները կատարվում են սկզբում 14-րդ զույգի հոմոլոգ քրոմոսոմներից մեկում: Եթե ստացված տեղեկատվական հատվածն արդյունավետ չի գործում, վերահամակցման պրոցեսներն սկսվում են երկրորդ հոմոլոգ քրոմոսոմում: Թեթև շղթայի գեների վերահամակցումը նույնպես կատարվում է մի քանի անգամ: Եթե ծանր և թեթև շղթաների գեների վերահամակցումն արդյունավետ չի կատարվում, լիմֆոցիտը մահանում է ապոպտոզի արդյունքում:



Նկ. 8.1. B լիմֆոցիտների տարբերակումը ոսկրածուծում:

Վաղ pro-B բջջի փուլում թաղանթի վրա հայտնվում է ընկալիչ՝ c-kit, որն ապահովում է այդ բջջի փոխազդեցությունը հենքի բջջիների թաղանթային մուլեկուլի՝ SCF-ի հետ: Ուշ փուլի pro-B բջջից ձեռք է բերում ընկալիչ, որով ընդունում է հենքի բջջիներից արտադրվող ԻԼ-7-ի ազդեցությունը:

Իմունագլոբուլինային ընկալիչի ծանր շղթան B լիմֆոցիտի տարբերակման ընթացքում առաջինն է դուրս բերվում դեպի նրա թաղանթը: Այդ պոլիպեպտիդային շղթան հայտնվում է թաղանթի վրա սպիտակուցային մի համալիրի կազմում: Բացի իմունագլոբուլինի ծանր շղթայից այդ համալիրի մեջ մտնում են երկու պոլիպեպտիդային շղթաներ՝ $\lambda 5$ և VpreB, ինչպես նաև՝ երկու սպիտակուցներ՝ Ig α և Ig β : Վերջինները B

լիմֆոցիտների հակածին ճանաչող ընկալիչի ուղեկից սպիտակուցներ են, որոնք մասնակցում են և՛ ընկալիչի՝ թաղանթի վրա դուրս բերմանը և՛ հակածնային ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխելուն (տես՝ գլուխ 6): Այնուհետև բջիջն սկսում է ինտենսիվ բազմանալ: Հաջորդ փուլում սկսվում է թեթև շղթայի գեների վերահամակցումը, որն ավարտվելուց հետո արդեն բջջի թաղանթին դուրս է գալիս B լիմֆոցիտի հակածին ճանաչող ընկալիչի վերջնական տարբերակը՝ կազմված L շղթայից, μ շղթայից, Ig α և Ig β սպիտակուցներից: Ջարգացման այս փուլը համապատասխանում է չհասունացած B լիմֆոցիտի փուլին:

Լիմֆոցիտին՝ իր հետագա գործունեության մեջ, ասենք՝ հակածնին հանդիպելիս ազդանշանն ընդունելու և ակտիվանալու համար, բացի հակածինը ճանաչող ընկալիչից և դրան ուղեկցող Ig α և Ig β սպիտակուցներից, անհրաժեշտ է նաև թաղանթային այլ ընկալիչների համալիրը: Վերջինիս կազմության մեջ մտնում են, մասնավորապես, CD19/CR2 զույգը: CD19 ընկալիչը B լիմֆոցիտի թաղանթի վրա հայտնվում է դեռևս լիմֆոպոեզի վաղ փուլերում: Բջջաթաղանթի մեջ այն սերտորեն կապված է կոմպլեքսների բաղադրիչների ընկալիչի՝ CR2-ի հետ: Այն ժամանակ, երբ վերջինս կապվում է կոմպլեքսների բաղադրիչների հետ, CD19-ը ֆոսֆորիլացվում է: Դրա շնորհիվ այն կապում է ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ-3 կինազը և *van* մոլեկուլը: Այս զույգը ուժեղացնում է հակածինը կապող ընկալիչից ստացված ազդանշանը և հնարավորություն ստեղծում B լիմֆոցիտի ակտիվացման համար: Փորձերով ապացուցված է, որ CD19-ի բացակայությունը (գենետիկական մոկաուտի եղանակով ստեղծված) շատ մեծ չափով թուլացնում է B լիմֆոցիտների միջոցով իրազդործվող իմունային պատասխանը:

Հասուն B լիմֆոցիտը, որն արդեն պատրաստ է դուրս գալ ոսկրածուծից և ուղղվել դեպի ծայրամասային օրգաններ, իր թաղանթում պետք է ունենա իմունազլորուլինային երկու ընկալիչներ՝ IgM և IgD: Սակայն չհասունացած B լիմֆոցիտի փուլում՝ մինչև D դասի իմունազլորուլինային ընկալիչը դուրս կբերվի թաղանթի մակերևույթին, կատարվում է մի կարևոր պրոցես: Դա B լիմֆոցիտների բացասական սելեկցիան է: Դա լիմֆոպոեզի պարտադիր և անհրաժեշտ պրոցեսներից մեկն է, որ ընթանում է ոսկրածուծի տարածքում: Այդ ժամանակ ընտրվում և ապոպտոզի ճանապարհով մահանում են այն B լիմֆոցիտները, որոնք աուտոռեակտիվ են, այսինքն, որոնք իրենց հակածնային ընկա-

լիչով կարողանում են ճանաչել և բավական մեծ խնամակցությամբ կապվել տվյալ օրգանիզմի սեփական բջիջների մակերևութին գտնվող սպիտակուցների կամ ոսկրածուծի միջբջջային նյութում լուծված սեփական հակածինների հետ:

B լիմֆոցիտների բացասական սելեկցիայի մեխանիզմը կայանում է հետևյալում. B լիմֆոցիտը, որն ունի իր թաղանթում միայն M դասի իմունագլոբուլին, իսկ D դասի իմունագլոբուլինը դեռևս չունի, եթե կապվում է հակածնի հետ, դա ծառայում է որպես ապոպտոզի ազդանշան: Ընդ որում, եթե ընկալիչը կարողանում է կապվել բջջաթաղանթի մակերևութին գտնվող բազմավալենտ հակածնի հետ, դա ծառայում է որպես ապոպտոզի ազդանշան: Իսկ եթե հակածինը բջջի շրջապատում գտնվող լուծված նյութ է, այդ դեպքում B լիմֆոցիտը չի մահանում, այլ ընկնում է աներգիայի վիճակի մեջ, այսինքն մնում է օրգանիզմում, սակայն անընկալունակ է դառնում հակածնային ազդանշանի նկատմամբ:

B լիմֆոցիտների բացասական սելեկցիան սեփականի նկատմամբ իմունիտետի համակարգի տուլերանտության ստեղծման մեխանիզմներից մեկն է: Հայտնի են մասնականի նկատմամբ B լիմֆոցիտների տուլերանտության ստեղծման ևս երկու մեխանիզմներ: Դրանք են՝ աներգիայի վիճակի ստեղծումը և ընկալիչի «խմբագրվելն» ըստ հակածնի մենահատուկ առանձնահատկության: Վերջինը կիրառվում է ոչ մեծ թվով չհասունացած B լիմֆոցիտներում: Այդ բջիջներում, M դասի իմունագլոբուլինային ընկալիչի՝ հակածնի հետ կապվելն ազդանշան է ծառայում VDJ/VJ գեների վերահամակցման նոր պրոցեսն սկսվելու համար: Եթե ոսկրածուծի տարածքում չի գտնվի այնպիսի հակածին, որի հետ կարողանա կապվել ընկալիչի այդ նոր տարբերակը, ապա այդ բջիջը կգոյատևի և կգնա դեպի ծայրամասային օրգաններ:

Բացասական սելեկցիայի շնորհիվ ոսկրածուծում դեկցիայի են ենթարկվում B լիմֆոցիտների բազմաթիվ կլոններ: Երիտասարդ մկան ոսկրածուծում օրական առաջանում են $30-40 \times 10^6$ թվով լիմֆոցիտներ, սակայն դրանցից միայն $10-15 \times 10^6$ բջիջ+ներն են դուրս գալիս ոսկրածուծից և ուղղվում դեպի ծայրամասային օրգաններ: Նույնքան թվով լիմֆոցիտներ մեռնում են ծայրամասում: Յուրաքանչյուր օր նորոգվում է ծայրամասային լիմֆոցիտների 5-10%-ը:

Նախ, դեռևս հակածնի հետ չհանդիպած B լիմֆոցիտները գաղթում են դեպի ծայրամասային լիմֆոդային օրգաններ՝ դեպի փայծաղ, ավ-

շային հանգույցներ, դեպի լորձաթաղանթները: Լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հանգույցիկներում գտնվող B լիմֆոցիտները, հակածնին հանդիպելուց հետո դառնալով պլազմոցիտներ, սինթեզում են գլխավորապես A դասի իմունազլորուլիններ:

Ոսկրածուծից դուրս գալուց հետո, եթե լիմֆոցիտն ինչ-որ պատճառով չի ընկնում ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանների B գոտին՝ ֆուլիկուլներ, ապա նրա կյանքը բավական կարճ է տևում՝ մինչև 3 օր: Իսկ ծայրամասային օրգաններում B լիմֆոցիտներն ապրում են 3-8 շաբաթ: Այդ ընթացքում նրանք պատրաստ են իրենց հակածնին հանդիպելու, կապվելու դրա հետ և անցնելու իրենց հետհակածնային տարբերակման՝ իմունագենեզի փուլերով: Հակածնի հետ կապվելը լիմֆոցիտի համար ծառայում է որպես հակաապոպտոզային ազդանշան: Այդ դեպքում B լիմֆոցիտում ակտիվանում է հակաապոպտոզային *bcl-2* գենը:

Լիմֆոիդային օրգանների B գոտիներում՝ ֆուլիկուլներում B լիմֆոցիտները սերտ կապերի մեջ են գտնվում դենդրիտային բջիջների մի տարատեսակի՝ ֆուլիկուլային դենդրիտային բջիջների հետ: Համարվում է, որ այս բջիջները ոսկրածուծային ծագում չունեն: Ծառանման ճյուղավորված ելուստներով այդ բջիջներն իրենց այդ մեծ մակերեսի վրա կրում են մեծ թվով Fc ընկալիչներ, որոնցով կապում են հակածն-հակամարմին համալիրներ: Վերջիններս ֆուլիկուլային բջիջների վրա պահպանվում են շատ երկար ժամանակ՝ օրեր, ամիսներ, նույնիսկ՝ տարիներ և կարող են ներկայացվել լիմֆոցիտներին:

Ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում հակածնը ճանաչելուց և հակածնային ազդանշանն ընդունելուց հետո B լիմֆոցիտն անցնում է հետհակածնային տարբերակման՝ իմունագենեզի երկու փուլերով, որոնցից երկրորդի ընթացքում բջիջների բաժանման արդյունքում ստացված երկու դուստր բջիջներից մեկը դառնում է *հիշողության B լիմֆոցիտ* և պահպանվում է այդ վիճակում, իսկ մյուսը դառնում է պլազմոցիտ և սկսում է արտադրել հակամարմիններ: Պլազմոցիտ ունի չափազանց լավ զարգացած հատիկավոր էնդոպլազմային ցանց: Այդ փուլում նրա բջջաթաղանթում իմունազլորուլինային ընկալիչներ արդեն չկան: Չկան նաև MHC-ի 2-րդ դասի մոլեկուլներ, դրանում այլևս անհնար է իմունազլորուլինային գեների վերահամակցումը:

ԳԼՈՒԽ 9

ՑԻՏՈԿԻՆՆԵՐ

Իմունային պատասխանի զարգացման բոլոր փուլերում էական կարգավորող դեր է պատկանում ցիտոկիններին (հուն. kytos - բջիջ և kines – շարժման մեջ դնել): Դրանք կենսաբանորեն ակտիվ հորմոնանման միջնորդանյութեր են՝ 8–40 կԴա զանգվածով սպիտակուցային մոլեկուլներ, որոնք, արտազատվելով մի բջջից, ազդում են մյուս (կամ նույն) բջջի վրա: Թիրախ բջիջն այդ ազդեցությունն ընկալում է տվյալ ցիտոկինի համար նախատեսված իր ընկալիչի միջոցով:

Ցիտոկինները շատ բազմազան են, սակայն բոլոր ցիտոկիններն աչքի են ընկնում մի շարք առանձնահատկություններով, որով տարբերվում են և՛ նյարդային միջնորդանյութերից, և՛ հորմոններից:

Բջիջների վրա ցիտոկինների ազդեցությունը տարբերվում է բջիջների թաղանթային մոլեկուլների միջև տեղի ունեցող փոխազդեցություններից: Այն ավելի դինամիկ և օպերատիվ է: Դա պայմանավորված է ցիտոկինների սինթեզման, արտազատման և բջիջների վրա ազդեցության մի շարք առանձնահատկություններով:

Նշենք ցիտոկինների մի քանի ընդհանուր առանձնահատկությունները:

- ◆ Նույնանուն ցիտոկինները կարող են արտադրվել տարբեր հյուսվածքների պատկանող բջիջներից: Միաժամանակ, որևէ ցիտոկինն ընկալող միևնույն ընկալիչը կարող է գտնվել շատ տարբեր բջիջների թաղանթում: Այսպիսով, կարելի է ասել, որ ցիտոկիններն այն լեզուն են, որով կարող են «խոսել» և միմյանց «լսել» միանգամայն տարբեր բջիջներ: Ցիտոկինների այս հատկության կարևորությունն անհրաժեշտ է առավել ընդգծել, քանի որ դրա շնորհիվ ամբողջացվում և միմյանց հետ կապվում են օրգանիզմի բնական և ձեռքբերովի պաշտպանական տարբեր համակարգերը:

- ◆ Ի տարբերություն հորմոնների, ցիտոկինները բնականոն պայմաններում գործնականում չեն մտնում շրջանառության մեջ, այլ հյուսվածքներում գործում են այնտեղ, որտեղ արտադրվել են:

- ◆ Ցիտոկինները, որպես կանոն, որևէ օջախում բջիջների, նույնիսկ՝ դրանց մեկ զույգի միջև մոտակա ազդեցություն ունեցող նյութեր են:

Ցիտոկինների ազդեցությունը կարող ունենալ *աուտոկրին* բնույթ, այսինքն՝ ուղղված լինել նույն ցիտոկինն արտադրող բջջին և կարող է ունենալ *պարակրին* բնույթ՝ ուղղված լինելով հարևան բջջին: Ցիտոկինների *էնդոկրին*, այսինքն՝ հեռահար ազդեցությունները, երբ, մտնելով շրջանառության մեջ, դրանք հասնում են այլ հյուսվածքում կամ այլ օրգանում գտնվող իրենց թիրախ ծառայող բջջին, շատ հազվադեպ են: Հեռահար ազդեցություններ ունեն միայն չորս ցիտոկիններ (ՌԻՆԳ- α , ԻԼ-1, ԻԼ-6 և M-CSF) և այն էլ՝ ախտաբանական պրոցեսների ժամանակ:

♦ Ցիտոկինների ազդեցության տեղային սահմանափակվածությունը՝ լոկալ բնույթը, ապահովված է ցիտոկինների և իրենց ընկալիչների կենսասինթեզի առանձնահատկություններով: Բանն այն է, որ ցիտոկինի և դրա ընկալիչի գենների էքսպրեսիան հրահրվում է միաժամանակ, միևնույն գործոնի ազդեցությամբ: Սակայն, ցիտոկինների սինթեզը վերահսկող գենների էքսպրեսիան բջիջներում ավելի կարճ է տևում, քան նրանց ընկալիչների սինթեզը վերահսկող գենների էքսպրեսիան: Դրա շնորհիվ տեղում սինթեզված ցիտոկինի ողջ քանակությունը հասցնում է սպառվել՝ կապվելով համապատասխան ընկալիչների հետ: Բացի այդ, ցիտոկինները երիկամների միջոցով շատ արագ հեռացվում են օրգանիզմից:

♦ Ցիտոկինները չեն պաշարվում բջիջներում, այլ սինթեզվում են «ըստ պահանջի», երբ ծագում է դրանց անհրաժեշտությունը: Այդ ժամանակ համապատասխան գենի վրա ընթանում է տվյալ ցիտոկինի տՌՆԹ-ի տրանսկրիպցիան: Որպես բացառություն կարելի է նշել ՌԻՆԳ- α -ի պաշարվելը պարարտ բջիջների ցիտոպլազմային հատիկներում:

♦ Ցիտոկինների տեղեկատվական ՌՆԹ-ները շատ կարճատև կյանք ունեն, սկսում են սինթեզվել անմիջականորեն պահանջարկի դեպքում և շատ կարճ ժամանակահատվածի ընթացքում:

♦ Ցիտոկինների ազդեցությունը հաճախ կասկադային բնույթ է կրում. ցիտոկինի ազդեցությունը բջջի վրա պատճառ է դառնում վերջինիս կողմից մեկ այլ ցիտոկինի արտադրման համար:

♦ Նույն ցիտոկինը տարբեր բջիջների վրա կարող է միանգամայն տարբեր, երբեմն՝ նույնիսկ հակառակ ազդեցություն ունենալ: Դա կախված է թիրախ բջջի *տարբերակման ներքին ծրագրից*:

Ըստ օրգանիզմում ունեցած իրենց նշանակության տարբերում են ցիտոկինների հետևյալ գլխավոր խմբերը.

1. *Նախաիմունային բորբոքման միջնորդանյութեր:* Դրանք արտադրվում են գլխավորապես ծածկութային հյուսվածքներում գտնվող մակրոֆագերից, մանրէների արտադրած նյութերի ազդեցությամբ: Այդ ցիտոկիններից են ՈՒՆԳ- α , ինտերֆերոն- α և ինտերֆերոն γ , ԻԼ-1, ԻԼ-6, ԻԼ-12 և քեմոկինները:

2. *Լիմֆոցիտների ակտիվացումը, բազմացումը և տարբերակումը կարգավորող ցիտոկիններ:* Արտադրվում են լիմֆոցիտներից, այդ թվում, էպիթելային հյուսվածքներում տեղակայված լիմֆոցիտներից: Այդ ցիտոկինների թվին են պատկանում ԻԼ-4-ը, -13-ը, -2-ը, *աճի փոխակերպող β գործոն-ը:*

3. *Իմունային բորբոքումը կարգավորողներ:* Արտադրվում են հասուն իմունային T լիմֆոցիտներից: Այդ ցիտոկինների միջոցով լիմֆոցիտները գործի են դնում էլյկոցիտներին՝ հակածինը քայքայելու համար: Դրանք թվին են պատկանում ինտերֆերոն- γ -ն, նեյտրոֆիլներն ակտիվացնող ցիտոկինը, ԻԼ-5-ը (ակտիվացնում է էոզինոֆիլներին), ԻԼ-9-ը (ակտիվացնում է պարարտ բջիջներին), ԻԼ-10-ը (ճնշում է մակրոֆագերի ակտիվացումը), ԻԼ-12-ը (ակտիվացնում է բջջասպան T լիմֆոցիտներին և NK բջիջներին):

4. *Հենոցիտոպոեզի նախորդ բջիջներին ակտիվացնողներ:* Արտադրվում են ոսկրածուծի հենքի բջիջներից և ակտիվացած լիմֆոցիտներից ու մակրոֆագերից: Դրանք են ԻԼ-3-ը, ԻԼ-7-ը, ԻԼ-11-ը, գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնը, մոնոցիտ/մակրոֆագերի աճի գործոնը, SCF (բնային բջիջների աճի գործոնը):

Ցիտոկինները կարող են դասակարգվել նաև՝ հաշվի առնելով այն, թե զերազանցապես ո՞ր բջիջներից են դրանք արտադրվում: Այդ տեսանկյունից տրված առաջին դասակարգման համաձայն տարբերում էին ցիտոկինների երկու խումբ. *լիմֆոկիններ*, որոնք արտադրվում են լիմֆոցիտներից, և *մոնոկիններ*, որոնք արտադրվում են մակրոֆագերից: Հետագայում պարզվեց, որ լիմֆոկիններ և մոնոկիններ կարող են արտադրվել նաև այլ տիպի բջիջներից և գիտության մեջ ամրապնդվեց «ցիտոկին» հասկացությունը: Ներկայումս հայտնի է, որ ցիտոկիններ արտադրում են տարբեր բջիջներ՝ էլյկոցիտների բոլոր տարատեսակները, պարարտ բջիջները, էպիթելային բջիջները, արյունատար անոթների էնդոթելային բջիջները, դենդրիտային բջիջները, ֆիբրոբլաստները, նյարդային հյուսվածքի բջիջները: Սակայն, առաջնությունը տալով

ակտիվացած մակրոֆագերին և T լիմֆոցիտներին (հատկապես՝ CD4 T լիմֆոցիտներին), կարելի է նշել ցիտոկիններ արտադրող բջիջների, հետևաբար և ցիտոկինների երեք հիմնական խմբեր: Այդ բջիջներն են արյունաստեղծ օրգանների հենքի բջիջները, մոնոցիտ/մակրոֆագերը և լիմֆոցիտները: Ցիտոկինների այս երեք խմբերը միմյանցից տարբերվում են պաշտպանական ռեակցիաներում իրագործվող պատասխանի այն յուրահատուկ տիպով, որը բնորոշ է բջիջների այդ երեք խմբերից յուրաքանչյուրին: Արյունաստեղծ օրգանների հենքի բջիջներն արտադրում են ցիտոկիններ, որոնք պատասխանատու են հեմոցիտոպոեզի համար: Մակրոֆագերից արտադրվող ցիտոկինները բորբոքման միջնորդանյութեր են, իսկ լիմֆոցիտներից արտադրվող ցիտոկինները մասնակցում են հակածնի դեմ իրագործվող մենահատուկ իմունային պատասխանում:

Իմունային ռեակցիաներում ցիտոկինները շատ մեծ դեր են կատարում: Հանդես գալով որպես կոխթանիչ ազդանշաններ՝ ցիտոկիններն ապահովում են T և B լիմֆոցիտների հակածին կախյալ բազմացումը և տարբերակումը: Դրանք անհրաժեշտ են T բջջային իմունիտետի իրականացման ժամանակ: Դրանք թվում կան այնպիսիք, որոնք կարող են ուղղակիորեն սպանել բջիջը: Ավելի հաճախ ցիտոկինները դա իրագործում են ակտիվացնելով էֆեկտոր բջիջները: Ցիտոկինները գործում են մեծ ակտիվությամբ: Դրանց ազդեցությունը դրսևորվում է մոլայնիսկ 10^{-10} և 10^{-12} M չափաբաժինների դեպքում: Դա հնարավոր է շնորհիվ այն բանի, որ ցիտոկինները տարբեր բջիջների վրա գտնվող իրենց ընկալիչների հետ կապվում են չափազանց բարձր խնամակցությամբ: Դրանով ապահովվում է ցիտոկինների կենսաբանական բարձր ակտիվությունը:

Տարբեր ցիտոկինների միջև գործում են փոխազդեցություններ: Դրա շնորհիվ ստեղծվում է մի ամբողջական՝ ցիտոկինային ցանց: Միմյանց վրա ցիտոկիններն ունեն խթանող կամ արգելակող ազդեցություն: Ցիտոկինային ցանցի գործունեությունը հիմնված է մի քանի սկզբունքների վրա:

Նախ՝ հակածնային խթանիչի բացակայության պայմաններում ցանցը գործում է նվազագույն չափով: Ցիտոկինները սինթեզվում են և դրանց ընկալիչները համապատասխան բջիջների վրա հայտնվում են իմունիտետի համակարգի բջիջների վրա հակածնի կամ այլ խթանիչ գործոնի ազդեցության դեպքում: Բացառություն են կազմում հեմոպոե-

տիմները, որոնք սահմանափակ տեղամասերում արտադրվում են մշտապես: Կարելի է ասել, ցիտոկիննային ցանցի աշխատանքի հիմնական պայմանն իմունիտետի համակարգի բջիջների ակտիվացումն է: Ցիտոկինների և դրանց ընկալիչների գեների ակտիվացումն իրականանում է ներբջջային միջնորդանյութերի էստաֆետային ակտիվացման միջոցով, որի արդյունքում սկսվում է համապատասխան գենի պրոմոտորի տրանսկրիպցիան: Ընդ որում, տարբեր բջիջներում ակտիվացման կինետիկան և դրա ինդուկտորները կարող են տարբեր լինել:

Երկրորդ՝ ցիտոկինների համակարգի համար բնորոշ է *ավելցուկային* սկզբունքը. ցիտոկիններից յուրաքանչյուրը սինթեզվում է տարբեր բջիջներից, միաժամանակ՝ նույն տիպի բջիջը կարող է սինթեզել տարբեր ցիտոկիններ: Յուրաքանչյուր ցիտոկին կատարում է մի քանի ֆունկցիաներ: Ցիտոկինները կարող են խթանել կամ արգելակել մեկը մյուսի ֆունկցիան: Իր հիմնական ազդեցություններն իրագործելու այդ ավելցուկային սկզբունքի շնորհիվ ցիտոկիննային ցանցն օժտված է բարձր հուսալիությամբ:

Ստորև նկարագրվում են ցիտոկինների հիմնական տարատեսակների մի քանի առանձնահատկություններ և ֆունկցիաներ:

Ինտերլեյկին-1: Լիմֆոցիտների բազմացումն ակտիվացնող հիմնական գործոններից մեկն է: Կան այս ցիտոկինի երկու ձևեր՝ ԻԼ-1 α և ԻԼ-1 β , որոնց սինթեզը վերահսկվում է երկու ոչ ալելային շղթայակցված գեներով: ԻԼ-1 α -ն կազմված է 159 ամինաթթվային մնացորդներից, իսկ ԻԼ-1 β -ն՝ 153 ամինաթթվային մնացորդներից: ԻԼ-1-ն արտադրվում է հիմնականում տարբեր հյուսվածքներում տեղակայված միակորիզ մակրոֆագերից՝ լյարդի կուպֆերյան բջիջներից, էպիդերմիսի լանգերհանսյան բջիջներից, նյարդային հյուսվածքի միկրոգլիայի բջիջներից և այլն: Այս ցիտոկինը ակտիվորեն սինթեզվում է նաև էնդոթելային բջիջներում: ԻԼ-1 սինթեզելու ունակություն ունեն նաև T և B լիմֆոցիտները, նեյտրոֆիլները, ֆիբրոբլաստները, կերատինոցիտները:

Սակրոֆագերը և ԻԼ-1 սինթեզող մյուս բջիջները հանգիստ վիճակում ԻԼ-1 չեն սինթեզում, չեն կատարում նաև այդ ցիտոկինի տՌՆԹ-ի տրանսկրիպցիան:

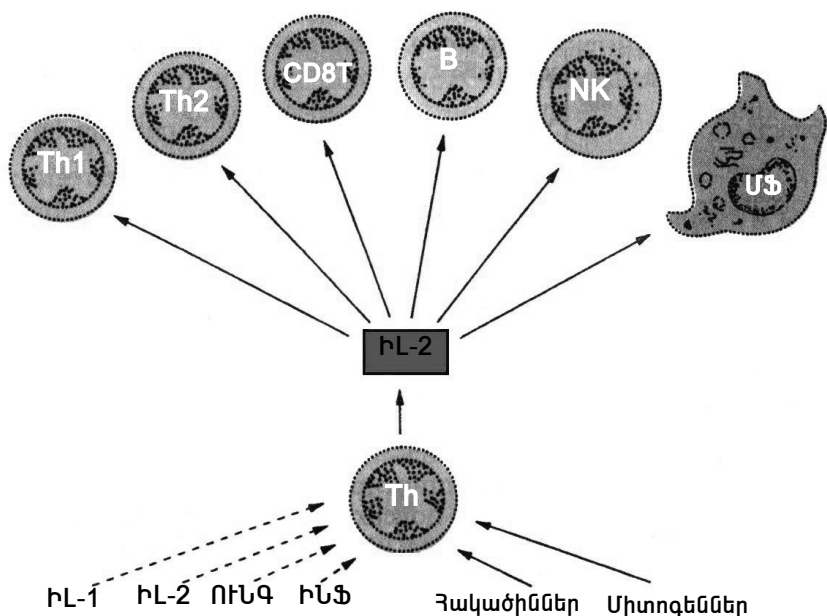
ԻԼ-1-ի ընկալիչներն առկա են օրգանիզմի տարբեր համակարգերում գտնվող շատ բջիջների վրա: Դրանք իմունազդեցիկմանման, երեք դո-

մեններից կազմված, 319 ամիմաթթվային մնացորդներ պարունակող սպիտակուցներ են:

ԻԼ-1-ի հիմնական հատկանիշը T լիմֆոցիտների բազմացումը խթանելն է: Սակայն այդ ֆունկցիան ԻԼ-1-ը կատարում է ԻԼ-2-ի և ԻԼ-4-ի սինթեզը խթանելու միջոցով, որոնք և T լիմֆոցիտների համար ծառայում են որպես աճի գործոններ: ԻԼ-1-ն ակտիվացնում է նաև ԻԼ-2-ի և ԻԼ-4-ի ընկալիչների հայտնվելը բջջաթաղանթներում՝ նպաստելով այդ ցիտոկինների աուտոկրին ազդեցությանը և դրանով իսկ կարգավորելով T լիմֆոցիտների բազմացումը: ԻԼ-1-ն ունի նաև B լիմֆոցիտների աճը խթանող ազդեցություն: Այս դեպքում ևս դա իրականացվում է բջջաթաղանթներում մեկ այլ ցիտոկինի՝ ԻԼ-2-ի ընկալիչի քանակությամբ մեծացնելու միջոցով: ԻԼ-1-ն այլ ցիտոկինների հետ միասին ապահովում է նաև B լիմֆոցիտների տարբերակումը:

Ինտերլեյկին-2: 133 ամիմաթթվային մնացորդներից կազմված գլիկոպրոտեին է: Այն արտադրվում է գլխավորապես T օգնականներից (նկ. 9.1.):

ԻԼ-2-ի կարգավորող ազդեցության համար որպես թիրախ են ծառայում T լիմֆոցիտների տարբեր ենթապոպուլյացիաները, B լիմֆոցիտները, NK բջիջները, մակրոֆագերը: Դրանց թաղանթին գտնվող համապատասխան ընկալիչը կազմված է երեք պոլիպեպտիդային շղթաներից, որոնք ոչ կովալենտ կապերով կապված են միմյանց հետ: Ընկալիչի ներցիտոպլազմային պոչիկի միջոցով ազդանշանը բջջի մեջ անցնելուց հետո վերջինս ակտիվանում է, որ դրսևորվում է նրա բազմացման մեջ: Հենց դրանում էլ կայանում է ԻԼ -2-ի կենսաբանական դերը որպես լիմֆոմիելոիդային համակարգի աճի գործոնի:



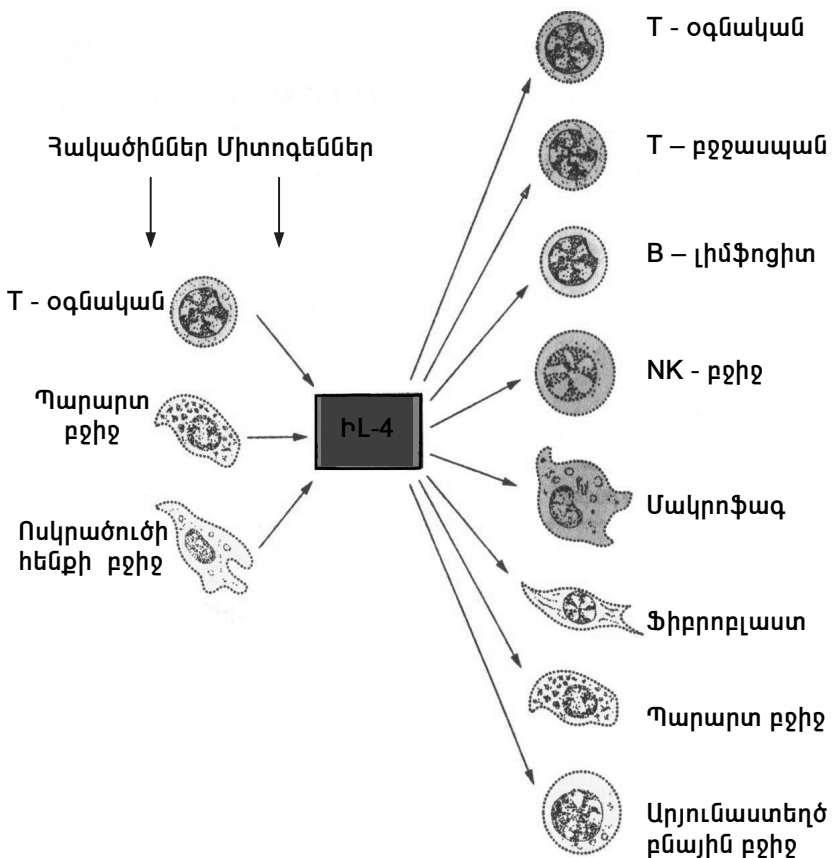
Նկ. 9.1. Ինտերլեյկին-2 արտադրող և թիրախ ծառայող բջիջները:
 ԻԼ-2-ի արտազատումը հրահրվում է հակածիրմների առկայության դեպքում՝ միտոգենների և մի շարք ցիտոկինների ազդեցությամբ:

Ինտերլեյկին-3: 23-28 kDa մոլեկուլային զանգված ունեցող գլիկոպրոտեին է, որի պեպտիդային մասը պարունակում է 133 ամինաթթվային մնացորդներ:

ԻԼ-3-ն արտադրվում է գլխավորապես T օգնականներից, բջջապան T լիմֆոցիտների մի մասից և թիմուսի էպիթելային բջիջներից: Այս ցիտոկինը սկզբում անվանել են *մուլտիպոտենտ գաղութախթանիչ գործոն*, քանի որ այն նպաստում է լիմֆոպոեզի, մոնոցիտոպոեզի, գրանուլոցիտոպոեզի, թրոմբոցիտոպոեզի և էրիթրոցիտոպոեզի վաղ փուլերում գտնվող բջիջների զարգացմանը: Հայտնի է ԻԼ-3-ի ազդեցությունը T լիմֆոցիտների զարգացման վաղ փուլերի վրա: Այս ցիտոկինը մասնակցում է նաև պրե-B լիմֆոցիտների տարբերակմանը մինչև այն փուլը, երբ նրանք սկսում են սինթեզել մակերևութային իմունոազդրուլինը:

Իմտերլեյկին-4: Այս ցիտոկինը, ինչպես նախորդ երկուսը, պատկանում է հեմոպոետինների թվին: Այն կազմված է 129 ամինաթթվային մնացորդներից, ունի 18-22 կԴա մոլեկուլային զանգված: ԻԼ-4-ն արտադրվում է Խ օգնականներից, պարարտ բջիջներից, ոսկրածուծի հեմքի բջիջներից (նկ. 9.2.): ԻԼ-4-ի թիրախ բջիջները շատ բազմազան են: Դրանց թվին պատկանում են Խ լիմֆոցիտների տարբեր ենթապոպուլյացիաները, Բ լիմֆոցիտները, մակրոֆագերը, պարարտ բջիջները, NK բջիջները, հեմոցիտոպոեզի շարքերի նախորդ բջիջները: ԻԼ-4-ը համդես է գալիս որպես Բ լիմֆոցիտների բազմացումն ապահովող համախթանիչ, այսինքն՝ դրա կենսաբանական ազդեցությունը դրսևորվում է համապատասխան մենահատուկ ակտիվացնող գործոնի ազդեցության հետ համատեղ ներգործության դեպքում:

Պարզվել է, որ ԻԼ-4-ը մեծացնում է նաև տարբեր ենթապոպուլյացիաների Խ լիմֆոցիտների բազմացման ակտիվությունը: Ազդելով մակրոֆագերի վրա՝ ԻԼ-4-ը մեծացնում է դրանց թաղանթներում MHC-2 մոլեկուլների քանակությունը: ԻԼ-4-ի ազդեցությամբ ոսկրածուծային նախորդ բջիջների ակտիվ բազմացումը և տարբերակումը ապահովվում է այլ ցիտոկինների հետ համատեղ ներգործության պայմաններում: Այսպես, գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնի հետ համատեղ այն ապահովում է գրանուլոցիտների և մոնոցիտների զարգացումը, էրիթրոպոետինի հետ համատեղ՝ էրիթրոցիտների զարգացումը, իսկ ԻԼ-1-ի հետ՝ մեգակարիոցիտների զարգացումը: ԻԼ-4-ն նպաստում է Բ լիմֆոցիտների տարբերակմանը՝ ուղղելով դրանց առավելապես դեպի IgG1-ի և IgE-ի սինթեզմանը: Այս ցիտոկինը նաև ազդում է Խ լիմֆոցիտների վրա՝ նպաստելով Th2-ի առաջացման ուղղությամբ դրանց տարբերակմանը և, դրանով իսկ՝ հակամարմինների սինթեզի ակտիվացմանը:



Նկ. 9.2. Ինտերլեյկին-4-ն արտադրող և դրան թիրախ ծառայող բջիջները:

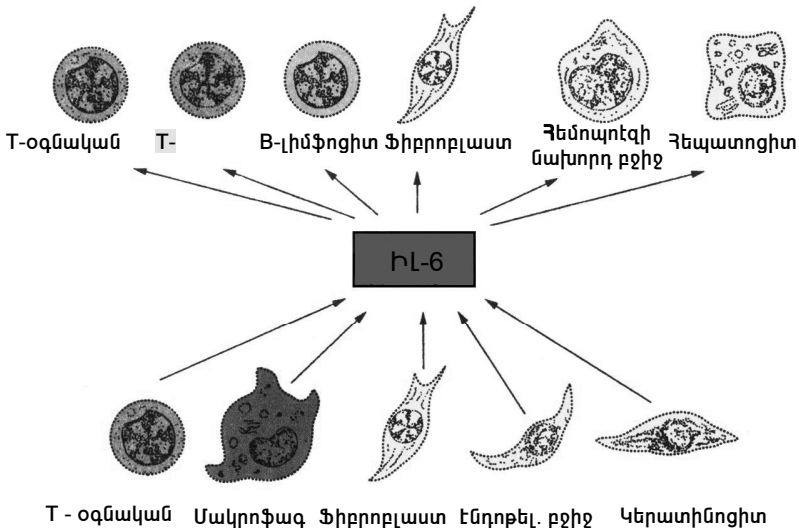
ԻԼ-4-ի արտազատումը հրահրվում է հակածինների առկայության դեպքում՝ միտոգենների ազդեցությամբ:

Ինտերլեյկին-5: Այս ցիտոկինի հիմնական արտադրողները T օգնականներն են: Թիրախ են ծառայում ակտիվացած B լիմֆոցիտները: Վերջիններիս թաղանթներում ԻԼ-5-ի ազդեցությամբ մեծանում է ԻԼ-2-ի ընկալիչների քանակությունը, որը և հանգեցնում է դրանց բազմացման ակտիվացմանը: ԻԼ-5-ը ակտիվացնում է նաև B լիմֆոցիտներում իմունազլոբուլինների, հատկապես՝ Ig A-ի սինթեզը: ԻԼ-5-ն ազդում է նաև T

լիմֆոցիտների վրա: ԻԼ-2-ի առկայության պայմաններում այն նպաստում է բջջասպան T լիմֆոցիտների քանակության ավելացմանը: ԻԼ-5 ընտրողաբար ակտիվացնում է էոզինոֆիլների ոսկրածուծային նախորդ բջիջների բազմացումը և տարբերակումը: Այս ցիտոկինը օրգանիզմում գործում է գլխավորապես որպես էոզինոֆիլների աճի գործոն: Դա դիտվում է հատկապես մակաբույծներով վարակվածության պայմաններում:

Ինտերլեյկին-6: Առավել ակտիվ ցիտոկիններից մեկն է, քանի որ արտադրվում է մեծ թվով բջիջներից, ազդում է շատ բջիջների վրա և ակտիվորեն մասնակցում է իմունային պատասխանի ծնավորմանը՝ բորբոքային ռեակցիաներում՝ հանդես գալով որպես կարգավորիչ էնդոգեն գործոններից մեկը: Այն կազմված է 121 ամինաթթվային մնացորդներից, ունի 21 կԴա մոլեկուլային զանգված: Այս ցիտոկինի ընկալիչը իմունազորուլինաման մոլեկուլ է՝ կազմված 458 ամինաթթվային մնացորդներից:

ԻԼ-6-ն արտադրվում է մի շարք բջիջներից (նկ. 9.3.):



Նկ. 9.3. Ինտերլեյկին-6-ն արտադրող և դրան թիրախ ծառայող բջիջները

Դրանք են T օգնականները, մոնոցիտ/մակրոֆագերը, ֆիբրոբլաստները, էնդոթելային բջիջները, կերատինոցիտները: Բջիջների վրա բակտերիաների, վիրուսների, միտոգենների և այլ ակտիվացնող գործոնների ազդեցությունից անմիջապես հետո սկսվում է ԻԼ-6-ի արտադրվելը: Դա վկայում է այն մասին, որ այս ցիտոկինը վաղ փուլերի միջնորդանյութ է և նպաստում է վնասակար գործոնի դեմ օրգանիզմի պատասխան ռեակցիայի արագ ձևավորմանը:

ԻԼ-6-ի թիրախ բջիջների քանակությունը բավական մեծ է: Լինելով համախթանիչ, այս ցիտոկինը նպաստում է T լիմֆոցիտների բազմացմանը, ուժեղացնում է T օգնականներից ԻԼ-2-ի արտազատումը:

Վիրուսային վարակի դեպքում ԻԼ-6-ն ապահովում է MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների տեղակայումը բջիջների վրա՝ դրանով նպաստելով բջջասպան T լիմֆոցիտների քանակության ավելացմանը: ԻԼ-6-ը նաև նպաստում է B լիմֆոցիտների տարբերակմանը և դրանցում հակամարմինների սինթեզմանը: Բորբոքային ռեակցիաների ժամանակ ԻԼ-6-ի ազդեցությամբ լյարդի բջիջներում ակտիվանում են սուր փուլի սպիտակուցների սինթեզը վերահսկող գեները:

Ինտերլեյկին-7: Արտադրվում է ոսկրածուծի հենքի բջիջներից: Այս ցիտոկինի ազդեցության հետևանքով ակտիվանում է B լիմֆոցիտների նախորդ բջիջների բազմացումը: Այդ ազդեցությունը տարածվում է նաև ոսկրածուծում և թիմուսում T լիմֆոցիտների վրա և դրդում դրանք բազմացման: ԻԼ-7-ը մյուս ցիտոկիններից տարբերվում է այն բջիջների սահմանափակ թվով, որոնցից արտադրվում է (ոսկրածուծի հենքի բջիջները) և այն բջիջների թվով, որոնք ԻԼ-7-ի համար ծառայում են որպես թիրախ (T և B լիմֆոցիտների նախորդ բջիջները):

Ինտերլեյկին-8: Տարբերվում է վերը նկարագրված ցիտոկիններից նրանով, որ ծառայում է որպես քեմոկին: ԻԼ-8 արտադրում են մակրոֆագերը, ֆիբրոբլաստները, լյարդի գեղձային բջիջները, T լիմֆոցիտները և այլ բջիջներ: Այն ապահովում է տարբեր բջիջների՝ նեյտրոֆիլների, մոնոցիտների, էոզինոֆիլների, T լիմֆոցիտների գաղթը դեպի բորբոքման գոտի: Այդ ցիտոկինի հիմնական թիրախը նեյտրոֆիլներն են: Բացի այդ, ինտերլեյկին-8-ի ազդեցությամբ ակտիվանում է մակրոֆագերի արտազատական ակտիվությունը:

Ինտերլեյկին -12: Հետերոդիմեր է: Հղթանքից մեկը կազմված է 197 ամինաթթվային մնացորդներից, մյուսը՝ 306 մնացորդներից: Արտադր-

վում է մակրոֆագերից, B լիմֆոցիտներից: Ինտերլեյկին 12-ը խթանում է ինտերֆերոն- γ -ն գաղտնագրող գեների էքսպրեսիան, CD8 բջջասպան T լիմֆոցիտների ֆունկցիոնալ հասունացումը: Սակայն ինտերլեյկին-12-ի ամենակարևոր կենսաբանական ակտիվությունը դրսևորվում է Th0 T լիմֆոցիտների վրա՝ դրանց Th1 T լիմֆոցիտների տարբերակման ուղղությամբ զարգանալու համար: Կարելի է ասել, որ այս ինտերլեյկինը շատ կարևոր մասնակցություն ունի իմունային պատասխանի իրականացման վերջնական՝ արդյունարար փուլերում:

Գրանուլոցիտամոնոցիտային գաղութախթանիչ գործոն: Մոլեկուլում կան 127 ամինաթթվային մնացորդներ: Մոնոմեր է: Արտադրվում է մակրոֆագերից, T լիմֆոցիտներից: Այս ցիտոկինը նպաստում է ոսկրածուծում գրանուլոցիտների և մոնոցիտների զարգացման վաղ փուլերում գտնվող բջիջների բազմացմանը և տարբերակմանը:

Ինտերֆերոններ: Հայտնագործվել են որպես հակավիրուսային ազդեցությամբ օժտված նյութեր, արտադրվում են կաթնասունների օրգանիզմում՝ վիրուսով վարակված բջիջներից: Հայտնի են ինտերֆերոնների 3 հիմնական տիպեր՝ ԻՖ- α , ԻՖ- β , ԻՖ- γ : Ինտերֆերոնների տիպերն իրենց հատկանիշներով էապես տարբերվում են միմյանցից: Դրանց թվում ԻՖ- γ -ն միակն է, որին անվանում են իմունային, քանի որ արտադրվում է T լիմֆոցիտներից (Th1, CD8 բջջասպան T լիմֆոցիտներից և NK բջիջներից): Այն 143 ամինաթթվային մնացորդներից կազմված պոլիպեպտիդ է:

Ինտերֆերոն - γ -ն մակրոֆագերն ակտիվացնող ամենաուժեղ գործոնն է: Դրա օգնությամբ Th1, CD8 բջջասպան T լիմֆոցիտները և NK բջիջներն ակտիվացնում են մակրոֆագերը և դրանց հրահրում բորբոքային օջախներում հակածինների ազդեցությունից վնասված հյուսվածքները քայքայելուն: Ակտիվացած մակրոֆագերն արտադրում են թթվածնային ռադիկալներ, ազոտի օքսիդ, հիդրոլիզային ֆերմենտներ, որոնք, քայքայելով ախտածին գործոնը, վնասում են նաև սեփական հյուսվածքները: Ինտերֆերոն- γ -ն ակտիվացնում է NK բջիջները, որպեսզի դրանք քայքայեն թիրախ բջիջները: Ինտերֆերոն - γ -ն առաջ է բերում բջիջների վրա MHC-1 և MHC-2 սպիտակուցների տեղակայում, դրանով իսկ նպաստելով հակածնի ներկայացմանը: ԻՖ- γ -ն իմունային ռեակցիաներում մի շարք ուրիշ օժանդակ ֆունկցիաներ է կատարում, որոնք կնշվեն հետագա շարադրանքում:

Իմտերֆերոն- α -ն արտադրվում է լեյկոցիտներից, իմտերֆերոն - β -ն ֆիբրոբլաստներից: Այս երկու տիպերի իմտերֆերոններն ունեն հակավիրուսային ազդեցություն և մեծացնում են բջիջների վրա MHC-1-ի մոլեկուլների քանակությունը: Իմտերֆերոն α -ն և β -ն առաջ են բերում այն գեների տրանսկրիպցիան, որոնց վերահսկողության տակ սինթեզվում են վիրուսների բազմացումը և սեփական ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիան ճնշող նյութեր:

Աճի փոխակերպող β գործոն (ԱՓԳ- β): Մոլեկուլը տրիմեր է, յուրաքանչյուր շղթան կազմված է 112 ամինաթթվային մնացորդներից: Արտադրվում է խոնդրոցիտներից, ակտիվացած մոնոցիտներից, ակտիվացած T լիմֆոցիտներից: Այս ցիտոկինը հրահրում է միջբջջային նյութի սպիտակուցների՝ կոլագենների սինթեզը և նպաստում է վերականգնողական գործընթացներում արյունատար անոթների աճմանը: Աճի փոխակերպող գործոն- β -ն ճնշում է լիմֆոցիտների բազմացումը, բջջասպան T լիմֆոցիտների հասունացումը, ինչպես նաև՝ մակրոֆագերի և գրանուլոցիտների ակտիվացումը:

Ուռուցքների նեկրոզի գործոններ (ՈՒՆԳ, TNF-tumor nekrosis factors): Խուլմբն ընդգրկում է 8 գործոններ, որոնցից երկուսը՝ ՈՒՆԳ- α -ն և ՈՒՆԳ- β -ն, արտազատվող ցիտոկիններ են, մյուսները բջջաթաղանթում տեղակայված մոլեկուլներ են:

ՈՒՆԳ- α -ն արտադրվում է ակտիվացած մակրոֆագերից և նեյտրոֆիլներից, NK բջիջներից, պարարտ բջիջներից: Այս ցիտոկինը ախտածին մանրէների ներթափանցման դեպքում ծածկութային հյուսվածքներում մասնակցում է տեղային բորբոքային օջախի ստեղծմանը: Արյան մակարդման միջոցով միկրոշրջանառության անոթներն այդ տեղամասում խցանվում են, առաջանում է տեղային այտուց, որի հետևանքով ախտածին գործոնը տեղափոխվում է մոտակա ավշային հանգույց: Այստեղ դրա դեմ սկիզբ է առնում իմունային պատասխանը: ՈՒՆԳ- α -ն նաև ակտիվացնում է մակրոֆագերից ԻL-1-ի և ԻL-6-ի արտազատումը, որի հետևանքով լարդում ակտիվանում է սուր փուլի սպիտակուցների սինթեզը: Սակայն եթե ախտածին գործոնի մեծ քանակություն անցնում է արյան մեջ, մեծ թվով մակրոֆագերի ակտիվացման հետևանքով արտադրվում է մեծ քանակությամբ ՈՒՆԳ- α , դա կարող է վտանգավոր իրավիճակ՝ սեպտիկ շոկ, առաջ բերել:

ԳԼՈՒԽ 10

ԻՍՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆ: ՄԻՋԲԶՋԱՅԻՆ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՆ ԻՍՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ

Իմունիտետի համակարգի գործունեության կարևոր առանձնահատկություններից մեկն այն է, որ բնականոն պայմաններում լիմֆոցիտները մինչև իրենց տարբերակման ծայրագույն աստիճանը՝ էֆեկտոր բջիջների փուլը, չեն հասնում: Այդ աստիճանին հասնելու համար, որպես կանոն, անհրաժեշտ է՝ դրսից օրգանիզմ մուտք գործի, կամ իրեն՝ օրգանիզմի մեջ ծագի որևէ օտարածին նյութ՝ հակածին: Իր ընկալիչի նկատմամբ փոխլրացնող հակածինն հանդիպելուց հետո լիմֆոցիտը իմունիտետի համակարգի ծայրամասային օրգաններում շարունակում է կենտրոնական օրգաններում սկսված իր տարբերակումը: Այն արագորեն սկսում է բազմանալ, արտադրել զանազան ակտիվ մոլեկուլներ և դառնում իմունիտետի համակարգի էֆեկտոր բջիջ:

Հակածինն հանդիպելուց հետո լիմֆոցիտների բազմացման և տարբերակման իմունազենեզի և իմունային պատասխանի ծնավորման համար անհրաժեշտ են T և B լիմֆոցիտների փոխազդեցությունները՝ հակածինը ներկայացնող բջիջների և օրգանիզմի այլ բջիջների հետ: Լիմֆոցիտները փոխազդում են այլ լեյկոցիտների, ծածկութային հյուսվածքների բջիջների, անոթների պատերի էնդոթելային բջիջների, միջբջջային նյութի հետ: T լիմֆոցիտները փոխազդում են հակածինը ներկայացնող բջիջների հետ: Նշված փոխազդեցություններն իրագործվում են բջիջների մակերևութային մոլեկուլների և դրանց լիգանդների միջև: Ընդ որում, փոխազդեցություններն իրագործվում են ինչպես անմիջականորեն՝ երկու բջիջների թաղանթների միջև, երբ բջիջներից մեկի թաղանթային մոլեկուլները կապվում են մյուս բջջի թաղանթում գտնվող դրանց փոխլրացնող մոլեկուլի հետ, այնպես և բջիջներից մեկից դեպի միջբջջային միջավայր արտադրված լուծվող նյութերի և մյուս բջջի մակերևութին գտնվող մոլեկուլների՝ ընկալիչների միջև: Մոլեկուլների միջև փոխլրացականությունն ունի որոշակի քիմիական իմաստ: Դա հնարավորություն է տալիս, որպեսզի այդ մոլեկուլների միջև առաջանան վանդերվալսյան, ջրածնական կամ հիդրոֆոբ կապեր:

Հակածնի վերամշակվելը և T լիմֆոցիտներին ներկայացվելը

Օրգանիզմ ներթափանցելուց հետո հակածիններն այնտեղ տարբեր կերպ են տեղադրվում: Բարձրամոլեկուլային նյութերը և բակտերիաները կարող են տեղակայվել ինչպես բջիջներում, այնպես էլ դրանցից դուրս, իսկ վիրուսներն անցնում են բջիջների մեջ և տեղակայվում դրանց ներքին միջավայրում՝ ցիտոզոլում:

Վիրուսներով վարակված բջիջներին ճանաչում են CD8 ենթապոպուլյացիային պատկանող T լիմֆոցիտները: Դրանք բջջասպան (ցիտոտոքսիկ) T լիմֆոցիտներն են: CD8 T լիմֆոցիտները ճանաչում են նաև մուտացիայի ենթարկված բջիջները՝ շնորհիվ այն հանգամանքի, որ այս վերջինների թաղանթների վրա են հանվում փոփոխված մոլեկուլներ:

Կորպուսկուլյար հակածիններին՝ բակտերիաներին և այլն, ինչպես նաև մոլեկուլային հակածիններին մակրոֆագերը ֆագոցիտոզի են ենթարկում և այնուհետև ներկայացնում T լիմֆոցիտների մեկ այլ խմբին՝ պատկանող բջիջներին՝ T օգնականներին: Այս բջիջներն իրենց թաղանթների վրա կրում են CD4 ընկալիչը:

Ինչպես արդեն ասվել է, T բջիջները հակածինը կարող են ճանաչել միայն այն դեպքում, եթե հակածինը ներկայացվում է վերամշակված, պեպտիդի տեսքով՝ կապված MHC-ի առաջին կամ երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ: Ընդ որում MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլները ճանաչում են CD8 T լիմֆոցիտները, իսկ երկրորդ դասի մոլեկուլները՝ CD4 T լիմֆոցիտները:

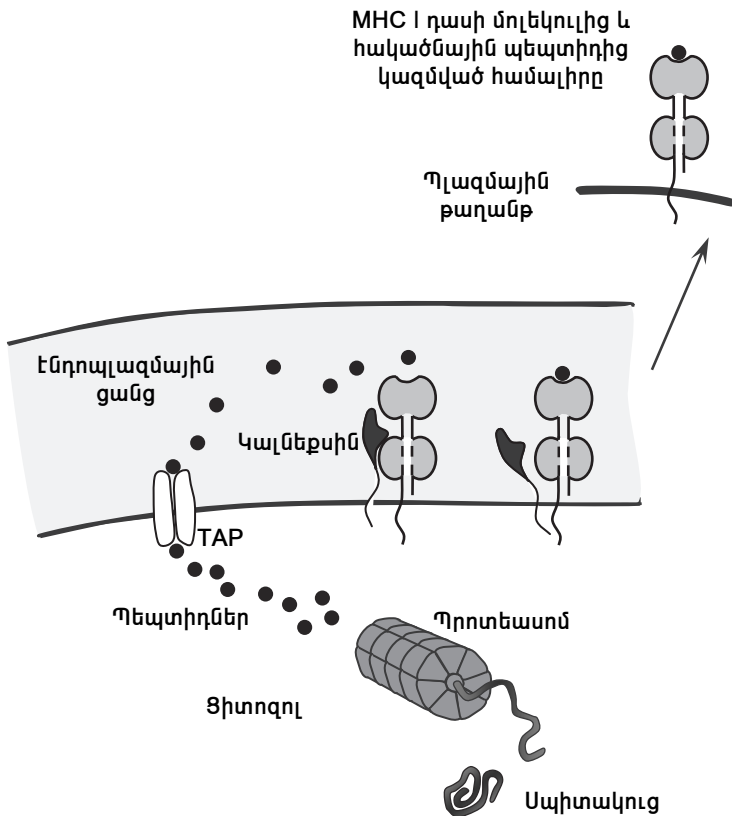
Վերամշակված հակածնային պեպտիդը, MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված, բջջի մակերևույթ է դուրս բերվում մի շարք փուլերով ընթացող փոխակերպումների արդյունքում:

Վիրուսով վարակված բջջի պատասխան ռեակցիայի առաջին փուլում վիրուսի սպիտակուցային մոլեկուլը քայքայվում է և վերածվում պեպտիդների: Դա տեղի է ունենում սպիտակուցներ ճեղքող ֆերմենտների՝ պրոտեազների մի բարդ համակարգի՝ *պրոտեասոմի* օգնությամբ: Դա 28 ենթամիավորներից կազմված կառուցվածք է (նկ.10.1): Պրոտեասոմը հակածինը նախապատրաստում է MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների հետ միանալուն և, հատկանշական է, որ դրա կազմում

գտնվող ենթամիավորներից երկուսի սինթեզը վերահսկում են MHC-ի կազմում գտնվող գեները: Պրոտեասոմից դուրս գալուց հետո պեպտիդն ողողվում է դեպի բջջի էնդոպլազմային ցանցը: Այստեղ այն համդիպում է հատուկ դարպասների, որոնք MHC-ի արգասիքներ են: Դրանք երկու սպիտակուցային մոլեկուլներ են, կոչվում են TAP-1 և TAP-2 (անգլ. transporters associated with antigen processing-1 and -2՝ հակածնի վերամշակման պրոցեսում մասնակցող փոխադրիչներ): Այդ սպիտակուցները էնդոպլազմային ցանցի վրա նստած հետերոդիմերներ են՝ յուրաքանչյուրը կազմված հիդրոֆոբ թաղանթային մասից և ԱՇՖ կապող մասից: Հետերոդիմերի միջով, ինչպես դարպասներով, վիրուսային պեպտիդն անցնում է էնդոպլազմային ցանցի մեջ: Այստեղ մշտապես առկա են MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլները՝ արդեն α - և β -շղթաներից կազմված: Առանձին բաղադրիչների չտրոհվելու և մոլեկուլային կառուցվածքի կայունությունը պահպանելու համար MHC-ի մոլեկուլները միացած են *կալմեքսին* կոչվող հատուկ սպիտակուցի հետ: Վիրուսային պեպտիդի հետ միանալուց հետո MHC-ի մոլեկուլն անջատվում է կալմեքսինից: Հաջորդ փուլում վիրուսային պեպտիդը կապվում է MHC-ի մոլեկուլի հետ և վերջինս, դրա շնորհիվ ընդունելով ճիշտ տարածական կառուցվածք և անցնելով Գոլջիի համալիրով, դուրս է գալիս բջջի մակերևույթ: Այդ տեսքով ներկայացված պեպտիդը ճանաչում են բջջասպան T (CD8) լիմֆոցիտները:

Հունդրալ իմունիտետի ռեակցիաները, որոնք իրականանում են բակտերիաների և արտաբջջային մակաբույծների, ինչպես նաև դրանց արտադրած թունավոր նյութերի դեմ, ինչպես արդեն ասվել է, ընթանում են CD4 T լիմֆոցիտների մասնակցությամբ: Սակայն այս վերջինները գործողության մեջ դրվելու համար պետք է հակածնի հետ փոխազդեն, այսինքն ճանաչեն MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ կապված վիճակում: CD4 T- լիմֆոցիտներին հակածինը ներկայացնում են մակրոֆագերը և այլ բջջիներ (նկ. 10.2): Այդ գործընթացն սկսվում է՝ հակածինը էնդոցիտոզով անցնում է բջջի մեջ, և հակածնի շուրջն ստեղծվում է ֆագոսոմ: Այնուհետև, ֆագոսոմը միաձուլվում է լիզոսոմներին և վերածվում ֆագոլիզոսոմի: Ֆագոլիզոսոմում pH-ի ցածր աստիճանի պայմաններում հակածինը ենթարկվում է ճեղքավորման: Միաժամանակ, էնդոպլազմային ցանցում ձևավորվում են MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլները, որոնք, պատահական պեպտիդների հետ չմիանալու հա-

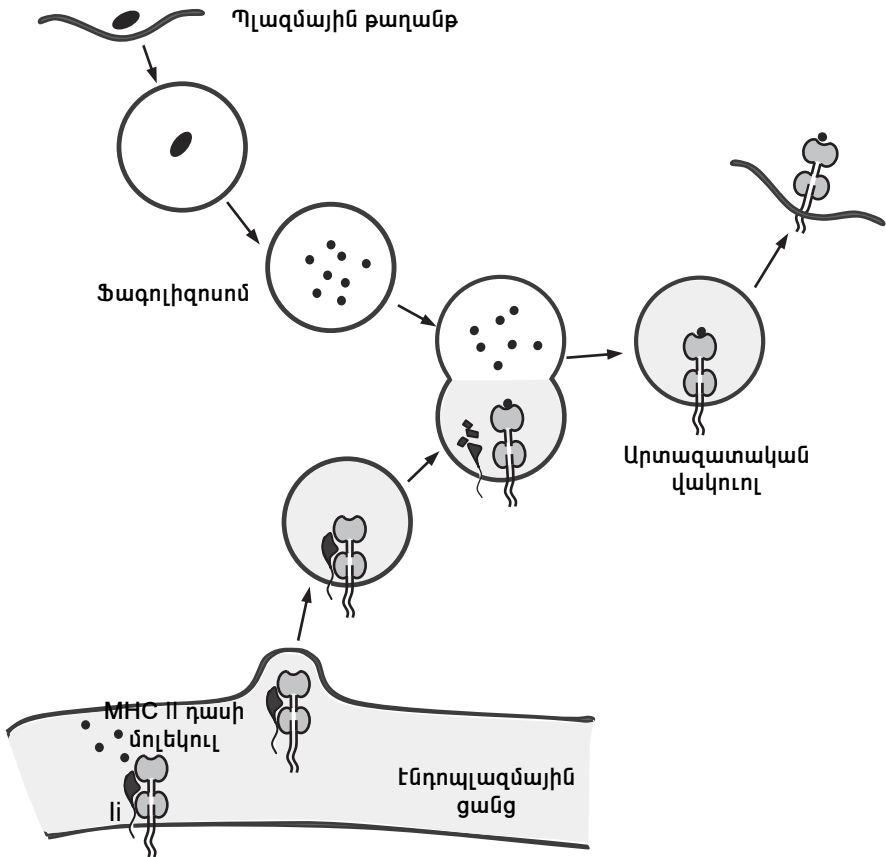
մար, միավորված են լինում ինչ-որ ինվարիանտ շղթայի հետ: MHC-ի մոլեկուլները, ինվարիանտ շղթայի հետ միացած և թաղանթով շրջապատված, դուրս են գալիս էնդոպլազմային ցանցից:



Նկ. 10.1. Վիրուսային հակածնի վերամշակումը բջջում և MHC-ի մոլեկուլի հետ համալիրի ստեղծումը:

Վիրուսի կազմում գտնվող սպիտակուցային մոլեկուլը, պրոտեսոմում քայքայվելով, վերածվում է պեպտիդների, որոնք հատուկ սպիտակուցների օգնությամբ անցնում են էնդոպլազմային ցանցի մեջ: Այնտեղ սինթեզվում և մշտապես առկա են MHC-ի I դասի մոլեկուլները: Վիրուսային պեպտիդի հետ միանալուց հետո MHC-ի I դասի մոլեկուլն անջատվում է կալնեքսինից, որին միացած էր մոլեկուլային կառուցվածքի իր կայունությունը պահպանելու համար: MHC-ի I դասի մոլեկուլից և հակածնային պեպտիդից կազմված համալիրը դուրս է բերվում դեպի պլազմային թաղանթ:

Հաջորդ փուլում միմյանց են միանում երկու վակուոլները՝ մեկը հակածնային պեպտիդներով և պրոտեազներով, և մյուսը՝ MHC-ի մոլեկուլով: Պրոտեազների ազդեցությամբ ինվարիանտ շղթան անջատվում է



Նկ. 10.2. Բակտերիայի վերամշակումը բջջում և MHC-ի մոլեկուլի հետ համալիրի ստեղծումը:

MHC-ի II դասի մոլեկուլները սինթեզվում են էնդոպլազմային ցանցում: Ինվարիանտ պոլիպեպտիդային շղթան (Ii) ծածկում է MHC-ի II դասի մոլեկուլը, թույլ չտալով, որ այն միանա պատահական պեպտիդների հետ: Ֆագոլիզոսոմում կատարված ճեղքավորումից հետո առաջացած պեպտիդի և MHC-ի II դասի մոլեկուլի միավորումից հետո վերջինս անջատվում է ինվարիանտ շղթայից, ընդունում անհրաժեշտ դիրքավորում և, դուրս գալով՝ հայտնվում է բջջաթաղանթում:

MHC-ի մոլեկուլից և քայքայվում է: Պեպտիդը միանում է MHC-ի ձերբազատված մոլեկուլի հետ և արտազատական վակուոլի կազմում ուղղվում է դեպի բջջաթաղանթ: Անհրաժեշտ է ընդգծել, որ միայն պեպտիդի մասնակցության դեպքում է MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլն ընդունում իր բնականոն տարածական կառուցվածքը և կարող է ուղղվել դեպի բջջաթաղանթ, տեղակայվել դրանում:

MHC-ի մոլեկուլից և պեպտիդից կազմված համալիրները բավականաչափ արագ են սինթեզվում: Առհասարակ, հայտնի է, որ բջջաթաղանթային սպիտակուցները բջջում շատ արագ են սինթեզվում: Բացի այդ, հետաքրքիր է այն փաստը, որ MHC-ի մոլեկուլների α -շղթաները բջջում օգտագործվում են մի քանի անգամ: Երբ այդ մոլեկուլներն օգտագործվելուց հետո ենթարկվում են էնդոցիտոզի, β -շղթաները դրանցից անջատվում են, իսկ α -շղթաները էնդոպլազմային ցանցում միանում են նոր β -շղթաների և նոր հակածնային պեպտիդի հետ:

T լիմֆոցիտների ակտիվացումը և տարբերակումը: էֆեկտոր բջիջների ձևավորումը

Արդեն խոսվել է այն մասին, որ իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգաններից դուրս գալուց հետո լիմֆոցիտները գաղթում են դեպի ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններ և շրջանառություն են կատարում օրգանիզմում, անցնում տարբեր օրգաններով և հյուսվածքներով, նորից մտնում ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններ և այդպես շարունակ, մինչև կհանդիպեն «իրենց» հակածնին: Հակածնին հանդիպելուց հետո լիմֆոցիտներն ակտիվանում են:

Լիմֆոցիտների ակտիվացումը ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում, որն սկսվում է թաղանթային ընկալիչներով ընկալվող արտաքին ազդանշանի ազդեցությամբ, իր մեջ ներառում է կենսաքիմիական մի շարք ռեակցիաներ, որոնց հաջորդում է որոշակի գեներից կատարվող տրանսկրիպցիայի ակտիվացումը: Որպես հետևանք՝ լիմֆոցիտներն սկսում են բազմանալ և շարունակվում է կենտրոնական օրգաններում սկսված դրանց տարբերակումը: Լիմֆոցիտներն սկսում են սինթեզել տարբեր ցիտոկիններ և թաղանթային մոլեկուլներ:

Լիմֆոցիտների ակտիվացման ժամանակ պարտադիր պրոցես է դրանց բազմացումը: Դա լիմֆոցիտների բացառիկ հատկությունն է,

մրանց հակածին ճանաչող ընկալիչները հանդես են գալիս հսկայական բազմազանությամբ: Համաձայն մերկայիս պատկերացումների լիմֆոցիտների այդ բազմազանությունը չափվում է 10^{16} - 10^{18} - ով: Դա նշանակում է, որ օրգանիզմում կարող է գտնվել յուրաքանչյուր կոնկրետ ընկալիչ կրող մեկ, կամ շատ քիչ թվով լիմֆոցիտներ: Իսկ եթե հաշվի առնենք խնամակցության տարբեր աստիճանով կապվելու ունակությամբ օժտված տարբեր ընկալիչները, միևնույն է դրանց քանակությունը չի գերազանցի մի քանի հազարը: Ահա թե ինչու հակածինն հանդիպելուց հետո լիարժեք իմունային պատասխանի իրականացման համար անհրաժեշտ է, որ լիմֆոցիտները բազմանան:

Հակածինն հանդիպելուց հետո T լիմֆոցիտների ակտիվացումն իրականանում է դրանց թաղանթային մի քանի մոլեկուլների և հակածինը մերկայացնող բջիջների թաղանթում գտնվող փոխլրացնող մոլեկուլների միջև փոխազդեցություններով: Երկու բջիջների թաղանթներում գտնվող մոլեկուլների միմյանց հետ փոխազդեցությունը գիտնականներն ավանում են «*միջբջջային ինտերֆեյս*»: T լիմֆոցիտի վրա այդ մոլեկուլներն են T բջջային ընկալիչը, CD4-ը կամ CD8 –ը, CD40L-ը, CD45-ը, իսկ հակածինը մերկայացնող բջջի վրա՝ MHC-1-ը կամ MHC-2-ը, B7.1-ը, B7.2-ը և CD40-ը:

Հակածինը մերկայացնող բջիջներ

T բջջային ընկալիչն էապես տարբերվում է B լիմֆոցիտների հակածինը կապող իմունազուգուլիմային ընկալիչից մրանով, որ չի կարող կապվել հակածնի մատիվ մոլեկուլի հետ ինչպես վերջինս, այլ կապվում է միայն հակածնի վերամշակման արդյունքում ստացված պեպտիդի հետ, երբ այն մերկայացվում է իր սեփական բջիջների մակերևույթին՝ MHC-ի մոլեկուլի հետ կապված վիճակում: Մինչև T լիմֆոցիտին մերկայացվելը հակածինը կլանում են, վերամշակում այլ բջիջներ, որոնք հետո հակածինը մերկայացնում են T լիմֆոցիտներին:

Կաթնասուններն ունեն հակածինը T լիմֆոցիտներին մերկայացնող երեք տիպի բջիջներ: Դրանք են մակրոֆագերը, դենդրիտային բջիջները և B լիմֆոցիտները: Բջիջների այդ երեք տարատեսակները կոչվում են *հակածին մերկայացնող բջիջներ*, քանի որ օժտված են զանազան

վնասակար և օտարածին գործոններն իմունածին տեսքով T լիմֆոցիտներին ներկայացնելու ունակությամբ:

Հակածին ներկայացնող բջիջներն օժտված են երկու կարևոր հատկությամբ: Դրանցից առաջինը՝ այդ բջիջները կարող են հակածինը վերանշակել վերածելով՝ ցածրամոլեկուլային միացության՝ պեպտիդի և կապելով MHC-ի առաջին կամ երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ, դուրս բերել բջջաթաղանթ: Հակածին ներկայացնող բջիջների երկրորդ հատկությունը դրանց թաղանթում մի լրացուցիչ ընկալիչի՝ B7 համախթանիչի առկայությունն է, որի միջոցով T լիմֆոցիտներին ուղղվում է լրացուցիչ ազդանշան: Այդ ազդանշանը միանգամայն անհրաժեշտ է վերջիններիս ակտիվացումն ապահովելու համար:

Սակրոֆագերը բնական իմունիտետի գործոններից են: Դրանք ակտիվորեն ֆագոցիտոզի են ենթարկում օրգանիզմ ներթափանցած բակտերիաների և այլ մանրէների: Բակտերիաների հետ կապվելու համար մակրոֆագերն ունեն հատուկ ընկալիչներ, որոնցով մենահատուկ ձևով կապվում են վերջիններիս թաղանթային ինչ-որ միացությունների, օրինակ, լիպոպոլիսախարիդների, կամ մանոզի հետ: Բացի այդ մակրոֆագերը շատ կարևոր դեր են կատարում որպես «աղբատարներ»՝ ֆագոցիտոզի միջոցով վերացնելով օրգանիզմի սեփական ծերացած կամ մեռած բջիջները և զանազան այլ «թափոններ»:

Օրգանիզմում մակրոֆագերը տարածված են բոլոր օրգաններում և հյուսվածքներում՝ առաջացնելով մեկ ամբողջական *մակրոֆագային համակարգ*:

Հանգիստ վիճակում, կամ այն ժամանակ, երբ մակրոֆագերը ֆագոցիտոզի են ենթարկում սեփական բջիջներին, նրանք իրենց թաղանթում ունենում են MHC-ի քիչ քանակությամբ մոլեկուլներ և բացարձակապես զուրկ են B7 համախթանիչի մոլեկուլներից: Սակայն այն ժամանակ, երբ մակրոֆագերը կլանում և սկսում են ֆագոցիտոզի ենթարկել բակտերիաների, B7 համախթանիչի մոլեկուլները մեծ քանակությամբ հայտնվում են դրանց թաղանթում: Մակրոֆագը բակտերիայի բջջի բաղադրամասերը իր ֆագոլիզոսոմում ենթարկում է ֆերմենտային ճեղքավորման և ստացված ցածրամոլեկուլային միացությունները, հիմնականում՝ պեպտիդներ, կապելով MHC-ի մոլեկուլների հետ՝ դուրս է բերում իր մակերևույթի վրա: Հենց այդ ժամանակ էլ սինթեզվում և մակրոֆագի թաղանթում հայտնվում են B7 համախթանիչի մոլեկուլները:

Փորձերը ցույց են տվել, որ *in vitro* այդ մոլեկուլների սինթեզը մակրոֆագում կատարվում է այն ժամանակ, երբ մակրոֆագի սննդային միջավայրում պարունակվում են բակտերիաների բջջապատի ինչ-որ բաղադրիչներ՝ լիպոպոլիսախարիդներ, ածխաջրեր: Սակայն եթե մակրոֆագը՝ MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված ինչ-որ հակածիններ է ներկայացնում T լիմֆոցիտներին բակտերիաների նշված բաղադրիչների բացակայության պայմաններում, ապա T լիմֆոցիտները, չնայած դրան, որ այդ ազդանշանն ընդունում են, չեն ակտիվանում: Պատճառն այն է, որ այդ դեպքում բացակայում է երկրորդ ազդանշանը, որ T լիմֆոցիտը պետք է ստանար B7 համախթանիչից:

T լիմֆոցիտների ակտիվացման համար այս երկազդանշանային պահանջը կենսաբանական շատ կարևոր իմաստ ունի: Չէ՞ որ մակրոֆագերը, մանավանդ լյարդում և փայծաղում, կլանում և ֆագոցիտոզի են ենթարկում մեծ քանակությամբ սեփական՝ ծերացած կամ մահացած բջիջներ: Վերանշակման արդյունքում առաջացած ցածրամոլեկուլային միացությունները, MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված, իհարկե, ներկայացվում են T լիմֆոցիտներին: Սակայն այդ հակածինների դեմ իմունային ռեակցիա չի սկսվում, քանի որ այս դեպքում T լիմֆոցիտները չեն ստանում անհրաժեշտ երկրորդ ազդանշանը: Դրանով կանխվում են աուտոիմունային երևույթները սեփական այն հակածինների դեմ, որոնց նկատմամբ ռեակտիվությամբ օժտված T լիմֆոցիտները կարող էին սխալմամբ թիմուսից դուրս եկած լինել:

Այսպիսով, չնայած այն բանին, որ իմունիտետի համակարգի տուլերանտությունը սեփական բջիջների և հյուսվածքների նկատմամբ ստեղծվում է կենտրոնական օրգաններում՝ լիմֆոցիտների բացասական սելեկցիայի արդյունքում, այնուամենայնիվ, ծայրամասային օրգաններում ևս գոյություն ունի լրացուցիչ պատվար աուտոիմունային ռեակցիաների դեմ: Դա կայանում է T լիմֆոցիտների ակտիվացման համար այդ երկրորդ ազդանշանի անհրաժեշտության մեջ:

Դենդրիտային բջիջներ: Դենդրիտային բջիջները, ինչպես և մակրոֆագերը, ադապտիվ իմունիտետի ձևավորման սկզբնական փուլերում շատ կարևոր դեր են կատարում:

Դենդրիտային բջիջները հայտնագործել և դրանց դերը բացահայտել է Նյու Յորքի ռոքֆելերյան համալսարանի պրոֆեսոր Ռալֆ Շտայնմանը (Ralph M. Steinman), 1973 թ.: Շտայնմանը հայտնաբերել

է, որ օտարածին նյութերի առկայության պայմաններում դենդրիտային բջիջներն ակտիվացնում են լիմֆոցիտներին: Այդ աշխատանքներով իմունաբանության մեջ նոր ուղղության հիմքն է դրվել, քանի որ հնարավորություն է ստեղծվել հասկանալ իմունային պատասխանի մի շարք սկզբնական ռեակցիաների մեխանիզմները: 2011 թ., Ռալֆ Շտայնմանը հետմահու արժանացել է Նոբելյան մրցանակի:

Դենդրիտային բջիջները տեղակայված են թիմուսում, ավշային հանգույցներում, մաշկում, լորձաթաղանթներում: Դրանց մեծ մասը սկիզբ է առնում ոսկրածուծում: Իրենց անվանումը (ծառանման, ճյուղավորվող) այդ բջիջներն ստացել են կապված այն բանի հետ, որ ունեն երկար, ծառանման ճյուղավորված ելուստներ: Դրա շնորհիվ դենդրիտային բջիջները կարողանում են շրջապատել և վերցնել իրենց մեջ օտարածին մասնիկներ: Բացի այդ, իրենց այդ մեծ մակերեսով նրանք սերտ կապի մեջ են իրենց շրջապատող լիմֆոցիտների հետ: Դենդրիտային բջիջներն օրգանիզմում հանդես են գալիս մի քանի տարատեսակներով: Մարմնի ծածկույթներում և լորձաթաղանթներում գտնվող դենդրիտային բջիջներն անվանում են լանգերհանսյան բջիջներ: Ենթադրվում է, որ վերջինները դենդրիտային բջիջների ձևավորման համեմատաբար ավելի վաղ փուլն են ներկայացնում:

Այժմ տեսնենք, թե ինչպե՞ս են գործում դենդրիտային բջիջները, երբ օրգանիզմում հայտնվում է օտար հակածինը (վնասակար որևէ նյութ կամ բջիջ՝ ինչ-որ մակաբույծ մանրէ, սեփական այլափոխված բջիջ և այլն):

Եթե հակածինը ներթափանցում է մարմնի ծածկույթների մեջ, դրան կապում և կլանում են դենդրիտային բջիջները կամ ֆագոցիտոզի են ենթարկում ֆագոցիտ բջիջները: Սակայն դենդրիտային բջիջներն ունեն մի կարևոր հատկություն. նրանք ծածկույթներից գաղթում են դեպի մոտակա ավշային հանգույց, ճանապարհին իրենց թաղանթի մակերևութին հանելով հակածինը լիմֆոցիտներին ներկայացնելու համար անհրաժեշտ մոլեկուլները՝ MHC-ի մոլեկուլները, ինչպես նաև՝ լիմֆոցիտների ակտիվացումը խթանող հատուկ մոլեկուլներ: Եթե հակածինն հաջողվում է մարմնի ծածկույթներով անցնել և հայտնվել օրգանիզմի ներքին միջավայրում, այն ավշի կամ արյան հոսքով տեղափոխվում է դեպի փայծաղ կամ ավշային հանգույցներ (շրջանառության մեկ բոլորաշրջանն անցած ամբողջ արյունն անցնում է փայծաղով): Դրա շնորհիվ դենդրիտային բջիջները և մակրոֆագերը կարող են որսալ հակածինը և, այն վերամշակելով՝ ներկայացնել լիմֆոցիտներին:

Ավշային հանգույցների և փայծաղի T գոտիներում, այսինքն՝ այն օջախներում, որտեղ տեղակայվում են T լիմֆոցիտները, դենդրիտային բջիջները (այստեղ կոչվում են *ինտերդիգիտացնող* բջիջներ) հնարավորություն ունեն հանդիպել և փոխազդել տարբեր T լիմֆոցիտների հետ: Վերջինների թվում վաղ թե ուշ կգտնվի մեկը, որը կարող է իր հատուկ ընկալիչի օգնությամբ մենահատուկ կապի մեջ մտնել դենդրիտային բջջի մակերևութին հանված օտարածին մասնիկի հետ: Հենց այդ լիմֆոցիտն էլ ակտիվանում է՝ սկսում է բազմանալ և այդ պահից էլ սկսվում է բուն իմունային պատասխանը՝ ուղղված վնասակար գործոնի վնասագերծմանը: Բազմանալուն զուգընթաց, T լիմֆոցիտը տարբերակվում է, որի արդյունքում ձևավորվում է տվյալ հակածնի համար մենահատուկ T լիմֆոցիտի կլոնը: Դա արդեն իմունային կամ էֆեկտոր T լիմֆոցիտներն են, որոնք իրենց թաղանթում ունեն համապատասխան մոլեկուլներ և կարող են արտազատել համապատասխան ցիտոկիններ՝ թիրախ բջջին հարվածելու, սպանելու կամ նրա համար, որպեսզի կարողանան փոխազդել B լիմֆոցիտների և մակրոֆագերի հետ՝ նրանց ակտիվացնելու նպատակով:

Դենդրիտային բջիջների դերը մեծ է առանձնապես վիրուսների դեմ պայքարում:

Ինչպես հայտնի է, վիրուսները չունեն իրենց սեփական սպիտակուց սինթեզող ապարատը: Իրենց մակաթույծ կյանքն ապահովելու և բազմանալու համար վիրուսներն օգտագործում են տիրոջ բջջի սպիտակուց սինթեզող ապարատը: Մարդու օրգանիզմում վիրուսները կարող են ախտահարել ամենատարբեր բջիջների: Ընդ որում, հայտնի է, որ վիրուսները բջիջների մեջ ներթափանցում են ընտրողաբար. յուրաքանչյուր վիրուս իր մակերևութին գտնվող հատուկ մոլեկուլների օգնությամբ հնարավորություն ունի ներթափանցել միայն որոշակի բջիջների մեջ՝ վերջիններիս թաղանթում գտնվող ինչ-որ մոլեկուլների հետ կապվելով:

Իմունիտետի համակարգը վիրուսների դեմ կարող է պայքարել հակամարմինների միջոցով, որոնք, կապվելով վիրուսների մակերեսային մոլեկուլների հետ՝ չեզոքացնում են դրանք, զրկում վիրուսներին բջջի մեջ ներթափանցելու հնարավորությունից: Սակայն հակամարմինները կարող են օրգանիզմը պաշտպանել վիրուսներից, քանի դեռ դրանք չեն հասցրել մտնել համապատասխան բջիջների մեջ, կամ այն ժամանակ,

երբ տեր բջիջը քայքայվել է և վիրուսները հայտնվել են արտաբջջային միջավայրում: Ահա թե ինչու վիրուսով վարակված օրգանիզմի պաշտպանական համակարգը պետք է կարողանա իրագործել երկու խնդիր. այս կամ այն կերպ չեզոքացնել արտաբջջային միջավայրում հայտնված վիրուսները՝ թույլ չտալով դրանց գրավել նոր բջիջներ (1) և սպանել վիրուսով վարակված սեփական բջիջները (2):

Այդ երկու խնդրի իրագործման համար էլ առաջնակարգ դեր են կատարում դենդրիտային բջիջները: Նրանք ունեն մի կարևոր առանձնահատկություն՝ ի տարբերություն օրգանիզմի մյուս բջիջների, կարող են պինդցիտոզի միջոցով կլանել և իրենց ցիտոպլազմի մեջ վերցնել շատ տարբեր վիրուսներ: Հետաքրքիր է, որ դրանք այդ պրոցեսում խիստ ընտրողականություն հանդես չեն բերում՝ և կարող են կլանել ամենատարբեր վիրուսներ: Բացի այդ՝ դենդրիտային բջիջները վաղօրոք պատրաստ են T լիմֆոցիտներին ակտիվացնելու: Դրանք իրենց մակերևութին կրում են T լիմֆոցիտներին ակտիվացնող գործոն B7 համախթանիչ: Բացի այդ, դենդրիտային բջիջներն իրենց թաղանթի վրա կրում են մեծ քանակությամբ ադիեզիայի մոլեկուլներ՝ ICAM-1, ICAM-3, LFA-3 և MHC -ի ինչպես առաջին, այնպես էլ երկրորդ դասի մոլեկուլներ, որոնց հետ կապում են վիրուսի վերամշակումից հետո ստացված ցածրամոլեկուլային միացությունները և ներկայացնում են T լիմֆոցիտներին:

Այստեղ կարևոր է հաշվի առնել հետևյալը: Վիրուսային սպիտակուցների ճեղքավորման արդյունքում առաջացած որոշ ցածրամոլեկուլային պեպտիդներ կապվում են MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների հետ և դուրս բերվում դեպի դենդրիտային բջջի թաղանթը: Դրա շնորհիվ հակածնային այդ մոլեկուլներին ճանաչում են բջջասպան (CD8) T լիմֆոցիտները: Վերջիններս, ակտիվանալով, սպանում են այն բջիջներին, որոնք վարակված են տվյալ վիրուսով և իրենց թաղանթի վրա կրում են վիրուսային այդ հակածինները: Սակայն դենդրիտային բջիջները տվյալ վիրուսի սպիտակուցների ճեղքավորումից ստացված այլ հատվածներ էլ հանում են իրենց թաղանթի վրա՝ կապելով MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ: Դրա շնորհիվ ակտիվանում են նաև օգնական (CD4) T լիմֆոցիտները: Վերջիններիս ակտիվացումն անհրաժեշտ է, որպեսզի կարողանան ակտիվացնել B լիմֆոցիտներին և հրահրել դրանց բազմանալու և դառնալու հակամարմիններ սինթեզող բջիջներ: Այսպիսով, շնորհիվ դենդրիտային բջիջների, նույն վիրուսի դեմ սկսում են գործել

և բջջային իմունիտետի ռեակցիաները՝ բջջասպան T լիմֆոցիտների միջոցով, և հումորալ իմունիտետի ռեակցիաները, որ իրագործվում են հակամարմինների միջոցով:

Դենդրիտային բջիջների տարատեսակներից *ֆուլիկուլային դենդրիտային բջիջներն* են, որոնք գտնվում են ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանների B գոտիներում: Այդ բջիջները կարևոր դեր ունեն B լիմֆոցիտներին հակածինը ներկայացնելու մեջ:

B լիմֆոցիտներ: B լիմֆոցիտները, հակամարմին սինթեզող բջիջների՝ պլազմոցիտների վերածվելով, ապահովում են օտարածին հակածինների դեմ հումորալ իմունիտետը: Հակածինների հետ մենահատուկ կապի մեջ նրանք մտնում են հակածինը կապող իրենց ընկալիչների՝ իմունազլոբուլինային ընկալիչների միջոցով: Դրան հաջորդում է այդ բջիջների ակտիվացումն ու բազմացումը, պլազմոցիտների առաջացման ուղղությամբ նրանց տարբերակումը:

Արտաբջջային տեղակայում ունեցող բոլոր օտարածին մասնիկների, այդ թվում մանրէների դեմ և տարբեր նյութերի դեմ B լիմֆոցիտները սինթեզում են հակամարմիններ:

Բացի այդ, B լիմֆոցիտները կարող են իրենց շրջապատում գտնվող օտար սպիտակուցների, այդ թվում՝ բակտերիաների արտադրած թույների հետ կապվելուց հետո դրանք կլանել, վերամշակել և առաջացած ցածրամոլեկուլային պեպտիդները, կապելով MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ, դուրս բերել իրենց մակերևույթ և ներկայացնել T լիմֆոցիտներին: Այն դեպքում, եթե միջավայրում առկա են բակտերիաների բաղադրիչները, B լիմֆոցիտներում սկսվում է B7 համախթանիչի սինթեզը և նույնպես հայտնվում թաղանթի մակերևույթին: Կրկնակի ազդանշանը, որ այդ դեպքում ստանում են CD4 T լիմֆոցիտները, ապահովում է դրանց բազմացումը և տարբերակումը: Այնուհետև CD4 T լիմֆոցիտներն օգնում են B լիմֆոցիտներին՝ դրանց ակտիվացման և էֆեկտոր բջիջների կլոնների ձևավորման համար:

Ինչպես մակրոֆագերի դեպքում, T լիմֆոցիտների երկազդանշանային պահանջն ապահովում է իմունիտետի համակարգի պայքարը օտարածին հակածինների դեմ և կանխում օրգանիզմի ներքին միջավայրում գտնվող սեփական սպիտակուցային մոլեկուլների՝ սեփական հակածինների դեմ հակամարմինների առաջացումը: Փորձերով ապացուցվել է, որ եթե B լիմֆոցիտները սեփական հակածիններն են վերամշակված պեպտիդների տեսքով և MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված ներկա-

յացնում T լիմֆոցիտներին, ապա վերջիններս B7 համախթանիչի բացակայության հետևանքով չեն ակտիվանում, այլ ընդհակառակը՝ կորցնում են ակտիվանալու իրենց ունակությունը կամ մահանում են:

Այսպիսով, հակածին ներկայացնող այս երեք տիպերին պատկանող բջիջներն ապահովում են T բջիջների ակտիվացումը և դրանց միջոցով իրականացվող իմունային ռեակցիաները: Ընդ որում, դրանցից յուրաքանչյուրը մասնագիտացված է որոշակի խումբ հակածինների դեմ պայքարի համար:

Մակրոֆագերն ապահովում են T լիմֆոցիտների ակտիվացումը բակտերիաների և զանազան այլ օտարածին մասնիկների՝ կորպուսկուլյար հակածինների դեմ պայքարելու համար, դենդրիտային բջիջների դերը մեծ է հատկապես վիրուսների դեմ պայքարում, իսկ B լիմֆոցիտները T օգնականներին պայքարի մեջ են հրավիրում լուծված օտարածին նյութերի, բակտերիաների թույլների դեմ:

Հակածինը T լիմֆոցիտներին ներկայացնելու պրոցեսում շատ կարևոր է B7 համախթանիչի դերը, քանի որ այդ ազդանշանի բացակայության դեպքում իմունային պատասխանը չի ձևավորվում: Դրա շնորհիվ բացի կենտրոնական օրգաններում ստեղծվող տոլերանտությունից՝ սեփական հակածինների դեմ իմունային պատասխանը մակրոֆագերը և B լիմֆոցիտները կանխում են մաև ծայրամասային օրգաններում, որոնք բնականոն պայմաններում, օտար հակածինների բացակայության դեպքում իրենց մակերևույթին չեն կրում B7 համախթանիչ:

Գերհակածիններ

Որոշ մանրէների ինչ որ բաղադրիչներ՝ հակածիններ, T լիմֆոցիտների հետ կապվում են առանձնահատուկ, ոչ սովորական ձևով: Այդ հակածիններն անվանում են *գերհակածիններ*: Դրանք ունեն քիմիական այնպիսի հատկություններ, որ միանում են միաժամանակ T լիմֆոցիտի հակածին կապող ընկալիչի δ շղթայի V դոմենին և MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլին: Ընդ որում, վերջինիս միանում են ոչ թե սովորական մասում՝ Բյորկմանի ակոսում, այլ՝ կողքից՝ α շղթային: Բացի այդ, T լիմֆոցիտի հետ գերհակածինները միանում են առանց մախնական վերամշակումն անցնելու, որ տեղի է ունենում այլ հակածինների դեպքում:

Ստեղծվող այդ կապերը հանգեցնում են T լիմֆոցիտների բազմակլոնային ակտիվացմանը, այսինքն, ակտիվանում են ոչ թե առանձին, տվյալ հակածնի համար մենահատուկ կլոններ, այլ բազմաթիվ կլոններ: Սովորաբար, այդ դեպքերում ակտիվանում է ծայրամասային CD4 T լիմֆոցիտների 2-20%-ը: Ակտիվացած այդ մեծաքանակ կլոններն արտադրում են շատ ցիտոկիններ: Դրա հետևանքով օրգանիզմում սկսվում են ընդհանուր ինքնաթունավորման երևույթներ: Բնականաբար, ակտիվացած լիմֆոցիտները որոշ ժամանակ անց մեռնում են ապոպտոզով: Դա գերհակածինների հատկություններից է. լիմֆոցիտի ակտիվացումից հետո ամնիշապես հրահրել նրա ապոպտոզը: Հետևանքը լինում է այն, որ լիմֆոցիտների քանակությունը զգալիորեն նվազում է և զարգանում է իմունային անբավարարություն: Գերհակածինները հրահրում են նաև դենդրիտային բջիջների ապոպտոզը, որն իր հերթին նույնպես նպաստում է իմունային անբավարարության ստեղծմանը:

Գերհակածինները կարող են ունենալ և բակտերիական և վիրուսային ծագում: Այդպիսիք են ստաֆիլոկոկերի էնտերոտոքսինը, կատաղության վիրուսի, մարդու իմունային անբավարարության վիրուսի որոշ բաղադրիչներ:

Էֆեկտոր T լիմֆոցիտների ձևավորումը

Նախվ T լիմֆոցիտներից էֆեկտոր T լիմֆոցիտների ձևավորումը կատարվում է ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում:

Լիմֆոցիտները տեղակայվում են այդ օրգանների T գոտիներում, որտեղ դրանք հանդիպում են հակածին ներկայացնող բջիջներին և փոխազդեցությունների մեջ մտնում դրանց հետ: Դա կատարվում է T լիմֆոցիտների թաղանթի LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen՝ լիմֆոցիտի ֆունկցիաներին առնչվող հակածին), CD2 ընկալիչների և հակածին ներկայացնող բջիջների ICAM-1, -2, -3 (ICAM –intercellular adhesion molecules՝ միջբջջային ադիզիայի մոլեկուլներ) և LFA-3 ադիզիվների միջև: Հատկանշական է, որ LFA-1-ը կապվում է ցածր աստիճանի խնամակցությամբ: Դա հնարավորություն է տալիս T լիմֆոցիտին հաջորդաբար փոխազդեցությունների մեջ մտնել տարբեր հակածնային էպիտոպներ ներկայացնող մեծ թվով բջիջների հետ, մինչև որ

կհանդիպի այն էպիտոպին, որի հետ իր ընկալիչը կարող է մեմահատուկ կապի մեջ մտնել, այսինքն՝ կգտնի «իր» հակածինը:

Այդ ժամանակ T լիմֆոցիտը դադարում է տեղաշարժվել ավշային հանգույցի կեղևային շերտում: Լիմֆոցիտի հակածին կապող ընկալիչից ազդանշան է գնում դեպի LFA-1-ը, որի խնամակցության աստիճանն ICAM-ի նկատմամբ դրա հետևանքով ավելի է մեծանում: Լիմֆոցիտը կապվում է հակածինը ներկայացնող բջջի հետ և պատրաստ է դառնում բազմացման ու հասունացման համար:

Ավշային հանգույց մուտք գործած լիմֆոցիտների ճնշող մեծամասնությունն այնտեղ չի գտնում իր հակածինն և նորից դուրս է գալիս ավշային հանգույցից արտատար ավշային անոթով և մտնում վերաշրջանառության մեջ:

Երբ T լիմֆոցիտն իր հակածին կապող ընկալիչի և CD4 կամ CD8 ընկալիչով կապվում է MHC-ի առաջին կամ երկրորդ դասի մոլեկուլի և դրա հետ կապված հակածնային պեպտիդի հետ, նրա մեջ է անցնում առաջին ազդանշանը: Ինչպես արդեն գիտենք, այդ ազդանշանը դեռևս բավարար չէ, որպեսզի T լիմֆոցիտը կարողանա սկսել բազմանալ և տարբերակվել: Նա սպասում է նաև երկրորդ ազդանշանին, որն իր բջջաթաղանթից պետք է անցնի դեպի նրա գեոմը: Այդ ազդանշանի ծագման համար անհրաժեշտ է, որ նույն հակածին ներկայացնող բջջին իր թաղանթի վրա լիմֆոցիտին ներկայացնի B7 համախթանիչը:

B7 համախթանիչը երկու միանման պոլիպեպտիդային շղթաներից կազմված մոլեկուլ է, պատկանում է իմունագլոբուլինների վերնընտանիքին: Հայտնի են B7-ի երկու տարատեսակ՝ B7.1 (CD80) և B7.2 (CD86):

T լիմֆոցիտի վրա որպես B7-ի ընկալիչ ծառայում է CD28-ը, որը նույնպես սպիտակուցների նույն վերնընտանիքին է պատկանում: Այդ երկու ընկալիչների՝ B7-ի և CD28-ի միջև փոխազդեցությունն էլ ծառայում է որպես երկրորդ ազդանշան, որն անհրաժեշտ է T լիմֆոցիտի ակտիվացման համար: Բացի CD28-ից, T լիմֆոցիտի թաղանթում կա ևս մեկ ընկալիչ, որը կարող է կապվել B7 համախթանիչի հետ: Դա CTLA-4 ընկալիչն է: Ընդ որում, B7-ի հետ այն կապվում է ավելի բարձր խնամակցությամբ, քան CD28-ը: Սակայն, պարզվել է, որ այդ կապի արդյունքում բջջի մեջ է անցնում ոչ թե խթանող, այլ արգելակող ազդեցություն: Սկզբում B7-ի հետ կապվում է T լիմֆոցիտի CD28 ընկալիչը, որի

շնորհիվ լիմֆոցիտն ակտիվացնում է: Ակտիվացումն ազդանշան է ծառայում, որպեսզի լիմֆոցիտի թաղանթի վրա հայտնվի CTLA-4 ընկալիչը: Վերջինս ավելի մեծ խնամակցության շնորհիվ կապվում է B7-ի հետ և լիմֆոցիտի մեջ արգելակող ազդանշան է գնում: Դրանով կարգավորվում, սահմանափակվում է լիմֆոցիտի ակտիվությունը:

Այժմ անդրադառնանք այն հարցին, թե ո՞րն է երկրորդ ազդանշանի՝ B7-ի ակտիվացնող ազդեցության մեխանիզմը:

B7 համախթանիչի ազդեցությունը պայմանավորում է T լիմֆոցիտում ինտերլեյկին-2-ի ակտիվ սինթեզը: Այդ ցիտոկինն առաջնակարգ նշանակություն ունի T լիմֆոցիտների բազմացման համար: Սինթեզվելով T լիմֆոցիտներում, ինտերլեյկին-2-ը նրանց վրա ազդում է ինչպես աուտոկրինային, այնպես էլ պարակրինային եղանակով: Ապացուցվել է, որ այդ ցիտոկինի բացակայության, կամ անբավարարության պայմաններում արգելակվում է T լիմֆոցիտների բազմացումը և հետագա տարբերակումը:

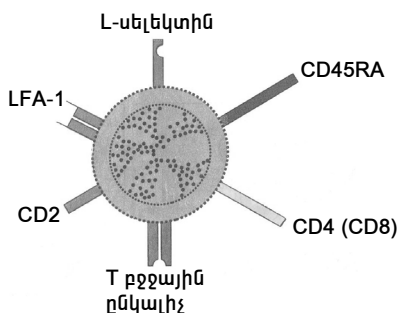
Ինտերլեյկին-2-ի սինթեզման սկիզբը T լիմֆոցիտում դրվում է այն ժամանակ, երբ վերջինս, հակածնին կապվելուց հետո, իր հակածին կապող ընկալիչից ստանում է առաջին ազդանշանը: Լիմֆոցիտում գտնվող *ակտիվացման կորիզային գործոնը* (ամգլ.-NF-AT) ակտիվացնելով ինտերլեյկին-2-ի գենը, ապահովում է դրա տրանսկրիպցիան: Սակայն ինտերլեյկին-2-ի տՌՆԹ-ն անկայուն է և բջջում կարճ ժամանակի ընթացքում քայքայվում է, որի հետևանքով այդ ցիտոկինի սինթեզման մակարդակը չափազանց ցածր է լինում: Ինտերլեյկին-2-ի բավարար քանակության սինթեզման համար անհրաժեշտ է, որ բջջի մեջ ազդանշան գնա CD28-ից: Վերջինիս՝ B7-ի հետ կապվելուց հետո այդ ազդանշանը ստացվում է: Դրանով ապահովվում է ինտերլեյկին-2-ի տՌՆԹ-ի կայուն վիճակը, ուստի և տվյալ ցիտոկինի սինթեզման անհրաժեշտ մակարդակը:

Ինտերլեյկին-2-ի աուտոկրինային և պարակրինային ազդեցության պայմաններում T լիմֆոցիտում ակտիվացնում է նաև այդ ցիտոկինի ընկալիչի սինթեզը և այն մեծ քանակությամբ դուրս է բերվում դեպի բջջաթաղանթը: Այդ ամենով ապահովվում է T լիմֆոցիտների ակտիվ բազմացումը և հետագա տարբերակումը: Լիմֆոցիտների բազմացման շրջանը 4-5 օր է տևում, որից հետո բջիջներն սկսում են տարբերակվել և վերածվել էֆեկտոր բջիջների: Տարբերակումն ավարտած T լիմֆո-

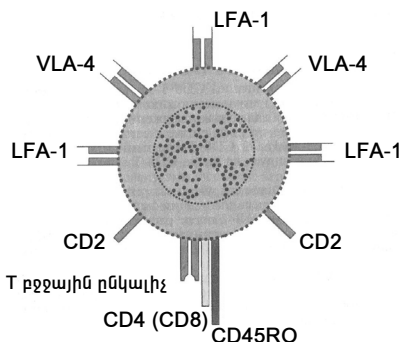
ցիտները, հատկապես բջջասպան T լիմֆոցիտները, իրենց թաղանթի վրա LFA-1-ի և CD2-ի ավելի մեծ թվով մոլեկուլներ են կրում, որի շնորհիվ ավելի արդյունավետ է դառնում դրանց փոխազդեցությունը իրենց թիրախ ծառայող բջջերի հետ (նկ. 10.3.): Մյուս փոփոխությունը վերաբերվում է հակածին կապող ընկալիչին, որը հատուկ մոլեկուլների միջոցով կապվում է CD4 կամ CD8 ընկալիչների հետ: Դա անհրաժեշտ է հակածնային ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխելու համար:

Տարբերակված էֆեկտոր T լիմֆոցիտները կորցնում են իրենց թաղանթի սելեկտինների մոլեկուլները՝ դրա փոխարեն ձեռք բերելով VLA-4 ինտեգրինի մոլեկուլներ: Վերջիններս ապահովում են անոթների պատը կազմող բջջերի հետ լիմֆոցիտների ավելի ամուր կապը: Դրա շնորհիվ լիմֆոցիտները կարողանում են բորբոքման օջախներում դուրս գալ և ապահովել հակածինների չեզոքացումը:

Զակտիվացած T -լիմֆոցիտ



Ակտիվացած T -լիմֆոցիտ



Նկ. 10.3. Մակերևութային մոլեկուլների կազմի փոփոխությունները նախ T լիմֆոցիտների՝ էֆեկտոր բջջերի վերածվելու ժամանակ: T բջջային ընկալիչը CD45-ի մասնակցությամբ միավորվում է CD4 (կամ CD8) ընկալիչի հետ, մեծանում է ադիզիայի մոլեկուլներ LFA-1-ի և CD2-ի քանակությունը, հանդես է գալիս ադիզիայի մոր մոլեկուլ՝ VLA-4-ը:

Նախվ CD8 և CD4 T լիմֆոցիտների՝ էֆեկտոր բջիջների վերածնան առանձնահատկությունները: CD8 T լիմֆոցիտների՝ էֆեկտոր բջիջների վերածվելու համար անհրաժեշտ գործոնների թվում առաջինը պետք է նշել դենդրիտային բջիջներին, որոնք, շնորհիվ իրենց թաղանթի մեծ թվով B7 կոխթանիչի մոլեկուլների, ապահովում են իմտերլեյկին 2-ի սինթեզը:

Բջջասպան T լիմֆոցիտների ակտիվացմանը նպաստող ազդեցություն ունեն CD4 T լիմֆոցիտները, որոնք խթանում են բջիջներում B7 կոխթանիչի սինթեզը: CD4 T լիմֆոցիտները CD8 T լիմֆոցիտներին բազմացման և տարբերակման են ուղղում մաս արտազատելով իմտերլեյկին-2:

Էֆեկտոր բջիջների առաջացման ուղղությամբ CD4 T լիմֆոցիտների տարբերակումը, ի տարբերություն CD8 T լիմֆոցիտների, ավելի երկար ժամանակ է պահանջում: Դրանց զարգացումն ընթանում մի լրացուցիչ փուլով, որում գտնվող բջիջներն անվանում են Th0: Իրադրության կոնկրետ առանձնահատկություններից կախված՝ այդ բջիջները կարող են իրենց հետագա տարբերակման ընթացքում առաջացնել կամ Th1, կամ Th2 բջիջներ: CD4 T լիմֆոցիտների զարգացման ընթացքում դիտվող տարամիտման այդ երևույթը կրում է *իմունային շեղում (immune deviation)* անվանումը:

Th1 կամ Th2 բջիջների առաջացման ուղղությամբ CD4 T լիմֆոցիտների զարգացումը պայմանավորված է հիմնականում դրանց վրա տարբեր ցիտոկինների ազդեցությամբ: CD4 T լիմֆոցիտների զարգացման ընթացքում տեղի ունեցող այդ տարամիտումը կախված է մի շարք հանգամանքներից, մասնավորապես՝ հակածնի քիմիական բնույթից, դրա չափաբաժնից և այլն: Նկարագրված են դեպքեր, երբ հակածնի կազմում ամինաթթվային մեկ մնացորդի փոխարինումը հանգեցնում է հակառակ ուղղությամբ լիմֆոցիտի տարբերակմանը: Կամ հայտնի է, որ եթե որևէ պեպտիդ MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլի հետ կապվում է մեծ աֆինությամբ, ապա իմունային պատասխանում գերակշռում է Th1 տիպը: Նշանակություն ունի մաս հակածնի խտությունը հակածինը ներկայացնող բջջի վրա: Եթե խտությունը մեծ է, ապա շեղումը կգնա Th1-ի ուղղությամբ: Այդ իրադրությունը բնորոշ է ներբջջային տեղադրություն ունեցող վարակների համար: Իսկ եթե հակածինը թույլ աֆինությամբ է կապվում MHC-2 մոլեկուլի հետ և հակածինը ներկայացնող բջջի վրա գտնվում է փոքր քանակությամբ, այդ դեպքում իմունային պատասխա-

ընդ գերազանցապես Th2 տիպի է լինում: Դա բնորոշ է արտաբջջային տեղադրություն ունեցող վարակների և այն դեպքերի համար, երբ հակածինները (օրինակ ալերգենները) վարակիչ գործոններ չեն:

Th1-ի ուղղությամբ բջիջների տարբերակման համար կարևոր նշանակություն ունի ինտերլեյկին-12-ը, որն արտադրվում է ակտիվացած մակրոֆագերից: Միաժամանակ, այդ պրոցեսին ուղղություն է տալիս նաև ինտերֆերոն- γ -ն, որն արտադրում են NK բջիջները:

Th2-ի զարգացման ուղղությամբ բջիջների տարբերակումը պայմանավորված է ինտերլեյկին-4-ի ազդեցությամբ: Այս ցիտոկինը, միաժամանակ, ճնշում է Th1 լիմֆոցիտների զարգացումը: Ակտիվացած Th2 լիմֆոցիտների թաղանթի վրա կա CD30 ընկալիչ, որի լիգանդը գտնվում է B լիմֆոցիտների, էոզինոֆիլների, թիմուսի միջուկային նյութի էպիթելային բջիջների, միելոպոեզի նախորդ բջիջների վրա: Ահա CD30-CD30L փոխազդեցությունը նպաստում է Th2 լիմֆոցիտների ակտիվացմանը:

Th1 բջիջներն այլ կերպ կոչվում են բորբոքման T լիմֆոցիտներ, իսկ Th2 բջիջները՝ օգնական T լիմֆոցիտներ:

Նշված երեք տիպերի բջիջները միմյանցից ֆենոտիպորեն չեն տարբերում: Դրանք միմյանցից տարբերվում են իրենց արտադրած ցիտոկիններով և, հետևաբար, իմունային պատասխանում կատարած իրենց դերով: Th0 բջիջներն արտադրում են ինտերլեյկին-2, ինտերլեյկին-4: Th1 բջիջներն արտադրում են ինտերլեյկին-2, ինտերլեյկին-3, գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոն, ինտերֆերոն- γ և ՈւՆԳ- β (լիմֆոտոքսին): Th2 բջիջներն արտազատում են ինտերլեյկիններ -3, -4, -5, -6, -10 և գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոն: Այս վերջին ցիտոկինը և ինտերլեյկին-3-ը, որոնք կարևոր մասնակցություն ունեն ոսկրածուծում արյունաստեղծման պրոցեսներում, ինչպես տեսնում ենք, ընդհանուր են բորբոքման T լիմֆոցիտների և օգնական T լիմֆոցիտների համար: Այդ բջիջներից արտազատվող մնացած ցիտոկիններով էլ պայմանավորված է իմունային ռեակցիաներում բջիջների այդ երկու ենթապոպուլյացիաների մասնակցության առանձնահատկությունները:

Հասունացած T լիմֆոցիտների արդյունարար գործունեությունը

Հաշվի առնելով T լիմֆոցիտների կարևոր դերը բջջային իմունիտետի տարբեր ռեակցիաներում և նաև՝ դրանց մասնակցությունը հումորալ իմունիտետի ռեակցիաներում, ծանոթանանք CD8 և CD4 T լիմֆոցիտների էֆեկտոր գործունեությանը:

CD8 T լիմֆոցիտներն իրենց հետհակածնային տարբերակումն անցնելուց հետո սկսում են հանդես գալ գլխավորապես որպես բջջասպան բջիջներ: Իմունային ռեակցիաների որոշակի պայմաններում CD8 T լիմֆոցիտները գործում են որպես սուպրեսորներ:

Հասունացած բջջասպան T լիմֆոցիտները հիմնական դերն են կատարում վիրուսների դեմ իմունային պաշտպանության մեջ: Այդ բջիջների գլխավոր ֆունկցիան վիրուսով վարակված բջիջներին վերացնելն է:

Հայտնի է, որ վիրուսները, չունենալով սպիտակուցներ սինթեզելու համար անհրաժեշտ սեփական ապարատ, իրենց վերարտադրման համար օգտագործում են այն բջիջներին, որոնց մեջ ներթափանցում են: Ահա, վիրուսով վարակված բջիջները թիրախ են դառնում բջջասպան T լիմֆոցիտների համար:

Արդեն նշվել է, որ համարյա բոլոր կորիզավոր բջիջներն իրենց թաղանթում կրում են MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլներ և վիրուսով վարակված լինելու դեպքում կարող են վիրուսային հակածինը ներկայացնել CD8 T լիմֆոցիտներին: Բանն այն է, որ յուրաքանչյուր բջջում, սեփական մոլեկուլների՝ պրոտեսոմներում քայքայվելու հետևանքով առաջացած արգասիքները տեղափոխվում են էնդոպլազմային ցանց և այնուհետև, կապվելով MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլների հետ, դուրս են բերվում բջջաթաղանթի մակերևույթ: Այսպիսով, ամեն մի բջիջ իր մոլեկուլների նմուշները ցուցադրում է բջջասպան CD8 T լիմֆոցիտներին: Նույն ձևով էլ բջջում տեղակայված մանրէների հակածիններն են ներկայացվում: Ահա դրա շնորհիվ վարակված բջիջը թիրախ է դառնում բջջասպան T լիմֆոցիտների համար:

Բջջասպան դեր կատարող մոլեկուլային գործոնները՝ CD8 T լիմֆոցիտների ցիտոպլազմային հատիկներում են տեղադրված: Հարկ է ընդգծել, որ երբ CD8 T լիմֆոցիտները թմուխից դուրս են գալիս, դրանցում առկա են միայն այդ մոլեկուլների կենսասինթեզի ծրագրերը,

մինչդեռ իրենք՝ մոլեկուլները, սինթեզվում են միայն այն ժամանակ, երբ այդ բջիջները, հակածնին ճանաչելուց հետո ներգրավվում են իմունային պատասխանի մեջ: Այդ մոլեկուլները պարունակող հատիկները CD8 T լիմֆոցիտների ցիտոպլազմայում անկանոն ցրված չեն, այլ տեղակայված են լինում շատ կանոնավոր՝ կապված հակածինը ճանաչող ընկալիչի հետ, այնպես, որ հնարավոր լինի որոշակիորեն ուղղված հարվածը դեպի թիրախ բջիջ: Ընդ որում բջջասպան այդ նյութերը հակածնի նկատմամբ մենահատուկ չեն, այլ բոլոր հակածինների համար էլ նույնն են: Բայց բջջասպան T լիմֆոցիտի գործունեության ժամանակ չեն վնասվում ոչ իրենք՝ այդ բջիջները և ոչ էլ շրջապատում գտնվող առողջ բջիջները:

Բջջասպան T լիմֆոցիտներն իրենց թիրախ դարձած բջիջներին կարող են սպանել առաջացնելով՝ նեկրոզ, կամ՝ ապոպտոզ:

Նեկրոզի ճանապարհով թիրախ բջիջն սպանելու գործում մասնակցում են T լիմֆոցիտից դեպի այդ բջիջն արտազատվող *պերֆորինները*, որոնք հայտնվելով թիրախ բջիջի թաղանթում, պոլիմերացվում և անցք են բացում դրանում: Երբ պերֆորինը գտնվում է T լիմֆոցիտի ցիտոպլազմային հատիկում, այն լուծելի սպիտակուլ է: Բայց, երբ բջիջն արտազատվում է Ca^{2+} իոնների առկայության պայմաններում, թիրախ բջիջի թաղանթի մեջ պոլիմերացվում է: Դրա հետևանքով թաղանթի մեջ ձևավորվում է 16 նմ տրամագծով անցք: Հետևանքը լինում է թիրախ բջիջի օսմոսային քայքայումը:

Բջջասպան T լիմֆոցիտներից արտազատվող մի շարք նյութեր հրահրում են իրենց համար թիրախ ծառայող բջիջների ապոպտոզը: Այդ նյութերի թվին պատկանում են նախ և առաջ՝ պերֆորինները, որոնք թիրախ բջիջի թաղանթի մեջ անցք են բացում: Այնուհետև այդ անցքով ներթափանցում են բջջասպան T լիմֆոցիտից արտազատվող ֆերմենտներ՝ գրենզիմներ, որոնց մաս *ֆրագմենտիններ* են անվանում: Այդ նյութերն առաջ են բերում թիրախ բջիջի ԴՆԹ-ի բաժանվելը օլիգոնուկլեոտիդների: Կորիզը բաժանվում է մասերի, որին հաջորդում է ամբողջ բջիջի քայքայումը: Միաժամանակ, բջջասպան T լիմֆոցիտներն արտազատում են ինտերֆերոն- γ , որը վիրուսների վրա սպանիչ ազդեցություն է թողնում և կանխում է դրանց հետագա տարածումը: Այս ցիտոկինը լրացուցիչ այլ կարևոր ազդեցություններ էլ ունի: Այն մեծացնում է վարակված բջիջների թաղանթում MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների քա-

նակությունը, որով մեծ չափով նպաստում է վիրուսային հակածինները T լիմֆոցիտներին ներկայացվելու պրոցեսին: Բացի այդ, ինտերֆերոն- γ -ն ակտիվացնում է մակրոֆագերը և դրանց հրավիրում այդ օջախը: Այստեղ մակրոֆագերը ոչ միայն կարողանում են ֆագոցիտոզի ենթարկել վիրուսային մասնիկներին, այլև հանդես են գալիս որպես հակածին ներկայացնող բջիջներ և պայքարի մեջ են ներգրավում նորանոր T լիմֆոցիտների:

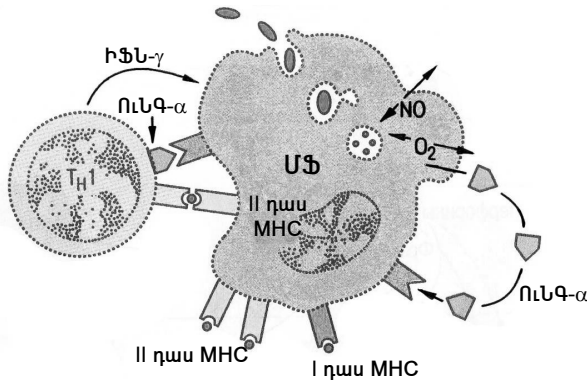
CD4 T լիմֆոցիտները, ինչպես արդեն նշվել է, հետհակածնային իրենց տարբերակման ընթացքում դառնալով Th0 բջիջներ, այնուհետև կարող են տարբերակվել կա՛մ Th1, կա՛մ Th2 բջիջների առաջացման ուղղությամբ:

Th2 T լիմֆոցիտների արդյունարար գործունեությունը մենք կքննարկենք ավելի ուշ:

Th1 լիմֆոցիտները՝ բորբոքման T լիմֆոցիտները, կարևոր մասնակցություն ունեն մակրոֆագերի գործունեությունն ակտիվացնելու, բորբոքման արդյունավետությունը բարձրացնելու մեջ: Բանն այն է, որ որոշ իրադրություններում, վնասակար մանրէների ներթափանցման օջախում առանձին մակրոֆագեր ֆագոցիտոզն ավարտին հասցնելու համար օգնության կարիք են զգում: Անհրաժեշտ է լինում նաև ապահովել նորանոր մակրոֆագերի առաջացումը և հնարավորություններ ստեղծել տվյալ օջախում դրանց կենտրոնացման և ակտիվ գործունեության համար: Կարևոր է հիշել նաև, որ Th0 բջիջների տարբերակումը Th1 T լիմֆոցիտների զարգացման ուղղությամբ ինքնին զգալի չափով պայմանավորված է դրանց վրա ինտերլեյկին-12-ի ազդեցությամբ, որ արտադրում են այդ օջախում գտնվող ակտիվացած մակրոֆագերը: Վերջիններս խթանում են նաև NK բջիջների աշխատանքը, որոնք սկսում են ակտիվորեն արտազատել ինտերֆերոն- γ : Դա նույնպես պայմանավորում է Th0 բջիջների տարբերակումը Th1 T լիմֆոցիտների զարգացման ուղղությամբ: Իրենց գործունեությունն ապահովելու, անհրաժեշտ միջնորդանյութեր արտադրելու համար Th1 T լիմֆոցիտներին մի քանի ժամ է պետք:

Th1 T լիմֆոցիտները մակրոֆագերն ակտիվացնելու համար դրանց վրա ազդում են երկու գործոնների միջոցով: Դրանցից առաջինը դուրս է բերվում լիմֆոցիտի թաղանթի վրա և փոխազդում է մակրոֆագի թաղանթի համապատասխան ընկալիչի հետ: Դա ՈՒՆԳ- α -ն է: Երկրորդ գոր-

ծոնը իմտերֆերոն- γ -ն է, որն արտադրվելով Th1 T լիմֆոցիտից, հայտնվում է մակրոֆագը շրջապատող միջավայրում (նկ.10.4.):

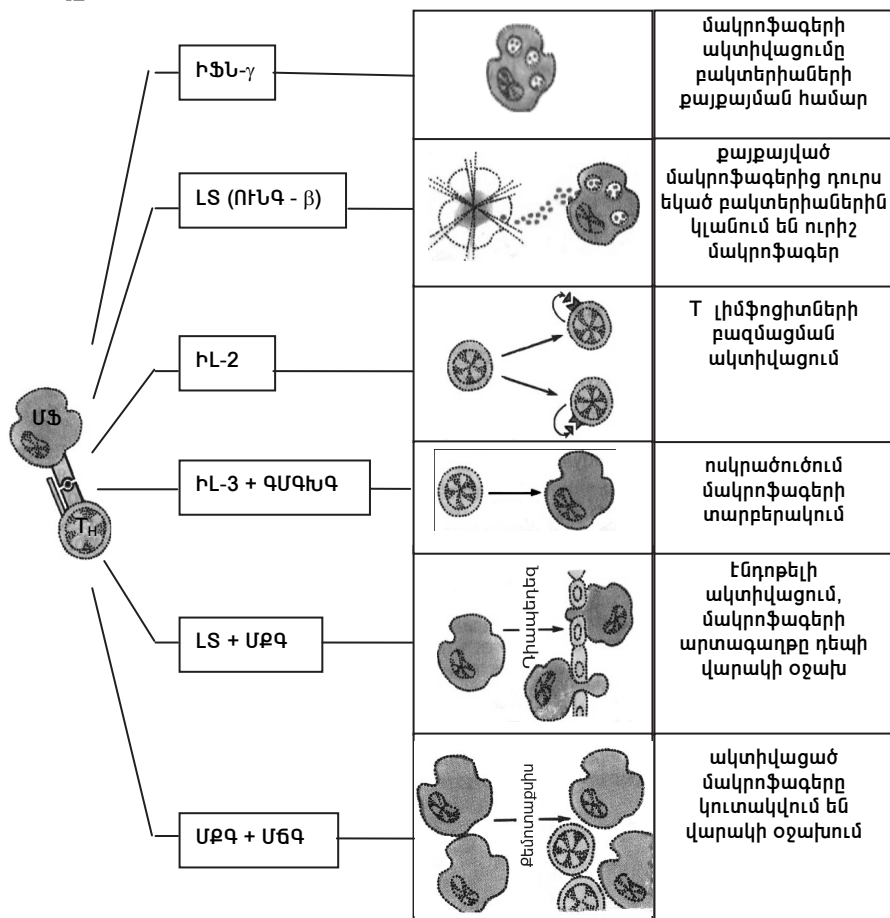


Նկ. 10.4. Մակրոֆագերի վրա Th1 T լիմֆոցիտների ակտիվացնող ազդեցությունը: Th1 լիմֆոցիտները մակրոֆագերն ակտիվացնելու համար թաղանթի վրա դուրս են բերում ՈԻՆԳ- α , որը փոխազդում է մակրոֆագի թաղանթի վրա գտնվող համապատասխան ընկալիչի հետ: Երկրորդ գործոնը Th1 լիմֆոցիտից արտադրվող իմտերֆերոն- γ -ն է, որը, հայտնվելով մակրոֆագը շրջապատող միջավայրում, ակտիվացնում է դրան:

Նշված միջնորդանյութերի ազդեցությամբ մակրոֆագի մեջ ակտիվանում են կենսաքիմիական այն պրոցեսները, որոնք ընթանում են դրանում ֆագոցիտոզի իրականացման ժամանակ: Մակրոֆագում արագանում է ֆագոսոմների միաձուլումը լիզոսոմների հետ և ֆագոլիզոսոմների ձևավորումը, շատ ավելի ուժգին է դառնում թթվածնային պայթյունը՝ օքսիդացման ռեակցիաները, որոնք ուղղված են մանրէասպան արգասիքների՝ թթվածնային ռադիկալների, ազոտի օքսիդի առաջացմանը: Այդ ամենով ապահովվում է մանրէների ներքջային մարսումը և վնասազերծումը: Th1 T լիմֆոցիտների ազդեցության հետևանքով ակտիվացած մակրոֆագերն իրենց մակերևույթ ավելի մեծ քանակությամբ են դուրս բերում MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլներ և ՈԻՆԳ α -ի ընկալիչներ: Դա հանգեցնում է նորանոր T լիմֆոցիտների ակտիվացմանը և իմունային պատասխանի մեջ ներգրավվելուն:

Բացի նշվածից, բորբոքման T լիմֆոցիտներն իրենց արտադրած տարբեր ցիտոկինների միջոցով ապահովում են մի շարք պրոցեսներ՝ ուղղված մանրէների վնասազերծմանը (նկ. 10.5.): Այդ բջիջներն ար-

տադրում են լիմֆոտոքսին՝ ՈՒՆԳ- β , որը նպաստում է այն մակրոֆագերի քայքայմանը, որոնք չեն կարողանում ավարտին հասցնել ֆագոցիտոզը:



Նկ. 10.5. Th1 լիմֆոցիտների գործունեությունը՝ իմունային պատասխանի ձևավորման ժամանակ: Մակրոֆագերի հետ փոխազդելուց հետո Th1 լիմֆոցիտներն արտադրում են մի շարք ցիտոկիններ, որոնց միջոցով ակտիվացնում են մոր մակրոֆագերի, նպաստում են ոսկրածուծում մակրոֆագերի տարբերակմանը, հրահրում են T լիմֆոցիտների բազմացումը և նորանոր էֆեկտոր բջիջների առաջացումը, նպաստում են արյան հոսքից մակրոֆագերի դուրս գալուն և վարակի օջախում դրանց կուտակվելուն:

Դրա շնորհիվ դրանցում գոյատևող բակտերիաները հայտնվում են արտաբջջային միջավայրում և հնարավոր է դառնում այլ մակրոֆագերի միջոցով նրանց կլանումը և վնասազերծումը: Th1 լիմֆոցիտներն արտադրում են ինտերլեյկին-2, որն, ինչպես գիտենք, ապահովում է T լիմֆոցիտների բազմացումը և քանակության ավելացումը տվյալ օջախում: Արտադրելով ինտերլեյկին-3 և գրանուլոցիտա-մակրոֆագային գադուրախթանիչ գործոն՝ բորբոքման T լիմֆոցիտները նպաստում են ոսկրածուծում նոր մոնոցիտների առաջացմանը:

Բորբոքման T լիմֆոցիտների արտադրած լիմֆոտոքսինը և մակրոֆագերի քննոտաքսիսի գործոնը նպաստում են արյան հունից մակրոֆագերի դուրս գալուն և դեպի բորբոքման օջախ տեղաշարժվելուն: Արտադրելով մակրոֆագեր ճնշող գործոն՝ բորբոքման օջախում գտնվող Th1 լիմֆոցիտներն արգելակում են մակրոֆագերի տեղաշարժումը՝ դրանով իսկ նպաստելով այդ օջախում դրանց կուտակմանը:

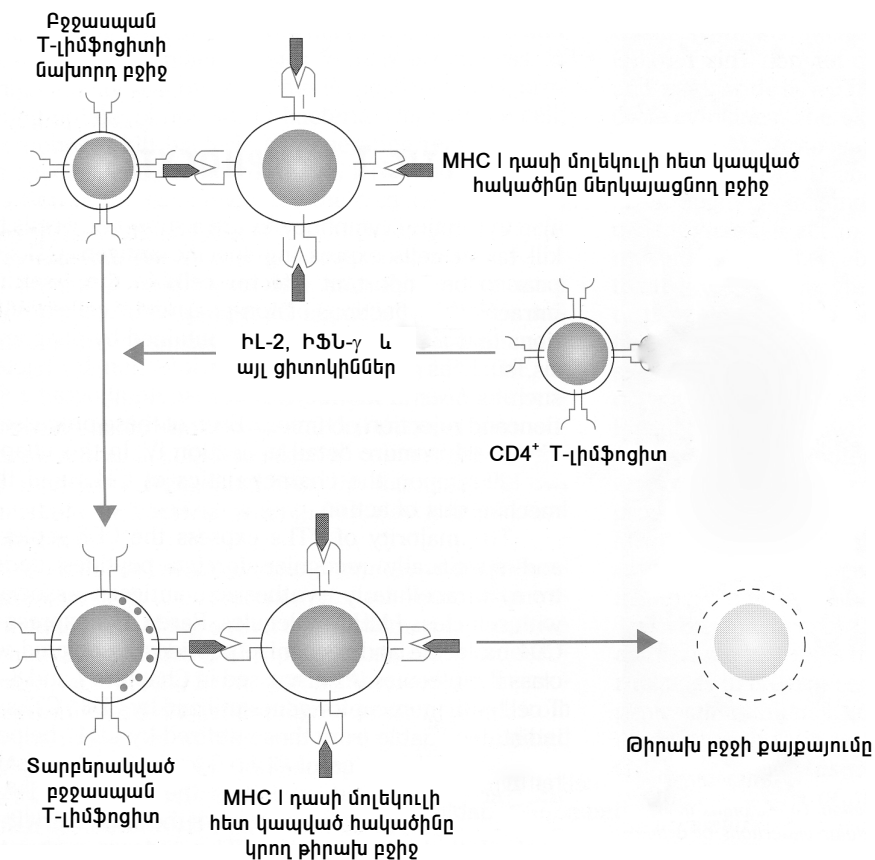
Իրագործելով վերը նկարագրված պրոցեսները, T լիմֆոցիտները ոչ միայն ապահովում են բջջային իմունիտետի բազմակողմանի ռեակցիաները՝ ուղղված օտարածին և վնասակար գործոնների ոչնչացմանը, այլև համդես են գալիս որպես իմունային պատասխանի կազմակերպիչներ:

ԲԶԶԱՅԻՆ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ

Բջջային իմունիտետի ռեակցիաների թվին դասվում են CD8 T լիմֆոցիտների միջոցով իրականացվող բջջասպանության ռեակցիաները, դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիան, լիմֆոցիտների խառը կուլտուրայում դիտվող ռեակցիան, փոխպատվաստված հյուսվածքների՝ տիրոջ դեմ ուղղված ռեակցիան և փոխպատվաստված հյուսվածքների և օրգանների դեմ ուղղված ռեակցիան: Վերջինս համալիր պրոցես է, որն իր մեջ ընդգրկում է մաև հումորալ իմունիտետի ռեակցիաներ:

Բջջասպան T լիմֆոցիտների ազդեցությունը

Վիրուսներով վարակված բջիջները, ուռուցքային բջիջները, ինչպես նաև՝ փոխպատվաստված օրգանների և հյուսվածքների բջիջները որպես թիրախ են ծառայում CD8 T լիմֆոցիտների համար (նկ.10.6.):



Նկ. 10.6. Բջջասպան T-լիմֆոցիտների ակտիվացումը և տարբերակումը (ըստ A.K.Abbas et al.,1994): Բջջասպան T-լիմֆոցիտների ակտիվացմանը և տարբերակմանը նպաստում են T-օգնականներից արտազատվող ցիտոկինները:

Բջջասպան են CD8 T $\alpha\delta$ լիմֆոցիտները, որոնք հակածինը ճանաչում են տվյալ օրգանիզմի սեփական բջիջների թաղանթներում՝ MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների հետ կապված վիճակում: Հենց այդ բջիջներն էլ որպես թիրախ են ծառայում CD8 T լիմֆոցիտների համար: CD8 T լիմֆոցիտների միջոցով թիրախ բջջին սպանելու պրոցեսը մի քանի փուլով է ընթանում: Առաջին փուլը կայանում է ակտիվացած T լիմֆոցիտի և թիրախ բջջի մակերևութին գտնվող օտարածին մոլեկուլների (վիրուսային կամ ուռուցքային, կամ օտար բջջի պեպտիդների) հետ կապի ստեղծման մեջ:

Այդ կապի ստեղծմանը մասնակցում են մաև թաղանթային մի շարք այլ մոլեկուլներ: Բջջասպան ռեակցիայի երկրորդ փուլն անվանում են «մահացու հարվածի» փուլ, որը և կանխորոշում է թիրախ բջջի մահը: Այդ ժամանակ մեծանում է թիրախ բջջի թաղանթի թափանցելիությունը, խախտվում է մատրիումակալիումական պոմպի աշխատանքը: Այս փուլում թիրախ բջջի թաղանթը քայքայվում է, որի իրականացման մեջ կարևոր դեր է կատարում դեպի թիրախ բջջի թաղանթը CD8 T լիմֆոցիտից արտադրվող լիմֆոտոքսինը՝ ՈՒՆԳ- β -ն: Երրորդ փուլում թիրախ բջջի ծավալը մեծանում է՝ դրա մեջ մեծ քանակությամբ ջրի ներթափանցման հետևանքով: Թաղանթը պայթելու հետևանքով թիրախ բջիջը մահանում է: Այնուհետև CD8 T լիմֆոցիտը հեռանում է թիրախ բջջից՝ պահպանելով իր կենսունակությունը և այլ բջիջների սպանելու կարողությունը:

Լիմֆոցիտների խառը կուլտուրայում դիտվող ռեակցիան

Այս երևույթը նկարագրված է փորձարարական պայմաններում: Ռեակցիան ընթանում է *in vitro*՝ գենետիկորեն միմյանցից տարբերվող՝ ալոգենային լիմֆոցիտների միջև, սննդարար միջավայրում համատեղ աճեցման դեպքում: Ռեակցիայի արդյունքում բազմանում և կուտակվում են մեծ քանակությամբ CD8 T լիմֆոցիտներ: CD8 T լիմֆոցիտների հասունացման համար անհրաժեշտ է մակրոֆագերի և Th2 T լիմֆոցիտների օգնությունը, որոնք առաջանում են հակածինը ճանաչած Th0 բջիջներից:

Դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիա

Այս երևույթն առաջին անգամ նկարագրել է մանրէաբան Ռոբերտ Կոխը 1891 թ.: Դա դրսևորվում է, օրինակ, նրանում, որ մախօրոք իմունացված կենդանուն մաշկի տակ տուբերկուլոզի բացիլներ ներարկելուց հետո զարգանում է տեղային բորբոքային պրոցես: Այդ մասում կուտակվում են մեծ թվով լիմֆոցիտներ և մակրոֆագեր: Նույն երևույթը դիտվում է այլ բակտերիաների, վիրուսների, ինչպես նաև՝ բակտերիաների արտադրած թույների ներարկման դեպքում: Դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիան իր անվանումն ստացել է այն պատճառով, որ զարգանում է դանդաղ՝ 24-48 ժամերի ընթացքում:

Դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիան իրականանում է մակրոֆագերի և T լիմֆոցիտների մասնակցությամբ: Օրգանիզմ ներթափանցած հակածինը ֆագոցիտոզի են ենթարկում մակրոֆագերը, որոնք այն վերամշակելուց հետո ներկայացնում են T լիմֆոցիտներին: Ակտիվացած Th0 լիմֆոցիտները տարբերակվում են Th1 և Th2 քլիջների առաջացման ուղղությամբ: Երկրորդ անգամ նույն հակածինն օրգանիզմ ներարկելուց հետո արդեն առկա Th1 և Th2 լիմֆոցիտներն ակտիվորեն սկսում են փոխազդել մակրոֆագերի հետ: Th1 քլիջներն արտադրում են ցիտոկիններ, որոնք նպաստում են տվյալ տեղամասում մակրոֆագերի կուտակմանը: Ջարգանում է բորբոքային ռեակցիա:

Փոխպատվաստված նյութը՝ տիրոջ դեմ

Երբեմն որևէ օրգանի փոխպատվաստումից հետո դոմորի իմունային քլիջների և ռեցիպիենտի քլիջների միջև հակածնային տարբերությունների հետևանքով իմունային հակասություն է ստեղծվում, որն էլ անվանում են «փոխպատվաստված նյութը՝ տիրոջ դեմ» ռեակցիա: Այդ երևույթը կարող է տարբեր դրսևորումներ ունենալ: Ռեակցիայի տարբերակներից մեկը դրսևորվում է նրանում, որ փայծաղը և տվյալ տեղամասի ավշային հանգույցը խոշորանում են, դրանցում մեծանում է լիմֆոցիտների քանակությունը: Այդ պրոցեսում մասնակցում են CD8 և CD4 T լիմֆոցիտները, որոնք ակտիվանալով ապահովում են մեծ քանակությամբ հասուն CD8 քլիջների կուտակումը:

Փոխապատվաստված օրգանների և հյուսվածքների մերժումը

Մեկ օրգանիզմից մյուսին որևէ օրգանի կամ հյուսվածքի փոխապատվաստման դեպքում դրա դեմ զարգացող իմունային ռեակցիայի հետևանքով տվյալ նյութը մերժվում և դուրս է մղվում: Փոխապատվաստված նյութի մերժման ռեակցիային մասնակցում են ինչպես բնական, այնպես էլ ադապտիվ իմունիտետի գործոնները՝ բջջասպան T լիմֆոցիտները, Th1 բջիջները, հակամարմինները, NK բջիջները և մակրոֆագերը: Այդ ժամանակ դրսևորվում են բջջային իմունիտետի վերը նկարագրված բոլոր ռեակցիաները:

ՀՈՒՄՈՐԱԼ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏ

Հումորալ իմունիտետն իրականացնում է հակամարմինների միջոցով: Սինթեզվելով փայծաղում, ավշային հանգույցներում, լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հյուսվածքում տեղակայված պլազմոցիտներում, հակամարմիններն անցնում են արյան, ավշի, հյուսվածքային հեղուկի մեջ և գործում են արտաբջջային միջավայրում: A դասի իմունագլոբուլինն անցնում է լորձաթաղանթով և հայտնվում էպիթելի արտաքին մակերևութին, մտնում է մաև զանազան արտազատուկների՝ կաթի, լորձի բաղադրության մեջ:

Արտաբջջային միջավայրում հակամարմինները հանդիպում են օտարածին մակրոմոլեկուլների, օրինակ, բակտերիաների արտադրած թույների, ինչպես նաև՝ բակտերիաների և վիրուսների, այլ մակաբույծ օրգանիզմների հետ: Անկախ նրանից, թե հակածինն օրգանիզմում ինչպիսի տեղադրություն պետք է ունենա, այն ինչ-որ ժամանակի ընթացքում հայտնվում է արտաբջջային միջավայրում, որտեղ և հակամարմինները կապվում են այդ հակածնի կազմում գտնվող էպիտոպների հետ:

Պլազմոցիտներում հակամարմինների սինթեզվելը խիստ մենահատուկ բնույթ է կրում: Ինչպես գիտենք, B լիմֆոցիտներն իրենց իմունագլոբուլինային ընկալիչներով կապվում են հակածնային էպիտոպների հետ, եթե վերջիններս ավելի կամ պակաս չափով համապատասխանում են իմունագլոբուլինային ընկալիչների կազմում գտնվող անտիդե-

տերմինանոցների տարածական կառուցվածքին: Տվյալ հակածնի էպիտոպների հետ կապվելու ունակությամբ օժտված ընկալիչներ ունեցող լիմֆոցիտներն ակտիվանում են, բազմանում և, միաժամանակ, տարբերակվելով սկիզբ տալիս էֆեկտոր բջիջների կլոնների: Սակայն, հակածնից ստացված այդ մենահատուկ ազդանշանը բավական չէ B լիմֆոցիտի ակտիվացման և պլազմոցիտի վերածվելու համար: Անհրաժեշտ է նաև երկրորդ ազդանշանը, որն ստացվում է T լիմֆոցիտից: Th2 բջիջներն իրենց արտադրած ցիտոկինների միջոցով ակտիվացնում են B լիմֆոցիտներ: Անհրաժեշտ է նաև այդ բջիջների միջև անմիջական հպումը, որի ժամանակ դրանց միջև տեղի են ունենում միջնուլեկուլային փոխազդեցություններ: Յուրաքանչյուր պլազմոցիտ սինթեզում է մենահատուկ առանձնահատկություններով օժտված այն իմունազլոբուլինը, որպիսին տվյալ կլոնին սկիզբ տվող լիմֆոցիտն իր թաղանթում կրում է որպես ընկալիչ: Կարևոր է ընդգծել, որ հակամարմինների սինթեզման պրոցեսն օրգանիզմում ընթանում է հակածինների առկայության դեպքում: Այն մակածվող պրոցես է:

Թիմուսկախյալ և թիմուսանկախ հակածիններ

Հակածինների մեծամասնության դեմ հումորալ իմունային պատասխանն իրականանում է անհրաժեշտաբար T օգնականների մասնակցության դեպքում: Սակայն, կան հակածիններ, որոնց առկայության դեպքում B լիմֆոցիտներն ակտիվանում են, բազմանում և տարբերակվում են պլազմոցիտների առաջացման ուղղությամբ առանց T լիմֆոցիտների օգնության: Այդ հակածինները կոչվում են թիմուսանկախ հակածիններ (TI-antigens): Դրանց թվին են պատկանում մանրէների բաղադրության մեջ մտնող բազմաշաքարները, լիպոպոլիսախարիդները, ինչպես նաև՝ բարձրամոլեկուլային մի շարք սպիտակուցներ: Հումորալ իմունային պատասխանն այդ հակածինների դեմ զարգանում է առանց T օգնականների մասնակցության:

Թիմուսանկախ հակածինները երկու խմբի են բաժանվում: Առաջին խմբին պատկանում են այն հակածինները, որոնք պարունակում են այնպիսի տեղամաս, որը միտոգեն ազդեցություն է թողնում B լիմֆոցիտների վրա՝ առաջ բերելով վերջիններիս բազմացումը և ակտիվացումը: Այդ ազդեցությունն իրենով փոխարինում է T օգնականից ստաց-

վող ազդանշանին: Այդ հակածինների մեծ քանակությամբ օրգանիզմ ներթափանցման դեպքում իմունային պատասխանի մեջ ներգրավվում են լիմֆոցիտների մեծ թվով տարբեր կլոններ: Ահա թե ինչու այդպիսի հակածիններն անվանում են *բազմակլոնային ակտիվացնողներ*: Այս խմբին պատկանող հակածինների թվին են պատկանում բակտերիաների պատի լիպոպոլիսախարիդները: Հակածնի շատ փոքր քանակությամբ դեպքում ակտիվանում են միայն տվյալ էպիտոպների նկատմամբ մենահատուկ ընկալիչներ ունեցող լիմֆոցիտներ: Այս դեպքում առաջնություն են ստանում այն լիմֆոցիտները, որոնց հակածին զանազանող ընկալիչները կարող են կապվել տվյալ հակածնի էպիտոպների հետ և, միաժամանակ՝ ենթարկվել հակածնի միտոգեն ազդեցությանը: Հենց այդպես էլ լինում է սովորական վարակների ներթափանցման դեպքում: Ակտիվանում են գերազանցապես այն B լիմֆոցիտները, որոնց հակածին կապող ընկալիչն իր անտիդետերմինանտի միջոցով կապվում է տվյալ հակածնի հետ:

Այս իմունային պատասխանը շատ արագ է ձևավորվում: Չէ՞ որ այդ դեպքում չի պահանջվում այն ժամանակը, որ պետք է T լիմֆոցիտների ակտիվացման, դրանց՝ էֆեկտոր բջիջների՝ Th2 լիմֆոցիտների ուղղությամբ տարբերակման և վերջիններիս հետ B լիմֆոցիտների փոխազդեցության համար: Իմունային այս պատասխանը շտապ բժշկական օգնության է նման: Սակայն, ինչպես այդ դեպքում, իմունային այդ շտապ օգնությունը ևս լիարժեք չէ: Թիմուսանկախ հակածինների դեմ զարգացող իմունային արագ զարգացող պատասխանն ունի թերություններ: Նախ՝ սինթեզվում են միայն M դասի պատկանող հակամարմիններ, որոնց աֆինությունը իմունային պատասխանի այդ սկզբնական շրջանում այնքան էլ մեծ չի լինում: Բացի այդ, իմունային այդ պատասխանի դեպքում իմունային հիշողություն չի ստեղծվում:

Թիմուսանկախ հակածինների երկրորդ խմբին պատկանում են բարձրամոլեկուլային միացություններ, հատկապես՝ պոլիմերային սպիտակուցներ և բակտերիաների բջջապատի բազմաշաքարները, որոնց կազմության մեջ մտնում են բազմակի կրկնվող, միանման էպիտոպներ: Դրա շնորհիվ այդ հակածինները բազմաթիվ կետերում խաչաձև միանում են B լիմֆոցիտի թաղանթային մեծ թվով ընկալիչների հետ: Սակայն, փորձերը ցույց են տվել, որ այս խմբին պատկանող հակածինների դեմ հուճկորալ իմունային պատասխանն ավելի լիարժեք է լինում T

լիմֆոցիտների մասնակցության դեպքում: Այս դեպքում սինթեզվում են մաև G դասի իմունագլոբուլիններ: Ուստի կասկածի տակ է դրվում այն, թե արդյոք այդ հակածինների դեմ իմունային պատասխանը լիովին անկախ է T լիմֆոցիտներից:

Իմունային պատասխանում հակամարմինների մասնակցության եղանակները

Հակամարմիններն իմունային պատասխանի ընթացքում իրենց պաշտպանական դերն իրագործում են երեք եղանակներով: Դրանք են *հակածնի չեզոքացումը, հակածնի օպոնացումը և կոմպլեմենտի ակտիվացումը:*

Հակամարմինների **չեզոքացնող** ազդեցությունը կարող է դրսևորվել վիրուսների, բակտերիաների, ինչպես մաև՝ դրանց արտադրած թույնների և այլ օտարածին կենսաբանական նյութերի նկատմամբ: Վիրուսները և այն բակտերիաները, որոնք իրենց կենսագործունեությունն ապահովելու համար պետք է ներթափանցեն բջիջների մեջ, այնուամենայնիվ, որոշ ժամանակ հայտնվում են արտաբջջային միջավայրում: Այստեղ էլ դրանց հանդիպում են հակամարմինները: Վիրուսներն, ինչպես հայտնի է, բջջի մեջ ներթափանցում են իրենց արտաքին թաղանթում գտնվող հատուկ մոլեկուլների օգնությամբ, որոնցով կապվում են տվյալ բջջի թաղանթի վրա գտնվող համապատասխան ընկալիչների հետ: Ահա, կապվելով հարուցիչների թաղանթի վրա գտնվող ընկալիչների այն տեղամասերի հետ, որոնցով դրանք կապվում են տեղի բջջի համապատասխան ընկալիչի հետ, հակամարմիններն արգելափակում են դրանց: Դրա շնորհիվ տվյալ հարուցիչը կորցնում է բջջի մեջ ներթափանցելու իր հնարավորությունը: Օրինակ, գրիպի վիրուսը շնչուղիների էպիթելային բջջի մեջ ներթափանցում է իր արտաքին մակերևութին գտնվող հեմագլուտինինի միջոցով, որով կապվում է բջջաթաղանթի սիալաթթուների հետ: A դասի համապատասխան հակամարմինները, արտազատվելով լորձաթաղանթի արտաքին մակերեսին, կապվում են հեմագլուտինինի հետ և զրկում են վիրուսին՝ էպիթելային բջջի մեջ ներթափանցելու հնարավորությունից:

Թույլների մեծամասնությունը բջիջների վրա իրենց վնասակար ազդեցությունը թողնում է՝ կապվելով վերջիններիս թաղանթում գտնվող

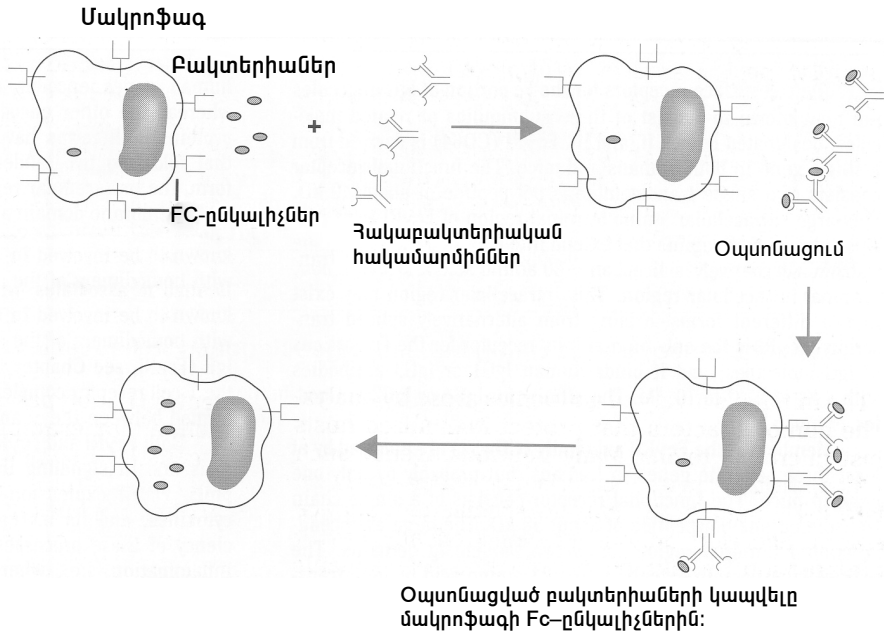
ընկալիչների հետ: Օրինակ, խոլերայի հարուցիչի արտադրած թույնը, կապվելով աղիքային էպիթելի բջիջների թաղանթում գտնվող ադենիլատցիկլազի հետ՝ մեծացնում է բջջում g-ԱՄՖ-ի քանակությունը, որի հետևանքով խախտվում է ջրաաղային փոխանակությունը և օրգանիզմը ջրազրկվում է: Իսկ դիֆտերիայի հարուցիչի արտադրած թույնը կապվելով էպիթելային բջջի թաղանթի հետ, խախտում է սպիտակուցների սինթեզը: Թույների այդ վնասակար ազդեցությունը կարող են կանխել համապատասխան հակամարմինները, որոնք, սինթեզվելով թույների նկատմամբ, բարձր խնամակցությամբ կապվում են դրանց հետ: Այդ եղանակով թույներ վնասագերծում են հատկապես G դասի հակամարմինները, որոնք գտնվում են օրգանիզմի ներքին միջավայրում և A դասին պատկանող հակամարմինները, որոնք իրենց ազդեցությունն իրագործում են լործաթաղանթների վրա՝ շնչուղիներում, մարսողական համակարգի, միզասեռական համակարգի տարբեր խոռոչներում:

Հակամարմինները շատ կարևոր պաշտպանական դեր են կատարում զանազան օտարածին մարմինների՝ բակտերիաների և այլ մանրէների ֆագոցիտոզի ապահովման գործում: Այդ դերը կայանում է նշված մասնիկների **օպսոնացման** և դրանով իսկ ֆագոցիտոզին մեծ չափով նպաստելու մեջ: Բանն այն է, որ ֆագոցիտ բջիջները՝ նեյտրոֆիլները, մակրոֆագերը, ունեն թաղանթային ընկալիչներ, որով կարող են կապվել հակամարմինների Fc հատվածի հետ: Այդ ընկալիչները կոչվում են Fc-ընկալիչներ (նկ. 10.7.): Դրանք իմունազլոբուլինների վերընտանիքին պատկանող մոլեկուլների խմբեր են, որոնցից յուրաքանչյուրը կարող է ճանաչել և կապվել իմունազլոբուլինների որևէ մեկ կամ ավելի թվով իզոտիպերի հետ:

Օտարածին մասնիկների տարբեր էպիտոպների նկատմամբ օրգանիզմում սինթեզվում են մեմահատուկ հակամարմիններ, որոնք, տեղափոխվելով դեպի օրգանիզմի տարբեր տեղամասերը՝ կապվում են այդ մասնիկների հետ: Շատ կարևոր է ի նկատի ունենալ, որ օտարածին մասնիկների մակերևույթին կապվում են մեծ թվով հակամարմիններ, որոնք ագրեգատներ են ստեղծում:

Դա զգալիորեն մեծացնում է այդ փոխազդեցության ավիդությունը: Դրա շնորհիվ ֆագոցիտների ընկալիչները կապվում են հենց այդ հակամարմինների հետ, որոնք կապված են օտարածին մասնիկի հետ և ոչ

թե օրգանիզմում մշտապես առկա, ներքին միջավայրի հեղուկներում շրջանառություն կատարող այլ ազատ հակամարմինների հետ:



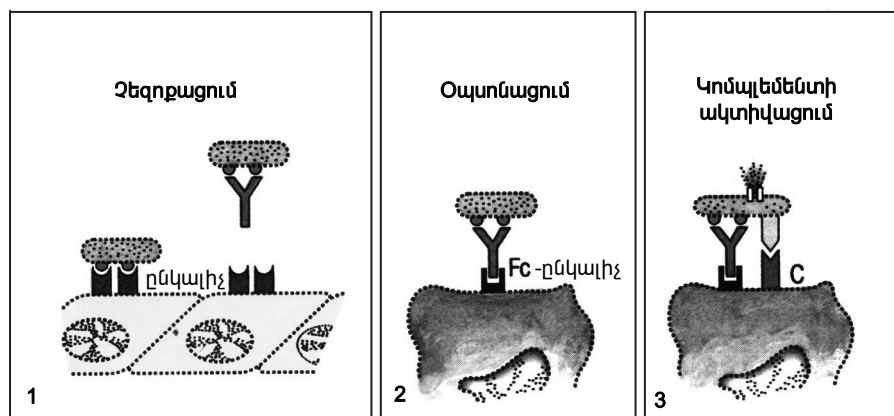
Նկ. 10.7. Բակտերիաների հակամարմինկախյալ օպսոնացումը և ֆագոցիտոզը (ըստ A. K. Abbas et al., 1994): Հակամարմինները, կապվելով բակտերիաների հետ, ավելի արդյունավետ են դարձնում ֆագոցիտոզը, քանի որ ֆագոցիտ բջիջներն իրենց համապատասխան ընկալիչների օգնությամբ կապվում են հակամարմինների հետ և դրանց միջոցով՝ մահ բակտերիաների հետ:

Հետևանքը լինում է այն, որ ֆագոցիտ բջիջները, հակամարմինների միջոցով կապվելով այդ օտարածին մասնիկների հետ, ֆագոցիտոզի են ենթարկում դրանց: Օպսոնացումը մեծ չափով մեծացնում է ֆագոցիտոզի արդյունավետությունը:

Իրենց պաշտպանական դերը հակամարմիններն իրագործում են մահ կոմպլեմենտի ակտիվացման ճանապարհով: Հակամարմինների միջոցով իրականացվում է կոմպլեմենտի դասական եղանակով ակտիվացումը: Կոմպլեմենտը (տե՛ս՝ գլուխ 3) վնասակար տարրեր գործոն-

ների դեմ օրգանիզմի պայքարում բազմակողմանի մասնակցություն ունի: Այդ համակարգի տարբեր բաղադրիչները, կասկադային եղանակով ակտիվանալով, կարող են ապահովել բակտերիաների քայքայումը (թաղանթի վրա գրոհող համալիրի ձևավորմամբ), ֆագոցիտոզի ենթակա մասնիկների օպտոնացումը (C3b հատվածը), ծառայել որպես քննտաքսիս առաջ բերող գործոններ (C3a, C5a հատվածները) և այլն: Կոմպլեմենտի տարբեր բաղադրիչներն էական մասնակցություն ունեն բորբոքման ռեակցիայի առաջացման և զարգացման մեջ:

Այսպիսով, հակամարմինները, բացի հակածիններն անմիջականորեն չեզոքացնող իրենց ազդեցությունից, պաշտպանական ռեակցիաներում լուրջ մասնակցություն ունեն՝ գործի դնելով բնական իմունիտետի գործոնները և կարգավորելով ու ավելի մեծացնելով դրանց արդյունավետությունը (նկ. 10.8.):



Նկ.10.8. Հակամարմինների միջոցով իրագործվող պաշտպանական ռեակցիաները. 1. չեզոքացում. հակամարմինը, կապվելով հակածնի հետ, գրկում է վերջինիս բջջի մեջ ներթափանցելու հնարավորությունից, 2. օպտոնացում. ֆագոցիտ բջիջն իր Fc ընկալիչի միջոցով կապվում է հակածնի վրա տեղակայված հակամարմնի հետ, որի շնորհիվ ավելի հաջողությամբ հակածնին ենթարկում է ֆագոցիտոզի, 3. կոմպլեմենտի ակտիվացում. հակամարմինները, կապվելով հակածնի հետ, դասական եղանակով ակտիվացնում են կոմպլեմենտը:

В լիմֆոցիտների ակտիվացումը և հակամարմինների սինթեզը

Իրենց իմունագլոբուլինային ընկալիչներով հակածնային էպիտոպների հետ կապվելուց հետո В լիմֆոցիտները պետք է սկսեն իրենց բազմացումը և տարբերակումը էֆեկտոր բջիջների՝ պլազմոցիտների առաջացման ուղղությամբ:

Դեռևս 1966 թ Ս. Կլեմենը և համահեղինակները հրապարակել էին իրենց դիտարկումների արդյունքում ստացված տվյալներն այն մասին, որ հումորալ իմունային պատասխանը չի զարգանում միայն ոսկրածուծային, կամ միայն թիմուսային լիմֆոցիտների առկայության դեպքում: Ընդհակառակը, այդ երկու խումբ բջիջների համատեղ առկայությունը հանգեցնում է ուժեղ իմունային ռեակցիայի զարգացման: Հեղինակներն ապացուցեցին, որ մահացու չափաբաժնով ճառագայթված կենդանիներին ոսկրածուծային և թիմուսային բջիջների միաժամանակյա ներարկումն ապահովում է ուժեղ իմունային ռեակցիա: Այդ և հետագայում կատարված հետազոտություններով բացահայտվել է, որ В լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալիչը, հակածին կապվելուց հետո կատարում է կրկնակի ֆունկցիա: Այն ոչ միայն մասնակցում է ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխման պրոցեսում, այլև, կապվելով հակածնի հետ, վերջինիս տեղափոխում է դեպի բջջի ներքին միջավայրը: Հակածինը В լիմֆոցիտում վերամշակվում է՝ ճեղքավորվում: Ստացված ցածրամոլեկուլային միացությունները՝ պեպտիդները, կապվելով MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ, դուրս են բերվում դեպի բջջաթաղանթ: CD4 T լիմֆոցիտները, կապվելով հակածնի հետ, ակտիվանում և օգնություն են ցույց տալիս В լիմֆոցիտներին:

Շղթայակցված զանազանում

Ակտիվ իմունային պատասխանի ապահովման համար անհրաժեշտ է, որ միևնույն հակածինը ճանաչեն և՛ В, և՛ Т լիմֆոցիտները: Այդպես էլ լինում է իմունային պատասխանի ժամանակ: Միևնույն հակածնին ճանաչելով և դրա հետ կապվելով, ակտիվանում են միաժամանակ այդ երկու ենթապոպուլյացիաներին պատկանող լիմֆոցիտները: Հենց այդ երևույթը, երբ Т և В լիմֆոցիտները ճանաչում և կապվում են նույն հա-

կածնի տարբեր էպիտոպների հետ, անվանում են *շղթայակցված զանազանում*:

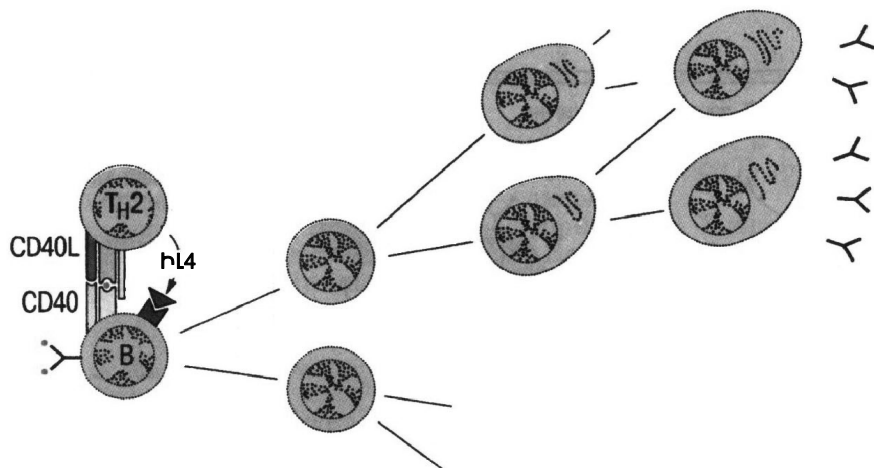
Անշուշտ, B և T լիմֆոցիտները նույն հակածնի տարբեր էպիտոպների հետ են կապվում: Այնուհետև, T լիմֆոցիտներն իրագործում են իրենց ակտիվացնող ազդեցությունը՝ օգնում են B լիմֆոցիտներին: Վերջիններս, ակտիվանում, բազմանում են և, տարբերակվելով, դառնում պլազմոցիտներ, սինթեզում և արտազատում են հակամարմիններ: Հարկ է ընդգծել, որ այդ հակամարմինները փոխլրացնող են հակածնային այն էպիտոպի հետ, որին կապվելով, ակտիվացել էր տվյալ B լիմֆոցիտը: Այս պայմաններում B լիմֆոցիտին տրվող օգնությունը շատ արդյունավետ է ստացվում, քանի որ T լիմֆոցիտների տարբեր կլոնները, ճանաչելով նույն հակածնի տարբեր էպիտոպները և ակտիվանալով, լիարժեք օգնություն են ցուցաբերում B լիմֆոցիտներին:

B լիմֆոցիտներին ակտիվացնող գործոնները

B լիմֆոցիտներին ակտիվացնում են մախ և առաջ՝ T լիմֆոցիտներում սինթեզվող երկու տարբեր մոլեկուլներ: Դրանցից առաջինը՝ CD40-լիգանդն է (CD40L): Այն դուրս է բերվում T լիմֆոցիտի մակերևութի վրա և B լիմֆոցիտի վրա ազդում է այդ բջիջների անմիջական շփման ժամանակ, երբ T լիմֆոցիտի թաղանթում գտնվող CD40L-ը կապվում է B լիմֆոցիտի թաղանթի CD40 ընկալիչի հետ: Երկրորդ գործոնը, որի միջոցով T լիմֆոցիտն օգնում է B լիմֆոցիտին, արտազատվում է բջջից և հայտնվում B լիմֆոցիտին շրջապատող միջավայրում: Դա ինտերլեյկին-4-ն է: Այդ երկու գործոնների ազդեցության հետևանքով B լիմֆոցիտներն ակտիվանում են, սկսում են բազմանալ և ընթանում է նրանց տարբերակումը հակամարմիններ արտազատող էֆեկտոր բջիջների առաջացման ուղղությամբ (նկ.10.9.): B լիմֆոցիտների տարբերակման ուշ փուլերում դրանց ակտիվացումը խթանվում է T լիմֆոցիտներից արտազատվող մի շարք այլ ցիտոկինների միջոցով (նկ.10.10.)

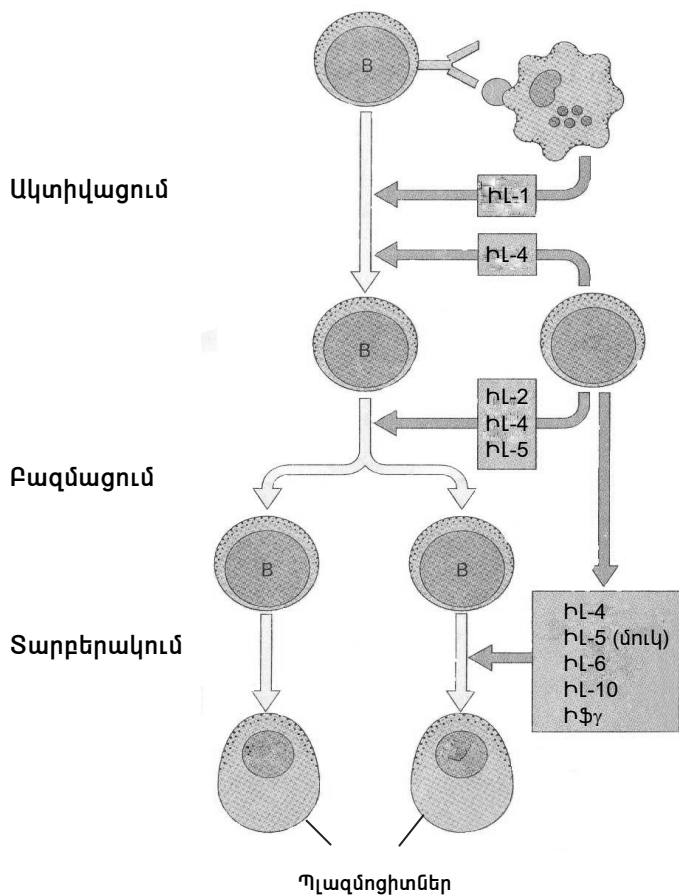
Պլազմոցիտների տարբերակումը և հակամարմինների սինթեզն ընթանում են լիմֆոիդային հյուսվածքում՝ փայծաղում, ավշային հանգույցներում, լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հանգույցիկներում: Ծայրամասային լիմֆոիդային օրգանների B գոտիներում առաջանում են բազմացման կենտրոններ, որտեղ և կատարվում է լիմֆոցիտների

ակտիվ բազմացումը, տարբերակումը: Այս գոտիներում B լիմֆոցիտները հնարավորություն ունեն փոխազդելու T լիմֆոցիտների հետ: Լիմֆոցիտները բազմացման ընթացքում անցնում են լիմֆոբլաստների փուլով: Դրանք համեմատաբար խոշոր բջիջներ են՝ բաց գույնով ներկվող, բշտիկաձև կորիզով: Լիմֆոբլաստների մեծ քանակության շնորհիվ միկրոպատրաստուկների վրա բազմացման կենտրոնները պարզորոշ տարբերվում են իրենց ավելի բաց գույնով: Բազմացման կենտրոններում գտնվող լիմֆոցիտների զգալի մասը մահանում է ապոպտոզով: Դա սելեկցիայի արդյունքն է: Համարվում է, որ այն լիմֆոցիտները, որոնք ցածր աֆինությամբ ընկալիչներ ունեն, ընտրության արդյունքում մահանում են: Լիմֆոբլաստներից առաջանում են հասուն իմունային



Նկ. 10.9. Th2 լիմֆոցիտների օգնությամբ B լիմֆոցիտների ակտիվացումը և պլազմոցիտների առաջացման ուղղությամբ դրանց տարբերակումը: Th2 բջիջները B լիմֆոցիտների ակտիվացնում են իրենց երկու գործոնների միջոցով: Դրանցից առաջինը՝ CD40-լիգանդն է (CD40L): Այն դուրս է բերվում T լիմֆոցիտի թաղանթի վրա և B լիմֆոցիտի վրա ազդում է այդ բջիջների անմիջական շփման ժամանակ, կապվելով B լիմֆոցիտի թաղանթում գտնվող CD40 ընկալիչի հետ: Երկրորդ գործոնը, որի միջոցով T լիմֆոցիտն օգնում է B լիմֆոցիտին, արտազատվում է բջջից և հայտնվում B լիմֆոցիտին շրջապատող միջավայրում: Դա ինտերլեյկին-4-ն է: Այդ ազդեցության շնորհիվ B լիմֆոցիտներն ակտիվանում են, բազմանում և տարբերակվում հակամարմիններ արտազատող էֆեկտոր բջիջների առաջացման ուղղությամբ:

լիմֆոցիտներ, որոնք տարբերակվելով, սկիզբ են տալիս պլազմոցիտների:



Նկ.10.10. B լիմֆոցիտների՝ էֆեկտոր բջիջների տարբերակման փուլերը (ըստ Ройт и др., 2000): Իրենց իմունազլորուլինային ընկալիչով հակածնին զանազանելուց հետո B լիմֆոցիտներն ակտիվանում են և թաղանթի վրա դուրս բերում T-օգնականներից արտադրվող տարբեր ինտերլեյկինների (IL-2, IL-4, IL-5 և այլն) ընկալիչներ: Այդ ցիտոկինների ազդեցությամբ B լիմֆոցիտները բազմանում են, անցնում հետագա տարբերակումը և վերածվում պլազմոցիտների: B լիմֆոցիտների ակտիվացման վրա էական ազդեցություն ունի մակրոֆագերից արտադրվող IL-1-ը:

Առաջին պլազմոցիտները տեղակայված են լինում ավշային հանգույցների միջուկային ձգաններում: Այստեղ դրանք արտադրում են հակամարմիններ, որոնք նախատեսված են «ներքին օգտագործման» համար: Դրանք կապվում են հակածնի հետ և նստում դենդրիտային բջիջների թաղանթներում: Իմունային պատասխանի ավելի ուշ փուլերում տարբերակվող, արդեն բարձր աֆինությամբ օժտված հակամարմիններ սինթեզելու ունակությամբ օժտված B լիմֆոցիտները դառնալով պլազմոցիտներ, գաղթում են դեպի ոսկրածուծ, կամ լորձաթաղանթներ, որտեղ ապրում են և արտադրում հակամարմիններ մոտ 4 շաբաթվա ընթացքում:

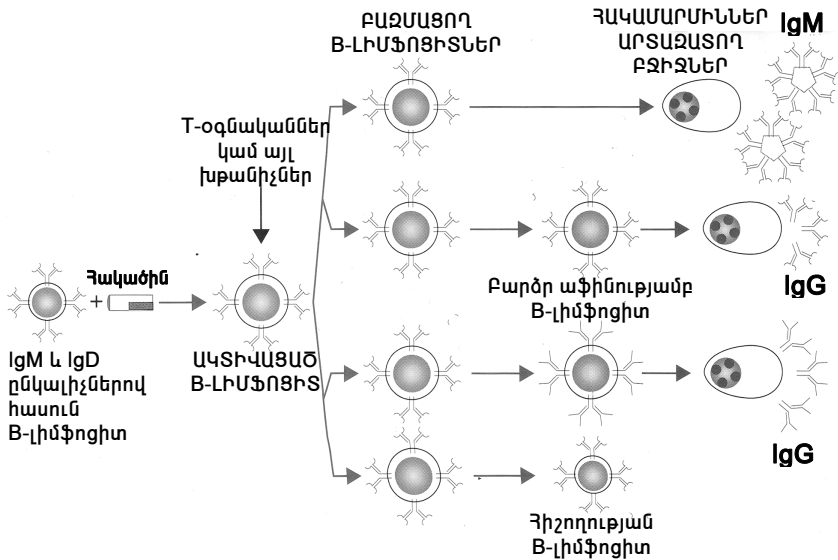
Լիմֆոիդային օրգանների B գոտիներում լիմֆոցիտները սերտորեն կապված են լինում դենդրիտային բջիջների մի տարատեսակի՝ ֆոլիկուլային դենդրիտային բջիջների հետ: Այդ բջիջներն ունեն ֆագոցիտոզի թույլ ակտիվություն և օժտված են մի կարևոր առանձնահատկությամբ: Դա կայանում է նրանում, որ դենդրիտային բջիջներն ունակություն ունեն նատիվ՝ չվերանշակված հակածինը երկար ժամանակ (օրեր, ամիսներ, հնարավոր է նաև՝ տարիներ) պահել իրենց մակերևութին: Բջիջն այդ հակածին-հակամարմին համալիրը չի կլանում: Դրա շնորհիվ լիմֆոցիտների նորանոր կլոններ հնարավորություն ունեն կապվելու այդ հակածնի հետ: Այստեղ կատարվում է շատ կարևոր մի պրոցես: Դա լիմֆոցիտների սելեկցիան է: Լիմֆոցիտների տարբեր կլոնների միջև ընթանում է ընտրություն ըստ տվյալ հակածնի նկատմամբ նրանց ընկալիչների աֆինության աստիճանի: Իհարկե, առավելություն են ստանում և պայքարի մեջ են ներգրավվում գերազանցապես լիմֆոցիտների այն կլոնները, որոնք ավելի բարձր աֆինությամբ են կապվում տվյալ հակածնի հետ:

Բարձր աֆինությամբ օժտված լիմֆոցիտների ընտրությամբ նպաստում է ևս մի հանգամանք: Դենդրիտային բջիջներն ունեն թաղանթային ընկալիչ՝ CD23, որը լիմֆոցիտների թաղանթում գտնվող CR2 ընկալիչի լիգանդն է: Այդ երկու ընկալիչների միջև ստեղծված կապին կարևոր նշանակություն է տրվում լիմֆոցիտների միջև ընտրության հարցում: Այն լիմֆոցիտները, որոնք կապվում են դենդրիտային բջիջների հետ միջնուլեկուլային այդ փոխազդեցության միջոցով, դառնում են պլազմոցիտներ: Իսկ այն բջիջները, որոնք T լիմֆոցիտի հետ փոխազդել են միայն CD40-ի և CD40L-ի միջև ստեղծված կապի միջոցով, վերածվում

են հիշողության B լիմֆոցիտների: Պլազմոցիտում շատ զարգացած է հատիկավոր էնդոպլազմային ցանցը: Պլազմոցիտի թաղանթում իմունազլոբուլինային ընկալիչներ այլևս չկան: Բացակայում են նաև MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլները:

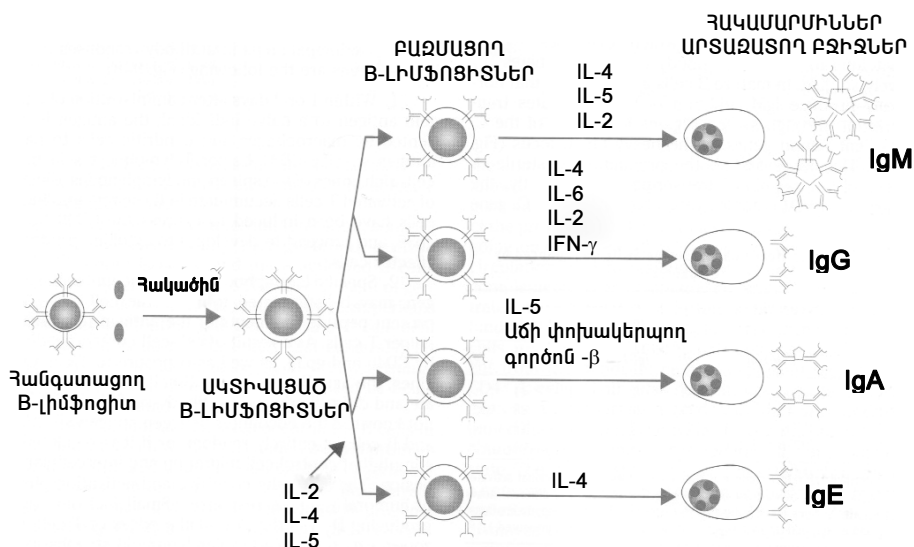
Հակամարմինների տարբեր իզոտիպերի սինթեզն իմունային պատասխանի ընթացքում

Պարզվել է, որ որևէ հակածնի դեմ իմունային պատասխանի ընթացքում սինթեզվում են հաջորդաբար տարբեր իզոտիպերին պատկանող հակամարմիններ (նկ. 10.11.):



Նկ. 10.11. Տարբեր իզոտիպերի հակամարմինների սինթեզվելն ու դրանց աֆինության բարձրացումն իմունային պատասխանի ընթացքում (ըստ A. K. Abbas et al., 1994); Հակածիմները, T-օգնականները և այլ խթանիչներ ակտիվացնում են B-լիմֆոցիտներին, որոնք բազմամալով և տարբերակվելով սինթեզում են սկզբում M, այնուհետև այլ իզոտիպերի իմունազլոբուլիններ, որոնց աֆինությունը զմալով բարձրանում է:

Ամենասկզբում սինթեզվում և արտազատվում են M դասին պատկանող հակամարմինը և քիչ քանակությամբ նաև D դասին պատկանող հակամարմինը, ավելի ուշ նույն կլոնին պատկանող պլազմոցիտները սկսում են սինթեզել IgG, IgE և IgA: Այդ բոլոր հակամարմինների անտի-դետերմինանտն ունի նույն մենահատուկ կառուցվածք, որը բնորոշ է B լիմֆոցիտների տվյալ կլոնին և կոմպլեմենտար է հակածնային միևնույն էպիտոպին: Անցումը մի դասին պատկանող հակամարմնի սինթեզից մյուսին խթանվում և վերահսկվում է ցիտոկինների միջոցով, որոնք սինթեզվում և արտազատվում են գլխավորապես T օգնականներից: Այսպես, IgG1-ի և IgE-ի սինթեզմանն անցնելը հրահրվում է ինտերլեյկին-4-ի ազդեցությամբ, ինտերլեյկին-5-ը, որը, ինչպես նշվել է արտազատվում է T օգնականներից, նպաստում է IgA-ի սինթեզմանը, ՈՒՆԳ- β -ն առաջ է բերում IgG2-ի և IgA-ի սինթեզը: IgG3-ի և IgG2-ի սինթեզմանը նպաստում է T օգնականներից արտազատվող ինտերֆերոն- γ -ն (նկ. 10.12.):



Նկ.10.12. Գիտոկինների ազդեցությունը B-լիմֆոցիտների աճման և տարբերակման վրա (ըստ A. K. Abbas et al., 1994): Այդ պրոցեսների տարբեր փուլերում մասնակցում են տարբեր ցիտոկիններ:

Այսպիսով, T լիմֆոցիտները հումորալ իմունիտետի իրականացման ընթացքում կատարում են կրկնակի դեր՝ օգնում են B լիմֆոցիտներին բազմանալու և պլազմոցիտների առաջացման ուղղությամբ տարբերակվելու և, միաժամանակ, իրենց արտադրած ցիտոկինների միջոցով նպաստում են դրանցում տարբեր դասերին պատկանող հակամարմինների սինթեզմանը:

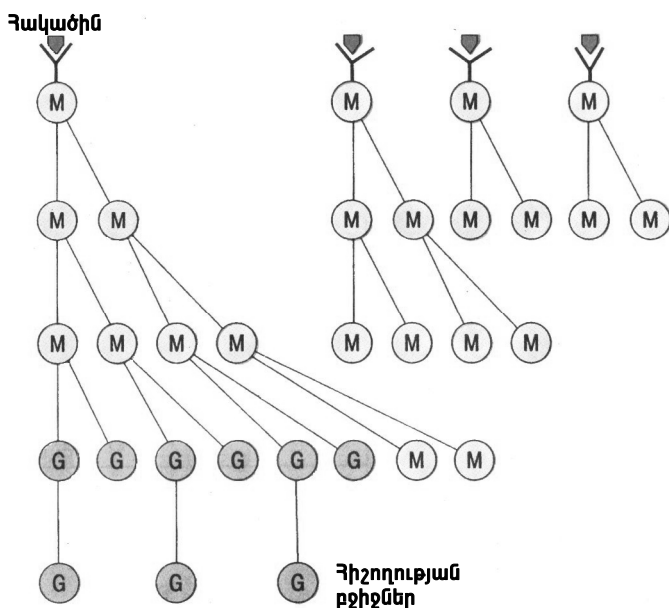
Լիմֆոպոեզն անցած լիմֆոցիտում, բացի ծանր և թեթև շղթաների V դոմենների սինթեզը վերահսկող գենային հատվածներից, առկա են բոլոր իզոտիպերին պատկանող իմունազլոբուլինների C դոմենների սինթեզը վերահսկող C գեները: Մարդու 14-րդ քրոմոսոմում դրանք տեղադրված են J գենից հետո, դեպի 3¹ ծայրը, հետևյալ հաջորդականությամբ. C_{μ} , C_{δ} , $C_{\gamma 3}$, $C_{\gamma 1}$, $\varepsilon C_{\varepsilon}$ (ε շղթայի կեղծ գենը), $C_{\alpha 1}$, $C_{\gamma 2}$, $C_{\gamma 4}$, C_{ε} , $C_{\alpha 2}$:

Տարբեր իզոտիպերի իմունազլոբուլինների սինթեզման պրոցեսները միմյանցով փոխարինվում են կրկին գեների վերահամակցման մեխանիզմով: Լիմֆոպոեզի ընթացքում կատարված վերահամակցման հետևանքով առաջացած VDJ-ին միանում է ծանր շղթայի C գեներից մեկը: Արդեն օգտագործված C գենից հետո դեպի ձախ տեղադրված չօգտագործված C գեների ԴԼԹ-ն դելեցիայի միջոցով անջատվում է և, ընդունելով օղակաձև կառուցվածք՝ հեռանում: Այդ պահից սկսած՝ տվյալ B լիմֆոցիտը, վերածվելով պլազմոցիտի, սինթեզում է միայն մեկ իզոտիպին պատկանող իմունազլոբուլին: Սակայն, անհրաժեշտության դեպքում, եթե միջավայրից ստացվում են ազդանշաններ այլ իզոտիպի իմունազլոբուլինների սինթեզման համար, այդ կլոնին պատկանող մեկ այլ լիմֆոցիտում կարող է նորից իրագործվել գեների վերահամակցումը: Այս դեպքում էլ դելեցիայի է ենթարկվում C գենի և VDJ հատվածի միջև գտնվող մասը: Եթե լիմֆոցիտը այլ ազդանշաններ չի ստանում, այն սկսում է տարբերակվել, վերածվում է պլազմոցիտի և ակտիվորեն սկսում է սինթեզել հակամարմիններ:

Հակամարմինների աֆինության բարձրացումն իմունային պատասխանի ընթացքում

Ինչպես նշվել է, հակածնային էպիտոպի հետ հակամարմիններն իրենց անտիդետերմինանտով կարող են կապվել տարբեր ուժգնությամբ: Կապի այդ ուժն անվանում են աֆինություն: Հասկանալի է, որ ինչքան մեծ է աֆինությունն, այնքան ավելի արդյունավետ կարող է

գործել հակամարմինը: Պարզվել է, որ իմունային պատասխանի սկզբնական փուլերում սինթեզվող հակամարմինների աֆինությունն այնքան էլ մեծ չի լինում: Սակայն, աստիճանաբար, պլազմոցիտների նորանոր կլոններն սկսում են տվյալ հակածնային էպիտոպին կոմպլեմենտար այնպիսի հակամարմիններ սինթեզել, որոնք ավելի ու ավելի մեծ աֆինությամբ կարող են կապվել այդ էպիտոպի հետ (նկ. 10.13.):



Նկ. 10.13. Հակամարմինների աֆինության բարձրացումն իմունային պատասխանի ընթացքում: Իմունային պատասխանի սկզբնական փուլերում ներգրավվում են լիմֆոցիտների տարբեր կլոններ: Դրանց թվում առավելություն են ստանում այն կլոնների բջիջները, որոնք իրենց ընկալիչներով ավելի մեծ աֆինությամբ են կապվում հակածնի հետ: Այդ բջիջներն էլ սկսում են սինթեզել ոչ միայն M, այլև G դասի, ավելի բարձր աֆինությամբ օժտված հակամարմիններ: Իմունային հիշողության B լիմֆոցիտներն առաջանում են հենց այդ կլոնների բջիջներից:

Հակամարմինների աֆինության բարձրացումը շատ կարևոր երևույթ է, որի շնորհիվ տվյալ հակածնի դեմ օրգանիզմի պայքարում իմունային պատասխանի արդյունավետությունը գնալով բարձրանում է: Այդ երևույթի մեխանիզմներն, ըստ երևույթին, լիովին բացահայտված չեն: Ներկայումս երկու վարկած կա, որով հետազոտողները փորձում են բացատրել հակամարմինների աֆինության բարձրացումը: Առաջին վարկածն այդ երևույթը բացատրում է հակամարմինների սինթեզը վերահսկող գեների՝ մուտացիայի ենթարկվելու բարձր աստիճանով:

Դա հատկապես վերաբերվում է գենային այն հատվածներին, որոնք վերահսկում են իմունազլոբուլինների V դոմենների սինթեզը: Վարկածը հիմնվում է այն տվյալների վրա, որոնց համաձայն նշված գեների մուտացիաների հաճախությունը շատ բարձր է: Այսպես, եթե սովորաբար սոմատիկ բջիջներում մեկ բաժանման ժամանակ մուտացիայի է ենթարկվում 10^{12} զույգ նուկլեոտիդներից մեկը, ապա բազմացող B լիմֆոցիտներում նշված գեների մուտացիան դիտվում է 10^3 թվով նուկլեոտիդների զույգերից մեկում: Ինը կարգով ավելի մեծ հաճախությամբ կատարվող այդ մուտագենեզը հետազոտողներն անվանում են *հիպերմուտագենեզ*:

Երկրորդ վարկածն այդ երևույթը կապում է իմունային պատասխանում մասնակցող լիմֆոցիտների տարբեր կլոնների միջև տեղի ունեցող սելեկցիայի հետ: Ընդ որում, ենթադրվում է, որ սկզբում իմունային պատասխանում ներգրավվում են լիմֆոցիտների տարբեր կլոններ, որոնք ունեն տվյալ հակածնի էպիտոպների նկատմամբ տարբեր աֆինությամբ օժտված ընկալիչներ: Լիմֆոցիտների ի սկզբանե ստեղծված հսկայական բազմազանությունը ընտրության հնարավորություն է տալիս: Բնականաբար, իմունային պատասխանի մեջ առավել մեծ հավանականությամբ ընդգրկվում են իրենց ընկալիչների ավելի մեծ աֆինությամբ օժտված լիմֆոցիտները: Աստիճանաբար այդպիսի կլոններն սկսում են գերակշռել և սինթեզվող հակամարմինների աֆինությունը գնալով բարձրանում է իմունային պատասխանի ընթացքում շարունակաբար ընթացող ընտրության շնորհիվ:

Տարբեր իզոտիպերի հակամարմինների մասնակցությունն իմունային պատասխանում

Ինչպես գիտենք, տարբեր իզոտիպերի հակամարմինները տարբերվում են միմյանցից իրենց ծանր շղթաների C դոմեններով: Միևնույն հակածնային դետերմինանտի հետ կապվող, տարբեր դասերի հակամարմիններն օժտված են հակածնի հետ կապվող մասի՝ անտիդետերմինանտի, միևնույն մենահատուկ կառուցվածքով:

Տարբեր դասերի պատկանող հակամարմինները տարբեր տեղադրություն են ստանում օրգանիզմում: Դրա շնորհիվ հակամարմինները, կիրառելով պաշտպանական ռեակցիաներում իրենց մասնակցության երեք եղանակները, միասնական ձևով ապահովում են ախտածին գործոնի մեկուսացումն ու ոչնչացումը:

Կախված նրանից, թե ինչպե՞ս է հակածինը ներթափանցել օրգանիզմ, նրա տարածմանը դիմագրավում և վնասագերծում են տարբեր դասերի հակամարմինները:

M դասի հակամարմինն, ինչպես նշվել է, առաջինն է սկսում սինթեզվել, քանի դեռ չի կատարվել լիմֆոցիտների միջև ընտրությունն ըստ տվյալ հակածնի հետ աֆինության աստիճանի: Չմայած համեմատաբար ցածր աֆինության, այդ իմունազլորուլինն իր կառուցվածքի յուրահատկության՝ 10 անտիդետերմինանտների առկայության շնորհիվ հաջողությամբ չեզոքացնում է տարբեր հակածիններ՝ բակտերիաներ, վիրուսներ: Այս հակամարմինը մաև շատ կարևոր դեր է կատարում դասական եղանակով կոմպլեմենտի ակտիվացման մեջ: IgM-ը սինթեզվելուց հետո անցնում է արյան մեջ, որն էլ նրա գործունեության հիմնական միջավայրն է: Սակայն այն դեպքում, երբ անոթների պատերի թափանցելիությունը մեծացած է, օրինակ, բորբոքման օջախում և այլն, այս իմունազլորուլինը կարող է ներթափանցել մաև տարբեր հյուսվածքների մեջ, որտեղ կենտրոնացած են լինում հակածինները:

Մյուս իզոտիպերի՝ IgG, IgA, IgE հակամարմիններն, ունենալով փոքր մոլեկուլային զանգված, ավելի շարժուն են և կարող են ներթափանցել տարբեր օրգանների և հյուսվածքների մեջ: Այս հակամարմիններն օժտված են մաև ավելի մեծ աֆինությամբ, որն իր հերթին զգալի չափով մեծացնում է դրանց գործունեության արդյունավետությունը: IgG-ն գտնվում է հիմնականում արյան և հյուսվածքային հեղուկի կազ-

մում: Այն մեծ նշանակություն ունի ֆագոցիտոզի արդյունավետության բարձրացման համար, քանի որ հաջողությամբ օպսոնացնում է տարբեր հակածնային մասնիկներ՝ դրանով իսկ մեծ չափով նպաստելով դրանց ֆագոցիտոզին: G դասի իմունագլոբուլինը նաև ակտիվացնում է կոմպլեմենտը, որն իր հերթին բազմակողմանի ֆունկցիաներ է կատարում պաշտպանական ռեակցիաներում:

A դասի իմունագլոբուլինը կարող է անցնել էպիթելային պատնեշներով և հայտնվել լորձաթաղանթների մակերևույթին: Դա հնարավորություն է տալիս այդ հակամարմինն՝ օրգանիզմը պաշտպանել զանազան թոքային, աղիքային և այլ վարակներից, որոնց ներթափանցման համար կարող են դարպասներ ծառայել մարսողական, շնչառական, միզասեռական օրգանների լորձաթաղանթները: IgA-ն օժտված է տարբեր հակածինները չեզոքացնելու բարձր ակտիվությամբ:

IgE-ն փոքր քանակներով գտնվում է արյան մեջ, ինչպես նաև՝ հյուսվածքային հեղուկում: Առանձնապես նշանակալից է այդ հակամարմնի մասնակցությունը բորբոքման, ալերգիական ռեակցիաների ծավալման մեջ: E դասի իմունագլոբուլինը կապվում է պարարտ բջիջների վրա գտնվող իր ընկալիչների հետ: Համապատասխան հակածնի հետ կապվելու դեպքում հակամարմինն առաջ է բերում պարարտ բջիջներից մի շարք միջնորդանյութերի արտազատում, որոնք մասնակցում են անոթների պատերի թափանցելիության մեծացմանը բորբոքման և պաշտպանական բնույթի այլ պրոցեսների (հազի, փռշտոցի, փսխման) ընթացքում:

Բնականոն՝ կոնստիտուտիվ հակամարմիններ

Առողջ օրգանիզմում, եթե, նույնիսկ, չեն հայտնվել ինչ-որ ախտածին գործոններ, կամ ինչ-որ այլ բնույթի հակածիններ, միևնույն է, արյան մեջ կամ այլ հեղուկներում միշտ էլ առկա են իմունագլոբուլիններ, որոնց անվանում են բնականոն հակամարմիններ: Դրանք աուտոհակամարմիններ են, այսինքն, ուղղված են սեփական օրգանիզմի մոլեկուլների դեմ: Այդ հակամարմինները լինում են M, G և A դասերի: Բնականոն հակամարմիններն ունեն մի քանի առանձնահատկություններ: Նախ և առաջ դրանք բազմառեակտիվ են, այսինքն, օժտված են մեծ թվով հակածիններ կապելու ունակությամբ, ընդ որում, այդ հակածին-

ները կարող են լինել ինչպես սեփական, այնպես և օտարածին: Բնականոն հակամարմիններն ունեն ցածր աֆինություն: Դրանց համար որպես թիրախ են ծառայում այլ իմունագլոբուլինների իդիոտոպերը, T բջջային ընկալիչների C և V մասերը, CD4 և CD5 մոլեկուլները, Fc γ -ի ընկալիչը և այլն:

Բնականոն հակամարմիններին օրգանիզմում վերագրվում են մի շարք ֆունկցիաներ: Դրանք ծառայում են որպես վարակների դեմ պաշտպանության առաջին գիծը, մասնակցում են օրգանիզմից մեռած բջիջների և ճեղքավորման արգասիքների հեռացմանը, B լիմֆոցիտների միջոցով հակածինը T լիմֆոցիտներին ներկայացվելուն, ունեն հակաբորբոքային ազդեցություն (մասնակցում են գերհակածինների չեզոքացմանը, հրահրում են հակաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզը և այլն):

NK բջիջներ

Օրգանիզմում NK բջիջների մի մասը շրջանառություն են կատարում արյան կազմում: Շրջանառու արյան մեջ այդ բջիջները կազմում են լեյկոցիտների մոտ 15%-ը: Հյուսվածքներում NK բջիջները տեղակայված են լյարդում, փայծաղի կարմիր կակղանում, լորձաթաղանթներում:

Իրենց ընկալիչների միջոցով ընդունելով ազդանշաններ՝ NK բջիջները ներգրավվում են պաշտպանական ռեակցիաների մեջ: Այդ ընկալիչների թվում կան տարբեր ինտերլեյկինների, MHC-ի մոլեկուլների հետ մենահատուկ կերպով կապվելու ունակությամբ օժտվածներ: NK բջիջների համար կարևոր տարբերանշան է ծառայում CD56-ը, որը պատկանում է ադիզիայի մոլեկուլների թվին: Այդ ընկալիչի մեծ քանակություն իրենց թաղանթի վրա կրում են լյարդում, արգանդում գտնվող NK բջիջները: NK բջիջների մի մասը կրում է ընկալիչ ԻL-2-ի համար և այդ ցիտոկինի ազդեցությամբ կարող է ակտիվանալ:

Արդեն խոսվել է այն մասին, որ NK բջիջներն օժտված են վիրուսով վարակված և ուռուցքային բջիջների նկատմամբ բջջասպան ռեակցիաներ իրագործելու ունակությամբ: Բացի այդ, լյարդում գտնվող NK բջիջները սպանում են սննդի հակածինների նկատմամբ ակտիվացած T լիմֆոցիտներին, որոնք լյարդ են բերվում ստամոքսաաղիքային ուղուց եկող արյան կազմում: NK բջիջներին է վերագրվում նաև հիմնական դե-

րը հղիության ընթացքում պտղի նկատմամբ մոր իմունիտետի համակարգի տոլերանտության ստեղծման գործում: Բջջասպան ռեակցիաների իրագործման ունակությամբ, ինչպես նաև դրանց մեխանիզմներով NK բջիջները նման են T լիմֆոցիտներին: Սակայն կան և էական տարբերություններ:

NK բջիջներն իրենց թաղանթի վրա կրում են ընկալիչներ, որով կարող են կապվել սեփական MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլների հետ: Սակայն, հետաքրքիր է, որ այդ ընկալիչի միջոցով ընդունվող ազդանշանը ոչ թե ակտիվացնում, այլ, ընդհակառակը, արգելակում է այդ բջիջների բջջասպան ֆունկցիան: Դրա համար էլ NK բջիջների այդ ընկալիչն անվանում են KIR (killer inhibitory receptors - բջջասպան ֆունկցիան ճնշող ընկալիչ): Կան այդ ընկալիչի երկու տարատեսակներ: Դրանցից մեկը ճանաչում է HLA-C-ի, իսկ մյուսը ճանաչում է HLA-B-ի և HLA-A-ի արգասիք մոլեկուլները: NK բջիջներն ունեն նաև CD8 ընկալիչ, որը կարող է կապվել MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլի հետ:

NK բջիջներն օրգանիզմի այլ բջիջների հետ հսկայական մեջ են մտնում բազմաթիվ ադիեզիվ մոլեկուլների միջոցով, որ կրում են իրենց մակերևութին: Իրենց բջջասպան ազդեցությունը NK բջիջներն իրագործում են այն դեպքում, եթե որևէ բջջի հետ կապվելով, չեն գտնում վերջինիս թաղանթի վրա բավական քանակությամբ MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլներ: Իսկ եթե բջիջը կրում է բնականոն քանակությամբ MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլներ, ապա KIR ընկալիչներով դրանց հետ կապվելու արդյունքում NK բջիջների բջջասպան ազդեցությունն արգելակվում է: Հայտնի է, որ MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլների քանակությունը բջջի թաղանթի վրա պակասում է դրա՝ վիրուսով վարակվածության, կամ գենետիկական այլափոխման ենթարկվելու դեպքում: Ահա այս մեխանիզմով էլ բնական քիլերները կարող են գտնել իրենց թիրախ բջջին:

NK բջիջների բջջասպան ազդեցության իրականացման համար շատ կարևոր դեր է խաղում նաև դրանց այն ընկալիչը, որը կապվում է IgG-ի Fc հատվածի հետ (ընդ որում, հակամարմինը պետք է միացած լինի հակածնի հետ): Ստացված ազդանշանն այդ ընկալիչից փոխանցվում է ցիտոպլազմայում գտնվող ζ շղթային, որը և այն տեղափոխում է բջջի մեջ: Այդ ազդանշանի շնորհիվ բջջում ակտիվանում են բջջասպան ռեակցիաները՝ ուղղված թիրախ բջջի դեմ: Շնորհիվ նկարագրված մեխանիզմի, NK բջիջների բջջասպան ֆունկցիան ուղղվում է այն հակած-

նի դեմ, որի նկատմամբ սինթեզվել է տվյալ հակամարմինը: Այդ երևույթն անվանում են հակամարմինկախյալ բջջասպան ռեակցիա:

Բջջասպան ռեակցիաներ իրագործելուց բացի, NK բջիջները պաշտպանական պրոցեսներում կարևոր մասնակցություն ունեն մաս իրենց արտադրած մի շարք ցիտոկինների միջոցով: NK բջիջները սինթեզում և արտազատում են ինտերֆերոն- γ , ՈՒՆԳ-ներ, գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոն, ինտերլեյկին-5, ինտերլեյկին-8: Այդ ցիտոկինների միջոցով NK բջիջները մասնակցում են Th0 լիմֆոցիտների՝ Th1-ի ուղղությամբ տարբերակմանը, խթանում են հեմոպոեզը, նպաստում են էոզինոֆիլների տարբերակմանը, բորբոքային ռեակցիայի զարգացմանը: ԻԼ-15-ի և ԻԼ-12-ի համատեղ ազդեցության դեպքում NK բջիջները սինթեզում և արտազատում են ինտերֆերոն- γ , իսկ ԻԼ-15-ի և ԻԼ-10-ի համատեղ ազդեցության դեպքում ինտերֆերոն- γ չի սինթեզվում: ԻԼ-2-ի ազդեցության դեպքում NK բջիջները սինթեզում են ԻԼ-5:

Իմունային հիշողություն

Ադապտիվ իմունիտետի ռեակցիաների կարևոր առանձնահատկություններից մեկը իմունային հիշողությունն է: Դա դրսևորվում է իմունային պատասխանի իրականացումից հետո հաջորդ անգամ նույն հակածնի՝ օրգանիզմ ներթափանցելու դեպքում: Այդ դեպքում ձևավորվում է ավելի արագ ընթացող և շատ ավելի արդյունավետ իմունային պատասխան: Այդ պատասխանն այնքան արդյունավետ է լինում, որ ախտաբանական երևույթները չեն հասցնում իրականացվել և դրսևորվել: Հիշեցմանը, որ բնական իմունիտետի բջջային գործոնները, մեխանիզմները զուրկ են այդ հնարավորությունից: Անկախ նրանից, թե նույն հակածնի դեմ առաջին, երկրորդ, թե $n^{\text{րդ}}$ հանդիպումն է, դրանք գործում են բացարձակապես նույն ակտիվությամբ և արդյունավետությամբ: Իմունային հիշողությունը բնորոշ է ինչպես T, այնպես էլ B լիմֆոցիտների գործունեությանը:

Չնայած իմունային հիշողության ստեղծման մոլեկուլային և գենետիկական մեխանիզմները դեռևս լիովին պարզաբանված չեն, այնուամենայնիվ, կան բազմաթիվ տվյալներ, որոնք ակնհայտ պատկերացում են տալիս T և B լիմֆոցիտներով պայմանավորված իմունային հիշողության վերաբերյալ: Այսպես, (1) հաշվել են, որ երկրորդային իմունա-

յին պատասխանի ժամանակ տվյալ հակածնի նկատմամբ մենահատուկ ակտիվություն ունեցող B լիմֆոցիտների քանակությունը փայծաղում տասն անգամ ավելի մեծ է լինում, քան առաջնային պատասխանի դեպքում, (2) երկրորդային պատասխանի ժամանակ կրճատվում է հակամարմինների սինթեզման լատենտ շրջանի տևողությունը և ավելի արագ է վրա հասնում այդ պրոցեսում դիտվող ակտիվության առավելագույն աստիճանը, (3) եթե առաջնային պատասխանի ընթացքում գերակշռում է M դասի հակամարմինների սինթեզը, ապա երկրորդային պատասխանի ժամանակ ավելի մեծ քանակությամբ սինթեզվում է G դասի իմունագլոբուլինը, (4) երկրորդային պատասխանի ժամանակ, իմունային պատասխանի սկզբնական շրջանից ևեթ ավելի մեծ է լինում սինթեզվող հակամարմինների աֆինությունը, (5) տվյալ հակածնի նկատմամբ մենահատուկ պատասխան ապահովող T լիմֆոցիտների քանակությունը լիմֆոիդային հյուսվածքում 10-100 անգամ ավելի մեծ է լինում քան առաջնային իմունային պատասխանի ժամանակ, (6) T լիմֆոցիտների թաղանթային մոլեկուլների քանակությունը շատ ավելի մեծ է լինում, (7) երկրորդային իմունային պատասխանն ապահովող T և B լիմֆոցիտները շատ ավելի պակաս չափով «կարիք ունեն» նախաիմունային բորբոքման միջնորդանյութերի ազդեցության և իրենց գործունեությունն իրագործում են նույնիսկ բորբոքման բացակայության պայմաններում:

Ինչպես արդեն գիտենք, առաջնային իմունային պատասխանի ընթացքում նորանոր B լիմֆոցիտներ են ընդգրկվում իմունային պատասխանի մեջ: Դրանում մեծ մասնակցություն ունեն դենդրիտային բջիջները, որոնք իրենց թաղանթի վրա հակածինը երկար ժամանակ պահում և լիմֆոցիտների նորանոր կլոններին են ներկայացնում: Լիմֆոցիտների բազմացման արդյունքում ստեղծվում են նոր կլոններ, որոնց թվում հակածնի հետ կապվելու գործում առավելություն են ստանում ամենից մեծ աֆինություն ունեցողները: Հենց վերջինների մի մասն էլ հետհակածնային տարբերակման վերջնական փուլերում պլազմոցիտների վերածվելու փոխարեն ուղղակի պահպանվում են օրգանիզմում՝ հիշողությունը կրող բջիջների տեսքով: Դեռևս լիովին պարզաբանված չեն միջբջջային այն փոխազդեցությունները, որոնք հանգեցնում են հիշողության B լիմֆոցիտների ձևավորմանը: Սակայն հայտնի է, որ այդ բջիջները պլազմոցիտներից տարբերվում են նրանով, որ պահպանում

են բազմամալու և տարբեր իզոտիպերի իմունագլոբուլինների սինթեզման համար վերափոխվելու ունակությունը: Ի տարբերություն պլազմոցիտների՝ հիշողության B լիմֆոցիտներն իրենց թաղանթում կրում են իմունագլոբուլինային ընկալիչներ և MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլներ:

T լիմֆոցիտների միջոցով իրականացվող հիշողությունը ևս պահպանվում է բջիջների՝ հիշողության T լիմֆոցիտների միջոցով: Սակայն դեռևս լիովին պարզաբանված չէ այն հարցը, թե արդյոք առաջնային իմունային պատասխանի ժամանակ ստեղծվում են հատուկ հիշողության T լիմֆոցիտներ, թե՞ այդ բջիջները պարզապես երկարակյաց T լիմֆոցիտներն են, որոնք արդեն մասնակցել են առաջնային իմունային պատասխանում: Այսպես, թե այնպես, անկախ իրենց ծագումից, հիշողության T լիմֆոցիտները որոշակիորեն տարբերվում են իրենց թաղանթային ընկալիչների քանակությամբ, որոնք ֆունկցիոնալ կարևոր նշանակություն ունեն այդ բջիջների ակտիվացման համար: Այդ ընկալիչներն են L-սելեկտինը, CD44-ը, CD45RO-ն: Դրանցից առաջինները մասնակցում են լիմֆոցիտների գաղթին՝ դեպի ավշային հանգույցները և դեպի այն օջախները, որտեղ տեղակայված է հակածինը, իսկ CD45RO-ն նպաստում է ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխվելուն: Նախ T լիմֆոցիտների համեմատությամբ հիշողության T լիմֆոցիտների թաղանթում զգալիորեն ավելի մեծ է CD2, LFA-3, LFA-1, VLA-4 ընկալիչների հարաբերական քանակությունը: Ամբողջությամբ վերցրած՝ հիշողության T լիմֆոցիտների ընկալչային այդ համալիրն ավելի արդյունավետ է գործում:

Այսպիսով, երկրորդային իմունային պատասխանի ժամանակ հիշողության դրսևորման համար բոլոր նախատվյալները ստեղծվում են արդեն առաջնային իմունային պատասխանի ընթացքում և պահպանվում են հիշողությունը կրող լիմֆոցիտների տեսքով: Պետք է ի նկատի ունենալ, սակայն, որ դեռևս մնում է չպարզաբանված այն, թե՞ ինչու որոշ հակածինների նկատմամբ իմունային հիշողություն ստեղծվում է, իսկ որոշ հակածինների նկատմամբ՝ չի ստեղծվում: Տարբեր է նաև տարբեր հակածինների նկատմամբ ստեղծված իմունային հիշողության տևողությունը:

Իմունային հիշողությունն օրգանիզմում պահպանվում է ոչ միայն հիշողությունը կրող բջիջների, այլև հակածնի տեսքով: Բանն այն է, որ շատ հակածիններ, իմունային պատասխանի իրականացումից և հիվանդության ապաքինումից հետո դեռևս ավելի կամ պակաս ժամանա-

կի ընթացքում օրգանիզմում պահպանվում են: Կան հակածիններ էլ, օրինակ՝ մարդու *հասարակ հերպեսի* վիրուսը, շատ երկար պահպանվում է նյարդային հյուսվածքում: Կան հակածիններ, որոնք երկար պահպանվում են դենդրիտային բջիջների վրա: Դրա շնորհիվ էֆեկտոր լիմֆոցիտների նորանոր կլոններ են ստեղծվում, որոնք պատրաստ են արդյունավետ երկրորդային իմունային պատասխանն ապահովելուն: Ենթադրվում է, որ ամենից երկարատև իմունային հիշողությունը ստեղծվում է հենց այն դեպքերում, երբ հակածինը երկար ժամանակի ընթացքում պահպանվում է օրգանիզմում:

Որևէ կոնկրետ հակածնի նկատմամբ տվյալ օրգանիզմում իմունային հիշողության ստեղծման հնարավորությունը, որակը, տևողությունը, ամշուշտ պայմանավորված են մի շարք հանգամանքներով: Դրանք են հակածնի ներթափանցման ուղիները, դրա քիմիական բնույթը և քանակությունը, օրգանիզմում բազմաձև ռեակտությունը, այլ օրգանների և համակարգերի վրա այդ հակածնի ազդեցության հնարավորությունը և այլն:

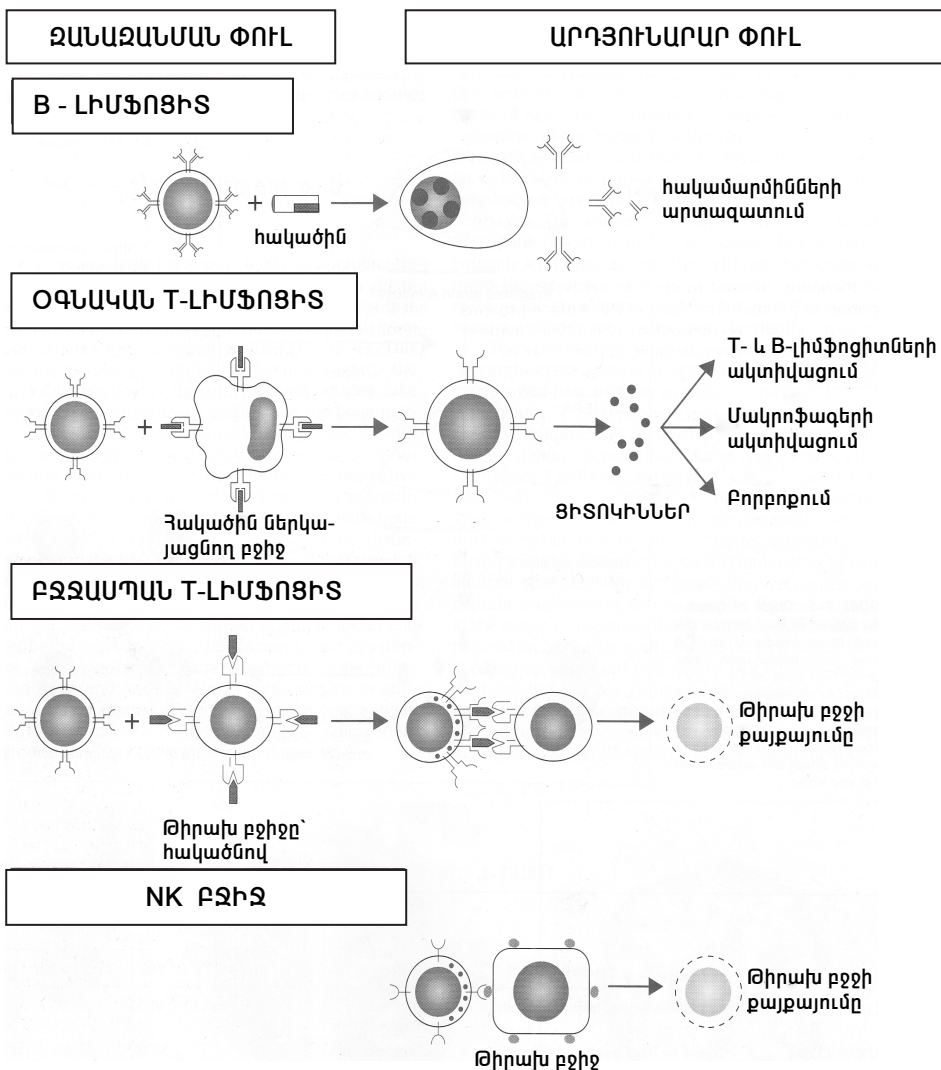
* * *

Այս և նախորդ գլուխներում բերված նյութի հետ ծանոթ լինելով՝ մենք կարող ենք բնորոշել իմունային պատասխանը և համառոտ բնութագրել դրա հիմնական փուլերը:

Բազմաբջիջ բոլոր կենդանիները և մարդը մշտապես ենթակա են զանազան վնասակար գործոնների, այդ թվում՝ վարակիչ մանրէների ազդեցությանը: Բակտերիաների, վիրուսների և այլ մակաբույծ օրգանիզմների ախտածին ազդեցության դեմ հանդես են գալիս բնական և ադապտիվ իմունիտետի գործոնները: Ընդ որում, պաշտպանական ռեակցիաների առաջին փուլում, որը կարելի է բնորոշել որպես հրատապ պատասխանի փուլ, գործում են բնական իմունիտետի գործոնները, ավելի ուշ ներգրավվում են ադապտիվ իմունիտետի պաշտպանական պրոցեսները:

Ադապտիվ իմունիտետի ռեակցիաների իրագործման ընթացքում լիմֆոցիտները ճանաչում, զանազանում և կապվում են հակածինների հետ: Այնուհետև լիմֆոցիտներն ակտիվորեն բազմանում են և ձևավորվում են տվյալ հակածնի դեմ մենահատուկ պաշտպանական ռեակցիա-

ներն իրագործելու ունակ բջիջների կլոններ, որից հետո այդ կլոնները գործում են (նկ. 10.14.):



Նկ.10.14. Տարբեր լիմֆոցիտների մասնակցությունն իմունային պատասխանում (ըստ A. K. Abbas et al.,1994):

Հակածիններին վնասագերծելու և օրգանիզմից հեռացնելու համար լիմֆոցիտները «վարձում, գործի են դնում» լեյկոցիտներին, մակրոֆագերին և բնական իմունիտետի հումորալ գործոնները: Լիմֆոցիտների որոշ ենթապոպուլյացիաներ էլ կարող են իրենց անմիջական ազդեցությամբ քայքայել հակածինը: Լիմֆոցիտների միջոցով իրագործվող իմունային պատասխանի կարևոր արդյունքներից մեկն էլ իմունային հիշողության ստեղծումն է:

Հաջորդաբար նշենք իմունային պատասխանի հիմնական փուլերն ըստ ներկայումս ընդունված պատկերացումների:

- Մաշկը և լորձաթաղանթներն էական պատնեշ են ծառայում վարակիչ գործոնների ներթափանցման դեմ: Հակածինը սովորաբար օրգանիզմ է ներթափանցում ծածկութային հյուսվածքների վնասվածքների դեպքում: Այդ ժամանակ հենց ծածկութային հյուսվածքներում էպիթելային և շարակցահյուսվածքային բջիջներն սկսում են արտադրել այսպես կոչված՝ նախաիմունային բորբոքման միջնորդանյութեր (սթրեսային սպիտակուցներ, ցիտոկիններ և այլն): Էպիթելային բջիջներն արտադրում են մի շարք մանրէասպան պեպտիդներ: Մանրէասպան նյութեր արտադրում են նաև մարսողական, միզասեռական համակարգի օրգանների խոռոչներում գտնվող ոչ ախտածին մանրէները, օրինակ *Escherichia coli*-ն:

- Հակածնի դեմ օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիան այդ փուլում ուղղվում է նրան, որպեսզի տեղայնացնի դրա վնասակար ազդեցությունը և թույլ չտա, որ հակածինը տարածվի օրգանիզմում: Այդ նպատակին են ուղղված նախ և առաջ հակածնի ներթափանցման օջախում անոթային համակարգի, հատկապես՝ միկրոշրջանառության հունի փոփոխությունները, որոնք հանգեցնում են արյունից դեպի հյուսվածքները պլազմայի բաղադրիչների և ֆագոցիտ լեյկոցիտների դուրս գալուն: Նախաիմունային բորբոքման ցիտոկինները (ԻԼ-1, 6, 8, 12, ՈՒՆԳ- α), որ արտադրվում են մակրոֆագերից, դեպի այդ օջախ են հրավիրում լրացուցիչ բջիջների և հումորալ գործոնների: ՈՒՆԳ- α -ն, ԻԼ-8-ը էական նշանակություն ունեն նաև անոթային ռեակցիայի զարգացման, մազանոթների էնդոթելային բջիջների վրա ադիեզիայի մոլեկուլների հայտնվելու համար: Դրանով ապահովվում է ֆագոցիտ բջիջների դիապեդեզը: ԻԼ-8-ն ապահովում է նեյտրոֆիլների քեմոտաքսիսը: Մեկ այլ քեմոկին՝ MCAF (անգլ. - macrophage chemoattractant and activating

factor) ապահովում է մակրոֆագերի քեմոտաքսիսը: Կուտակվում են մեծ քանակությամբ նեյտրոֆիլներ, որոնք սկսում են ֆագոցիտոզի ենթարկել հակածինը, իսկ հեղուկի կուտակումը առաջ է բերում այտուց, որը արգելք է ծառայում ավշի կամ արյան մեջ հակածնի տեղափոխվելուն և օրգանիզմում տարածվելուն: ԻԼ-6-ն ակտիվացնում է C-ռեակտիվ սպիտակուցի սինթեզը, որն օպոնացնում է մանրէներին և նպաստում ֆագոցիտոզի իրականացմանը: Այդ սպիտակուցը, ինչպես գիտենք, նաև ակտիվացնում է կոմպլեմենտը դասական եղանակով: Վիրուսների ներթափանցման դեպքում օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիայի այդ վաղ փուլում էական դեր են կատարում ինտերֆերոն- γ -ն և ինտերֆերոն- γ -ն: Առաջինը սինթեզում են ակտիվացած լեյկոցիտները, իսկ երկրորդը՝ ֆիբրոբլաստները: Այդ ցիտոկինների ազդեցությամբ ճնշվում է վիրուսների բազմացումը և ակտիվանում են NK-բջջերը: Վերջինների ակտիվացմանը նպաստում է նաև մակրոֆագերից արտադրվող ԻԼ-12-ը:

- Մանրէների ներթափանցման օջախում, էպիթելի տակ կուտակվող մակրոֆագերը և այնտեղ գտնվող դենդրիտային բջջերն սկսում են հակածինը ֆագոցիտոզի ենթարկել: Դենդրիտային բջջերը հակածինները վերամշակում են, ճեղքավորում և կապելով MHC-ի 1-ին և երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ, տեղափոխում են դեպի մոտակա ավշային հանգույց, որտեղ հնարավորություն ունեն հակածինը ներկայացնել T լիմֆոցիտներին: Դեռևս ծածկության իյուսվածքներում գտնվող հակածինն զանազանում և կապում են էպիթելի մեջ ներդրված $\gamma\delta$ T լիմֆոցիտները: Վերջիններս կարող են ոչ սպիտակուցային հակածինները կապել դրանց նատիվ, չվերամշակված վիճակում: Բացի այդ, ծածկույթների տակ, թոքամզային և որովայնամզային խոռոչներում կան ավելի տարածված, հաճախ հանդիպող մանրէների բաղադրիչները խաչաձև ռեակտիվությամբ կապելու հատկությամբ օժտված հակամարմիններ, որոնք սինթեզվում են CD5 B լիմֆոցիտներում և արտազատվում են այդ խոռոչների մեջ:

- Եթե հակածնի ինչ որ մասը կարողանում է խույս տալ նկարագրված գործոնների ազդեցությունից և անցնել արյան մեջ, ապա այն որսվում է փայծաղում: Չէ՞ որ փայծաղով անցնում է շրջանառության մեջ գտնվող արյան ողջ ծավալը: Փայծաղի արյունատար մազանոթներով՝ սինուստիդներով, անցնող արյան մեջ գտնվող հակածիններին որսում

են մազանոթների շուրջը տեղակայված բազմաթիվ մակրոֆագերը և դենդրիտային բջիջները:

- Ավշային հանգույցների T գոտիներում դենդրիտային բջիջները հակածինը ներկայացնում են T լիմֆոցիտներին: Վերջիններս ակտիվորեն շրջանառություն են կատարում օրգանիզմում, ուստի նույն ավշային հանգույցով անցնում են մեծ քանակությամբ T լիմֆոցիտներ, որոնց թվում կարող են գտնվել այնպիսիք, որոնք իրենց հակածին ճանաչող ընկալիչով հնարավորություն կունենան կապվել տվյալ հակածնի հետ: Այդպիսի T լիմֆոցիտներն ակտիվանում են, բազմանում, իրենց թաղանթի վրա են դուրս բերում ավելի մեծ քանակությամբ ընկալիչներ, ադիեզիայի մոլեկուլներ: Հակածնի հետ կապվելուց հետո CD4 T լիմֆոցիտները կարող են տարբերակվել երկու ուղղությամբ՝ Th1, կամ Th2 բջիջների առաջացման ուղղությամբ, իսկ CD8 T լիմֆոցիտները տարբերակվում են բջջասպան էֆեկտոր բջիջների առաջացման ուղղությամբ: Դրա շնորհիվ T լիմֆոցիտները հնարավորություն են ստանում փոխազդել B լիմֆոցիտների, լեյկոցիտների, բջջասպան ազդեցության համար իրենց թիրախ ծառայող բջիջների հետ:

- Ակտիվացած T լիմֆոցիտները ավշային հանգույցների T գոտիներում փոխազդում են B լիմֆոցիտների հետ: Վերջիններս մինչ այդ նույնպես արդեն կապվել էին հակածնի հետ և նույնպես ակտիվացել են:

- T լիմֆոցիտների հետ փոխազդելուց և դրանցից անհրաժեշտ օգնություն ստանալուց հետո B լիմֆոցիտները տեղափոխվում են ավշային հանգույցի ֆոլիկուլները, որտեղ բազմանում են, տարբերակվում և դառնում հումորալ իմունիտետի էֆեկտոր բջիջներ՝ պլազմոցիտներ: Դեռևս ավշային հանգույցների ֆոլիկուլներում գտնվելիս պլազմոցիտներն սկսում են սինթեզել հակամարմիններ: Բայց հակամարմինների այդ բաժինը նախատեսված է, որ հակածնի հետ կապվելուց հետո միանա ֆոլիկուլային դենդրիտային բջիջների հետ: Այդ նպատակի համար վերջիններս ունեն Fc ընկալիչներ: Այս եղանակով դենդրիտային բջիջների հետ կապված հակածինները երկար ժամանակ պահպանվում են ֆոլիկուլներում: Դրանով հնարավորություն է ստեղծվում, որպեսզի հակածինը ներկայացվի այստեղ բազմացող լիմֆոցիտներին և տեղի ունենա վերջիններիս սելեկցիան՝ ըստ իրենց ընկալիչների և հակածնի միջև կապի աֆինության աստիճանի: Հիշենք այն մասին, որ ակտիվացած լիմֆոցիտներն իրենց բազմացման ընթացքում ենթարկվում են հիպեր-

մուտագենեզի: Դրա շնորհիվ ստեղծվում են լիմֆոցիտների նոր կլոններ, որոնց թվից էլ ընտրվում են և պահպանվում հիշողության լիմֆոցիտները:

- Պլազմոցիտները դուրս են գալիս ավշային հանգույցների ֆոլիկուլներից և անցնում դեպի ոսկրածուծ, հյուսվածքներ, լորձաթաղանթներ, որտեղ ակտիվորեն սինթեզում և արտազատում են հակամարմիններ: Դեպի լորձաթաղանթները տեղափոխվող պլազմոցիտները սինթեզում են մեծամասամբ IgA հակամարմիններ:

- Ակտիվացած և հակածնային իրենց տարբերակումն անցած T լիմֆոցիտները, որոնց թվում կան և բջջասպաններ և օգնականներ (CD8, Th1, Th2) դուրս գալով ավշային հանգույցից, տեղափոխվում են ավշի հոսքով արյան մեջ և այնտեղից՝ անցնում տարբեր օրգաններ և հյուսվածքներ, որտեղ իրագործում են իրենց արդյունարար գործունեությունները: Այդ բջիջներն իրենց թաղանթների վրա արդեն ունեն բոլոր ընկալիչները, որոնցով ապահովվում են և դրանց տեղաշարժը և փոխազդեցությունները մակրոֆագերի, տարբեր լեյկոցիտների, պարարտ բջիջների, ինչպես նաև՝ թիրախ բջիջների հետ: Այդ բջիջներում արդեն ակտիվորեն ընթանում են տարբեր ցիտոկինների սինթեզման պրոցեսները, որոնց միջոցով իրագործվում են դրանց ֆունկցիաները:

- Բացի B և T լիմֆոցիտների արդյունարար գործունեությունից, իմունային պատասխանի այդ փուլում ակտիվորեն գործում են մակրոֆագերը, որոնք կլանում, քայքայում և վերացնում են հակածինը: Վերջինիս ներբջջային վերամշակման արդյունքում ստացված ցածրամոլեկուլային արգասիքներն արյան հոսքով տեղափոխվում են դեպի երիկամներ, ստամոքսաաղիքային համակարգ, որտեղից հեռացվում են:

- Ախտածին հակածինը օրգանիզմից հեռացվելուց հետո իմունային պատասխանն արգելակվում է:

- Ստեղծվում է իմունային հիշողություն, որը նույնպես իմունային պատասխանի արդյունքներից մեկն է:

ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ՎԵՐԱՅՍԿՈՂՈՒԹՅՈՒՆԸ

Իմունիտետի համակարգի վիճակը և իմունային պատասխանն իր բոլոր փուլերում վերահսկվում և կարգավորվում են:

Հակածիրների դեմ բնականոն իմունային պատասխան իրագործելու համար իմունիտետի համակարգը պետք է գտնվի ծնաբանական կազմավորվածության և գործառական ակտիվության անհրաժեշտ վիճակում, որ ապահովվում է գենետիկական գործոններով, ինչպես նաև՝ նյարդային ու ներզատական համակարգերի վերահսկող ազդեցությամբ: Մյուս կողմից՝ որևէ կոնկրետ հակածնի դեմ իմունային պատասխանը վերահսկվում և կարգավորվում է դրանում մասնակցող լիմֆոցիտների որոշակի կլոնների համար մենահատուկ գործող մեխանիզմներով:

Իմունային համակարգի հորմոնային, նյարդային և ցիտոկինային վերահսկողությունը

Իմունիտետի համակարգը գտնվում է ներզատական համակարգի և նյարդային, հատկապես վեգետատիվ նյարդային համակարգի վերահսկող ազդեցության ներքո: Այդ գործոններն իմունային համակարգի վրա ազդում են ինչպես ուղղակի, այնպես և անուղղակի ճանապարհներով: Առաջինն իրագործվում է իմունոցիտների վրա գտնվող հատուկ ընկալիչների վրա ազդեցության միջոցով, իսկ երկրորդը՝ իմունիտետի համակարգի օրգանների հենքի բջիջների վրա ազդեցության միջոցով: Հարկավոր է հաշվի առնել նաև այն փաստը, որ լիմֆոցիտներն անցնում են տարբեր օրգաններով և հյուսվածքներով, տեղափոխվելով մազանոթների պատերով, իսկ վերջիններիս թափանցելիությունը փոփոխվում է նյարդային և էնդոկրին կարգավորմամբ:

Իմունիտետի համակարգի գործունեությունը վերահսկող գործոնների մի խումբը, օրինակ՝ կորտիզոլը, ադրենոկորտիկոթրոպ հորմոնը, ադրենալինը, անդրոգեններն ու էստրոգենները, սիմպաթիկ նյարդային համակարգի միջնորդանյութերը, ունեն ճնշող ազդեցություն, իսկ մյուս-

ները, օրինակ՝ սոմատոթրոպ հորմոնը, թիրօքսինը, ինսուլինը, ունեն խթանիչ ազդեցություն:

Կորտիզոլը և մակերիկամների կեղևի մյուս հորմոնները ճնշում են լիմֆոցիտների բազմացումը, սակայն նպաստում են դրանց տարբերակմանը և օրգանիզմում վերաբաշխմանը: Այդ հորմոնները ճնշում են իմունային պատասխանի ընթացքում լիմֆոիդային շարքի բջիջների ակտիվացումը և արգելակում միջբջջային փոխազդեցությունները՝ ճնշելով ԻԼ-2-ի և այլ ինտերլեյկինների գեների էքսպրեսիան: Գլյուկոկորտիկոիդներն առաջ են բերում հանգստի վիճակում գտնվող լիմֆոցիտների ապոպտոզ: Այդ տեսակետից ամենաբարձր զգայնություն ունեն թիմուսի կեղևային մյուսում տեղակայված լիմֆոցիտները, լիմֆոիդային օրգանների բազմացման կենտրոններում գտնվող B լիմֆոբլաստները, այնուհետև՝ B լիմֆոցիտները և հասուն T լիմֆոցիտները: Ընդ որում, թիմուսային T լիմֆոցիտներն առավելագույն զգայնությունն են ցուցաբերում բացասական սելեկցիայի անցման փուլում: Գլյուկոկորտիկոիդներ սինթեզում են նաև թիմուսի հենքի էպիթելային բջիջները: Դրա շնորհիվ թիմուսում ևս մշտապես պահպանվում է այդ հորմոնների որոշակի քանակություն: Լիմֆոցիտների վրա գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությունն ակնհայտորեն դրսևորվում է սթրեսի պայմաններում և գլյուկոկորտիկոիդների բարձր չափաբաժինների ներարկման դեպքում:

Գլյուկոկորտիկոիդներին կարևոր դեր է վերագրվում գերհակածինների դեմ իմունային պատասխանի ընթացքում ակտիվացած լիմֆոցիտների ավելորդ քանակությունը վերացնելու և դրանց քայքայիչ ազդեցությունը կանխելու գործում, քանի որ իմունիտետի համակարգի գերակտիվ վիճակը կարող է մահացու լինել օրգանիզմի համար:

Սեռական հորմոնների ազդեցությունը նույն ուղղվածությունն ունի, սակայն դրանց արգելակիչ ազդեցությունն առավել արտահայտված է թիմուսի հենքի բջիջների վրա: Անդրոգենները և էստրոգենները նպաստում են թիմուսի տարիքային ինվոլյուցիային: Պատահական չէ, որ այդ երևույթի սկիզբը համընկնում է օրգանիզմի սեռական հասունացման հետ: Անդրոգենների ազդեցությունն ավելի արտահայտված է, քան էստրոգեններինը: Դա է պատճառը, որ կանանց լիմֆոիդային օրգանների զանգվածն ավելի մեծ է և իմունային ակտիվությունն էլ ավելի բարձր:

Սոմատոթրոպ հորմոնը, ինսուլինը և թիրօքսինը խթանիչ ազդեցություն ունեն իմունիտետի համակարգի զարգացման, իմունային պատասխանի ձևավորման վրա, ընդ որում, սոմատոթրոպ հորմոնը և ինսուլինը միտոզեն ազդեցություն ունեն լիմֆոցիտների վրա, իսկ թիրօքսինը նպաստում է ինչպես բջիջների բազմացմանը, այնպես և դրանց տարբերակմանը:

Կարևոր է հաշվի առնել մի հանգամանք: Իմունային համակարգի բնականոն գործունեության համար չափազանց կարևոր նշանակություն ունեն թիմուսի էպիթելային բջիջներից արտազատվող հորմոնները, իսկ դրանք գտնվում են մի շարք հորմոնների՝ անդրոգենների, էստրոգենների, պրոլակտինի, գլյուկոկորտիկոիդների վերահսկողության տակ:

Իմունիտետի համակարգի գործունեության և ներգատական համակարգի միջև կապի մասին է վկայում նաև առայժմ չբացատրված մի հետաքրքիր երևույթ. երբ հղի մկանը պատվաստում են տվյալ պտուղների հորից վերցրած որևէ հյուսվածք, ապա հղիության ընթացքում այդ հյուսվածքը չի մերժվում: Սակայն փոխպատվաստված նյութն իսկույն ևեթ մերժվում և արտամղվում է, հենց որ հղիությունն ավարտվում է:

Իմունիտետի համակարգի հետ շատ սերտ կապված է սիմպաթիկ նյարդային համակարգը: Նյարդային համակարգի այդ բաժինը նյարդավորում է թիմուսի ենթակեղևային գոտին, իսկ ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում՝ Դ գոտիները: Նյարդային ծայրապարատները մոտենում են լիմֆոցիտներին, իսկ վերջիններս ունեն ընկալիչներ, որոնցով ընկալում են նորադրենալինի, նեյրօքսինի ազդեցությունը: Նյարդային ծայրապարատներ կան լիմֆոիդային օրգանների անոթների պատերին, պարենքիմայում՝ միջբջջային տարածություններում և նույնիսկ՝ լիմֆոցիտների վրա: Յուրաքանչյուր լիմֆոցիտի վրա այդպիսի 200 ընկալիչ կա, իսկ մակրոֆագի վրա՝ 400: Այս գործոնները սահմանափակող ազդեցություն ունեն. ճնշում են լիմֆոցիտների բազմացումը, սակայն նպաստում են դրանց տարբերակմանը: Մինչդեռ ացետիլխոլինը նպաստում է լիմֆոցիտների բազմացմանը: Լիմֆոցիտները ընկալիչներ ունեն նաև նյարդային այլ միջնորդանյութերի՝ էնդորֆինի, դոպամինի համար:

Ներկայումս ընդունվում է նաև իմունիտետի համակարգի վրա բարձրագույն նյարդային համակարգի բաժինների ազդեցությունը, փորձերով բացահայտվել է որոշ դեպքերում իմունային պատասխանի պայ-

մանառնաֆլեկտորային կարգավորումը: Հայտնի է վարակների դեմ մարդու օրգանիզմի պաշտպանական հնարավորությունների և հոգեկան վիճակի միջև փոխադարձ կապը: Այս պատկերացման կողմնակիցները վկայակոչում են այն փաստը, որ պատերազմների ժամանակ՝ կռվի դաշտում մարդիկ կարողացել են ավելի լավ դիմակայել վատ եղանակային պայմաններին և չհիվանդանալ:

Հարկ է նշել, որ իմունիտետի համակարգի և նյարդային ու ներգատական համակարգերի միջև կապը երկկողմանի բնույթ է կրում: Իմունային պատասխանի ժամանակ արտադրվող ԻԼ-1-ը, օրինակ, ուժեղացնում է գլյուկոկորտիկոիդների սինթեզը, որոնք, իրենց հերթին, սահմանափակում են իմունային պատասխանը: Թիմուսի հորմոններն ազդում են նյարդային և ներգատական համակարգերի ակտիվության վրա: Միջհամակարգային այդ փոխազդեցություններում մասնակցություն ունի մաև ՈՒՆԳ-α-ն: Հիպոթալամուսում հայտնաբերվում են ՈՒՆԳ-α-ի ընկալիչներ:

Իմունային համակարգի վիճակը և իմունային պատասխանն իրագործելու հնարավորությունը պայմանավորված են մաև նախկինում համակարգի ակտիվացմամբ, իմունային պատասխանի իրագործմամբ: Այսպես, փորձերը ցույց են տվել, որ ստերիլ պայմաններում աճեցված կենդանիների իմունիտետի համակարգը թերզարգացած է լինում, լիմֆոհյային օրգաններում համարյա բացակայում են բազմացման կենտրոնները, շատ թույլ է լինում իմունային պատասխանը հակածիմների դեմ և ցածր է լինում դիմադրողունակությունը զանազան վարակների դեմ:

Իմունային պատասխանի կարգավորումը

Իմունային պատասխանի իրականացման ընթացքում գործի են դրվում մեխանիզմներ, որոնցով կարգավորվում են տվյալ հակածնի դեմ պաշտպանական պրոցեսները, որոշակի կլոնների գործունեությունը: Այդ մեխանիզմները գործում են իմունային պատասխանի ինչպես վաղ փուլերում, երբ որոշվում է իմունային պատասխանի տիպը (հումորալ կամ բջջային), այնպես և ուշ փուլերում, երբ անհրաժեշտ է այն սահմանափակել:

Իմունային պատասխանի տևողությունը և ուժգնությունը մեծ չափով պայմանավորված են հակածնի բնույթով: Հակածնի առկայությունն օր-

գանիզմում պատճառ է դառնում լիմֆոցիտների տարբեր կլոնների ակտիվացման և իմունային պատասխանի մեջ ներգրավվելու համար:

Իմունային պատասխանի վաղ փուլերում առաջացող իմունային համալիրներն իրենց կազմում ունենում են ազատ հակածնային դետերմինանտներ, որոնք իմունոգեն ազդեցություն են թողնում՝ ակտիվացնելով լիմֆոցիտների նորանոր կլոններ: Իմունային պատասխանի վաղ փուլերում առաջացած իմունային համալիրների իմունածին ազդեցության արդյունավետությունը բավական բարձր է, քանի որ մակրոֆագերն սկսում են ֆագոցիտոզի ենթարկել այդ համալիրները: Իսկ մակրոֆագերի կարևոր նշանակությունը հակածինների դեմ լիարժեք իմունային պատասխանի իրագործման համար արդեն քննարկվել է:

Իմունային պատասխանի ուշ փուլերում գործող կարգավորող մեխանիզմները հիմնականում արգելակող բնույթ են կրում:

Իմունային պատասխանի իդիոտիպային կարգավորումը

Ինչպես գիտենք, օրգանիզմում հայտնված հակածնային տարբեր էպիտոպների դեմ սինթեզվում են համապատասխան հակամարմիններ, վերջիններիս հակածինը կապող տեղամասերը՝ անտիդետերմինանտներն իրենց տարածական մենահատուկ կառուցվածքով համապատասխանում են հակածնային տվյալ դետերմինանտին՝ էպիտոպին: Մենահատուկ կառուցվածքով այդ տեղամասը հակամարմնի՝ իմունազլորուլինային մոլեկուլի **իդիոտոպն** է: Համաձայն Ն. Յերմեի տեսության, օրգանիզմում սինթեզված հակամարմինների իդիոտոպերը կարող են ընդունվել որպես հակածնային դետերմինանտներ և դրանց դեմ սինթեզվում են համապատասխան հակամարմիններ: Դրանք կոչվում են *հակաիդիոտիպային հակամարմիններ*: Հասկանալի է, որ վերջիններիս հակածին կապող տեղամասն իր տարածական կառուցվածքով ճիշտ մնան է օրգանիզմ ներմուծված հակածնային դետերմինանտին (իհարկե, այն դեպքում, եթե սինթեզված հակամարմնի իդիոտոպը ճշգրիտ փոխլրացնող էր հակածնի էպիտոպին): Այդպիսի հակաիդիոտիպային հակամարմինները կարող են հանդես գալ որպես հակածիններ և առաջ բերել հակամարմինների սինթեզ: Համաձայն Յերմեի տեսության, օրգանիզմում ստեղծվում է հավասարակշռություն իդիոտիպերի և հակաիդիոտիպերի միջև: Դա իրականացվում է հետևյալ կերպ. օրգանիզմ

մուտք գործած հակածնի դեմ սինթեզվում են հակամարմիններ: Երբ սինթեզվող հակամարմինների քանակությունը շատ մեծանում է, դրանց դեմ սինթեզվում են հակաիդիոտիպային հակամարմիններ: Հակաիդիոտիպային հակամարմինների դեմ նույնպես սինթեզվում են հակամարմիններ: Վերջին հաշվով օրգանիզմում հավասարակշռություն է ստեղծվում մի կողմից հակածնի և դրա հակաիդիոտիպի և մյուս կողմից՝ իդիոտիպը կրող առաջին կարգի հակամարմինների և հակաիդիոտիպային հակամարմինների միջև: Այս երևույթը իմունային պատասխանը սահմանափակող դեր է կատարում:

Իմունային պատասխանի արգելակումը (սուպրեսիան)

Որևէ հակածնի դեմ իմունային պատասխանի իրագործումից հետո, երբ հակածինն արդեն վնասագերծվել է և դրա դեմ պայքարելու անհրաժեշտությունը վերացել, իմունային ռեակցիաներն աստիճանաբար արգելակվում են և մարում:

Գոյություն ունեն մի շարք գործոններ, որոնց միջոցով, անհրաժեշտության դեպքում, արգելակվում են իմունային ռեակցիաներում մասնակցող տարբեր մեխանիզմները:

Առաջին հերթին անհրաժեշտ է ի նկատի ունենալ, որ լիովին տարբերակված, արդեն էֆեկտոր բջիջներ դարձած լիմֆոցիտներն ունեն կյանքի որոշակի, ոչ այնքան մեծ տևողություն և իրենց ֆունկցիաներն իրագործելուց հետո մահանում են ապոպտոզով: Հայտնի է, օրինակ, որ պլազմոցիտների կյանքի տևողությունը մի քանի շաբաթ է: Շատ կարճ է նաև այն կլոնների լիմֆոցիտների կյանքը, որոնք չունենալով տվյալ հակածնի նկատմամբ մենահատուկ ընկալիչներ, իմունային պատասխանի ընթացքում նույնպես ակտիվացել էին:

Իմունային պատասխանի ավարտական փուլում, երբ օրգանիզմում արդեն շատ պակասել է հակածինների քանակությունը, կամ դրանք լիովին վերացել են, լիմֆոցիտների նոր կլոններ այլևս չեն ակտիվանում:

Բարձր տարբերակված, իրենց ֆունկցիաներն իրացրած լիմֆոցիտների կենսագործունեության դադարումը և դրանցում ապոպտոզի պրոցեսների ծավալումը պայմանավորված է երկու կարևոր երևույթով: Դրանցից առաջինն այն է, որ այդ լիմֆոցիտներում աստիճանաբար

նվազում է հակաապոպտոզային գեների ակտիվությունը: Վերջիններս մինչ այդ՝ իմունային ռեակցիաների իրականացման փուլում, կանխում էին ապոպտոզը: Երկրորդ հանգամանքն այն է, որ բարձր աստիճանի տարբերակված և ակտիվ գործող լիմֆոցիտների թաղանթի վրա սկսում է մեծանալ այն ընկալիչների քանակությունը, որոնք կապ ունեն այսպես կոչված «մահվան գեների» հետ և կարող են սկիզբ դնել բջջում ապոպտոզի իրականացմանը հանգեցնող ռեակցիաներին: Այդ ընկալիչներից են գլյուկոկորտիկոիդային հորմոնների, ՌԻՆԳ- α -ի ընկալիչները, ինչպես նաև՝ Fas- մոլեկուլները: Վերջիններս իրենց լիգանդի՝ FasL-ի հետ կապվելու դեպքում բջջի մեջ ապոպտոզի ազդանշան են ուղարկում:

Իմունային պատասխանի ավարտական փուլերում, բացի լիմֆոցիտներից, աստիճանաբար ճնշվում է նաև մյուս էֆեկտոր բջիջների՝ նեյտրոֆիլների, էոզինոֆիլների, բազոֆիլների, մակրոֆագերի, պարարտ բջիջների գործունեությունը: Դիտվում է նաև այդ բջիջների ապոպտոզը: Ամենից կարճ կյանք ունեն նեյտրոֆիլները: Ոսկրածուծից դուրս գալուց հետո՝ ծայրամասային արյան մեջ դրանք շրջանառություն են կատարում 4-12 ժամվա ընթացքում: Բորբոքման օջախներում նեյտրոֆիլները շատ ավելի քիչ են ապրում: Էոզինոֆիլները և բազոֆիլներն ավելի երկար են ապրում: Մակրոֆագերի և պարարտ բջիջների կյանքի տևողությունը բավական մեծ է: Սակայն ակտիվ գործունեությունից հետո որոշ ժամանակի ընթացքում դրանք ևս մահանում են և փոխարինվում ավելի երիտասարդներով:

Ակտիվացած T լիմֆոցիտները, ինչպես և էոզինոֆիլներն ու պարարտ բջիջները, անհրաժեշտության դեպքում արտադրում են ցիտոկիններ, որոնք հրահրում են ոսկրածուծում այդ բջիջների զարգացումը: Էոզինոֆիլների և բազոֆիլների զարգացմանը և տարբերակմանը նպաստում են ինտերլեյկին-3-ը և գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնը: Ինտերլեյկին-5-ը նպաստում է էոզինոֆիլների տարբերակմանը, բազոֆիլների զարգացմանը նպաստում են ՌԻՆԳ- β -ն և ինտերլեյկին-3-ը:

Հայտնի են լեյկոցիտների ակտիվությունը ճնշող հատուկ մեխանիզմներ: Տարբերակված Th2 լիմֆոցիտներն արտադրում են ինտերլեյկին-10, որը ճնշում է մակրոֆագերի գործունեությունը: Ինտերլեյկին-4-ի ազդեցությամբ մակրոֆագերում սինթեզվում է ինտերլեյկին-1-ի ընկա-

լիչի անտագոնիստը, որը դուրս բերվելով բջջաթաղանթի վրա, արգելակում է ինտերլեյկին-1-ի ընկալիչից ազդանշանի փոխանցումը դեպի բջջի ներքին միջավայր: Ներկայումս հայտնի են մեկ տասնյակից ավելի այդպիսի նեգատիվ կոընկալիչներ, որոնք բջջաթաղանթների վրա ուղեկցում են ածը խթանող գործոնների ազդեցությունն ընկալող ընկալիչներին, այսինքն՝ տեղադրված են վերջիններին հարևանությամբ: Այդ նեգատիվ ընկալիչներն իրենց մոլեկուլային կառուցվածքի հիման վրա դասվում են իմունազլորուլինների վերնընտանիքին և իրենց կազմում պարունակում են ITIM-ի (immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif) 4 մոդուլներ: Օրինակ՝ պարարտ բջիջների վրա կան 3-ից ավելի այդպիսի արգելակող կոընկալիչներ: T լիմֆոցիտների վրա արգելակող ընկալիչ է CTLA-4-ը: Բջջասպան T լիմֆոցիտների բջջաթաղանթի վրա հայտնվում են KIR-ընկալիչներ:

Իմունային պատասխանի ավարտական փուլերում լիմֆոցիտների ակտիվությունը հաճախ արգելակվում է հակադարձ կապի սկզբունքով: Օրինակ, ակտիվացած և լիովին տարբերակված CD4 T լիմֆոցիտներն սկսում են գնալով ավելի ու ավելի մեծ քանակությամբ սինթեզել և արտազատել լիմֆոցիտների ակտիվությունն արգելակող մի ցիտոկին, որը կոչվում է *աճի փոխակերպող β գործոն*: Այդ գործոնի ազդեցությամբ նվազում է լիմֆոցիտների բազմացման ակտիվությունը և ճնշվում մակրոֆագերի ֆագոցիտային ակտիվությունը: Որքան ավելի բարձր տարբերակված են դառնում T և B լիմֆոցիտները, այնքան ավելի մեծանում է դրանց թաղանթի վրա այդ ցիտոկինի ազդեցությունն ընկալող ընկալիչների խտությունը: Այսպիսով, իրենց զարգացման այդ փուլում CD4 T լիմֆոցիտները կատարում են սուպրեսորների դեր: Բացի այդ, T լիմֆոցիտների թվում, անհրաժեշտության դեպքում, ակտիվանում են հատուկ բջջասպան T լիմֆոցիտներ, որոնք, շնորհիվ իրենց թաղանթի վրա մեծ քանակությամբ FasL մոլեկուլների, առաջ են բերում ակտիվացած T լիմֆոցիտների ապոպտոզը:

Թաղանթային FasL մոլեկուլներով հարուստ բջջասպան T լիմֆոցիտների այդ տարատեսակը մեծ քանակությամբ առկա է լյարդում: Այստեղ այդ բջիջները սպանում են սննդի հակածինների նկատմամբ ակտիվացած T լիմֆոցիտներին, որոնք աղիքից դմբերակային համակարգով բերվում են լյարդ: Բացի այդ, լյարդում է գտնվում նաև NK բջիջների մի հատուկ ենթապոպուլյացիա, որոնք նույնպես, շնորհիվ ի-

րենց թաղանթի վրա մեծ քանակությամբ FasL մոլեկուլների, կապում և ապոպտոզի են ուղղում լիմֆոցիտներին:

Լիմֆոցիտների առանձին ենթապոպուլյացիաների տարբերակման պրոցեսները փոխադարձաբար արգելակվում են դրանցից և պարարտ բջիջներից արտազատվող ցիտոկինների միջոցով: Այսպես, ինտերլեյկին -4-ը և ինտերլեյկին-13-ը, որ արտադրվում են պարարտ բջիջներից և ակտիվացած CD8 T լիմֆոցիտներից, արգելակում են Th0-ից Th1-ի տարբերակումը, իսկ ինտերֆերոն- γ -ն, որն արտադրվում է տարբերակված Th1 բջիջներից, արգելակում է Th0-ից Th2-ի տարբերակումը:

Հակադարձ կապի սկզբունքով ինունային ռեակցիաների արգելակման օրինակ է նաև օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում G դասի հակամարմինների խտությունը որոշակի աստիճանի հասնելուց հետո B լիմֆոցիտներից պլազմոցիտների առաջացման և հակամարմինների սինթեզման պրոցեսների ճնշվելը: Դա իրականացվում է շնորհիվ տարբերակված B և T լիմֆոցիտների թաղանթի վրա գտնվող հատուկ ընկալիչի՝ Fc(RIIB-ի, որով ընկալվում է միջավայրում G դասի իմունազլոբուլինի խտությունը: B լիմֆոցիտների վրա կա ևս մեկ արգելակող ընկալիչ՝ CD22, որը միջավայրում հակամարմինների քանակության մեծացման դեպքում արգելակող ազդանշան է ուղարկում բջջի մեջ:

Ինունային պատասխանի արգելակման հետ կապված կարևոր է ևս մեկ հարց: Դա վերաբերվում է «T-սուպրեսորների» հարցին: Անցյալ հարյուրամյակի 70-ական թվականներից սկսած գիտության մեջ ընդունվել էր CD8 T լիմֆոցիտների թվում մեկ առանձին ենթապոպուլյացիայի՝ T-սուպրեսորների գոյության մասին պատկերացումը: Ներկայումս այդ պատկերացումը ենթարկվել է որոշ փոփոխությունների: Բանն այն է, որ լիմֆոցիտների գործունեությունը պայմանավորված է դրանց անմիջականորեն շրջապատող միջավայրի առանձնահատկություններով: Եթե լիմֆոցիտը, արտաքին գործոնների ազդեցությամբ սկսում է մեծ քանակությամբ արտադրել մյուս բջիջների բազմացումը և ակտիվությունը ճնշող ցիտոկիններ, այդ լիմֆոցիտը հանդես է գալիս սուպրեսորի դերում: Այսպես, որպես սուպրեսորներ կարող են ծառայել CD4 T լիմֆոցիտները, որոնք սկսում են արտադրել աճի փոխակերպող β գործոն և այն T լիմֆոցիտները, որոնք սինթեզում և մեծ քանակությամբ արտազատում են ինտերլեյկին-10: Այս ցիտոկինը նվազեցնում է մակրոֆագերի ակտիվությունը և ճնշում նրանցում ինտերլեյկին-12-ի

սինթեզը: Դրա հետևանքով արգելակվում է Th1 լիմֆոցիտների տարբերակումը: Th1 լիմֆոցիտները FasL-Fas փոխազդեցության միջոցով կարող են սպանել նույն հակածնի նկատմամբ ակտիվացած B լիմֆոցիտներին և հանդես գալ սուպրեսորների դերում: Սուպրեսորներ են նաև լյարդի NK բջիջների ենթապոպուլյացիաները:

Իմունային պատասխանի գենետիկական վերահսկողությունը

Նախորդ գլուխներում շարադրված նյութից հասկանալի է դառնում, որ, հակածինների դեմ իմունային պատասխանը բարդ, համալիր ռեակցիա է, որում ներգրավվում են օրգանիզմի կազմավորվածության բոլոր մակարդակների կառուցվածքային տարրեր և մոլեկուլներ: Ահա թե ինչու իմունային պատասխանի իրականացման համար պատասխանատու են մեծ թվով գեներ, որոնց այս կամ այն ավելից կախված է իմունային պատասխանի տարբեր օղակներում տեղի ունեցող պրոցեսների արտահայտվածության աստիճանը: Հետազոտողներին հաջողվել է բացահայտել իմունային պատասխանը վերահսկող գեների ազդեցության բնույթը՝ կիրառելով գենետիկական հետազոտությունների տարբեր մեթոդներ: Առանձնապես արդյունավետ է եղել որոշակի գենոտիպում այս կամ այն գենը վերացնելու՝ նոկաուտի (knockout) մեթոդը: Նշանակալից արդյունքներ են ստացվել նաև այնպիսի դասական մեթոդի կիրառման միջոցով, ինչպիսին հիբրիդոլոգիականն է:

Այս խնդրի շրջանակներում կարևոր էր պարզել, թե **գենետիկական ի՞նչ հիմքեր ունի որևէ հակածնի դեմ կոնկրետ օրգանիզմում մշակվող իմունային պատասխանի ուժը և ինչպե՞ս է այն ժառանգվում:** Այդ հարցի պարզաբանման համար փորձարարական ճշգրիտ հետազոտությունները հնարավոր դարձան այն բանից հետո, երբ մշակվեցին փորձակենդանիների ինքրեդային (հոմոգիզոտ) գծերի ստացման մեթոդները: Բացի այդ, ստացված տվյալների ճշգրիտ գնահատման համար անհրաժեշտ էր օգտագործել մենահատուկ կառուցվածք ունեցող հակածիններ: Որպես այդպիսիք ծառայեցին արհեստականորեն սինթեզված պեպտիդները, որոնցում գտնվող էպիտոպների կառուցվածքը հայտնի է:

Ինքրեդային մկների տարբեր գծերի միջև կատարվող հիբրիդացման միջոցով հետազոտողները բացահայտել են, որ իմունային պատասխա-

նի մեծ ուժը դոմինանտ հատկանիշ է: Այդ փորձերում խաչասերել են որևէ կոնկրետ հակածնի դեմ ուժեղ իմունային պատասխան առաջացնող մկներին նույն հակածնի դեմ թույլ իմունային պատասխան հանդես բերող մկների հետ: Առաջին սերնդում ստացված բոլոր մկները ցուցաբերել են տվյալ հակածնի դեմ իմունային պատասխանի մեծ ուժ: Հետագա փորձերում թույլ իմունային պատասխան ցուցաբերող ծնողական ձևի հետ առաջին սերնդի մկների հետադարձ խաչասերումից ստացված սերնդում 1:1 հարաբերությամբ ստացվել էին ուժեղ և թույլ իմունային պատասխան դրսևորող ձևեր: Ընդ որում, իմունային պատասխանի ուժը կախված էր մկների սեռական պատկանելությունից: Փորձերի արդյունքները հստակորեն ապացուցում են, որ իմունային պատասխանի ուժը վերահսկվում է մեկ դոմինանտ գենով, որը աուտոսոմային է: Այդ գենն անվանեցին իմունային պատասխանի գեն (Iր- գեն):

Հետազոտողների առջև հարց դրվեց պարզել, թե գենոմում որտեղ է տեղադրված իմունային պատասխանի գենը, որ՞ն է այդ գենի արգասիքը, ինչպես նաև այն, թե ո՞ր բջիջներում է վերջինս սինթեզվում: Այդ հարցերի պատասխանները ստացվեցին կրկին հիբրիդոլոգիական մեթոդի կիրառման միջոցով:

Որպես փորձակենդամիներ օգտագործվել են մկների երկու կոնգենային գծեր, որոնք միմյանցից տարբերվում էին ըստ H-2 համալիրի հապլոտիպի: Այդ փորձերում միմյանցից իրենց հապլոտիպերով տարբերվող կոնգեն գծերի մկները նույն հակածնի նկատմամբ տարբեր ուժգնության իմունային պատասխան էին դրսևորում և ընդհակառակը, նույն հապլոտիպն ունեցող մկները տարբեր ուժգնության պատասխան էին տալիս տարբեր հակածիմների ներմուծմանը: Այդ փորձերից կարելի է ամեն մեկ եզրակացություն, այն է՝ Iր- գենը շղթայված է հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի հետ: Ընդ որում գեների H-2 համալիրում MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների սինթեզը վերահսկող 1-A լոկուսի առկայության դեպքում ապահովվում էր իմունային պատասխանի մեծ ուժը: Դա վկայում է այն մասին, որ Iր - գենը տեղակայված է հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի այն դասում, որով վերահսկվում է երկրորդ դասի մոլեկուլների սինթեզը:

Պարզելու համար, թե որտեղ են տեղակայվում իմունային պատասխանի գեների արգասիք մոլեկուլները, փորձերը կատարվեցին հյուսվածքային կուլտուրայի կիրառման միջոցով: Սննդարար միջավայրում համատեղ աճեցվում էին մակրոֆագեր և T լիմֆոցիտներ: Այդ պայման-

ներում, հակածնի ներմուծումը պետք է հանգեցնեն T լիմֆոցիտների ակտիվացմանը և բազմացմանը: Սակայն, դա տեղի էր ունենում միայն այն դեպքում, եթե մակրոֆագերը վերցված էին տվյալ հակածնի դեմ իմունային ուժեղ պատասխան ունեցող մկներից: Մինչդեռ, տվյալ հակածնի դեմ թույլ իմունային պատասխան տվող օրգանիզմից վերցված մակրոֆագերի հետ համատեղ աճեցվող լիմֆոցիտները ակտիվացման և բազմացման չէին անցնում:

Այդ փորձերը ցույց տվեցին, որ իմունային պատասխանի գեների արգասիք մոլեկուլները սինթեզվում են հակածին ներկայացնող բջիջներում, որոնք հակածինը ներկայացնում են T օգնականներին: **Դրանք մեզ արդեն ծանոթ՝ MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլներն են:** Դա է պատճառը, որ I-1 գենի վերահսկողության տակ գտնվում է միայն թիմուս կախյալ իմունային պատասխանը, այսինքն, այն բոլոր իմունային ռեակցիաները, որոնցում մասնակցում են T օգնականները: Վերջիններս իրենց ֆունկցիան իրագործում են մակրոֆագերի, դենդրիտային բջիջների և B լիմֆոցիտների հետ փոխազդելով: Իմունային պատասխանի գենի վերահսկողության տակ սինթեզվող մոլեկուլները, այսինքն՝ MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլները, կապված իրենց կազմում, հատկապես՝ Բյորկմանի ճեղքը ձևավորող տեղամասում ունեցած ամինաթթվային հաջորդականության որոշակի առանձնահատկությունների հետ, տարբեր աֆինությամբ կարող են կապվել հակածնի հետ: Կարող են կապվել բարձր, կամ ցածր աֆինությամբ, կարող են և ընդհանրապես չկապվել:

Այսպիսով, իմունային պատասխանի գեների ազդեցությունը դրսևորվում է նրանում, որ այդ գենի տարբեր ալելները պայմանավորում են MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների հակածին կապող ճեղքի տարբեր տարածական կառուցվածքը: Դրանով էլ որոշվում է որևէ կոնկրետ հակածնի դեմ իմունային պատասխանի ուժեղ կամ թույլ լինելը:

Ինչպես գիտենք, MHC-ի երկրորդ դասի (ինչպես և առաջին դասի) գեները, օժտված են մեծ բազմաձևությամբ, այսինքն՝ նույն գենի մեծ թվով ալելների առկայությամբ: Դա կարևոր, օգտակար հատկանիշ է տեսակի էվոլյուցիայի համար, քանի որ եթե ոչ որևէ մեկ առանձնյակի, ապա մյուսի MHC-ի մոլեկուլների տվյալ տարբերակներն իրենց առանձնահատուկ կառուցվածքի շնորհիվ կկարողանան T լիմֆոցիտներին ներկայացնել կոնկրետ հակածինը և ապահովել դրա դեմ ակտիվ ի-

մուճակին պատասխանը: Սակայն, հասկանալի է, որ մեկ առանձին վերցրած մարդու գենոտիպում յուրաքանչյուր գեն կարող է առավելագույնը երկու ալելով ներկայացված լինել: Քանի որ MHC-ի երկրորդ դասի գեներն ընդամենը երեքն են, դրանց ալելների առավելագույն քանակությունը մեկ մարդու գենոտիպում 6-ն է: Ուստի հնարավոր է, որ գտնվի ինչ-որ հակածին, որն այդ անձի MHC-ի մոլեկուլների հետ չկարողանա կապվել: Այդ դեպքում տվյալ անձի T լիմֆոցիտները հնարավորություն չեն ունենա ապահովել այդ հակածնի դեմ իմունային պատասխանը:

Իմունային պատասխանի ուժը պայմանավորում են մաև առաջին դասի գեները և դրանց թվում՝ հատկապես այն գեները, որոնց արգասիքները կապված են հակածնի վերամշակման հետ: Այդ նյութերից են, օրինակ, պրոտեասոմի կազմության մեջ մտնող որոշ ֆերմենտներ, որոնց մենահատուկ առանձնահատկություններով պայմանավորված է բջիջներում վիրուսային սպիտակուցների ճեղքավորման, վերամշակման հաջողությունը, կամ TAP համակարգը կազմող սպիտակուցների տարբերակները, որոնք պատասխանու են պրոտեասոմից դուրս եկած պեպտիդները էնդոպլազմային ցանցի մեջ տեղափոխելու համար: Այդ գեների տարբեր ալելների արգասիքները կարող են տարբեր աստիճանի ազգակցություն ունենալ առաջացած պեպտիդների հետ, հետևաբար, տարբեր հաջողությամբ իրագործել դրանց տեղափոխումը:

Կարևոր է ևս մեկ հանգամանք: HLA գեների հետ Ir-գենի շղթայակցված լինելը պայմանավորում է իմունային համակարգի ակտաբանական տարբեր դրսևորումներ: Կան շատ օրինակներ, որոնք վկայում են հիվանդացության և HLA-ի ալելների տարբեր համակցությունների, այսինքն՝ հապլոտիպի միջև կապի մասին: Բժշկագիտության մեջ ընդունված է հիվանդացության հարաբերական ռիսկ (RR) հասկացությունը, որով նշվում է որևէ հիվանդության զարգացման հաճախության հարաբերությունը HLA-ի այս կամ այն ալելի առկայության կամ բացակայության նկատմամբ: Օրինակ, գոյություն ունի բավական բարձր դրական կորելյացիա մի շարք հիվանդությունների զարգացման և HLA-ի տարբեր ալելների միջև: Այդ հիվանդությունների թվին են պատկանում ինսուլինային շաքարախտը, փսորիազը, աուտոիմունային որոշ հիվանդություններ:

ԳԼՈՒԽ 12

ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՏՈԼԵՐԱՆՏՈՒԹՅՈՒՆ

Իմունոլոգիական տոլերանտությունը բնորոշվում է որպես լիմֆոցիտների ակտիվացման, հետևապես և դրանցից էֆեկտոր մոլեկուլների արտազատման բացակայություն՝ չնայած դրանց համար մատչելի տարածքում մենահատուկ հակածնի առկայությանը:

Իմունոլոգիական տոլերանտության երևույթը բացահայտել է անգլիացի իմունաբան Պիտեր Մեդավարը, անցյալ դարի 50-ական թթ.: Նա իր փորձերում նորածին մկներին ներարկում էր ալոգենային ոսկրածուծի բջիջներ: Քանի դեռ փոխպատվաստված բջիջները պահպանվում էին ռեցիպիենտ մկների օրգանիզմում, վերջիններս հանդես էին բերում տոլերանտություն դոնորի մաշկի նկատմամբ: Ընդ որում, պարզվել է, որ տոլերանտություն ստեղծվում է միայն այն դեպքում, եթե դոնորից ռեցիպիենտին փոխպատվաստում էին արյունաստեղծ կենդանի բջիջներ: Որևէ այլ հյուսվածքից վերցված բջիջները, կամ մեռած բջիջները տոլերանտություն առաջ բերել չեն կարող: Բացահայտվել է նաև, որ տարածվային երկվորյակները տոլերանտ են միմյանց փոխպատվաստված մաշկի նկատմամբ: Այդ պայմաններում էլ, հավանաբար, ընկերքային ընդհանուր արյան շրջանառության ստեղծման հետևանքով երկվորյակների միջև տեղի է ունենում արյան բջիջների փոխանակում: Մինչ այդ Բերնետը առաջադրել էր վարկած այն մասին, որ իմունիտետի համակարգի զարգացման ընթացքում ընտրողաբար ոչնչանում են այն լիմֆոցիտները, որոնք կարող են պայքարել սեփական հակածինների դեմ: Տոլերանտության երևույթն իր բնույթով լիակատար համապատասխանության մեջ էր Բերնետի այդ պատկերացումների հետ: 1960 թ. երկու գիտնականներն այդ հետազոտությունների համար արժանացան Նոբելյան մրցանակի: Ավելի ուշ կատարված փորձերով պարզվեց, որ կարելի է տոլերանտություն մշակել նաև վիրուսային հակածինների նկատմամբ: Եթե նորածին մկները իմունացվում են լիմֆոցիտային խորիմենինգիտի վիրուսով, ապա վիրուսային մասնիկներն օրգանիզմում պահպանվում են և նրանց դեմ ուժեղ իմունային պատասխան չի զարգանում: Ընդհակառակը, եթե այդ նույն վիրուսն օրգանիզմ է մուտք

գործում վերջինիս հասուն վիճակում, ապա դրա դեմ ուժեղ իմունային պատասխան է զարգանում և վիրուսն օրգանիզմից վերանում է:

Տուլերանտության փորձարարական ուսումնասիրությանն ուղղված աշխատանքները հետազոտողներին հնարավորություն տվեցին հասկանալ, որ կոնկրետ հակածինների դեմ իմունային պատասխանի բացակայությունը ֆիզիոլոգիական բնականոն երևույթ է, որը, օճտոգենեզում դրսևորվելով, ուղղվում է սեփական հակածինների նկատմամբ ռեակտիվության կանխմանը: Եթե օրգանիզմում իմունիտետի համակարգի զարգացման ընթացքում չստեղծվի տուլերանտություն սեփական հակածինների նկատմամբ, կառաջանան զանազան աուտոիմունային ռեակցիաներ: Այսպիսով, սեփականի նկատմամբ տուլերանտությունն օրգանիզմի անհատական, բջջային ամբողջականության պահպանման եղանակներից մեկն է:

Պետք է տարբերել տուլերանտության երկու դրսևորումներ՝ տուլերանտություն սեփականի նկատմամբ և արհեստականորեն մշակված տուլերանտություն օտարի նկատմամբ: Այդ երկու դրսևորումների հիմքում ընկած են բջջային մույն մեխանիզմները:

Տուլերանտության ստեղծումը կախված է ինչպես T, այնպես էլ B լիմֆոցիտներից: Նախորդ գլուխներում շարադրված մյուսի հիման վրա հասկանալի է, որ սեփական հակածինների նկատմամբ տուլերանտությունն ստեղծվում է երկու հնարավոր ուղիով: Դրանցից առաջինը T և B լիմֆոցիտների ընկալիչների հետ սեփական հակածինների կապվելու հետևանքով լիմֆոցիտների տվյալ կլոնների դելեցիան է, այսինքն՝ այդ կլոնը կազմող բոլոր բջիջների մահանալն է ապոպտոզով: Երկրորդ ուղին սեփական հակածինների հետ իրենց ընկալիչներով կապվող բջիջների ակտիվության բացակայությունն է՝ աներգիան: Կլոնների դելեցիա տեղի է ունենում իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգաններում՝ ոսկրածուծում և թիմուսում՝ լիմֆոպոզի ընթացքում (բացասական սելեկցիա): Դրանով ստեղծվում է այսպես կոչված «կենտրոնական տուլերանտությունը»: Այդ ուղիով ոսկրածուծում ապոպտոզի միջոցով վերանում են սեփական հակածինների նկատմամբ ռեակտիվ B լիմֆոցիտները, երբ իրենց ընկալիչով հակածնի հետ կապվում են դեռևս չհասունացած վիճակում: Նույն մեխանիզմով թիմուսում վերանում են սեփական հակածինների հետ կապվելու ունակությամբ օժտված ընկալիչներով T լիմֆոցիտները:

Օնտոգենեզի վաղ փուլերում օտար հակածինների դեմ մշակվող տոլերանտությունն իր մեխանիզմներով շատ մման է սեփականի դեմ տոլերանտության մշակմանը:

Հետազոտողներին հաջողվել է որոշ հակածինների նկատմամբ տոլերանտություն մշակել մահա հասուն օրգանիզմում: Այդ երևույթի մեխանիզմները, հավանաբար, տարբեր են: Նմանօրինակ տոլերանտություն մշակելու համար անհրաժեշտ են մի շարք պայմաններ: Որքան բարձր է հակածնի իմունածնությունը, այնքան ավելի դժվար է դրա նկատմամբ մշակել տոլերանտություն: Այն հակածինները, որոնք օրգանիզմ ներթափանցելուց հետո չեն տարրալուծվում, հաջողությամբ կարող են իրենց նկատմամբ առաջ բերել տոլերանտություն: Տոլերանտության մշակման մեջ շատ էական է մակրոֆագերի մասնակցության հարցը: Այն դեպքում, երբ հակածինն ակտիվորեն ֆագոցիտոզի է ենթարկվում, այդ հակածնի նկատմամբ տոլերանտություն մշակել չափազանց դժվար է: Ավելի հեշտ է տոլերանտություն մշակել այն հակածնի նկատմամբ, որը մակրոֆագերում չի վերամշակվում և ներկայացվում, այլ անմիջականորեն ներկայանում է լիմֆոցիտներին. այդ դեպքում խախտվում են բնականոն միջբջջային համագործակցությունները և իմունային պատասխանը չի ձևավորվում:

Անհրաժեշտ է տարբերել իմունոլոգիական տոլերանտությունն իմունային պատասխանի արգելակումից՝ սուպրեսիայից: Իմունոլոգիական տոլերանտության դեպքում իմունային պատասխանը տվյալ հակածնի դեմ չի սկսվում, մինչդեռ իմունային պատասխանի արգելակումը դիտվում է այն բանից հետո, երբ տվյալ հակածնի դեմ լիմֆոցիտների կլոններն ակտիվացել և արդեն իրականացել են իմունային ռեակցիաները, որից հետո միայն այդ ռեակցիաները ճնշվում են և այլևս չեն շարունակվում:

**ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԸ ՓՈԽՊԱՏՎԱՍՏՎԱԾ
ՀՅՈՒՄԱՎԱԾՔՆԵՐԻ ԵՎ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ԴԵՄ**

Փոխպատվաստումը որևէ օրգանիզմի (ռեցիպիենտի) ներքին միջավայրի մեջ մեկ այլ՝ զենետիկորեն տարբերվող օրգանիզմի (դոնորի) հյուսվածքի կամ օրգանի տեղափոխումն է: Եթե դոնորը և ռեցիպիենտը պատկանում են կենդանիների նույն տեսակին, պատվաստումը կոչվում է ալոպատվաստում: Դոնորի հակածիններն այդ պայմաններում հանդես են գալիս ալոհակածինների դերում և դրանց դեմ ռեցիպիենտի իմունային համակարգն իրագործում է իմունային ռեակցիաներ: Արդյունքում՝ հակածինը մերժվում, արտամղվում է օրգանիզմի ներքին միջավայրից:

Օրգանների և հյուսվածքների պատվաստումից հետո դիտվող իմունային ռեակցիաներում առաջնակարգ դեր են կատարում բջջասպան T լիմֆոցիտները: Իրենց մասնակցությունն են բերում նաև բնական ու ադապտիվ իմունիտետի մեծ թվով այլ գործոններ: Օտարածին կենսաբանական նյութի մերժման և արտամղման բարդ և համակցված այդ պրոցեսը կարելի է բաժանել երեք փուլի:

Առաջին փուլում օտարածին հակածինները ճանաչում և դրանց հետ կապվում են ինչպես բջջասպան, այնպես էլ օգնական T լիմֆոցիտների մախորդները, որոնք այնուհետև տեղափոխվում են դեպի մոտակա ավշային հանգույցը:

Երկրորդ փուլում ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում T լիմֆոցիտների մախորդներն ակտիվորեն բազմանում և սկիզբ են տալիս էֆեկտոր բջիջների (CD8, TH1, TH2) կլոնների: Ընդ որում, լիմֆոցիտներն օտարածին օրգանի կամ հյուսվածքի հակածիններին կարող են հանդիպել նաև հենց ծայրամասային լիմֆոիդային օրգաններում, որտեղ վերջիններս ներթափանցում են արյան հոսքով: Մակրոֆագերը, ֆագոցիտոզի ենթարկելով օտարածին հակածիններին, ներկայացնում են դրանք T օգնականներին, որոնք սկսում են տարբերակվել բորբոքման T լիմֆոցիտների առաջացման ուղղությամբ: Հայտնի է, որ ծայրամասային օրգանների մեջ կարող են ներթափանցել նաև դոնորի հակա-

ծին ներկայացնող բջիջները, որոնք, շնորհիվ իրենց թաղանթի վրա գտնվող կոխթանիչ մոլեկուլների, մեծ չափով նպաստում են ռեցիպիենտի T լիմֆոցիտների ակտիվացմանը: Օտարածին հակածինների հետ կապվում են նաև B լիմֆոցիտները, որոնք T օգնականների հետ փոխազդելով, ակտիվանում և առաջացնում են էֆեկտոր բջիջներ՝ պլազմոցիտներ: Վերջիններիս արտադրած հակամարմինները, օտարածին բջիջների հետ կապվելով, նպաստում են NK բջիջների հակամարմին-կախյալ բջջասպան ռեակցիաների իրագործմանը և նպաստում են մակրոֆագերի գործունեությանը:

Երրորդ փուլում վերը նշված բոլոր բջիջներն իրագործում են պատվաստված հյուսվածքի կամ օրգանի դեմ ուղղված իրենց գործունեությունը: Բջջասպան T լիմֆոցիտները և NK բջիջները սպանում են պատվաստված օրգանի բջիջներին: Բորբոքման T լիմֆոցիտները, արտադրելով իրենց ցիտոկինները, այդ օջախում զարգացնում են ուժեղ բորբոքային ռեակցիա:

Նշված երևույթների, պատվաստված օտարածին կենսաբանական նյութի մերժման և արտամղման պրոցեսների արտաքին դրսևորումների մասին կարելի է պատկերացում ստանալ մաշկի ալոգենային պատվաստման օրինակով:

Փոխպատվաստումից հետո առաջին օրերի ընթացքում ամեն ինչ բարեհաջող է թվում: Մաշկի պատվաստված հատվածը բնականոն տեսք ունի, գործում է դրա արյունամատակարարումը: Սակայն հենց այդ առաջին օրերի ընթացքում ակտիվանում են վերը նկարագրված արդյունարար գործոնները, ստեղծվում են լիմֆոցիտների կլոններ և պատվաստված մաշկը 7-րդ օրում սկսում է այտուցվել, նրանում արյունատար անոթները խցանվում են, դիտվում են արյունազեղումներ, բորբոքում և սկսվում են պատվաստված նյութի քայքայման պրոցեսները: 10-11-րդ օրերում պատվաստված մաշկը կորցնում է իր կենսունակությունը և անջատվում: Նույն դոմորից մույն ռեցիպիենտին երկրորդ անգամ մաշկի պատվաստման դեպքում նկարագրված պրոցեսները շատ ավելի արագ են ընթանում և այս դեպքում օտարածին մաշկը մերժվում է արդեն 6-8 օրվա ընթացքում:

Այժմ անդրադառնանք այն հարցին, թե ինչ առանձնահատկություններ ունի T լիմֆոցիտների ակտիվացումը փոխպատվաստված հյուսվածքների և օրգանների դեմ իմունային պատասխանի ընթացքում:

Ինչպես գիտենք, T լիմֆոցիտներն իրենց հակածին կապող ընկալիչով հակածինը ճանաչում են միայն այն դեպքում, երբ այն վերամշակված է և իրենց է ներկայացվում տվյալ օրգանիզմի սեփական MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված վիճակում: Քանի որ պատվաստված նյութի բջիջները կրում են օտար MHC-ի մոլեկուլներ, պետք էր սպասել, որ ռեցիպիենտի T լիմֆոցիտները պետք է պարզապես անուշադրության մատենին այդ օտար նյութը: Եվ իրոք, T լիմֆոցիտների 90-95%-ը հենց այդպես էլ վարվում է: Սակայն, հետաքրքիրն այն է, որ T լիմֆոցիտների 1-10%-ը սխալվում է և օտար MHC-ի մոլեկուլն ընդունում է որպես սեփականը: Այդ լիմֆոցիտները կապվում են դոնորի MHC-ի մոլեկուլների հետ և, միևնույն ժամանակ, եթե իրենց αβ ընկալիչի մենահատուկ կառուցվածքը հնարավորություն է տալիս, նաև այդ մոլեկուլի վրա նստեցված օտար պեպտիդի հետ: Լիմֆոցիտների պատասխան ռեակցիան այս դեպքում երկակի բնույթ է կրում: Պատվաստված նյութի բջիջների վրա գտնվող MHC-ի մոլեկուլներին ռեցիպիենտի T լիմֆոցիտների վերը նշված 1-10%-ն ընդունում է ոչ թե որպես ինչ-որ մի շրջանակ, որի հետ կապված իրեն ներկայացվում է օտար հակածինը, այլ որպես հակածին և այն էլ ոչ թե որպես սովորական հակածին, այլ որպես *գերհակածին*: Իսկ գերհակածինների դեմ պայքարի մեջ ընդգրկվում են լիմֆոցիտների ոչ թե մեկ կամ մի քանի, այլ մեծ թվով կլոններ: Տեղի է ունենում լիմֆոցիտների *բազմակլոնային* ակտիվացում: Փոխապատվաստված բջիջների դեմ դուրս է գալիս ռեցիպիենտի T լիմֆոցիտների ողջ քանակության 1-10%-ը, իսկ դա շատ ավելի մեծ թիվ է կազմում, քան սովորական իմունային պատասխանի ժամանակ, երբ ակտիվացում են որևէ հակածնի նկատմամբ մենահատուկ կառուցվածքով ընկալիչ ունեցող T լիմֆոցիտները՝ այսինքն՝ բոլոր T լիմֆոցիտների թվաքանակի 10^{-6} մասը: Ահա թե ինչու MHC-ի մոլեկուլները, որոնք այս դեպքում հանդես են գալիս որպես հակածիններ, գենոտիպորեն օտար օրգանիզմների միջև հյուսվածքային անհամատեղելիության գլխավոր պատճառն են:

Ներկայումս բժշկության մեջ, հիվանդի կյանքը երկարացնելու որևէ այլ միջոցի բացակայության դեպքում, օրգանների պատվաստումը դարձել է կիրառելի մեթոդ: Աշխարհում տասնյակ հազարավոր այդպիսի վիրահատություններ են կատարվում և դրանց թվում բավական մեծ տոկոս են կազմում այն դեպքերը, երբ պատվաստված օրգանը 5 տար-

վա ընթացքում չի մերժվում: Օրգանը կամ հյուսվածքը պատվաստելուց առաջ դոնորի խիստ ընտրություն է կատարվում: Անհրաժեշտ է գտնել այնպիսի դոնոր, որն իր MHC գենոտիպով շատ նման լինի ռեցիպիենտին: Գենետիկական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ոչ ազգականների միջև գենոտիպային այդպիսի նմանության հավանականությունը շատ ցածր է: Նույնիսկ եթե գտնվում է դոնոր, որն իր MHC - գենոտիպով շատ ընդհանրություններ ունի ռեցիպիենտի հետ, փոխպատվաստված օրգանը կամ հյուսվածքը վաղ թե ուշ մերժվում է: Պատճառն այսպես կոչված «միմորային» հակածիններն են: Որպես այդպիսիք հանդես են գալիս դոնորի տարբեր հակածինները, որոնք նրա բջիջների վրա հայտնվում են՝ MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված: Չէ՞ որ ցանկացած բջջում ընթանում են սպիտակուցների ճեղքավորման՝ կատաբոլիզմի պրոցեսներ, որոնց արգասիքները դուրս են բերվում բջջաթաղանթի վրա՝ MHC-ի մոլեկուլների հետ կապված վիճակում: Ահա ռեցիպիենտի T լիմֆոցիտների վերը նշված 1-10%-ը կազմող բջիջների թվում կգտնվեն այնպիսիք, որոնք իրենց հակածին կապող ընկալիչով կճանաչեն այդ պեպտիդները և կակտիվանան: Լիմֆոցիտների բջջասպան այս ակտիվությունը կարող է համեմատվել վիրուսով վարակված բջիջների դեմ նրանց գործունեության հետ: Այսպիսով, կարելի է պնդել, որ որպես հյուսվածքային անհամատեղելիության միմորային հակածիններ կարող են ծառայել դոնորի բոլոր սպիտակուցները:

Հիմնվելով վերը նշվածի վրա՝ իմունաբանները և բոլոր այն գիտնականներն ու բժիշկները, որոնք աշխատում են օրգանների և հյուսվածքների փոխպատվաստման բնագավառում, այդ պայմաններում զարգացող իմունային ռեակցիաների ուսումնասիրմամբ, համոզված են, թե ինչքան կարող է իր կենսունակությունը պահպանել փոխպատվաստված կենսաբանական նյութը, (նույնիսկ՝ MHC-ի մոլեկուլների համապատասխանության դեպքում) կախված է նրանից, թե ինչքան ժամանակի ընթացքում և ինչ հաջողությամբ կգործեն ռեցիպիենտի իմունային համակարգի գործունեությունը ճնշելուն ուղղված միջոցառումները: Դրա շնորհիվ ոչ թե կանխվում, այլ պարզապես հետաձգվում է օտարածին օրգանի կամ հյուսվածքի մերժման բնական և անխուսափելի ռեակցիան: Հասկանալի է, որ իմունային համակարգի գործունեությունը ճնշելուն ուղղված այդ միջոցառումներն ուղեկցվում են հիվանդի

համար շատ անցանկալի հետևանքներով, ուստի ունեն սահմանափակ հնարավորություններ:

Օրգանիզմում կան որոշ տեղամասեր, որոնց անվանում են *պատմեշից անդին գտնվողներ*, կամ իմունային տեսանկյունից «արտոնության» օժտվածներ: Եթե այդ մասերում վիրահատական ճանապարհով մեծ զգուշությամբ տեղադրվի այլ օրգանիզմից՝ դոնորից վերցված հյուսվածք, այն որոշակի պայմաններում կարող է բնականոն վիճակում պահպանվել և չմերժվել: Մարդու օրգանիզմում այդպիսիք են գլխուղեղը, աչքի առջևի խցիկը, արգանդը, սերմնարանները: Այդ տեղամասերը սահմանազատված են պատմեշով, որ այդ տեղամասերի բջիջներն արտադրում են իմունային պատասխանը ճնշող ցիտոկիններ, օրինակ աճի տրանսֆորմացնող β գործոն և իրենց թաղանթի վրա կրում են մեծ քանակությամբ Fas-լիգանդներ, որոնք սպանում են մոտեցող լիմֆոցիտները: Սակայն հենց այդ տեղամասերն ավելի հաճախ են ենթարկվում աուտոիմունային ազդեցության: Դա տեղի է ունենում այն դեպքում, երբ նշված պատմեշն ինչ-որ պատճառով խաթարվում է, կամ օրգանը վնասվում է: Այդ ժամանակ լիմֆոցիտներն իմունացվում են այդ տեղամասերի հյուսվածքային հակածիմներով և ակտիվանալով՝ ներթափանցում են պատմեշով ու առաջ բերում այդ տեղամասերում հյուսվածքների քայքայում: Կարելի է ասել, եթե բնականոն պայմաններում, «հանգիստ», չիմունացված լիմֆոցիտներն այդ տեղամասերի մեջ չեն ներթափանցում, ապա իմունացված լիմֆոցիտները հեշտությամբ անցնում են պատմեշով: Այդ օրինակներից է սիմպաթիկ օֆթալմիա կոչվող աուտոիմունային հիվանդությունը: Եթե վնասվում է աչքերից մեկը, դրա հետևանքով պատահում է, որ լիմֆոցիտներն աչքի հյուսվածքներով իմունացվում են: Այդ դեպքում նրանք կարող են անցնել մյուս՝ չվնասված աչքի մեջ և վնասել այն:

Այսպիսով, փոխպատվաստված օրգանների և հյուսվածքների դեմ ծավալվող իմունային պատասխանի օրինաչափությունների ուսումնասիրությունը տեսական մեծ հետաքրքրությունից բացի, ունի կիրառական կարևոր բաղադրիչ, քանի որ շատ սերտորեն առնչվում է գործնական բժշկության խնդիրների հետ:

**ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅԱՄԲ
ԻՐԱԳՈՐԾՎՈՂ ԱԽՏԱՔԱՆԱԿԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐ**

Ախտաբանական ցանկացած պրոցեսի զարգացմանը իմունիտետի համակարգն այս կամ այն կերպ մասնակցում է: Իմունային ռեակցիաներն իրենց էությամբ պաշտպանական են և գործի են դրվում օրգանիզմում ախտածին որևէ գործոնի հայտնվելու դեպքում: Իմունային պատասխանն ուղղված է լինում այդ գործոնի վնասագերծմանը: Եթե մարդն առողջ է, ապա իմունիտետի համակարգի գործունեության շնորհիվ վերահաստատվում է օրգանիզմի բնականոն վիճակը: (Դա այդպես է, եթե հակածինն իր ախտածնության հատկանիշներով չի անցնում օրգանիզմի կենսաբանական պաշտպանական հնարավորությունների սահմաններից այն կողմ, ինչպես օրինակ ՄԻԱՎ-ի դեպքում է): Իմունային համակարգի ոչ լիարժեք գործունեության՝ իմունային անբավարարության դեպքում, օրգանիզմի բնականոն կենսագործունեությունը, նրա հոմեոստազը չեն վերականգնվում: Սակայն հետաքրքիր է իմանալ, որ իմունային անբավարարությունը իմունիտետի համակարգի հետ կապված զարգացող ախտաբանական պրոցեսների միակ պատճառը չէ: Ռ. Մ. Խախտվող և ուրիշներ առաջարկում են տարբերել իմունային համակարգի մանակցությամբ զարգացող ախտաբանական պրոցեսների հետևյալ հինգ տարբերակները:

1. Ախտաբանական պրոցես, որը զարգանում է իր բոլոր բաղադրիչներով լիարժեք և առողջ իմունային համակարգով օրգանիզմում:
2. Ախտաբանական պրոցեսներ, որոնց զարգացման պատճառն իմունային համակարգի գենետիկական արատներն են:
3. Օրգանիզմը ենթարկվում է համակարգային ծանր ախտածին ազդեցության (շոկ, վիրուսային և բակտերիական վարակներ, ճառագայթում), որի հետևանքով հնարավոր են իմունային համակարգի գործունեության խանգարումներ կամ ձեռք բերովի իմունային անբավարարություն:
4. Աուտոիմունային հիվանդություններ:
5. Ալերգիական հիվանդություններ:

Քննարկենք առաջին տարբերակը:

Լիարժեք զարգացած և առողջ իմունային համակարգի առկայության դեպքում էլ մարդը կարող է հիվանդանալ իմունային համակարգի ոչ լիարժեք գործունեության հետևանքով: Դրա պատճառը կարող է լինել նախ և առաջ այն, որ ինչքան էլ որ մեծ բազմազանություն ունեն լիմֆոցիտների հակածին ճանաչող ընկալիչները, Երկրի վրա առկա հակածիմների բազմազանությունն այնուամենայնիվ, ավելի մեծ է շնորհիվ մանրէների մեծ արագությամբ ընթացող էվոլյուցիայի և մարդու գործունեության: Այդ պատճառով որևէ առանձին վերցրած մարդու լիմֆոցիտների թվում կարող է չգտնվել այնպիսին, որն իր ընկալիչներով ունակ լինի կապվել որևէ կոնկրետ հակածնի հետ: Այստեղ շատ կարևոր է նաև մեկ անձի MHC-ի մոլեկուլների հակածին կապող տեղամասի սահմանափակ հնարավորությունները (հիշենք, որ մեկ մարդն ունի MHC- ի առաջին և երկրորդ դասերի 6 գեների ընդամենը 12 ալել, հետևաբար և այդ մոլեկուլների հակածին կապող մասի՝ Բյորկմանի ճեղքի ընդամենը 12 տարբերակ): Արդեն նշվել է, որ տարբեր տարածաշրջաններում բնակվող մարդիկ միմյանցից որոշ չափով տարբերվում են ըստ MHC-ի գեների ալելների: Հատկապես տարբերվում են օվկիանոսներով միմյանցից անջատված և բնակլիմայական պայմաններով միմյանցից շատ տարբերվող տարածաշրջաններում բնակվող մարդիկ: Հնարավոր է, որ որևէ անձի MHC-ի մոլեկուլներն ինչ-որ կոնկրետ հակածին չկարողանան կապել՝ T լիմֆոցիտներին ներկայացնելու համար: Այդ դեպքում իմունիտետի համակարգն անկարող կլինի պայքարել այդ հակածնի դեմ: Այս երևույթի օրինակներից մեկը Կենտրոնական Աֆրիկայում եկվորների թվում մալարիայով հիվանդացության բարձր աստիճանն է: Տեղացիների գենոտիպում մեծ հաճախություն ունի MHC-ի առաջին դասի գեների ալելներից մեկը՝ HLA-B53-ը: Այդ գենի արգասիք մոլեկուլն իր որոշակի կառուցվածքի շնորհիվ հաջողությամբ կապվում է մալարիայի հարուցիչի հակածիմների հետ և ներկայացնում T լիմֆոցիտներին: Դրա շնորհիվ հակածնի դեմ ձևավորվում է ակտիվ իմունային պատասխան: HLA-ի մյուս ալելները այդ հնարավորությունը չեն տալիս, ուստի այլ տարածաշրջաններից եկած անձինք, չնայած ունեն բնականոն զարգացած իմունային համակարգ, երբ վարակվում են մալարիայով, հիվանդությունն ընթանում է այնպես, ինչպես եթե նրանք ունենային իմունային անբավարարություն:

Նույնպիսի իրադրություն է ստեղծվում էվոլյուցիոն տեսակետից նոր վարակների, ինչպես, օրինակ՝ ռետրովիրուսների նկատմամբ պաշտպանական ռեակցիայի դրսևորման, կամ մարդկանց ստեղծած նոր նյութերի օրգանիզմներում օվերվելու դեպքում: Վերջիններիս թվին են պատկանում սինթեզված զանազան քիմիական միացությունները, սննդային հավելումները, դեղամիջոցներ, աղբի այրման արդյունքում առաջացած նյութերը և այլն: Դրանց նկատմամբ չի գործել բնական ընտրությունը:

Առաջնային (բնածին) իմունային անբավարարություն

Առաջնային իմունային անբավարարությունը պայմանավորված է գենետիկական արատներով, որոնք առաջանում են քրոմոսոմների կառուցվածքային փոփոխությունների, կամ գեների մուտացիաների հետևանքով: Քանի որ չափազանց մեծ թվով գեներ են պատասխանատու իմունային համակարգի տարբեր բաղադրիչների զարգացման, իմունային պաշտպանության պրոցեսների իրականացման մեջ մասնակցող նյութերի սինթեզման համար, հասկանալի է, որ նմանօրինակ գենետիկական արատներն աչքի են ընկնում բավական մեծ բազմազանությամբ:

Առաջնային իմունային անբավարարության հետևանքները դրսևորվում են տարբեր վարակների նկատմամբ մեծ ընկալունակությամբ, հիվանդությունների ծանր ընթացքով: Մինչև հակաբիոտիկների դարը շատ երեխաներ էին մահանում վարակիչ հիվանդություններից՝ իմունային անբավարարության պատճառով:

Գենային անբարենպաստ մուտացիաները սերնդեսերունդ փոխանցվում են և պոպուլյացիայում պահպանվում են մեծամասամբ այն դեպքերում, եթե ռեցեսիվ են, կամ եթե կապված են X քրոմոսոմի հետ: Դա է պատճառը, որ առաջնային իմունային անբավարարության հետևանքով զարգացող հիվանդությունները մեծամասամբ ռեցեսիվ են և շղթայված են X քրոմոսոմի հետ:

Առաջնային իմունային անբավարարության դեպքերը մեծ հաճախություն չունեն: Այդ հիվանդություններով ծնվում է 10000-100000-ից մեկը: Այդ կապակցությամբ հարկավոր է հաշվի առնել նաև այն, որ իմունային համակարգի զարգացման և գործունեության վերահսկման հետ կապված առկա գենետիկական խաթարումները հաճախ չեն էլ

դրսևորվում, որ պայմանավորված է այդ համակարգի ավելցուկայնությամբ: Դրա շնորհիվ իմունային համակարգի այս կամ այն ֆունկցիան ապահովող գործոններից մեկի պակասը կարող է լրացվել մեկ այլ գործոնի ազդեցությամբ: Օրինակ ցիտոկինների գեների խաթարումները հազվադեպ են բերում իմունային ռեակցիաների անբավարարության, քանի որ ինչպես գիտենք, ցիտոկինային ցանցն առանձնապես աչքի է ընկնում իր ավելցուկայնությամբ: Նույն ֆունկցիան կարող են իրագործել տարբեր ցիտոկիններ:

Առաջնային իմունային անբավարարությունը կարող է ունենալ տարբեր արտահայտություններ: Դրանք են՝ հակամարմինների սինթեզման անբավարարությունը, T կամ B լիմֆոցիտների կամ միաժամանակ երկուսի, NK բջիջների անբավարար քանակությունը, կոմպլեմենտի բաղադրիչների անբավարարությունը, ֆագոցիտ բջիջների պակասը, կամ ադիեզիայի մոլեկուլների սինթեզման խաթարումը:

Հատկապես մեծ բազմազանությամբ աչքի են ընկնում հակամարմինների սինթեզման ժառանգական անբավարարությունները: Դրանց պատճառը կարող են լինել ինչպես B լիմֆոցիտների զարգացման պրոցեսի զանազան խաթարումները, այնպես էլ T լիմֆոցիտների ինչ-որ գեներտիկական թերությունները:

Այդ հիվանդություններից են, օրինակ, *X-շղթայված ազամազլորուլինենմիան*: Հիվանդանում են գերազանցապես տղաները: Պատճառը X քրոմոսոմում տեղակայված ռեցեսիվ գենն է, որի առկայության հետևանքով խաթարվում է B լիմֆոցիտների բնականոն զարգացման ընթացքում կարևոր մասնակցություն ունեցող թիրոզինկինազ ֆերմենտի սինթեզը: Հետևանքը լինում է այն, որ B լիմֆոցիտների զարգացումը դեռևս վաղ փուլերում կանգ է առնում: Բնականաբար, պլազմոցիտներ չեն առաջանում և հակամարմիններ չեն սինթեզվում: Այդ հիվանդների արյան մեջ համարյա բացակայում է գամազլորուլինային ֆրակցիան, որը կազմված է լինում հակամարմիններից:

Սեկ այլ օրինակ է *հիպեր-IgM համախտանիշով X-շղթայված ազամազլորուլինենմիան*: Այս իմունային անբավարարությամբ նույնպես տառապում են հիմնականում տղաները: Պայմանավորված է CD40L- ի գենի արատով: Այդ մոլեկուլն, ինչպես նշվել է, գտնվում է Th2 օգնական լիմֆոցիտների վրա: Կապվելով B լիմֆոցիտների թաղանթի վրա գտնվող CD40 ընկալիչի հետ, այն ապահովում է տարբեր իզոտիպերի

հակամարմինների սինթեզը: Բնականաբար՝ CD40L-CD40 փոխազդեցության խախտման հետևանքով դա տեղի չի ունենում: Սինթեզվում է միայն IgM:

Մարդկանց մեջ համեմատաբար հաճախ է հանդիպում՝ (1/500-1/1000) *IgA-ի անբավարարությունը*: Այս անբավարարությամբ տառապող անձինք հակվածություն ունեն տարբեր շնչուղիների զանազան հիվանդությունների նկատմամբ:

Լիմֆոցիտների առանձին պոպուլյացիաների գործունեությունը խաթարող հետևանքների են բերում բջջային տարբեր ընկալիչների սինթեզը վերահսկող գենների թերությունները: Այդ թերությունները կարող են լինել, օրինակ T լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալիչների α կամ δ շղթաների սինթեզը վերահսկող գեներում: Այդ դեպքում բնականոն զարգանում են միայն $\gamma\delta$ ընկալիչով T լիմֆոցիտները, իսկ κ շղթայի գենների արատի դեպքում նորմալ ընթանում է λ շղթայի սինթեզը և գործում են այդ իմունագլոբուլինները:

Մի շարք ցիտոկինների՝ IL-2-ի, -4-ի, -7-ի, -9-ի, -15-ի ընկալիչների γ շղթայի գենի մուտացիայով է պայմանավորված *X-շղթայված* ժանր *համակցված իմունային անբավարարությունը*: Ընկալիչի ոչ բնականոն կառուցվածքի հետևանքով նշված ցիտոկինները չեն գործում, քանի որ դրանցից ստացված ազադանշանը բջիջները չեն կարողանում ընդունել: Հետևանքը լինում է այդ ցիտոկիններով միջնորդավորվող տարբեր ռեակցիաների խափանումը:

Իմունային անբավարարության առանձին խումբ են T լիմֆոցիտների CD4 և CD8 ընկալիչների, ինչպես նաև՝ MHC-ի մոլեկուլների սինթեզման ժառանգական խանգարումները: Դրանցից է «մերկ» *լիմֆոցիտների համախտանիշը*: MHC-ի երկրորդ դասի գենների բացակայության հետևանքով չի ձևավորվում CD4 T լիմֆոցիտների պոպուլյացիան:

Համակցված իմունային անբավարարություն կարող է առաջանալ ադիեզիայի թաղանթային մոլեկուլները գաղտնագրող գենների թերաթվեքության հետևանքով:

Բացի վերը նկարագրված առանձին, տարբեր աստիճանի բարդություն ունեցող խաթարումներից, իմունային անբավարարությունը կարող է և բազմակողմանի դրսևորումներ ունենալ: Դա դիտվում է սաղմնային սկզբնականների ոչ բնականոն զարգացման դեպքում: Օրինակ, խոխկային երրորդ և չորրորդ զույգ գրպանների զարգացման խախտումների

հետևանքով թիմուսը մնում է թերզարգացած: Հետևանքը ԴԻ Ջորժիի համախտանիշն է: Ջարգանում է իմունային անբավարարություն, որը կապված է T լիմֆոցիտների բացակայության և դրանից բխող հետևանքների հետ:

Երկրորդային իմունային անբավարարություն

Երկրորդային իմունային անբավարարությունը դրսևորվում է հետծննդյան կյանքի ընթացքում առաջացող հիվանդություններով, որոնց հիմքը զանազան արտաքին գործոնների ազդեցության հետևանքով իմունիտետի համակարգի առանձին օղակների կամ ողջ համակարգի վնասումներն են: Առողջ և լիարժեք զարգացած իմունիտետի համակարգ ունեցող օրգանիզմը, ախտածին տարբեր գործոնների ազդեցությանը ենթարկվելով, կարող է կորցնել իր լիմֆոցիտների զգալի մասը: Այդ դեպքում լիմֆոցիտների քանակությունը չի կարող վերականգնվել: Առաջանում է երկրորդային իմունային անբավարարություն: Բացի լիմֆոցիտների ֆիզիկական բնաջնջումից, ախտածին, վնասակար գործոնները կարող են առաջ բերել նաև իմունիտետի համակարգի գործառական ճնշվածություն, որը նույնպես դրսևորվում է որպես երկրորդային իմունային անբավարարություն: Ի տարբերություն լիմֆոցիտների զգալի քանակության ֆիզիկական բնաջնջման հետևանքով առաջացած իմունային անբավարարության, իմունիտետի համակարգի գործառական ճնշվածությունը կարող է դարձելի լինել այն դեպքում, եթե վնասակար գործոնի ազդեցությունը չափից դուրս երկար չի տևում և եթե տվյալ հիվանդությունը բուժելի է: Դարձելի իմունային անբավարարություն կարող են առաջ բերել թերսնումը, հոգեկան ընկճումը, որոշ հիվանդություններ՝ շաքարախտը, վահանաձև գեղձի թերֆունկցիան, այրվածքային հիվանդությունը և այլն:

Երկրորդային իմունային անբավարարություն առաջանում է նաև իոնացնող ճառագայթման ազդեցությամբ: Դրա հետևանքով ստեղծված ախտաբանական վիճակի համար բնորոշ են արտաքին միջավայրի և օրգանիզմի ներքին միջավայրի միջև սահման ծառայող բնական պատմեշների վնասումները, ինչպես նաև լիմֆոցիտների, դրանց մախորդ բջիջների և բոլոր բազմացող բջիջների վնասվելը: Այս երկու հանգա-

մանքի բերումով օրգանիզմն անպաշտպան է դառնում կենսաբանական յուրաքանչյուր ազդեցիկի դեմ:

Առանձնակի կարևորություն ունեն այն երկրորդային իմունային անբավարության վիճակները, որոնք ծագում են վարակիչ ախտածին գործոնների ազդեցությամբ: Իմունային համակարգը ճնշող ազդեցությամբ հայտնի են հերպես խմբին պատկանող վիրուսները, ցիտոմեգալովիրուսը, Էպշտեյն-Բարի վիրուսը:

Հատուկ քննարկման հարց է ձեռքբերովի իմունային անբավարության համախտանիշը (ՁԻԱՀ), որի հարուցիչը մարդու իմունային անբավարության վիրուսն (ՄԻԱՎ) է:

Այդ վիրուսը բացահայտվել է ԱՄՆ-ում՝ 1983 թ. և ներկայումս մանրակրկիտ ուսումնասիրված է: Պատկանում է ռետրովիրուսների խմբին, իր կազմում ունի երկշղթա ՌՆԹ և հատուկ ֆերմենտ՝ *հակադարձ տրանսկրիպտազ*, որի միջոցով վիրուսը կարող է տեր բջջի մեջ ներթափանցելուց հետո իր ՌՆԹ-ի հիման վրա սինթեզել ԴՆԹ: Իր թաղանթում գտնվող gp120 սպիտակուցի միջոցով կապվելով բջջաթաղանթին՝ վիրուսը մուտք է գործում տեր բջջի մեջ: Բջջի մեջ ներթափանցելու համար ՄԻԱՎ-ն օգտագործում է CD4 ընկալիչը, ինչպես նաև՝ քեմոկինների ընկալիչները:

Օրգանիզմ ընկնելուց հետո վիրուսը տարածվում է նրանում: Ներկայումս հայտնի է, որ ՄԻԱՎ-ը վարակում է շատ տարբեր բջիջների՝ նեյրոններին, CD4 T լիմֆոցիտներին, դենդրիտային բջիջներին, մակրոֆագերին, ֆիբրոբլաստներին, B լիմֆոցիտներին, CD8 T լիմֆոցիտներին, արյունաստեղծ բնային բջիջներին, մեգակարիոցիտներին, խոնդրոցիտներին և այլն: Թիրախ բջիջների այդ մեծ բազմազանության պատճառը վիրուսի՝ մուտացիաների ենթարկվելու արտակարգ բարձր հաճախությունն է (մեկ մուտացիա՝ յուրաքանչյուր 10 հազար նուկլեոտիդում): Քանի որ վիրուսի գենոմը պարունակում է մոտ 10 հազար նուկլեոտիդ, կարելի է ասել, յուրաքանչյուր նոր վիրուսն իր մեջ կրում է մուտացիա: Օրգանիզմում վիրուսի տարածմանը զուգընթաց ստեղծվում են նրա նորանոր ձևերը, որոնք ունակ են ներթափանցել նորանոր տիպերի բջիջների մեջ:

ՄԻԱՎ-ի ազդեցությամբ զարգացող իմունային անբավարության պատճառը լիմֆոցիտների քանակության նվազումն է, իմունիտետի համակարգի հյուժումը: Վիրուսն ունի բջջախտածին ազդեցություն՝ վնա-

սելով թիրախ բջջի թաղանթը, առաջ է բերում նեկրոզ: ՄԻԱՎ-ի բջջաախտածին ազդեցությունը վարակված օրգանիզմի իմունային անբավարարության հիմքն է կազմում: Սակայն, այդ ազդեցությանը ենթակա են միայն CD4 T լիմֆոցիտները և մեզակարիոցիտները, իսկ մակրոֆագերը, էպիթելային և այլ բջիջները վիրուսի ազդեցությամբ ցիտոլիզի չեն ենթարկվում: Խախտվում և թուլանում է այդ բջիջների գործառական ակտիվությունը: T լիմֆոցիտների զգալի մասը մահանում է նաև ապոպտոզով: Օրգանիզմում լիմֆոցիտների՝ այդ թվում ոչ միայն CD4 T լիմֆոցիտների, այլև CD8 T լիմֆոցիտների և B լիմֆոցիտների քանակությունը խիստ նվազում է: Բջջաթաղանթների վնասվելու հետևանքով բջիջները հաճախ միաձուլվում են առաջացնելով սինցիտիում:

Կարևոր է հաշվի առնել, որ ՄԻԱՎ-ի դեմ իմունիտետի համակարգի պատասխանն այնպիսին է, ինչպիսին բնորոշ է գերհակածինների նկատմամբ դոսևորվող ռեակցիաներին: Իսկ դա նշանակում է, որ վիրուսային հակածինների դեմ տեղի է ունենում լիմֆոցիտների բազմակլոնային ակտիվացում, որին հաջորդում է մեծ թվով լիմֆոցիտների ապոպտոզը:

ՁԻԱՅ-ով տառապող հիվանդների իմունային համակարգի T կախյալ ֆունկցիան խախտվում է այն պատճառով, որ նվազում է CD4 T լիմֆոցիտների քանակությունը, թուլանում դրանց ֆունկցիան, Th0 լիմֆոցիտները տարբերակվում են գերազանցապես Th2 լիմֆոցիտների առաջացման ուղղությամբ, մինչդեռ վիրուսների դեմ պայքարում առավել արդյունավետ են Th1 լիմֆոցիտները: Բացի այդ, հայտնի է, որ այդ վիրուսի սպիտակուցները, հատկապես gp120-ը, ակտիվացնում են սուպրեսոր բջիջները: Անշուշտ, վիրուսի սպիտակուցների դեմ սինթեզվում են հակամարմիններ, որոնք կարող են արտաբջջային միջավայրում գտնվող վիրուսի մասնիկները չեզոքացնել: Յնարավոր է, որ այդ հիվանդության բավական երկարատև լատենտ շրջանը հենց դրանով է պայմանավորված: Սակայն վիրուսի մասնիկները չափազանց արագ են ներթափանցում բջիջների մեջ: Այդ հակամարմիններն ունակ չեն լինում ակտիվացնել կոմպլեմենտը, չի դոսևորվում նաև հակամարմին կախյալ ցիտոլիզը: Հիվանդության սկզբնական շրջանում բավական բարձր է լինում բջջասպան T լիմֆոցիտների ակտիվությունը: Սակայն մեծ քանակությամբ T լիմֆոցիտների շարքից դուրս գալու և Th2-ով ուղղորդվող հումորալ ռեակցիաների գերակշռման պայմաններում իմունային

պաշտպանության այդ օղակն արդյունավետ չի գործում: Դ լիմֆոցիտների և մակրոֆագերի արտադրած ցիտոկինների մեծամասնությունն այդ պայմաններում նպաստում է վիրուսի բազմացմանը և օրգանիզմում վարակի տարածմանը: Վիրուսի բազմացմանը նպաստող գործոն է դառնում առանձնապես ՈՒՆԳ-α-ն: ՄԻԱՎ-ով վարակված օրգանիզմում արդյունավետ չի գործում նաև NK բջիջների պոպուլյացիան, չնայած այդ բջիջները չեն վարակվում ՄԻԱՎ-ով: Հիվանդության զարգացման վերջին փուլերում իմունային անբավարարության զարգացմանը նպաստում է նաև թիմուսի հյուսվածությունը, որի պատճառը օրգանի էպիթելային բջիջների վնասվելն է: ՄԻԱՎ-ի ազդեցությամբ օրգանիզմում ընկճվում է նաև մակրոֆագային համակարգի ֆունկցիան: Ընկճվում է այդ բջիջների քեմոտաքսիսը, նրանցում ճնշվում է MHC-ի մոլեկուլների սինթեզը, ճնշվում են բոլոր մանրէասպան մեխանիզմները:

ՁԻԱՀ-ով հիվանդների իմունիտետի համակարգի գործառական ակտիվության թուլացումը դրսևորվում է ինչպես հումորալ, այնպես էլ բջջային իմունիտետի ռեակցիաներում: Ջարգանում է համակցված իմունային անբավարարություն, օրգանիզմը խոցելի է դառնում տարբեր վարակների նկատմամբ, այդ թվում և պայմանական ախտածին վարակների նկատմամբ (վերջիններիս այդ պատճառով անվանում են օպորտունիստական վարակներ), զարգանում են ուռուցքներ՝ լիմֆոմաներ. Կապոշայի սարկոմա:

Առողջապահության Միջազգային Կազմակերպությունը ՁԻԱՀ-ը բնորոշում է որպես պանդեմիկ հիվանդություն: Դա նշանակում է, որ այն տարածվում է երկրագնդի վրա՝ գրավելով նորանոր տարածաշրջաններ, սակայն տարածման մախորդ վայրերում չի մարում, չի վերանում: Բանն այն է, որ մարդը չունի բնական պաշտպանական հնարավորություններ այդ հիվանդության դեմ: Այն 100% լետալ ավարտ ունի: Այդ հիվանդությունից պաշտպանվելու միակ միջոցը վարքագծի համապատասխան կանոնների պահպանումն է:

Աուտոիմունիտետ

Աուտոիմունիտետ են անվանում այն երևույթը, երբ իմունային ռեակցիաներ են զարգանում օրգանիզմի սեփական հակածինների դեմ: Այդ ժամանակ լիմֆոցիտները՝ կապվելով սեփական բջիջների թաղանթներ-

րի վրա կամ միջբջջային նյութի կազմության մեջ մտնող ինչ-որ նատիվ մոլեկուլների հետ, ակտիվանում են և նրանց գործունեության արդյունքում վնասվում են հյուսվածքային կառուցվածքները, առաջանում է բորբոքում:

Աուտոիմունիտետն ինքնապահպանվող պրոցես է, որը դրսևորվում է աուտոիմունային հիվանդությունների տեսքով: Ընդ որում, կախված այն բանից, թե տվյալ աուտոհակածինը ինչ տեղադրություն և տարածվածություն ունի օրգանիզմում, հիվանդությունը կարող է կապված լինել առանձին օրգանի հետ, կամ ունենալ համակարգային բնույթ:

Աուտոիմունային հիվանդությունները սովորաբար քրոնիկ բնույթ են կրում, քանի որ դրանք հարուցող աուտոհակածինները մշտապես առկա են օրգանիզմում:

Աուտոիմունային ռեակցիաների իրականացման հետևանքով հյուսվածքային կառուցվածքների վնասմանը հանգեցնող մեխանիզմները նույնն են, ինչ որ օտար հակածինների վնասազերծմանն ուղղված իմունոլոգիական պրոցեսների դեպքում է: Ահա թե ինչու այն գործոնները, որոնք ճնշում են իմունային պատասխանը, աուտոիմունային հիվանդությունների վրա ունեն բուժիչ ազդեցություն, իսկ ընդհակառակը, իմունային ռեակցիաները խթանող գործոնները նպաստում են ախտաբանական պրոցեսների զարգացմանը:

Աուտոիմունային ռեակցիաները կարող են իրականացվել հակամարմինների միջոցով, որի հետևանքով գործի են դրվում ֆագոցիտոզը, հակամարմին կախյալ բջջասպան ռեակցիաները, ակտիվանում է կոմպլեմենտի համակարգը, պարարտ բջիջների և բազոֆիլ լեյկոցիտների ակտիվացման հետևանքով տեղի են ունենում անոթային ռեակցիաներ:

Աուտոիմունային ռեակցիաները կարող են իրականացվել նաև T լիմֆոցիտների տարբեր ենթապոպուլյացիաների՝ բջջասպան T լիմֆոցիտների, բորբոքման (Th1) T լիմֆոցիտների միջոցով: Հետևանքը լինում է, համապատասխանաբար, թիրախ բջիջների քայքայումը և մակրոֆագերի ակտիվացումը:

Բերենք աուտոիմունային հիվանդությունների մի քանի օրինակներ:

1. *Աուտոիմունային հեմոլիզային սակավարյունություն:* Այս հիվանդության հարուցման համար որպես հակածին հանդես է գալիս էրիթրոցիտների թաղանթի վրա գտնվող ռեզուս-գործոնը: Այդ հակածնի դեմ

սինթեզվող հակամարմինները, կապվելով էրիթրոցիտների թաղանթին, ակտիվացնում են կոմպլեմենտը, օպտոնացնում են էրիթրոցիտներին, որի հետևանքով դիտվում է մակրոֆագերի ակտիվացում և ֆագոցիտոզ, էրիթրոցիտների քայքայում: Ձարգանում է սակավարյունություն

2. *Գուդպասների համախտանիշ:* Որպես աուտոհակածին է ծառայում չորրորդ տիպի կոլագենը, որն առկա է հիմային թիթեղների կազմում: Այդ հակածնի դեմ սինթեզվող հակամարմինների միջոցով զարգանում են բորբոքման պրոցեսներ, որոնք առանձնապես վտանգավոր են դառնում երիկամների մազանոթային կծիկներում և թոքաբշտիկների մազանոթներում: Հիվանդագին երևույթները զարգանում են երկամաներում և թոքերում:

3. *Գրեյվսի հիվանդություն (աուտոիմունային հիպերթիրեոզիտ):* Հակամարմիններ են սինթեզվում վահանաձև գեղձի բջիջների այն ընկալիչի դեմ, որն ընդունում է հիպոֆիզի թիրեոթրոպ հորմոնի ազդանշանը: Հետևանքը լինում է վահանաձև գեղձի գերֆունկցիան:

4. *Առաջնային միքսեդեմա, կամ Հաշիմոտոյի հիվանդություն:* Որպես աուտոհակածին ծառայում է վահանաձև գեղձի թիրեոիդային պերօքսիդազը: Սինթեզվող հակամարմինների ազդեցության հետևանքով, ճնշվում է հորմոնների արտազատումը, վահանաձև գեղձը մեծանում է, բորբոքվում:

5. *Հիպոգլիկեմիայի համախտանիշ:* Հակամարմիններ են սինթեզվում ինսուլինային այն ընկալիչի դեմ, որի միջոցով խթանվում է ինսուլինի սինթեզը: Հետևանքը լինում է հիպոգլիկեմիան՝ արյան մեջ գլյուկոզի քանակի նվազումը:

6. *Ինսուլինից չկախված (երկրորդ տիպի) շաքարախտ:* Հակամարմիններ են սինթեզվում ինսուլինային այն ընկալիչի դեմ, որով ճնշվում է ինսուլինի արտազատումը: Հետևանքը լինում է հիպերգլիկեմիան՝ արյան մեջ գլյուկոզի քանակի մեծացումը:

7. *Համակարգային կարմիր գայլախտ:* Որպես ուտոհակածիններ հանդես են գալիս ԴՆԹ-ն, հիստոնները, ռիբոսոմները և այլն, որոնց դեմ սինթեզվող հակամարմիններն իմունային համալիրներ են առաջացնում երկամային կծիկներում, անոթների շուրջը, հոդերում: Ձարգանում են բորբոքային պրոցեսներ:

8. *Ինսուլին կախյալ (առաջին տիպի) շաքարախտ:* Ենթաստամոքսային գեղձի ինսուլին սինթեզող բջիջները թիրախ են դառնում

բջջասպան T լիմֆոցիտների համար: Այդ բջջիջների քանակության կտրուկ նվազման հետևանքով խիստ պակասում է իմսուլինի սինթեզը, զարգանում է հիպերգլիկեմիա:

9. *Ցրված սկլերոզ*: Որպես աուտոհակածին հանդես է գալիս միելինի հիմնական սպիտակուցը՝ նյարդային հյուսվածքի պրոտեոլիպիդային սպիտակուցը: Ակտիվանում են Th1 լիմֆոցիտները, որի հետևանքով զարգանում են նյարդային համակարգի գործունեության տարբեր խանգարումներ, կաթվածներ:

10. *Ծանր միաստենիա*: Հակամարմիններ են սինթեզվում մկաններում ագետիլխոլինի ընկալիչի դեմ, որի հետևանքով խախտվում է նյարդային ազդակի փոխանցումը: Ձարգանում է ծանր մկանային թուլություն: Ախտաբանական պրոցեսի զարգացմանը մասնակցում են նաև T լիմֆոցիտները:

Աուտոիմունային հիվանդություններ կարող են զարգանալ նաև այն դեպքերում, երբ այս կամ այն պատճառով խաթարվում է լիմֆոցիտների ապոպտոզը: Օրինակ, պարզվել է, որ հողերի ռեվմատոիդային բորբոքումը կարող է ծագել այն պատճառով, որ հողախոռոչներում գտնվող T լիմֆոցիտները ժամանակին ապոպտոզով չեն մահանում, այլ դրանց կենսունակությունը երկարաձգող ազդանշաններ են ստացվում հողերի ինչ-որ պատճառներով վնասված ֆիբրոբլաստներից: Նկարագրված է մարդու լիմֆոցիտների Fas ընկալիչի գենի արատի հետևանքով առաջացող հիվանդություն, որի դեպքում խանգարվում է լիմֆոցիտների բոլոր կլոնների ապոպտոզը, զարգանում է լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն:

Ընտանեկան վերլուծությունները վկայում են աուտոիմունային հիվանդությունների զարգացման նկատմամբ մարդկանց հակվածության ժառանգական բնույթի մասին: Գենետիկական ուսումնասիրությունները շատ դեպքերում բացահայտել են այդ հակվածության և MHC-ի գենների միջև կապը: Օրինակ, իմսուլինային շաքարախտի նկատմամբ հակվածությունը դրսևորվում է, երբ DQ գենի արգասիք մոլեկուլում ասպարագինաթթվի փոխարեն վալինը, սերինը կամ ալանինն է: Աուտոիմունային հիվանդությունների զարգացումը պայմանավորված է նաև ոչ գենետիկական գործոններով: Դրանցից են օրգանիզմի տարիքը, սեռը: Կանայք ավելի մեծ հակվածություն ունեն այդ հիվանդությունների նկատմամբ:

Գերզգայնության ռեակցիաներ

Որոշակի հակածիններ մույն օրգանիզմում երկրորդ անգամ և հետագայում կրկին հայտնվելու դեպքում կարող են առաջ բերել բորբոքային պրոցեսներով ուղեկցվող իմունային ռեակցիա, որը բնորոշվում է որպես գերզգայնություն:

Տարբերում են գերզգայնության դրսևորման երկու ձև՝ *արագացված ռեակցիաներ*, որոնք զարգանում են շատ արագ՝ հակածնի ներմուծման պահից հետո առաջին 30 րոպեների ընթացքում և *դանդաղացված ռեակցիաներ*, որոնք զարգանում են 24-48 ժամերի ընթացքում:

Ներկայումս տարբերում են գերզգայնության 4 տիպեր՝ առաջին, երկրորդ, երրորդ և չորրորդ: Դրանց թվում առաջին երեքն արագացված են, իսկ չորրորդը՝ դանդաղացված: Գերզգայնության առաջին տիպի ռեակցիան իրականանում է E դասի իմունազլոբուլինի միջոցով, երկրորդ տիպի ռեակցիան կախված է G դասի իմունազլոբուլինից, որը, միանալով սեփական, կամ օտար հակածնի հետ, կապվում է բջջաթաղանթներին և առաջ բերում ախտաբանական պրոցեսներ: Գերզգայնության երրորդ տիպի ռեակցիան զարգանում է մեծ թվով իմունային համալիրների առաջացման հետևանքով: Ի տարբերություն առաջին երեք տիպերի, գերզգայնության չորրորդ տիպի ռեակցիան պայմանավորված է ոչ թե հակամարմիններով, այլ հիմնականում Th1 լիմֆոցիտների գործունեությամբ:

Գերզգայնության ռեակցիաներն ընդգրկում են բջջային և մոլեկուլային մույն մեխանիզմները, ինչ որ պաշտպանական իմունային ռեակցիաները: Չնայած դրան, գերզգայնության ռեակցիաները միշտ էլ ախտաբանական բնույթ են կրում և դրանցում պաշտպանական իմաստն իսպառ բացակայում է: Դրանք իմունիտետի համակարգի ակտիվության ոչ աղեկվատ դրսևորում են, չնայած, ենթադրություն կա այն մասին, որ էվոլյուցիայի ընթացքում օրգանիզմների այդ պատասխան ռեակցիան ծագել է մակաբույծները օրգանիզմից դուրս վանելու համար: Ուստի կարելի է ասել, որ դրանք իրենց ծագումով հարմարվողական են:

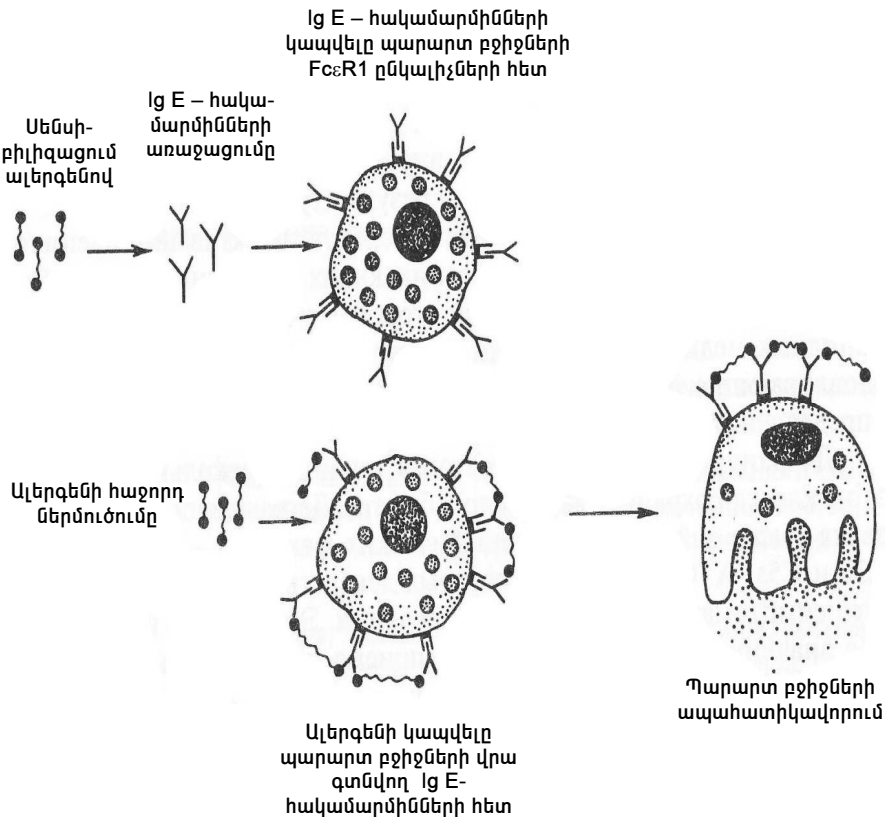
Արագացված տիպի գերզգայնության՝ ալերգիայի հիմքում ընկած է որոշակի հակածինների՝ ալերգենների և E դասի իմունազլոբուլինի միջև փոխազդեցության արդյունքում բնականոնի համեմատ բազմակի ուժեղացված ռեակցիան: Այդպիսի պատասխանը ոչ իր ուժգնությամբ և

ոչ էլ իր նպատակային ուղղվածությամբ ադեկվատ չէ ելակետային ազդեցությամբ:

Ալերգիական ռեակցիան օրգանիզմի իմունային պատասխանն է, որի ընթացքում սինթեզվում են IgE հակամարմիններ: Հատկապես այդ իզոտիպին պատկանող հակամարմինների սինթեզը, ինչպես հայտնի է, խթանվում է ինտերլեյկին-4-ի միջոցով, որ արտադրում են գերազանցապես Th2 լիմֆոցիտները: Հետևաբար, կարելի է ասել, որ այդ բջիջներն էական դեր ունեն ալերգիական ռեակցիաների ձևավորման մեջ:

IgE հակամարմինների սինթեզը վերահսկող կարևոր դեր ունեն նաև CD23 մոլեկուլները, որոնք որպես ընկալիչներ առկա են B լիմֆոցիտների 30%-ի վրա և ԻԼ-4-ի ազդեցությամբ սինթեզվում և արտազատվում են՝ ազդանշան ծառայելով պլազմոցիտներում IgE հակամարմինների սինթեզման համար: Մյուս կողմից, Th2 լիմֆոցիտների տարբերակումը և դրանցից ԻԼ-4-ի արտազատումը ճնշում են Th1 լիմֆոցիտները՝ ինտերֆերոն- γ -ի միջոցով: Ուստի այս ցիտոկինը կարող է ճնշել ալերգիական ռեակցիայի զարգացումը՝ Th2 լիմֆոցիտների ակտիվությունը ճնշելու միջոցով:

IgE հակամարմիններն օժտված են պարարտ բջիջներին և արյան բազոֆիլ լեյկոցիտներին միանալու հատկությամբ, քանի որ այդ բջիջներն ունեն բարձր աֆինությամբ օժտված Fc ընկալիչներ (Fc ϵ R1) (նկ. 14.1.): Երբ նույն ալերգենը երկրորդ անգամ է մուտք գործում օրգանիզմ, կապվում է պարարտ բջիջների և բազոֆիլ լեյկոցիտների թաղանթի վրա արդեն առկա IgE հակամարմինների հետ: Հետևանքը լինում է այն, որ այդ բջիջներից արտանետվում են ֆիզիոլոգիական ակտիվությամբ օժտված նյութեր, որոնք փոխազդելով իրենց թիրախ բջիջների հետ, առաջ են բերում ուժեղացված պատասխան ռեակցիա: Այդ նյութերի համար որպես թիրախ բջիջներ են ծառայում արյունատար անոթների էնդոթելը, հարթ մկանային բջիջները, էպիթելային բջիջները, արյան բջիջները:



Նկ. 14.1. Ig E-ի մասնակցությունը պարարտ բջիջների ակտիվացման և դրանցից ալերգիական միջնորդանյութերի արտազատման մեջ: Հակածնի (ալերգենի) օրգանիզմ մուտք գործելու հետևանքով սինթեզվում է Ig E, որը կապվում է պարարտ բջիջների թաղանթում գտնվող համապատասխան ընկալիչի հետ: Հաջորդ անգամ օրգանիզմում հայտնվող հակածինը կապվում է պարարտ բջիջների թաղանթում առկա IgE-ի հետ: Դա ազդանշան է ծառայում վերջիններիս ապահատիկավորման, այսինքն՝ դրանցից բորբոքային միջնորդանյութերի արտազատման համար:

Պարարտ բջիջներից արտադրվող ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութերը բազմազան են: Դրանց թվին պատկանում են հեպարինը և հիստամինը, անոթաշաժիչ ամիններ, լիպիդային միջնորդանյութեր, օրինակ պրոստագլանդիններ և լեյկոտրիեններ, ֆերմենտներ, ցիտոկիններ (ՈՒՆԳ-α, ԻԼ-4, -13, -3, -5, ԳՄԳԳ):

Արյան ձևավոր տարրերի թվում ալերգիական ռեակցիաներում մասնակցում են հատկապես նեյտրոֆիլները և էոզինոֆիլները, թրոմբոցիտները: Նեյտրոֆիլներն արտազատում են զանազան պրոտեոլիտիկ ֆերմենտներ, ակտիվանում է կոմպլեմենտը և արյան մակարդման համակարգը: Թրոմբոցիտները նպաստում են թրոմբի առաջացմանը, զարգանում է բորբոքում: Էոզինոֆիլներն արտամետում են իրենց հատիկների պարունակությունը, հատկապես *գլխավոր հիմնային սպիտակուցը* և կատիոնային սպիտակուցներ: Էոզինոֆիլները դառնում են ալերգիական ռեակցիաների ժամանակ հյուսվածքների քայքայմանը նպաստող հիմնական գործոնը: Էոզինոֆիլները նպաստում են նաև թրոմբոցիտների ագրեգացմանը և պարարտ բջիջների և արյան բազոֆիլների արտազատական ակտիվության մեծացմանը:

Ալերգիական ռեակցիաները դրսևորվում են այն անձանց մոտ, որոնք ժառանգական հակվածություն ունեն մմանօրինակ իմունային պատասխանի հանդեպ: Բացահայտվել է, որ այդպիսի հակվածությունը ժառանգվում է MHC-ի գեների հետ շղթայված:

Ալերգիական ռեակցիաներն ունեն բազմազան դրսևորումներ՝ սկսած փշշոցից, մաշկի տեղային կարմրածությունից և քորից մինչև անաֆիլակտիկ շոկը: Ալերգիական ռեակցիաների ժամանակ կարող են դիտվել արյունատար անոթների լայնացում, պատերի թափանցելիության մեծացում, արյան ծնշման նվազում, լործաթաղանթների վրա արտազատուկների քանակության մեծացում, բրոնխների և ստամոքսաղիքային ուղու մկանների սպազմ և այլն: Այդ երևույթների սուր, խիստ արտահայտված դրսևորումն անվանում են *անաֆիլաքսիա*: Այս եզրույթով բնութագրվում է մի վիճակ, որն իր բովանդակությամբ հակադրվում է *պրոֆիլաքսիային* (anaphylaxis – որպես հակադրություն prophylaxis-ի): Եթե վերջինս իր իմաստով ենթադրում է պաշտպանական, կանխարգելման երևույթներ, ապա անաֆիլաքսիան դրա հակառակ իմաստն ունի:

Անաֆիլաքսիա, կամ անաֆիլակտիկ շոկի վիճակը դրսևորվում է այն դեպքում, երբ տվյալ ալերգենը, բազմիցս օրգանիզմ ներթափանցելուց հետո օրգանիզմը սենսիբիլիզացրել է, այսինքն՝ առաջ է բերել իրենց թաղանթին տվյալ ալերգենին համապատասխան IgE հակամարմիններ կրող մեծ թվով պարարտ բջիջների ակտիվացում և այդ պայմաններում ալերգենը ներարկվում է ներերակային ճանապարհով: Այդ ռեակցիան

դրսևորվում է վերին շնչուղիների և թոքերի այտուցմամբ, բրոնխների սպազմով, արյան ճնշման անկմամբ, շնչառական կենտրոնի արգելակմամբ: Անաֆիլաքսիան կարող է դրսևորվել մեղունների, իշամեղունների խայթոցներից, ինչպես նաև՝ սննդային ալերգենների ազդեցությամբ, մանավանդ ստամոքսաաղիքային ուղիների բորբոքային հիվանդությունների առկայության դեպքում:

Նշված երևույթները պայմանավորված են այն միջնորդանյութերի ազդեցությամբ, որոնք արտանետում են ակտիվացած պարարտ բջիջները և բազոֆիլ էլեկոցիտները: Ուստի, ալերգիական ռեակցիաների բազմազանությունը որոշվում է տարբեր ուղիների առկայությամբ, որոնցով ալերգենները կարող են ներթափանցել օրգանիզմ, և դրանով, որ հակամարմիններ կրող պարարտ բջիջները տեղակայված են տարբեր օրգանների լորձաթաղանթներում արյունատար անոթների հարևանությամբ: Այդուսակում բերվում են ալերգիական ռեակցիաների հիմնական տիպերի բնութագրական առանձնահատկություններն ըստ Ա. Ա. Յարիլինի:

Ալերգենները՝ հակածինները, որոնք ավելի հաճախ քան այլ նյութեր, առաջ են բերում գերզգայնության ռեակցիա, բավական բազմազան են: Դրանք մեծամասամբ սպիտակուցային նյութեր են: Ալերգեններ են նաև որոշ հապտեններ, բազմաշաքարներ: Սպիտակուցային բնույթի ալերգեններ կարող են պարունակել սննդամթերքը (կաթը, ընկույզները, ձվերը, խեցգետնակերպերը, լոբին, ոլոռը և այլն), տզերի և այլ կենդանիների արտաթորանքը, մեղունների, իշամեղունների թույնը, խոտաբույսերի և ծառերի ծաղկափոշին, հորմոնները (ինսուլինը, ադրենոկորտիկոթրոպ հորմոնը), արյան շիճուկը, արյունից ստացված պատրաստուկները, պատվաստանյութերը, լատեքսը: Հապտեններից ալերգեններ են, որոշ հակաբիոտիկներ, օրինակ, պենիցիլինը, ցեֆալոսպորինը, որոշ վիտամիններ, օրինակ՝ տիամինը: Բազմաշաքարներից կարող են ալերգեններ լինել դեքստրանը, պոլիգելինը: Ալերգենները դասակարգվում են նաև ըստ օրգանիզմ ներթափանցելու ուղիների և ըստ իրենց ծագման: Տարբերում են, օրինակ, շնչուղիներով ներթափանցողներ (ծաղկափոշու, բույսերի սպորների բաղադրիչները, կենդանիների մաշկային թեփուկները, տզերի մասնիկները), սննդային (ձվի, կաթի, մսի, ձկան բաղադրիչներ, սննդային հավելումներ), դեղամիջոցներ (որոշ հակաբիոտիկներ), վարակիչ գործոններ (բակտերիաների, սնկերի, մակարույծների բաղադրիչներ):

*Ալերգիական ռեակցիաների հիմնական տիպերի
բնութագիրն ըստ Ա. Ա. Յարիլինի*

Ռեակցիայի կամ հիվանդության անվանումը	Ռեակցիայի դրսևորումը	Ալերգենի ներթափանցման ուղին	Ալերգենի չափաբաժինը	Պարարտ բջի տիպը	Թիրախ բջիջներ
Գերազանցապես տեղային					
Մաշկային ռեակցիա: Ալերգիական դերմատիտ	10-20 րոպե անց, բշտիկ, կարմրածություն, այտուց, քոր, 2-4 ժամ անց՝ կոշտացում, այտուց	ն/մ, ե/մ	փոքր	շ/պ	անոթների էնդոթել, արյան բջիջներ
Բրոնխային ասթմա	բրոնխոսպազմ, բրոնխների քրոնիկ բորբոքում	օդային	փոքր	լորձաթ.	բրոնխների հարթ մկաններ և էպիթել, էյկոցիտներ
Ալերգիական ռինիտ, կոնյունկտիվիտ	լորձաթաղանթների կարմրածություն, լորձի և այլ արտազատուկների գերարտադրություն	օդային	փոքր	լորձաթ.	լորձաթաղանթների էպիթել, անոթների էնդոթել
Աղիքային խանգարումներ	լուծ, սրտխառնոց, փսխում	աղիքային	ցանկացած	լորձաթ.	լորձաթաղանթների էպիթել, հարթ մկաններ
Կվինկեյի այտուց	դեմքի և պարանոցի այտուց	աղիքային	ցանկացած	շ/պ	անոթների էնդոթել
Համակարգային					
Ցան	բշտիկներ, մաշկային ցան, քոր	աղիքային	ցանկացած	շ/պ	անոթների էնդոթել, արյան բջիջներ
Անաֆիլակտիկ շոկ	անոթների լայնացում, արյան պլազմայի դուրս գալը դեպի հյուսվածքներ, արյան ճնշման անկում	ն/ե	բարձր	շ/պ	անոթների էնդոթել, արյան բջիջներ

Ծանոթություն: շ/պ – շարակցահյուսվածքային պարարտ բջիջներ, լորձաթ – լորձաթաղանթների պարարտ բջիջներ, ն/մ – ներմաշկային, ե/մ – ենթամաշկային. ն/ե – ներերակային:

Ալերգենները տարբերվում են ֆիզիկական և քիմիական ինչ-որ հատկանիշներով, օրգանիզմ ներթափանցելու իրենց առանձնահատ-

կություններով: Ալերգենները համեմատաբար փոքր մոլեկուլային զանգված ունեն, կարող են միանալ այլ մասնիկների հետ, կամ ագրեգատներ առաջացնել, լուծվում են լորձաթաղանթների արտազատուկների մեջ և հեշտությամբ ներթափանցում օրգանիզմի ներքին հեղուկ միջավայրի մեջ: Ոչ սպիտակուցային ալերգենները կարող են քիմիական կապի մեջ մտնել օրգանիզմի սեփական սպիտակուցների հետ:

Կարևոր է հաշվի առնել, որ ալերգեններն իրենց ազդեցությունն առաջ են բերում շատ փոքր չափաբաժիններով օրգանիզմ ներթափանցելու դեպքում: Ալերգենի չափաբաժնի փոքր լինելը նպաստում է CD4 օգնական T լիմֆոցիտների ակտիվացմանը, որոնցից արտադրված ինտերլեյկին-4-ը նպաստում է E դասի հակամարմինների սինթեզմանը:

Ig G հակամարմիններն արգելափակող ազդեցություն ունեն E դասի հակամարմինների սինթեզման նկատմամբ, հետևաբար, կարող են կանխել կամ արգելակել ալերգիական ռեակցիայի դրսևորումը: Դրա վրա հիմնված է ալերգիական հիվանդությունների բուժման մեթոդներից մեկը: Ալերգենի ավելի մեծ չափաբաժնի պարբերական, վերահսկվող ներարկումը կարող է հակամարմինների սինթեզն ուղղել Ig G-ի ուղղությամբ: Այդ դեպքում ալերգիական ռեակցիան չի դրսևորվի:

Գերզգայնության երկրորդ տիպի ռեակցիան կապված է IgG հակամարմինների սինթեզման հետ, որոնք նստվածք առաջացնելով բջջաթաղանթների վրա, ակտիվացնում են կոմպլեմենտը: Հետևանքը կարող է լինել բջջասպան ռեակցիան: Հակամարմինների միջոցով օպոնացման հետևանքով այդ բջիջներին մահ կարող են ֆագոցիտոզի ենթարկել մակրոֆագերը:

Այս ռեակցիայի զարգացման պայմաններում ամենից հաճախ դիտվում է էրիթրոցիտների քայքայում և հեմոլիզ: Որպես օրինակ կարելի է հիշատակել ախտաբանական այն վիճակը, որն ստեղծվում է ռեզուս բացասական արյուն ունեցող կնոջ հղիության ընթացքում ռեզուս դրական արյունով պտղի արյան համակարգում: D հակածինը, կամ ռեզուս գործոնը, որն առկա է ռեզուս-դրական արյուն ունեցող պտղի էրիթրոցիտների թաղանթում, մոր օրգանիզմում առաջ է բերում հակամարմինների սինթեզ: IgG հակամարմիններն անցնելով ընկերքով, կապվում են պտղի էրիթրոցիտների հետ և առաջ են բերում հեմոլիզ: Կարող է զարգանալ մորածնի սակավարյունություն և դեղմություն: Ներկայումս կիրառվում են արդյունավետ կանխարգելիչ միջոցառումներ:

Գերզգայնության երրորդ տիպի ռեակցիաները նույնպես կապված են ԼԳ հակամարմինների սինթեզման հետ: Սակայն այս դեպքում իմունային համալիրներն առաջանում են ոչ թե բջիջների, այլ լուծված հակածինների դեմ հակամարմինների սինթեզման արդյունքում: Իմունային համալիրները, եթե բավականաչափ խոշոր են, արյան միջոցով հեռացվում են հյուսվածքներից և ֆագոցիտոզի ենթարկվում: Սակայն մանր և մեծ քանակությամբ առաջացած իմունային համալիրները կարող են նստվածք առաջացնել անոթների պատերին՝ պատճառ դառնալով դրանց վնասումների: Այն դեպքում, երբ օրգանիզմում որևէ հակածնի նկատմամբ արդեն առկա են սինթեզված հակամարմիններ, ներմաշկային ճանապարհով այդ նույն հակածնի մուտքն առաջ է բերում տեղային բորբոքային ռեակցիա, որը հայտնի է Արտյուսի ռեակցիա անվան տակ: Բորբոքումը զարգանում է ինչպես կոմպլեմենտի համակարգի տարբեր բաղադրիչների՝ հատկապես C3a-ի, C5a-ի, բորբոքային միջնորդանյութերի, այնպես և նեյտրոֆիլների, մակրոֆագերի, թրոմբոցիտների, պարարտ բջիջների ներգրավմամբ և մասնակցությամբ:

Գերզգայնության երրորդ տիպի ռեակցիայի օրինակ է մաև շիճուկային հիվանդությունը, որը դրսևորվում է հակածնի մեծ չափաբաժնի ներերակային ներմուծման դեպքում: Դա կատարվում է ներկայումս հատկապես թունավոր օժերի խայթոցների դեպքում հակաթույների ներարկման ժամանակ: Բուժիչ շիճուկի ներարկումից հետո օրգանիզմում այդ շիճուկի կազմում գտնվող օտարածին սպիտակուցների դեմ սինթեզվում են հակամարմիններ, ձևավորվում են իմունային համալիրներ: Դրա հետևանքով առաջանում է մաշկային ցան, մարմնի ջերմաստիճանը բարձրանում է և այլն: Այդ վիճակը կարգավորվում է, երբ հակածինն օրգանիզմից վերանում է:

Դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիան արդեն նկարարագրվել է (տես՝ գլուխ 10): Ի տարբերություն գերզգայնության առաջին երեք տիպերի, այս դեպքում զարգացող բորբոքային ռեակցիան կապված է ոչ թե իմունազլոբուլինների սինթեզման, այլ Th1 լիմֆոցիտների ակտիվացման հետ: Դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիայի իրականացման անհրաժեշտ պայմանն օրգանիզմի մախօրոք սենսիբիլիզացված լինելն է, որի հետևանքով արդեն առկա են լինում ակտիվացած Th1 լիմֆոցիտների համապատասխան կլոնները: Հակածինը երկրորդ անգամ մուտք գործելուց հետո մակրոֆագերն այն ներկայաց-

նում են Th1 լիմֆոցիտներին: Վերջիններս, ակտիվանալով, արտադրում են տարբեր ցիտոկիններ՝ ԻԼ-2, ԻԼ-3, ԳՄԳԳ, ինտերֆերոններ, ՈՒՆԳ- α և ՈՒՆԳ- β : Արտադրում են նաև մակրոֆագերի քեմոտաքսիսի գործոն՝ ՄՔԳ և մակրոֆագերի տեղաշարժումն արգելակող գործոն՝ ՄԱԳ: Իրենց հերթին մակրոֆագերը ևս արտադրում են ցիտոկիններ, այդ թվում ԻԼ-1, ԻԼ-6, ՈՒՆԳ- α : Այդ ամենի հետևանքը լինում է մակրոֆագերի կուտակում այդ օջախում և բորբոքման ռեակցիայի զարգացում:

ԻՍՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԷԿՈԼՅՈՒՑԻԱԼՆ

Իմունիտետի համակարգի էվոլյուցիայի մասին կարելի է պատկերացում կազմել մորֆոֆիզիոլոգիական զարգացման տարբեր աստիճանների վրա գտնվող ողնաշարավոր և անողնաշար կենդանիների իմունիտետի ուսումնասիրության միջոցով: Անողնաշար կենդանիների ուսումնասիրությունը բացահայտում է հատկապես բնական իմունիտետի ծագման և էվոլյուցիոն զարգացման մի շարք կողմերը:

Իմունիտետի համակարգի պատմական զարգացումն ընթացել է կենդանիների էվոլյուցիայի հետ զուգընթաց՝ բնական ընտրության ուղղորդմամբ և տարբեր գործոնների ազդեցությամբ: Այդ գործոնների թվում կարևորագույնները բազմաբջջայնության ծագումն է, մարմնի չափերի և կյանքի տևողության մեծացումն ու բազմացման ինտենսիվության նվազումը, անցումը ցամաքային կենսակերպին, արյունատար համակարգի կատարելագործումն ու մարմնի կայուն ջերմաստիճանի ձեռքբերումը, կաթնասունների կենդանածնությունը և այլն:

Կարևոր է հաշվի առնել նաև այն, որ կազմավորվածության բարձր աստիճանի վրա գտնվող և երկարակյաց կենդանիների կյանքին սպառնացող լուրջ վտանգ են ներկայացնում սոմատիկ բջիջների մուտագիզները, վարակիչ հիվանդաբեր գործոնները, որոնք և նպաստել են շատ բարձր զգայնություն ունեցող իմունային համակարգի ստեղծմանը:

Օրգանիզմների ինքնությանն ու մեթոդականությանը սպառնացող արտաքին և ներքին տարբեր վնասակար գործոնների դեմ պայքարի արդյունավետության և իմունիտետի համակարգի զգայնության բարձրացումը հնարավոր դարձավ հատկապես արյան հատուկ բջիջների ծագման շնորհիվ, որոնք օժտված են սեփական այլափոխված կամ վարակված բջիջների թաղանթների վրա օտարածին պեպտիդները հյուսվածքային համատեղելիության մոլեկուլների հետ կապված վիճակում զանազանելու ունակությամբ: Այդ բջիջները ողնաշարավոր կենդանիների լիմֆոցիտներն են, որոնք օժտված են մենահատուկ զանազանման ունակությամբ և հիշողությամբ:

Ողնաշարավորների իմունիտետի համակարգի էվոլյուցիոն զարգացման կարևոր ձեռքբերումը եղավ նաև լիմֆոիդային օրգանների, որ-

պես ինքնավար համակարգի առանձնացումը: Վերջինիս կազմում կենտրոնական դեր ունի թիմուսը:

Իմունիտետի համակարգի էվոլյուցիոն բարդացումը և կատարելագործումն իր հերթին հսկայական դեր է կատարել կենդանական աշխարհի առաջընթաց զարգացման մեջ՝ հնարավորություն ստեղծելով սոմատիկ բջիջների քանակության ավելացման համար:

Անողնաշար կենդանիների իմունիտետի բջջային և մոլեկուլային գործոնները

Անողնաշար կենդանիները չունեն իմունազլոբուլիններ, դրանց իմունային համակարգում չկան նաև լիմֆոցիտների տարբեր ենթապոպուլյացիաներ և լիմֆոհյային օրգաններ: Չնայած դրան, այդ կենդանիներն ունեն իրենց օրգանիզմի անհատականությունն ու ամբողջականությունը պաշտպանող բավական արդյունավետ համակարգեր: Դրանց թվին են դասվում նախ և առաջ մարմնի ծածկույթները և մաշկի լորձային ծածկույթը, որում ոչնչանում են ախտածին մանրէները: Արտաքին կմախքը հուսալիորեն պաշտպանում է վնասակար գործոնների ներթափանցումից աղեխորշավորների, փափկամարմինների, փշամորթների, միջատների մարմինը: Իսկ երբ խախտվում է այդ պատնեշների ամբողջականությունը, ապա օտարածին նյութի դեմ դուրս են գալիս տարբեր բջջային և հումորալ գործոններ: Այդ գործոնների պաշտպանական ֆունկցիան, անշուշտ, պայմանավորված է օտարը սեփականից զանազանող ընկալիչների դեր կատարող մոլեկուլների առկայությամբ, որոնք գտնվում են արյան մեջ կամ բջիջների թաղանթներում:

Անողնաշար կենդանիների մեծամասնությունն ունեն լեյկոցիտներ, որոնց մի մասը նստակյաց է, մյուսները գաղթում են արյան կազմում կամ գտնվում են մարմնի խոռոչների հեղուկներում:

Պարզագույն բազմաբջիջ կենդանիները՝ սպունգները, աղեխորշավորները, տափակ որդերն ունեն ֆագոցիտոզի ունակությամբ օժտված ամեոբաձև թափառող բջիջներ, որոնք կատարում են պաշտպանական դեր և միաժամանակ մասնակցում են սննդառությանը: Փորձերը ցույց են տվել, որ աղեխորշավորների այդ ամեոբաձև բջիջները մասնակցում են նաև օտարածին փոխպատվաստված նյութի մերժման պրոցեսում:

Մարմնի երկրորդային խոռոչ ունեցող անողնաշար կենդանիների ամեոբաձև բջիջներն այլևս սննդառությանը չեն մասնակցում, դրանց մի մասը մասնագիտացել է իմունային պաշտպանության ֆունկցիաների կատարման մեջ: Օղակավոր որդերի մարմնի երկրորդային խոռոչում տեղակայված *ամեոբաձև բջիջների* թվում կան բազոֆիլ լիմֆոցիտանման բջիջներ, որոնք իրենց ենթամանրադիտակային կառուցվածքով նման են ողնաշարավորների չհասունացած լիմֆոցիտներին կամ NK բջիջներին: Ամեոբացիտների մեկ այլ տարատեսակը համապատասխանում է նեյտրոֆիլներին և մասնագիտացված է ֆագոցիտոզի իրականացման համար: Նշված բջիջները՝ լիմֆոցիտանման ամեոբացիտները և նեյտրոֆիլները, մասնակցում են փոխպատվաստված քսենոգենային և ալոգենային նյութի մերժմանը:

Կազմավորվածության ամենաբարձր աստիճանի վրա գտնվող անողնաշար կենդանիների, հատկապես՝ միջատների իմունացիտները բավական լավ են ուսումնասիրված: Այդ կենդանիների էլյկոցիտների թվում հեղինակները նկարագրում են իմունային ակտիվությամբ օժտված բջիջների մի քանի տիպեր. *պրոհենոցիտներ*, որոնք նման են ողնաշարավորների փոքր լիմֆոցիտներին, *պլազմատոցիտներ* կամ *ֆագոցիտ* բջիջներ, որոնք կառուցվածքով նման են ողնաշարավորների մակրոֆագերին և ակտիվորեն ֆագոցիտոզ են կատարում և այլն: Փափկամարմինների էլյկոցիտների թվում տարբերում են *հիալինային* բջիջներ և *գրանուլացիտներ*: Ընդ որում, հիալինային բջիջներն օժտված են ֆագոցիտոզի ավելի մեծ ակտիվությամբ: Այդ կենդանիների մարմնի վնասման կամ մակաբույծների ներթափանցման հետևանքով առաջացած վերքերը բավական արագ փակվում են: Դա կատարվում է ճարպային մարմնի կամ աղիքի արտափքման, մկանների կծկման, հեղուկների մակարդման միջոցով: Այդ ժամանակ դեպի վնասված վայրն են տեղափոխվում արյան բջիջները, որոնք, կուտակվելով, թրոմբ են առաջացնում, կամ կուտակում են մեկանին:

Պլազմայի մակարդման միջոցով թրոմբի առաջացումը բնորոշ է հատկապես հողվածոտանիներին: Մակարդմանը մասնակցում են հատիկավոր բջիջները, որոնք ագրեգացվում են և արտադրելով իրենց պարունակությունը, առաջ են բերում պլազմայի մակարդում և վերքի խցանում: Վնասված տեղամասում տեղի են ունենում ֆերմենտային կասկադային ռեակցիաներ, որոնք հրահրվում են հյուսվածքների

վնասմամբ, մանրէների բաղադրիչների արտազատմամբ, Ca-ի իոնների խտության կամ pH-ի փոփոխություններով: Մակարդմանը կարող է մասնակցել պրոֆենիլօքսիդազ ֆերմենտը, որը սերինային պրոտեազների կասկադի ազդեցությամբ վերածվում է ֆենիլօքսիդազի: Այդ ֆերմենտը իմունային պատասխանի ավելի ուշ փուլերում նպաստում է միջնորդանյութերի արտազատմանը:

Մարմնի ծածկույթների վնասվածքներով ներթափանցած մանրէներին ֆագոցիտոզի են ենթարկում ֆագոցիտ բջիջները: Բոլոր անողնաշար կենդանիներն ունեն ֆագոցիտ բջիջներ: Այդ բջիջները տեղաշարժվում են՝ ուղղորդվելով քննոտաքսիսի գործոններով, կլանում են թիրախ ծառայող մասնիկը և այն ենթարկում ներբջջային մարսման: Ընդ որում, ֆագոցիտոզի ենթարկվող նյութը կարող է և օպսոնացված չլինել: Սակայն պարզվել է, որ բարձրակարգ անողնաշարների՝ հողվածոտանիների, փափկամարմինների, թաղանթավորների պլազմայի որոշ բաղադրիչներ՝ լեկտիններ, պրոֆենիլօքսիդազային կասկադի բաղադրիչներ, նպաստում են ֆագոցիտոզի արդյունավետության բարձրացմանը:

Որոշ կլոր որդերի, հողվածոտանիների, փափկամարմինների օրինակով բացահայտվել է, որ եթե նրանց մարմնի մեջ ներթափանցում են համեմատաբար խոշոր չափի կամ մեծ թվով մանրէներ, ֆագոցիտ բջիջները շրջապատում են նրանց և ենթարկում արտաբջջային մարսման՝ արտադրելով որոշ ակտիվ նյութեր, ինչպես, օրինակ, լիզոցին և պերօքսիդազ:

Անողնաշար կենդանիների մարմնի հեղուկներում հայտնաբերվել են օտարածինը զանազանող մոլեկուլներ, պաշտպանական դեր կատարող մի շարք հումորալ բնածին գործոններ՝ ագլյուտինիններ, լիզոցին, լիզոսոմային ֆերմենտներ և այլ մանրէասպան միացություններ: Ծովովզմիների արյան պլազմայում հայտնաբերվել է հումորալ լուծող համակարգ, որը կարող է համեմատվել կոմպլեմենտի հետ: Իսկ հողվածոտանիների պրոֆենիլօքսիդազային կասկադը շատ ընդհանուր գծեր ունի կոմպլեմենտի այլընտրական եղանակով ակտիվացման հետ, քանի որ այդ ժամանակ ևս դիտվում է մի շարք պրոտեազների հաջորդական ակտիվացում:

Նկարագրված հումորալ գործոնները բնածին են և մշտապես առկա են այդ կենդանիների մարմնի հեղուկներում: Սակայն որոշ հողվածո-

տանիների, օրինակ, ճամճերի, թիթեռների, մեղուների օրինակով ապացուցվել է, որ հակածնի ներմուծումից հետո դրանց պլազմայում հայտնվում են մոտ 15 մանրէասպան սպիտակուցներ, որոնք պահպանվում են մի քանի օրվա ընթացքում: Այդ գործոններից մեկը՝ ցեկրոպինը, հոմոլոգ է իմունագլոբուլինների որոշ դոմեններին: Միջատների հեմոլիմֆայում հայտնաբերվել է իմունային սպիտակուց, *հեմոլին*: Իր կազմում այն ունի չորս իմունագլոբուլինանման դոմեններ, որոնք, կապվելով բակտերիաների թաղանթին, մասնակցում են օտարածին մոլեկուլների զանազանմանը:

Անողնաշար կենդանիներն ունեն մաև ցիտոկինանման մոլեկուլներ. որոնցով կարգավորվում են պաշտպանական ռեակցիաները:

Մեծ թվով անողնաշար կենդանիների օրինակով բացահայտվել է, որ նրանք օժտված են քսենոգեն և ալոգեն փոխպատվաստված օրգանները և հյուսվածքները մերժելու, արտամղելու ունակությամբ: Քսենոգեն փոխպատվաստված նյութը մերժում է անողնաշարների մեծամասնությունը, իսկ ալոգեն նյութի զանազանման և մերժման ռեակցիաները նկարագրվել են սպունգների, աղեխորշավորների, օղակավոր որդերի, միջատների, փշամորթների օրինակով: Այդ ռեակցիաները հանդես են բերում շատ կարճատև հիշողություն:

Անողնաշար կենդանիների ալոգենային զանազանման ունակությունը թույլ է տալիս ենթադրել, որ դրանք ունեն հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի (MHC) մոլեկուլների նախորդներ: Այդ մասին է վկայում β_2 միկրոգլոբուլինանման մոլեկուլների առկայությունը խեցգետնակերպերի, միջատների օրգանիզմում: Ենթադրվում է, որ MHC-ի ծագումը և էվոլյուցիան ընթացել են իմունագլոբուլինների էվոլյուցիայից անկախ:

Լիմֆոմիելոիդային հյուսվածքի օջախների սկզբնավորումը բարձրակարգ անողնաշար կենդանիների օրգանիզմում

Բարձրակարգ անողնաշար կենդանիների՝ մարմնի երկրորդային խոռոչ ունեցող որդերի օրգանիզմում առաջին անգամ հանդիպում են արյունաստեղծման՝ հեմոպոեզի օջախներ, որոնք զույգ հանգույցիկների տեսքով տեղադրված են մարմնի յուրաքանչյուր հատվածում՝ ցելոմային խոռոչի մեջ: Դրանցում այլ ցելոմացիտների հետ միասին զարգանում են մաև լիմֆոցիտանման բջիջներ:

Հեմոպոեզն իրականացնող հյուսվածք ունեն մեծ հոդվածոտանիները և փափկամարմինները:

Գլխուտանի փափկամարմինների արյունաստեղծ հյուսվածքը ձևավորված է բավական բարդ կառուցվածք ունեցող գեղձի տեսքով, որը գտնվում է գլխային մասում և կրում է «սպիտակ մարմին» անվանումը: Դրանում զարգանում են լեյկոցիտները, որոնք շատ մեծ են ողնաշարավորների մոնոցիտներին:

Ողնաշարավորների իմունիտետը

Բոլոր ողնաշարավորների բնական իմունիտետի բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմները բավականաչափ միանման են: Սակայն, ողնաշարավորների կազմավորվածության բարդացմանը զուգընթաց դրանց լիմֆոցիտների ֆունկցիաները գնալով ավելացել են, իսկ լիմֆոիդային հյուսվածքի մասնագիտացվածության աստիճանը բարձրացել է: Ավելացել է մեծ իմունագլոբուլինների իզոտիպերի քանակությունը:

Ողնաշարավորների բնական իմունիտետի բջջային և մոլեկուլային գործոնները

Ինչպես արդեն նշվել է, կաթնասունների բնական իմունիտետի բջջային գործոնների թվին պատկանում են NK բջիջները: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ այդ բջիջներին մեծ բջիջներ ունեն տարբեր ողնաշարավորներ՝ ոսկրոտ ձկները, երկկենցաղները, սողունները, թռչունները:

Բնական իմունիտետի ֆիզիոլոգիական գործոնների թվում, հատկապես բորբոքման պրոցեսների ժամանակ, մասնակցում են լեյկոտրիենները և լիպիդային այլ միջնորդանյութեր: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ այդպիսի միջնորդանյութեր սինթեզվում են ոսկրային ձկների, երկկենցաղների օրգանիզմում:

Բոլոր ողնաշարավորների ներքին միջավայրում առկա է կոմպլեմենտի համակարգը, գործում են դրա ակտիվացման այլընտրանքային և դասական եղանակները: Կաթնասունների կոմպլեմենտի համակարգի C3, C4 և C5 բաղադրիչներին հոմոլոգ սպիտակուցներ հայտնաբերվել են դեռևս բոլորաբերանների արյան պլազմայում: Դրանք կատարում են օպոնիզմների դեր:

Ոսկրոտ ձկներն ունեն կոմպլեմենտի C1-C9 բաղադրիչները, B և D գործոնները: Ձկների, երկկենցաղների կոմպլեմենտի համակարգն իր հիմնական հատկանիշներով նման է կաթնասունների նույնանուն համակարգին:

Մոլեկուլային կենսաբանական հետազոտությունները պարզել են, որ ողնաշարավորների շատ խմբերում առկա են ցիտոկինների որոշակի խմբեր՝ ինտերլեյկիններ, ինտերֆերոններ, ուռուցքների նեկրոզի գործոններ, գաղութախթանիչ գործոններ, քեմոկիններ: Ինտերլեյկինի ակտիվություն հայտնաբերվել է ոսկրոտ ձկների, երկկենցաղների, թռչունների մակրոֆագերում: Հայտնաբերվել են նաև ինտերֆերոնաման գործոններ, որոնք ակտիվացնում են մակրոֆագերին, ունեն հակավիրուսային ազդեցություն:

Ողնաշարավորների իմունային համակարգում կարևոր դեր են խաղում պեպտիդ-հակաբիոտիկները: Գորտի (*Xenopus laevis*) մաշկի հատիկավոր գեղձերում սինթեզվում է այդ հակաբիոտիկների մի խումբ, որոնք ստացել են մազայիններ անվանումը: Դրանք մանրէասպան ազդեցություն ունեն մի շարք գրամդրական, գրամբացասական բակտերիաների, սնկերի, նախակենդանիների վրա:

Ողնաշարավորների հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրը

Մոլեկուլային կենսաբանական և գենետիկական ուսումնասիրություններով, ինչպես նաև՝ իմունիտետի համակարգի տարբեր գործառույթների համեմատական հետազոտման միջոցով բացահայտվել է, որ հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիր (MHC) ունեն բոլոր ողնաշարավոր կենդանիները:

Սառնարյուն կենդանիների թվում ամենից մանրամասն տվյալներ ստացվել են *Xenopus*-ի հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի վերաբերյալ: Այդ կենդանիների MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլները գաղտնագրված են մեկ գենի 20 ալելներում: Այդ մոլեկուլներն առկա են հասուն կենդանիների բոլոր բջիջների թաղանթներում, մինչդեռ շերտփուկների բջիջները դեռևս զուրկ են դրանցից: Դրանք, ինչպես կաթնասունները, կազմված են երկու շղթաներից, որոնցից մեկը՝ α , ներկայացված է երեք դոմեններով, իսկ երկրորդը β_2 միկրոգլոբուլինն է:

Գորտի MHC-ի 2-րդ դասի մոլեկուլները գաղտնագրված են մոտ 30 ալելներում: Այդ մոլեկուլները կազմված են երկու շղթաներից՝ α և β , տեղակայված են լինում միայն թիմուսի լիմֆոցիտների, B և T լիմֆոցիտների վրա, ինչպես նաև՝ հակածին ներկայացնող բջիջների, օրինակ, մաշկում գտնվող լանգերհանսյան բջիջների վրա: α և β շղթաները տրանսթադանթային գլիկոպրոտեիններ են, ընդ որում, β շղթան հանդես է բերում բավական բարձր հոմոլոգիա կաթնասունների մույմանում պոլիպեպտիդային շղթայի հետ և, ինչպես մարդու MHC-ի 2-րդ դասի այդ մոլեկուլը, գաղտնագրված է գեների երեք լոկուսներում: Ի տարբերություն MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլների, 2-րդ դասի մոլեկուլներ հայտնաբերվում են որոշ բջիջների, հատկապես B լիմֆոցիտների և էպիթելային բջիջների թաղանթներում դեռևս շերտփուկների զարգացման վաղ փուլերում:

Ինչ վերաբերվում է այլ սառնարյուն ողնաշարավոր կենդանիներին, ապա MHC-ի առաջին և երկրորդ դասի մոլեկուլներ և MHC-ի երկրորդ դասի բազմաձև գեներ հայտնաբերել են կռճկային ձկների օրգանիզմում, իսկ ոսկրային ձկներից առաջին դասի երկշղթա մոլեկուլներ հայտնաբերել են ծիածնափայլ իշխանի բջիջների թաղանթում, իսկ երկրորդ դասի գեներ՝ ծածանի գենոտիպում:

Թռչուններն ունեն $\alpha\beta$ և $\gamma\delta$ ընկալիչներով T լիմֆոցիտներ, որոնք օժտված են նաև CD3, CD4 և CD8 ընկալիչներով: Սառնարյուն ողնաշարավորների՝ ձկների, երկկենցաղների տարբեր ներկայացուցիչների օրգանիզմում մույմպես հայտնաբերել են այդ ընկալիչները կամ դրանց տարբեր բաղադրիչները:

Հակամարմիններ ունեն բոլոր ծնոտաբերանային ողնաշարավորները, սակայն սառնարյունների հակամարմիններն ունեն ցածր աֆինություն: Բոլոր ողնաշարավորների այդ սպիտակուցներն ունեն բազմադոմենային կառուցվածք, կազմված են ծանր և թեթև շղթաներից և հանդես են գալիս ինչպես հակամարմինների, այնպես և B լիմֆոցիտների թաղանթում գտնվող ընկալիչների տեսքով:

Բոլոր ծնոտաբերանային ողնաշարավորներն ունեն IgM-ի պոլիմերային ձևը: Ձկների իմունազլոբուլինները M դասի են: Երկկենցաղները, սողունները և թռչուններն ունեն ծանր շղթայում չորս կոնստանտ դոմեններ պարունակող իմունազլոբուլինի իզոտիպ, որն անվանել են իմունազլոբուլին Y: Ենթադրվում է, որ դա կաթնասունների իմունազլո-

բուլիմների G և E իզոտիպերի էվոլյուցիոն նախորդն է: Xenopus-ն ունի IgX, որն արտադրվում է թիմուսանկախ եղանակով և համապատասխանում է կաթնասունների IgA հակամարմնին: Ենթադրվում է, որ IgA-ն առաջին անգամ հանդես է եկել թռչունների դասում:

Սառնարյուն ողնաշարավորներից շատերը իմունագլոբուլինների կազմում ունեն տարբեր տիպի թեթև շղթաներ: Արդեն շնածկներին հատուկ են իմունագլոբուլինների ինչպես λ, այնպես և κ շղթաները:

Տարբեր ողնաշարավորների իմունագլոբուլինների գեները, իմունագլոբուլինների բազմազանության ստեղծման մեխանիզմները

Սառնարյուն ողնաշարավոր կենդանիների իմունագլոբուլինների գեների ուսումնասիրություններով բացահայտվել է դրանց կազմավորվածության տարբեր տիպերի առկայությունը:

Երկկենցաղների և ձկների իմունագլոբուլինների ծանր շղթայի սինթեզը վերահսկող գենային լոկուսը նույն կառուցվածքն ունի, ինչ որ կաթնասուններինը: Կռճիկային ձկների, օրինակ, շնածկան իմունագլոբուլինների ծանր շղթայի գենային լոկուսը կազմված է բազմատեսակ կլաստերներից, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է V, (D), J, C գեների որոշակի տարբերակներ: Այդ գեները սաղմնային գեներ են և լիմֆոցիտների տարբերակման ընթացքում դրանցում որևէ վերահամակցում տեղի չի ունենում, սակայն դրանց ի սկզբանե ստեղծված մեծաքանակությունն ապահովում է իմունագլոբուլինների մոլեկուլների բավական մեծ բազմազանությունը:

Xenopus-ի այդ լոկուսում առկա են V գենի 80-100 տարբերակներ, D գենի 15 և J գենի 9 տարբերակներ: Իմունագլոբուլինների երեք դասերից (M,X,Y) յուրաքանչյուրի ծանր շղթաների կոնստանտ տեղամասերի սինթեզը վերահսկվում է 4-ական գենով: Թեթև շղթաների սինթեզը վերահսկվում է երկու տարբեր քրոմոսոմներում գտնվող V, J և C գեներով: Xenopus-ի B լիմֆոցիտների հասունացման ընթացքում կատարվում են իմունագլոբուլինների գեների վերահամակցման պրոցեսներ: Սակայն հակամարմինների բազմազանությունը մեծ չէ՝ ընդամենը՝ 5×10^5 : Հակամարմինների բազմազանությունն ավելի մեծանում է կերպարանափոխությունից հետո, երբ նոր B լիմֆոցիտներ են սկսում հասունանալ:

Թռչունների ինունագլորուլինների բազմազանությունն ավելի մեծ է՝ շնորհիվ դրանց գեների կազմավորվածության այլ տիպի առկայության: Թռչունների B լիմֆոցիտները, ինչպես գիտենք, հասունանում են ֆաբրիցիուսի պարկում: Ինունագլորուլինների թեթև շղթաների V դոմենը վերահսկող գենային լոկուսում կա մեկ V գեն, որը վերահամակցման ժամանակ միանում է J-C համալիրին: Ինունագլորուլինների ծանր շղթաների գենային լոկուսը պարունակում է նաև D գենի բազմաթիվ տարբերակներ: Գեների վերահամակցումը կարճատև է և կատարվում է ֆաբրիցիուսի պարկում B լիմֆոցիտներին սկիզբ տվող բնային բջիջներում և ոչ թե շարունակվում է ամբողջ կյանքի ընթացքում, ինչպես կանասուններին: Սակայն հակամարմինների բազմազանությունն ավելի մեծանում է շնորհիվ այն հանգամանքի, որ վերահամակցված ինունագլորուլինային գեների որոշ հատվածներ փոխարինվում են V գենի հարևանությամբ տեղադրված կեղծ գեների (պսևդոգեների) նուկլեոտիդային հաջորդականություններով: Գենային այդ կոմվերսիան կատարվում է մեծ հաճախությամբ՝ ֆաբրիցիուսի պարկում B լիմֆոցիտների բազմացման ընթացքում:

Տարբեր ողնաշարավորների լիմֆոմիելոիդային հյուսվածքը

Ողնաշարավորների լիմֆոմիելոիդային հյուսվածքը լիմֆոցիտների զարգացման, բազմացման, պահպանման և հակածինների հետ փոխազդեցության կարևոր և անհրաժեշտ միջավայրն է: Օրգանային կազմավորվածությամբ օժտված լիմֆոիդային հյուսվածքը պարզագույն փայծաղի տեսքով առաջին անգամ ի հայտ է գալիս ոլորաբերանների դասում: Այդպիսի փայծաղ, որն իր կառուցվածքով նման է ոսկրածուծի, ունեն քարալեզները և այդ դասի այլ ներկայացուցիչներ: Միքսինները չունեն ոչ փայծաղ և ոչ էլ թիմուս:

Ձկներն ունեն լավ զարգացած փայծաղ և թիմուս, իսկ լյարդում և երիկամներում կան լիմֆոմիելոիդային հյուսվածքի կուտակներ: Երիկամներում զարգանում են արյան բոլոր ձևավոր տարրերը: Ձկների լիմֆոմիելոիդային համակարգի բջջային կազմը բավական հարուստ է: Լեյկոցիտների թվում զանազանվում են նեյտրոֆիլ, բազոֆիլ, էոզինոֆիլ հատիկավոր լեյկոցիտներ, մոնոցիտներ և լիմֆոցիտներ: Ձկներն

ունեն մաս թրոմբոցիտներ: Լիմֆոցիտները ներկայացված են B և T բջիջների տեսքով: Վերջինների թվում կան բջջասպան լիմֆոցիտների և օգնականների դեր կատարող բջիջների ենթապոպուլյացիաներ:

Լիմֆոսիտիդային հյուսվածքն իր զարգացման ավելի բարձր աստիճանին հասնում է երկկենցաղների դասում:

Xenopus-ի հասուն առանձնյակների թիմուսը գտնվում է միջին ականջի ետևում, մաշկի տակ: Դրա կազմում կարելի է տարբերել արտաքին՝ կեղևային և ներքին՝ միջուկային գոտիները: Ապացուցվել է, որ սառնարյուն կենդանիների թիմուսում, ինչպես և տաքարյունների այդ օրգանում, զարգանում են T լիմֆոցիտները: Երկկենցաղների թիմուսի հենքային բջիջների թվում նկարագրվել են դենդրիտային բջիջներ, մակրոֆագեր: Երկկենցաղների թիմուսի էպիթելային բջիջները կրում են իրենց թաղանթի վրա MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլներ:

Փայծաղը բոլոր ծնոտավոր ողնաշարավորների օրգանիզմում ծառայում է որպես ծայրամասային լիմֆոիդային օրգան: Փայծաղը արյունից որսում է հակածիններին, այնտեղ իրենց հետհակածնային բազմացումն են անցնում լիմֆոցիտները, որոնք այնուհետև անցնում են արյան մեջ: Xenopus-ի փայծաղում արդեն առկա են T գոտիներ, կան մաս ֆոլիկուլներ, որտեղ տեղակայված են լինում B լիմֆոցիտները: Փայծաղը հիմնական դեր է կատարում B լիմֆոցիտների հասունացման և տարբերակման մեջ: Չնայած իր ընդհանուր կառուցվածքով երկկենցաղների փայծաղը նման է կաթնասունների փայծաղին, բայց նրանում բազմացման գոտիներ չկան: Փայծաղում գտնվող դենդրիտային բջիջներն ունեն կեղծ ոտիկներ հիշեցնող երկար ելուստներ, որոնց վրա պահում են հակածիններին:

Լիմֆոսիտիդային հանգույցները, որոնք իրենց ֆունկցիաներով համապատասխանում են տաքարյուն կենդանիների ավշային հանգույցներին, առաջին անգամ ի հայտ են գալիս բարձրակարգ երկկենցաղների, օրինակ, գորտերի, դոդոշների օրգանիզմում: Սակայն Xenopus-ը, ինչպես և պոչավոր երկկենցաղները, զուրկ են այդ կառուցվածքներից: Անպոչ երկկենցաղների լիմֆոսիտիդային հանգույցները ծառայում են գլխավորապես արյան ֆիլտրման նպատակին և իրենց կառուցվածքով նման չեն կաթնասունների ավշային հանգույցներին, դրանցում բացակայում են բազմացման կենտրոնները: Սակայն դրանցում տեղակայված են լինում հակամարմիններ սինթեզող բջիջները:

Երկկենցաղների բարակ աղիքի ողջ երկարությամբ տեղակայված են ավշային հյուսվածքի կուտակներ: Դրանցում տեղակայված են լիմֆոցիտներ, որոնք սինթեզում են IgM և IgX: Այստեղ առկա են նաև T լիմֆոցիտներ:

Երիկամները երկկենցաղների, ինչպես և ձկների հիմնական լիմֆոնիելոիդային օրգաններն են: Անպոչ երկկենցաղների անհատական զարգացման ընթացքում B լիմֆոցիտների տարբերակումն սկսվում է երիկամներում կամ լյարդում:

Ոսկրածուծն առաջին անգամ ի հայտ է գալիս երկկենցաղների դասում: Գորտի այդ հյուսվածքում զարգանում են հակամարմին սինթեզող բջիջները:

Իմունիտետի համակարգի հետագա զարգացումն արտացոլվում է սողունների դասում: Այս կենդանիներն ունեն լավ ձևավորված թիմուս, փայծաղ, ավշային հանգույցներ, աղիքում՝ լիմֆոիդային հյուսվածքի օջախներ: Կոկորդիլոսներն ու կրիաներն ունեն կլանային նշագեղձեր: Սողունների լիմֆոնիելոիդային համակարգի զարգացման առումով կարևոր նվաճում է արյունատար համակարգի և ավշաշրջանառության առանձնացումը միմյանցից: Սողունների թիմուսում, փայծաղում և արյան մեջ նկարագրված են B և T լիմֆոցիտներ:

Թռչուններն ունեն 7 զույգ բլթակներից կազմված թիմուս, որը տեղադրված է պարանոցի երկու կողմերում: Փայծաղում հստակորեն զանազանվում են B և T գոտիները: Գարնանը և ամռանը շատ լավ արտահայտված են դառնում ենթամաշկային ավշային հանգույցները:

Թռչուններն ունեն երկու ինքնատիպ լիմֆոիդային գոյացություն: Դրանք են Ֆաբրիցիուսի պարկը և Գարդների գեղձը: Վերջինս տեղադրված է ակնախնձորների դորսալ կողմում: Այն իր կազմում ունի ցանցանման հենք, էպիթելային, դենդրիտային բջիջներ, մակրոֆագեր, B և T լիմֆոցիտներ, պլազմոցիտներ, որոնցում ընթանում է իմունազդրությունների սինթեզը: Գեղձում նկարագրված են լիմֆոցիտների բազմացման կենտրոններ:

Լիմֆոնիելոիդային համակարգն իր էվոլյուցիոն զարգացման ամենաբարձր աստիճանին հասել է կաթնասունների դասում:

ՀԱՐՑԵՐ

Ընտրի՞ր ամենաճիշտ պատասխանը:

1. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ բնական իմունիտետի վերաբերյալ

- Ա. օժտված է իմունային հիշողությամբ,
- Բ. իրագործվում է բջիջների և կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի միջոցով,
- Գ. ձեռք է բերվում կյանքի ընթացքում,
- Դ. իրագործվում է լիմֆոցիտների միջոցով:

2. Մաշկի մակերևույթին ո՞ր միացությունը(ները) ունի(են) մանրէների վրա սպանիչ ազդեցություն

- Ա. յուղաթթուները,
- Բ. պրոպերդինը,
- Գ. G - դասի իմունագլոբուլինը,
- Դ. մանան կապող լեկտինը:

3. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ էոզինոֆիլների վերաբերյալ

- Ա. հասուն վիճակում ունեն ամբողջական, գնդաձև կորիզ,
- Բ. ցիտոպլազմային հատիկներում պարունակում են *զլխավոր հիմնային սպիտակուց*,
- Գ. հյուսվածքներում վերածվում են մակրոֆագերի,
- Դ. օպսոնացնում են մանրէները:

4. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ հակածնային դետերմինանտի՝ էպիտոպի վերաբերյալ

- Ա. կարող է կապել միայն մեկ հակամարմին,
- Բ. կարող է կապել տարբեր առանձնահատկություններով տարբեր հակամարմիններ,
- Գ. մույն հակամարմինը կարող է կապել տարբեր աստիճանի աֆինությամբ,
- Դ. կարող է լինել ցածրամոլեկուլային անօրգանական միացություն:

5. Ի՞նչ են ալոհակածիմները

- Ա. նույն տեսակին պատկանող, բայց գենետիկորեն օտար օրգանիզմի նյութեր են,
- Բ. այլ տեսակին պատկանող օրգանիզմի նյութեր են,
- Գ. նույն օրգանիզմին պատկանող հակածիմներ են,
- Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

6. Ի՞նչ են աուտոհակածիմները

- Ա. նույն տեսակին պատկանող, բայց գենետիկորեն օտար օրգանիզմի նյութեր են,
- Բ. այլ տեսակին պատկանող օրգանիզմի նյութեր են,
- Գ. նույն օրգանիզմին պատկանող հակածիմներ են,
- Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

7. Ինչո՞վ է պայմանավորված հակածնի իմունածին ուժը

- Ա. մոլեկուլային զանգվածով,
- Բ. քիմիական բնույթով,
- Գ. էպիտոպների թվով,
- Դ. բոլոր նշվածներով:

8. Ինչպե՞ս են թիմուսանկախ հակածիմները B լիմֆոցիտներին ակտիվացնում

- Ա. իրենց կազմում գտնվող միտոգեն խմբավորումների միջոցով,
- Բ. էոզիմոֆիլներից արտազատվող նյութերի օգնությամբ,
- Գ. սուր փուլի սպիտակուցների օգնությամբ,
- Դ. մակրոֆագերի օգնությամբ:

9. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ C –ռեակտիվ սպիտակուցի վերաբերյալ

- Ա. օպսոնացնում է մանրէները,
- Բ. մեծացնում է մազանոթների թափանցելիությունը,
- Գ. ակտիվացնում է կոմպլեմենտն այլընտրական եղանակով,
- Դ. պոլիմերացվելով՝ առաջացնում է մեմբրանի վրա գրոհող համալիր:

10. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ NK բջիջների վերաբերյալ

- Ա. թաղանթի վրա կրում են հակածին կապող իմունագլոբուլինային ընկալիչներ,
- Բ. պատկանում են T լիմֆոցիտների թվին,
- Գ. բջջասպան դեր ունեն վիրուսով վարակված բջիջների նկատմամբ,
- Դ. ֆագոցիտ բջիջներ են:

11. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ NK բջիջների վերաբերյալ

- Ա. արտադրում են հակամարմիններ,
- Բ. ունեն ընկալիչ, որով կարող են կապվել սեփական MHC-ի 1-ին դասի մոլեկուլների հետ,
- Գ. առաջացնում են իմունային հիշողությունը կրող բջիջներ,
- Դ. հակածինը ներկայացնում են լիմֆոցիտներին:

12. Ի՞նչ է լիմֆոպոեզը

- Ա. լիմֆոցիտների ակտիվացումն է,
- Բ. լիմֆոցիտների տարբերակումն է, որ սկսվում է բնային բջջից և ավարտվում հասուն, ոչ իմունային լիմֆոցիտի ձևավորմամբ,
- Գ. լիմֆոցիտների կլոնների ձևավորումն է՝ հակածինն հանդիպելուց հետո,
- Դ. լիմֆոցիտների գաղթն է հյուսվածքներից դեպի ավշային հանգույցներ:

13. Ինչպե՞ս են էրիթրոցիտները մասնակցում իմունային պատասխանում

- Ա. հակածինը ներկայացնում են լիմֆոցիտներին,
- Բ. օգնում են մակրոֆագերին՝ ֆագոցիտոզն իրականացնելիս,
- Գ. իրենց թաղանթի վրա տեղափոխում են իմունային համալիրները,
- Դ. իրենց թաղանթի վրա տեղափոխում են ցիտոկիններ:

14. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ մանան կապող լեկտինի վերաբերյալ

- Ա. իմունագլոբուլին է.
- Բ. օպսոնին է,
- Գ. ակտիվացնում է կոմպլեմենտը,
- Դ. ճիշտ են Բ և Գ պատասխանները:

15. Նշվածների թվում ո՞ր նյութերն են օպսոնիններ

- Ա. Շ-ռեակտիվ սպիտակուցը,
- Բ. կոմպլեմենտի C3b հատվածը,
- Գ. ֆիբրոնեկտինը,
- Դ. ճիշտ են Ա և Բ պատասխանները:

16. Նշվածների թվում ո՞ր նյութերն են օպսոնիններ

- Ա. սպիտակուցները, որոնք իրենց մեկ հատվածով կապվում են մանրէի, իսկ մյուս հատվածով՝ ֆագոցիտ բջջի հետ,
- Բ. սպիտակուցները, որոնք կարող են մեծ աֆինությամբ կապվել լիպիդների հետ,
- Գ. սպիտակուցները, որոնք արտադրվում են մակրոֆագերից,
- Դ. սպիտակուցները, որոնք իրենց կազմում ունեն միտոգեն խմբավորում:

**17. Ինչո՞վ է տարբերվում կոմպլեմենտի ակտիվացման լեկտինա-
յին եղանակը մյուս եղանակներից**

- Ա. պահանջում է հակամարմինների պարտադիր մասնակցությունը,
- Բ. սկսվում է C1 բաղադրիչից,
- Գ. սկսվում է C3 բաղադրիչից,
- Դ. սկսվում է C4 բաղադրիչից:

18. Ինչու՞մ է կայանում սուր փուլի սպիտակուցների դերը

- Ա. օպսոնացնում են մանրէները,
- Բ. ապահովում են հակամարմինների սինթեզը,
- Գ. ակտիվացնում են էոզինոֆիլները,
- Դ. կատարում են հակաբիոտիկների դեր:

19. Կոմպլեմենտի ո՞ր բաղադրիչն է, որի հատվածը մտնում է դասական եղանակով կոմպլեմենտի ակտիվացման ընթացքում C3 կոմպլեքտազի կազմության մեջ:

- Ա. C3-ն է,
- Բ. C4-ն է,
- Գ. C5-ն է,
- Դ. C6-ն է:

**20. Նշվածների թվում ո՞ր բջիջներն ունեն արտաբջջային մակա-
բույծներին ճնշելու հատկություն**

- Ա. արյան բազոֆիլները,
- Բ. էոզինոֆիլները,
- Գ. դենդրիտային բջիջները,
- Դ. NK - բջիջները:

21. Ո՞վ է հայտնագործել կոմպլեմենտի համակարգը

- Ա. Ժ. Բորդեն,
- Բ. Ի. Մեչնիկովը,
- Գ. Պ. Էրլիխը,
- Դ. Է. Բերինգը:

**22. Նշվածների թվում ի՞նչն է այլընտրական եղանակով կոմպլե-
մենտի ակտիվացման ընթացքում հանդես գալիս որպես C3
կոմպլերտազ**

- Ա. C3bBb-ն,
- Բ. C4b2a-ն,
- Գ. C5b678-ը,
- Դ. C1qrs-ը:

**23. Նշվածների թվում ի՞նչն է դասական եղանակով կոմպլեմենտի
ակտիվացման ընթացքում հանդես գալիս որպես C3 կոմպլեր-
տազ**

- Ա. C3bBb3b-ն,
- Բ. C4b2a-ն,
- Գ. C5b678-ը,
- Դ. C1qrs-ը:

**24. Նշվածների թվում ի՞նչն է այլընտրական եղանակով կոմպլե-
մենտի ակտիվացման ընթացքում հանդես գալիս որպես C5
կոմպլերտազ**

- Ա. C3bBb3b-ն,
- Բ. C4b2a-ն,
- Գ. C5b678-ը,
- Դ. C1qrs-ը:

25. Նշվածների թվում ի՞նչն է դասական եղանակով կոմպլեմենտի ակտիվացման ընթացքում հանդես գալիս որպես C5 կոմպլեմենտ

- Ա. C3bBb3b-ն,
- Բ. C4b2a3b-ն,
- Գ. C5b678-ը,
- Դ. C1qrs-ը:

26. Ինչո՞վ է կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման դասական եղանակը տարբերվում մյուս եղանակներից

- Ա. էվոլյուցիայի ընթացքում ծագել է ավելի վաղ,
- Բ. գիտությանը հայտնի է դարձել ավելի ուշ,
- Գ. իրագործվում է հակամարմինների մասնակցությամբ,
- Դ. սկսվում է C3 բաղադրիչից:

27. Նշվածների թվում ո՞ր բջիջներն են ակտիվորեն բազմանում փայծաղի ֆուլիկուլներում

- Ա. B լիմֆոցիտները,
- Բ. T լիմֆոցիտները,
- Գ. մակրոֆագերը,
- Դ. դենդրիտային բջիջները:

28. Որ՞ բջիջներն են սինթեզում հակամարմիններ

- Ա. արյան բազոֆիլները,
- Բ. պլազմոցիտները,
- Գ. նեյտրոֆիլները,
- Դ. մակրոֆագերը:

29. Կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչներից ո՞րն է հանդես գալիս որպես անաֆիլատոքսին

- Ա. C5a-ն,
- Բ. C1q-ն,
- Գ. C1r-ը ,
- Դ. C9-ը:

30. Նշված հակամարմինների թվում հատկապես ո՞րն է կատարում կոմպլեմենտն ակտիվացնող դեր

- Ա. Ig M-ը,
- Բ. Ig E-ն,
- Գ. Ig D-ն,
- Դ. Ig A-ն:

31. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ կոմպլեմենտի C9 բաղադրիչի վերաբերյալ

- Ա. անաֆիլատոքսին է,
- Բ. քեմոտաքսինի գործոն է,
- Գ. ձևավորելով պոլիմեր՝ առաջ է բերում բջջի քայքայում,
- Դ. ճեղքավորվելով՝ սկիզբ է տալիս C9a-ի և C9b-ի

32. Կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչների թվում ո՞րն է քեմոտաքսին առաջ բերում

- Ա. C5a-ն,
- Բ. C1q-ն,
- Գ. C1r-ը ,
- Դ. C9-ը:

33. Կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչների թվում ո՞րն է ժառանգում որպես օպսոնին

- Ա. C5a-ն,
- Բ. C3b-ն,
- Գ. C1r-ը ,
- Դ. C9-ը:

34. Ի՞նչ դեր է կատարում պրոպերդինը

- Ա. ճեղքավորում է կոմպլեմենտի C5 բաղադրիչը,
- Բ. կայունացնում է C3bBb համալիրը,
- Գ. պաշտպանում է սեփական բջիջները կոմպլեմենտի ազդեցությունից,
- Դ. կապում է C3b –ն և այն մատչելի դարձնում ակտիվազրկող գործոնի ազդեցության համար:

35. Ո՞վ է առաջին անգամ օգտագործել «հակամարմիններ» եզրույթը

- Ա. Կ. Լանդշտեյները,
- Բ. Ռ. Պորտերը,
- Գ. Պ. Էրլիխը,
- Դ. Ի. Մեչնիկովը:

36. Ո՞ր սպիտակուցներն են կոչվում C3 կոմպերտազներ

- Ա. պրոտեազները, որոնք կարող են C3 –ը ճեղքավորել, առաջացնելով ակտիվ բաղադրիչներ,
- Բ. C3 –ի ճեղքավորման արդյունքում առաջացող ակտիվ հատվածները,
- Գ. մենբրանային սպիտակուցները, որոնք կապում են C3-ը,
- Դ. պլազմայում լուծված սպիտակուցները, որոնք ակտիվազրկում են C3-ը:

37. Ի՞նչ է D գործոնը

- Ա. ունակություն ունի ճեղքավորելու B գործոնը՝ առաջացնելով Ba և Bb
- Բ. C5 կոմպերտազն է
- Գ. C3 կոմպերտազն է,
- Դ. կապում է C4-ը:

38. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ կոմպլեմենտի C4b հատվածի վերաբերյալ

- Ա. կապվում է մանրէի թաղանթի հետ և մասնակցում C3-ի ճեղքավորմանը,
- Բ. ակտիվացնում է մակրոֆագերը,
- Բ. մպաստում է հիստամինի արտազատմանը,
- Դ. օպսոնին է:

39. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ կոմպլեմենտի C1q հատվածի վերաբերյալ

- Ա. կապվում է հակամարմնի հետ և ակտիվացնում C1r-s –ը,
- Բ. կապվում է մանրէի թաղանթի հետ և մասնակցում C3-ի ճեղքավորմանը,
- Գ. մեծացնում է մազանոթների թափանցելիությունը,
- Դ. ճեղքավորում է C2-ը:

40. Որտե՞ղ են սինթեզվում կոմպլեմենտի սպիտակուցները

- Ա. փայծաղում,
- Բ. լյարդում,
- Գ. ավշային հանգույցներում,
- Դ. աղիքային էպիթելի ներզատիչ բջիջներում:

41. Ի՞նչ է կատարվում լիմֆոցիտների հետ թիմուսում

- Ա. ծեռք են բերում սեփականն օտարից տարբերելու հատկություն,
- Բ. կորցնում են բազմաճառու հատկությունը,
- Գ. վերածվում են հումորալ իմունիտետի էֆեկտոր բջիջների,
- Դ. վերածվում են բջջային իմունիտետի էֆեկտոր բջիջների:

42. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ ոսկրածուծի հենքի ցանցային հյուսվածքի ելուստավոր բջիջների վերաբերյալ

- Ա. մասնակցում են լիմֆոպոեզի կարգավորմանը,
- Բ. սկիզբ են տալիս արյունաստեղծ կիսաբնային բջիջներին,
- Գ. ֆագոցիտոզի են ենթարկում ծերացած բջիջներին,
- Դ. ճիշտ են բոլոր պատասխանները

43. Ո՞ր կառուցվածքներն են բնորոշ թիմուսի բլթակների կեղևային գոտուն

- Ա. Կլարկի ֆոլիկուլները,
- Բ. Հասսալի մարմնիկները,
- Գ. B լիմֆոցիտների բազմացման կենտրոնները,
- Դ. M բջիջները:

44. Ի՞նչ են դեֆենզինները

- Ա. կոմպլեմենտի բաղադրիչներ են,
- Բ. էնդոգեն հակաբիոտիկներ են,
- Գ. սուր փուլի սպիտակուցներ են,
- Դ. թիմուսում սինթեզվող հորմոններ են:

45. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ ավշային հանգույցի հարկեղևային գոտու վերաբերյալ

- Ա. օրգանի B - գոտին է ,
- Բ. օրգանի T - գոտին է,

- Գ. չի պարունակում հետմազանոթային վեճուկներ,
Դ. պարունակում է էպիթելային M – բջիջներ:

46. Նշվածների թվում ընտրիր իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգանը (ները)

- Ա. թիմուսը,
Բ. փայծաղը,
Գ. ավշային հանգույցները,
Դ. լորձաթաղանթների լիմֆոիդային հանգույցիկները:

47. Ո՞ր սաղմնաթերթից է սկիզբ առնում թիմուսը

- Ա. էկտոդերմից,
Բ. էնտոդերմից,
Գ. մեզոդերմից,
Դ. բոլոր նշվածներից:

48. Ո՞րն է սխալ ադապտիվ իմունիտետը բնութագրող նշված դրույթների թվում

- Ա. ձեռք բերովի է,
Բ. մենահատուկ է,
Գ. հիշողություն ունի,
Դ. վարակների դեմ օրգանիզմի դիմադրողունակության միակ մեխանիզմն է:

49. Լիմֆոպոեզը բնութագրող ո՞ր պնդումն է ճիշտ

- Ա. ընթանում է իմունիտետի համակարգի ծայրամասային օրգաններում,
Բ. ընթանում է իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգաններում,
Գ. հանգեցնում է իմունային ռեակցիաների էֆեկտոր բջիջների առաջացմանը,
Դ. ուղեկցվում է T և B լիմֆոցիտների միջև փոխազդեցություններով:

50. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ իմունազլորուլինի Fc հատվածի վերաբերյալ

- Ա. կարող է կապվել հակածնի հետ,

Բ. մասնակցում է հակածինը T լիմֆոցիտներին ներկայացնելու պրոցեսում

Գ. կարող է կապվել բջջի մակերևույթին,

Դ. կապվում է MHC -ի մոլեկուլի հետ:

51. Նշվածների թվում ո՞ր կապը չի կարող ստեղծվել հակածնային էպիտոպի և իմունագլոբուլինի անտիդետերմինանտի միջև

Ա. ջրածնական,

Բ. վանդերվալսյան,

Գ. կովալենտ,

Դ. հիդրոֆոր:

52. Ինչպե՞ս է կոչվում հակածնի այն հատվածը, որով այն կապվում է MHC –ի մոլեկուլի հետ

Ա. էպիտոպ,

Բ. ագրեստոպ,

Գ. իդիոտիպ,

Դ. իզոտիպ:

53. Ինչո՞վ է բնութագրվում իմունագենեզը

Ա. ընթանում է իմունիտետի համակարգի ծայրամասային օրգաններում,

Բ. ընթանում է իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգաններում,

Գ. ներառում է լիմֆոցիտների դրական սելեկցիան,

Դ. ներառում է լիմֆոցիտների բացասական սելեկցիան:

54. Ի՞նչ են իմունագլոբուլինների ալոտիպերը

Ա. տարբեր դասերն են,

Բ. տարբեր ենթադասերն են,

Գ. մույն տեսակին պատկանող տարբեր օրգանիզմների մույն իզոտիպի իմունագլոբուլիններն են,

Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

55. Ի՞նչ են իմունագլոբուլինների իզոտիպերը

Ա. իմունագլոբուլինային մոլեկուլների հակածին կապող հատվածի մեմահատուկ առանձնահատկություններով տարբերակներն են,

Բ. նույն իզոտիպին պատկանող իմունագլոբուլինների ալելային տարբերակներն են,
Գ. իմունագլոբուլինների դասերը և ենթադասերն են,
Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

56. Ո՞ր իմունագլոբուլինը կարող է հանդես գալ որպես պենտամեր

Ա. Ig E-ն,
Բ. Ig M-ը,
Գ. Ig G-ն,
Դ. Ig D-ն:

57. Ո՞ր իմունագլոբուլինը կարող է հանդես գալ որպես դիմեր

Ա. Ig A-ն,
Բ. Ig M-ը,
Գ. Ig G-ն,
Դ. Ig D-ն:

58. Ո՞ր դոմեններից են կազմված իմունագլոբուլինների ծանր շղթաները

Ա. մեկական V և C դոմեններից,
Բ. մեկ V և մի քանի C դոմեններից,
Գ. մի քանի V և մի քանի C դոմեններից,
Դ. մի քանի V և մեկ C դոմենից:

59. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ իմունագլոբուլինների V դոմենների վերաբերյալ

Ա. հնարավորություն ունեն կապվելու հակածնային դետերմինանտի հետ,
Բ. առկա են միայն ծանր շղթաներում,
Գ. առկա են միայն թեթև շղթաներում,
Դ. յուրաքանչյուր շղթայում երկուսն են:

60. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ Ig G –ի վերաբերյալ

Ա. ներկայացված են 2 ենթադասերով,
Բ. արյան պլազմայում գտնվում է պոլիմերացված վիճակում,

Գ. արյան պլազմայի իմունագլոբուլինների մեջ ամենամեծ տոկոսն է կազմում,

Դ. զուրկ է կոմպլեմենտն ակտիվացնելու ունակությունից:

61. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ իմունագլոբուլինների իզոտիպերի վերաբերյալ

Ա. հիմնն են,

Բ. իմն են,

Գ. միմյանցից տարբերվում են թեթև շղթաների առանձնահատկություններով,

Դ. միմյանցից տարբերվում են միայն Fab հատվածներով:

62. Ինչո՞վ են միմյանցից տարբերվում իմունագլոբուլինների իզոտիպերը

Ա. ծանր շղթաների V դոմենով,

Բ. թեթև շղթաների V դոմենով,

Գ. ծանր շղթաների C դոմենով,

Դ. թեթև շղթաների C դոմենով:

63. Ի՞նչն են անվանում իմունագլոբուլինի իդիոտիպ

Ա. իմունագլոբուլինի կազմում գտնվող հակածին կապող մենահատուկ հատվածի տարբերակը,

Բ. նույն տեսակին պատկանող օրգանիզմների իմունագլոբուլինների որոշակի դասը,

Գ. նույն տեսակին պատկանող օրգանիզմների իմունագլոբուլինների որոշակի ենթադասը,

Դ. տարբեր տեսակների պատկանող օրգանիզմների իմունագլոբուլինների որոշակի դասը:

64. Որտե՞ղ են գտնվում իմունագլոբուլինների V դոմենները

Ա. միայն թեթև շղթաներում,

Բ. միայն ծանր շղթաներում,

Գ. Fc հատվածներում,

Դ. Fab հատվածներում:

65. Ո՞րն է սխալ մեմբրանային Ig M –ի մասին հետևյալ պնդումների թվում

- Ա. պենտամեր է,
- Բ. ունի ներցիտոպլազմային պոչիկ,
- Գ. մոնոմեր է,
- Դ. սինթեզվում է ԴՆԹ-ի նույն տեղամասի վերահսկողության տակ, ինչ որ արտազատվող ձևը (հակամարմինը):

66. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ իմունազլորուլինային մոլեկուլների դոմենների վերաբերյալ

- Ա. միմյանցից չափերով տարբերվում են,
- Բ. միմյանց նման են իրենց ամինաթթվային կազմով,
- Գ. յուրաքանչյուրը կազմված է մեկ թեթև և մեկ ծանր շղթայի համապատասխան մասերից,
- Դ. յուրաքանչյուր շղթայում երկուական են:

67. Տարբեր B լիմֆոցիտների վրա իմունազլորուլինային տարբեր ընկալիչների առաջացումն ապահովվում է

- Ա. գեների սոմատիկ վերահամակցման շնորհիվ,
- Բ. իմունազլորուլինային տարբեր մոլեկուլների սինթեզը վերահսկող տարբեր գեների առկայությամբ,
- Գ. տրանսլյացիայի ընթացքում տեղի ունեցող փոփոխություններով,
- Դ. բոլոր նշված հանգամանքներով:

68. Ինչո՞վ է որոշվում իմունազլորուլինների իդիոտիպը

- Ա. միայն ծանր շղթաների V դոմեններով,
- Բ. ծանր և թեթև շղթաների V դոմեններով,
- Գ. միայն թեթև շղթաների V դոմեններով,
- Դ. Fc հատվածների առանձնահատուկ կառուցվածքով:

69. Արյան պլազմայում գտնվող ո՞ր հակամարմինը բակտերիաների թույների վնասազերծման համար ամենից արդյունավետ ազդեցություն ունի

- Ա. Ig A –ն,
- Բ. Ig E-ն,

Գ. Ig G-ն,

Դ. Ig D-ն:

70. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ մարդու արյան պլազմայում գտնվող Ig M-ի վերաբերյալ

Ա. հանդես է գալիս մոնոմերային վիճակում,

Բ. հանդես է գալիս պենտամերային վիճակում,

Գ. մասնակցում է ալերգիական ռեակցիաների զարգացմանը,

Դ. հանդես է գալիս երկու ենթադասով:

71. Քանի՞ պոլիպեպտիդային շղթաներից է կազմված Ig M-ի մոնոմերը

Ա. երկու,

Բ. չորս,

Գ. տասը,

Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

72. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ Ig A -ի վերաբերյալ

Ա. պլազմայի իմունագլոբուլինների մեծ մասն է կազմում,

Բ. արտադրվում է լործաթաղանթների վրա,

Գ. B լիմֆոցիտի քջաթաղանթի վրա հանդես է գալիս պոլիմերացված վիճակում,

Դ. ծանր շղթան ունի 4 C դոմեն:

73. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ Ig A -ի վերաբերյալ

Ա. ազատ վիճակում պենտամեր է,

Բ. անցնում է ընկերքով,

Գ. մասնակցում է ալերգիական ռեակցիաների զարգացմանը,

Դ. հանդես է գալիս երկու ենթադասով:

74. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ Ig E -ի վերաբերյալ

Ա. անցնում է ընկերքով

Բ. ակտիվացնում է կոմպլեմենտը

Գ. կարող է հանդես գալ մոնոմերային և պոլիմերային վիճակում,

Դ. մասնակցում է ալերգիական ռեակցիաների զարգացմանը:

75. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ Ig E -ի վերաբերյալ

- Ա. հանդես է գալիս երկու ենթադասով,
- Բ. չի ակտիվացնում կոմպլեմենտը,
- Գ. կարող է պոլիմերացվել,
- Դ. առաջացնում է մեմբրանի վրա գրոհող համալիր:

76. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ Ig G -ի վերաբերյալ

- Ա. ակտիվացնում է կոմպլեմենտն այլընտրական եղանակով
- Բ. ակտիվացնում է կոմպլեմենտը դասական եղանակով,
- Գ. արյան պլազմայում առաջացնում է դիմեր,
- Դ. ծանր շղթայում ունի հինգ դոմեններ:

77. Ինչպե՞ս են կոչվում ֆերմենտները, որոնք կատալիզում են իմունազլորուլինների գեների սոմատիկ վերահամակցումը

- Ա. հիդրոլազներ,
- Բ. կատալազներ,
- Գ. ռեկոմբինազներ,
- Դ. տրանսֆերազներ:

78. Ի՞նչ դեր է խաղում իմունազլորուլինների գեների սոմատիկ վերահամակցումը

- Ա. ծառայում է իմունազլորուլինների իդիոտիպային մեծ բազմազանության ստեղծմանը
- Բ. հանգեցնում է էֆեկտոր քիչների ձևավորմանը,
- Գ. հնարավորություն է ստեղծում հակածինը ներկայացնող քիչների հետ լիմֆոցիտների բնականոն փոխազդեցությունների համար,
- Դ. ծառայում է իմունազլորուլինների տարբեր դասերի առաջացմանը:

79. Որո՞նք են իմունազլորուլինների թեթև շղթաների սինթեզը վերահսկող գեները

- Ա. V, J,
- Բ. V, J, C,
- Գ. V, D, J, C,
- Դ. L, V, J, C:

80. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ հակամարմնի հակածին կապող մասի վերաբերյալ

- Ա. մտնում է Fc հատվածի կազմության մեջ,
- Բ. ձևավորվում է միայն ծանր շղթայի V դոմենից,
- Գ. ձևավորվում է մեկ ծանր և մեկ թեթև շղթայի V դոմեններից,
- Դ. ձևավորվում է միայն թեթև շղթայի V դոմենից:

81. Որո՞նք են իմունազլորուլինների ծանր շղթաների V դոմենի սինթեզը վերահսկող գեները

- Ա. V, J,
- Բ. V, J, C,
- Գ. V, D, J, C,
- Դ. L, V, D, J:

82. Ի՞նչն է բնորոշ իմունազլորուլինի յուրաքանչյուր մոլեկուլի համար

- Ա. մեկ κ և մեկ λ տիպի թեթև շղթաների առկայությունը,
- Բ. երկու միանման թեթև շղթաների առկայությունը,
- Գ. միմյանցից տարբերվող երկու ծանր շղթաների առկայությունը,
- Դ. միմյանցից տարբերվող երկու անտիդետերմինանտների առկայությունը:

83. Ինչպե՞ս են ձևավորվում իմունազլորուլինների դոմենները

- Ա. պոլիպեպտիդային շղթայի մասերի միջև դիսուլֆիդային կապերի առաջացման շնորհիվ,
- Բ. պոլիպեպտիդային շղթայի մասերի միջև ջրածնական կապերի առաջացման միջոցով,
- Գ. հակածնի հետ փոխազդեցության արդյունքում,
- Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

84. Ի՞նչն է բնորոշ իմունազլորուլինի յուրաքանչյուր մոլեկուլի համար

- Ա. երկու հակածնային անտիդետերմինանտների առկայությունը,
- Բ. մեկ հակածնային անտիդետերմինանտի առկայությունը,
- Գ. ծանր շղթաներում 5 դոմենների առկայությունը,
- Դ. չորս Fab հատվածների առկայությունը:

85. Ե՞րբ է կատարվում իմունազլոբուլինների գեների սոմատիկ վերահամակցումը

- Ա. լիմֆոցիտների նախահակածնային տարբերակման ընթացքում,
- Բ. լիմֆոցիտների տարբերակման վերջին՝ էֆեկտոր բջիջների փուլում,
- Գ. հակածնին հանդիպելուց հետո՝ լիմֆոցիտների բազմացման ընթացքում,
- Դ. բնային բջիջների փուլում:

86. Ո՞ր բջիջներին է բնորոշ գեների սոմատիկ վերահամակցումը

- Ա. բոլոր սաղմնային բջիջներին,
- Բ. միայն B լիմֆոցիտներին,
- Գ. միայն T լիմֆոցիտներին,
- Դ. միայն B և T լիմֆոցիտներին:

87. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ MHC-ի վերաբերյալ

- Ա. գեների խումբ է,
- Բ. ծառայում է իմունազլոբուլինների ակտիվությունն ապահովելուն,
- Գ. գտնվում է բոլոր բջիջների բջջաթաղանթների վրա,
- Դ. ապահովում է B – լիմֆոցիտների ակտիվացումը:

88. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ MHC-ի I-ին դասի մոլեկուլների վերաբերյալ

- Ա. կազմված են երկու միանման շղթաներից,
- Բ. տեղակայված են միայն հակածին ներկայացնող բջիջների վրա,
- Գ. կազմված են 4-5 դոմեններից կազմված 4 պոլիպեպտիդային շղթաներից,
- Դ. կազմված են երկու պոլիպեպտիդային շղթաներից որոնցից մեկը կարճ է , իսկ մյուսն ունի 3 դոմեն:

89. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ MHC-ի II դասի մոլեկուլների վերաբերյալ

- Ա. կազմված են երկու անհավասարաչափ շղթաներից,
- Բ. երկուական դոմեններից կազմված երկու շղթաներ են,
- Գ. կազմված են երկու շղթաներից, որոնցով ստեղծվում են հակածինը կապող երկու տեղամասեր,
- Դ. գտնվում են արյան պլազմայում:

90. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ MHC-ի II դասի մոլեկուլների հակաժին կապող մասի վերաբերյալ

- Ա. կոչվում է Բյորկմանի ակոս,
- Բ. ստեղծվում է α_1 և α_2 դոմենների միջոցով,
- Գ. իրեն է միացնում կալմեքսինը,
- Դ. միանում է կոմպլեմենտի C3 բաղադրիչին:

91. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ MHC-ի I-ին դասի գենների վերահսկողության տակ սինթեզվող մոլեկուլների վերաբերյալ

- Ա. մասնակցում են իմունային ռեակցիաների տարբեր փուլերում,
- Բ. գտնվում են գրեթե բոլոր բջիջների թաղանթներում,
- Գ. գտնվում են միայն հակաժին ներկայացնող բջիջների թաղանթներում,
- Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

92. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ MHC-ի II դասի գենների վերահսկողության տակ սինթեզվող մոլեկուլների վերաբերյալ

- Ա. մասնակցում են իմունային ռեակցիաների տարբեր փուլերում,
- Բ. գտնվում են գրեթե բոլոր բջիջների թաղանթներում,
- Գ. գտնվում են միայն հակաժին ներկայացնող բջիջների թաղանթներում,
- Դ. ճիշտ են բոլոր նշվածները:

93. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ MHC-ի I-ին դասի մոլեկուլների հակաժին կապող տեղամասի վերաբերյալ

- Ա. ստեղծվում է α_1 և α_2 դոմենների միջոցով,
- Բ. ստեղծվում է α_1 և β_1 դոմենների միջոցով,
- Գ. իրեն է միացնում նատիվ, չվերամշակված հակաժինը,
- Դ. ճիշտ են բոլոր նշվածները:

94. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ CD3 համակարգի վերաբերյալ

- Ա. մասնակցում է հակածնային ազդանշանը T լիմֆոցիտի մեջ տեղափոխվելու պրոցեսում,
- Բ. կապվում է MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլի հետ,
- Գ. սինթեզված ընկալիչը տեղափոխում է բջջաթաղանթի վրա,
- Դ. ճիշտ են Ա և Գ պատասխանները:

95. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ CD4 ընկալիչի վերաբերյալ

- Ա. կապվում է MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլի հետ,
- Բ. կապվում է MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի հետ,
- Գ. գտնվում է B լիմֆոցիտի վրա որպես համախթանիչ,
- Դ. ճիշտ են Ա և Գ պատասխանները:

96. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ CD8 ընկալիչի վերաբերյալ

- Ա. գտնվում է բջջասպան T լիմֆոցիտի վրա
- Բ. կապվում է MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլի հետ,
- Գ. բջջի վրա հայտնվում է հակածնին հանդիպելուց հետո,
- Դ. կապվում է հակածինը ներկայացնող բջջի թաղանթին գտնվող B7 կոխթանիչի հետ:

**97. Որտե՞ղ է ճեղքավորվում վիրուսային մասնիկը՝ բջջի մեջ անց-
նելուց հետո**

- Ա. լիզոսոմներում,
- Բ. պրոտեասոմներում,
- Գ. Գոլջիի համալիրում,
- Դ. էնդոպլազմային ցանցում:

**98. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ տարբերակված մեկ B լիմֆոցիտի թաղան-
թային ընկալիչների վերաբերյալ**

- Ա. որոշակի հակածինը կապող նույն ընկալիչներն են,
- Բ. թվով 5-10-ն են,
- Գ. տարբեր հակածիններ կապող տարբեր ընկալիչներ են,
- Դ. թաղանթում հայտնվում են հակածնին հանդիպելուց հետո:

**99. Ո՞ր սպիտակուցն է B լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալի-
չից ազդանշանը տեղափոխում բջջի մեջ**

- Ա. CD4-ը,
- Բ. CD29-ը,
- Գ. CD44-ը,
- Դ. CD79-ը

100. Ի՞նչ դեր է կատարում CD8 ընկալիչը

- Ա. ծառայում է որպես հակածնային էպիտոպը կապող ընկալիչ,
- Բ. ծառայում է որպես MHC-ի I-ին դասի մոլեկուլը կապող ընկալիչ,
- Գ. սինթեզված MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլը դուրս է բերում բջջաթաղանթ,
- Դ. ծառայում է որպես MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլը կապող ընկալիչ:

101. Ո՞ր ընկալիչի միջոցով է T լիմֆոցիտը փոխազդում հակածինը ներկայացնող բջջի թաղանթի B7 համախթանիչի հետ,

- Ա. CD28-ի,
- Բ. CD79-ի,
- Գ. CD40 -ի,
- Դ. CD2-ի:

102. Ո՞ր ընկալիչի միջոցով է T լիմֆոցիտը փոխազդում հակածինը ներկայացնող բջջի թաղանթի B7 համախթանիչի հետ

- Ա. CTLA-4-ի,
- Բ. CD4-ի,
- Գ. CD8-ի,
- Դ. CD2-ի:

103. Ինչու՞մ է դրսևորվում MHC-ի բազմաձևությունը

- Ա. մույն ֆունկցիան կատարող մի քանի գեների առկայության մեջ,
- Բ. մույն գենի բազմաթիվ ալելների առկայության մեջ,
- Գ. գեների խմբերի՝ դասերի առկայության մեջ,
- Դ. այդ գեների վերահսկողության տակ սինթեզվող մոլեկուլների բազմաֆունկցիոնալության մեջ:

104. Ինչի՞ միջոցով է CD4 T լիմֆոցիտը (Th1) մակրոֆագին օգնում ֆագոցիտոզն իրականացնելու համար

- Ա. ՈԽԳ-α-ի,
- Բ. ԻԼ-4-ի,
- Գ. ԻԼ-5-ի,
- Դ. ԻԼ-6-ի:

105. Ինչի՞ միջոցով է CD4 օգնական T լիմֆոցիտը (Th2) B լիմֆոցիտին ակտիվացնում

Ա. ՈՒՆԳ-α-ի,

Բ. ԻԼ-4-ի,

Գ. ինտերֆերոն -γ-ի,

Դ. գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնի:

106. Պատահական պեպտիդների հետ չմիանալու համար ինչի՞ հետ է կապված էնդոպլազմային ցանցում գտնվելիս MHC-ի I-ին դասի մոլեկուլը

Ա. ինվարիանտ շղթայի,

Բ. կոմենքսինի,

Գ. կալմենքսինի,

Դ. կալմոդուլինի:

107. Ինչի՞ց են կազմված MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլները

Ա. մեկական դոմեններից կազմված երկու պոլիպեպտիդային շղթաներից,

Բ. մեկ մեծ և մեկ փոքր պոլիպեպտիդային շղթաներից,

Գ. երկու միանման շղթաներից, որոնցից յուրաքանչյուրը կազմված է 2 դոմեններից,

Դ. երկու ծանր և երկու թեթև շղթաներից:

108. Ո՞րն է CD5 B լիմֆոցիտների կարևոր առանձնահատկություններից մեկը

Ա. ավելի ուշ են ներգրավվում իմունային պատասխանի մեջ,

Բ. չեն կարող ապահովել տարբեր իզոտիպերի իմունազլորուլիմների սինթեզումը,

Գ. հակամարմիններ են սինթեզում միայն թիմուսկախյալ հակածինների դեմ,

Դ. կազմում են օրգանիզմում գտնվող լիմֆոցիտների մեծամասնությունը

109. Ինչպե՞ս է կոչվում արյունաստեղծ բնային բջջից հասուն, սակայն դեռևս ոչ իմունային լիմֆոցիտների զարգացման պրոցեսը.

Ա. լիմֆոպոեզ,

- Բ. իմունագենեզ,
- Գ. լիմֆոցիտի ռեպարատիվ ռեգեներացիա,
- Դ. լիմֆոցիտի ապոպտոզ:

110. Պատահական պեպտիդների հետ չմիանալու համար ինչի՞ հետ է կապված էնդոպլազմային ցանցում գտնվելիս MHC - ի II դասի մոլեկուլը

- Ա. ինվարիանտ շղթայի,
- Բ. կոմենքսինի,
- Գ. կալմենքսինի,
- Դ. կալմոդուլինի:

111. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ CD4 ընկալիչի վերաբերյալ

- Ա. գտնվում է բջջասպան T լիմֆոցիտների թաղանթում,
- Բ. գտնվում է T օգնականների թաղանթում,
- Գ. կազմված է մեկական դոմեն ունեցող երկու շղթաներից,
- Դ. կապվում է MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլի հետ:

112. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ T լիմֆոցիտների CD3 համակարգի վերաբերյալ

- Ա. կազմված է երկու դոմեն ունեցող պոլիպեպտիդային երկու շղթաներից
- Բ. կազմված է 6 պոլիպեպտիդային շղթաներից,
- Գ. 4 դոմեններից կազմված մեկ պոլիպեպտիդային շղթա է,
- Դ. հատուկ է միայն T օգնականներին:

113. Նշվածների թվում ո՞ր նյութերն են պատկանում ցիտոկինների թվին

- Ա. ինտերֆերոնները,
- Բ. մակերիկամների հորմոնները,
- Գ. թիրոզինկինազները,
- Դ. բակտերիաների բջջապատի լիպոպոլիսախարիդները:

114. Նշվածների թվում ո՞ր բջիջներն են իրագործում բջջասպան ռեակցիաներ

- Ա. CD8-T լիմֆոցիտները,

Բ. B լիմֆոցիտները,
Գ. բորբոքման T լիմֆոցիտները (Th1),
Դ. T օգնականները (Th2):

115. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ ինտերլեյկին 4-ի վերաբերյալ

Ա. նպաստում է CD4 T լիմֆոցիտներից Th1 բջիջների տարբերակմանը,
Բ. արտադրվում է T օգնականներից,
Գ. քեմոկին է,
Դ. չի պատկանում հեմոպոետինների թվին:

116. Ո՞ր պրոցեսին է նպաստում ինտերլեյկին-2-ը

Ա. լյարդի բջիջներում C- ռեակտիվ սպիտակուցի սինթեզմանը,
Բ. T լիմֆոցիտների բազմացմանը,
Գ. թիմուսում T լիմֆոցիտների տարբերակմանը,
Դ. իմունազլորուլինների սինթեզմանը պլազմոցիտներում:

117. Ո՞ր պրոցեսին է նպաստում ինտերլեյկին-6-ը

Ա. լյարդի բջիջներում C- ռեակտիվ սպիտակուցի սինթեզմանը,
Բ. ոսկրաժուլում մոնոցիտների զարգացմանը,
Գ. մեյտրոֆիլների քեմոտաքսիսին,
Դ. մակրոֆագում ֆագոլիզոսոմի ձևավորմանը:

118. Ինչպե՞ս է կոչվում կենտրոնական օրգաններում կատարվող այն պրոցեսը, երբ մահանում են սեփական հակաժինների հետ կապվելու ունակությամբ օժտված լիմֆոցիտները

Ա. իմունազենեզ,
Բ. լիմֆոպոեզ,
Գ. դրական սելեկցիա,
Դ. բացասական սելեկցիա

119. Ո՞ր լիմֆոցիտներն են իրենց հետագա զարգացումը շարունակում թիմուսում կատարված դրական սելեկցիայից հետո

Ա. որոնք մեծ ուժով կապվում են սեփական MHC-ի մոլեկուլների հետ,
Բ. որոնք չեն կապվում սեփական MHC-ի մոլեկուլների հետ,

Գ. որոնք ոչ մեծ աֆինությամբ կապվում են սեփական MHC-ի մոլեկուլների հետ,

Դ. որոնք կապվում են սեփական հակածինների հետ:

120. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ հակածինը կապող T քջային ընկալիչի վերաբերյալ

Ա. կազմված է երկուական դոմեն ունեցող պոլիպեպտիդային երկու շղթաներից,

Բ. երկվալենտ է,

Գ. կազմված է 2 ծանր և 2 թեթև շղթաներից,

Դ. սինթեզվում է MHC-ի գեների վերահսկողության տակ:

121. Ի՞նչն է բնորոշ իմունազլորուլինների վերնընտանիքին պատկանող բոլոր սպիտակուցների համար

Ա. ունեն դոմենային կառուցվածք,

Բ. ծառայում են միայն որպես հակամարմիններ,

Գ. սինթեզվում են MHC-ի գեների վերահսկողության տակ,

Դ. դրանց սինթեզը վերահսկող գեները ենթարկվում են սոմատիկ վերահամակցման:

122. Լիմֆոպոզի վաղ փուլերում B լիմֆոցիտների բազմացումը խթանող նշված գործոնների թվում ո՞րն է գտնվում ոսկրածուծի հենքի քիջների վրա

Ա. CD44 ընկալիչը,

Բ. SCF-ը,

Գ. c-kit ընկալիչը,

Դ. ինտերլեյկին-7-ը

123. Ի՞նչն է նպաստում Th0 լիմֆոցիտներից T օգնականների (Th2) առաջացմանը

Ա. ԻԼ-4-ը,

Բ. ԻԼ-12-ը,

Գ. հիստամինը ,

Դ. ինտերֆերոն- γ -ն

124. Ո՞ր իմունագլոբուլինն ունի ընկերքով անցնելու ունակություն

- Ա. Ig M –ը,
- Բ. IgG–ն,
- Գ Ig A–ն,
- Դ. Ig E –ն

125. Որո՞նք են բջջային իմունիտետի մենահատուկ էֆեկտոր բջիջներ

- Ա. մակրոֆագերը,
- Բ. դենդրիտային բջիջները,
- Գ. T լիմֆոցիտները,
- Դ. եոզինոֆիլները:

126. Գլխավորապես ո՞ր բջիջներն են ապահովում դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիան:

- Ա. բջջասպան T լիմֆոցիտները,
- Բ. B լիմֆոցիտները,
- Գ. բորբոքման T լիմֆոցիտները (Th1),
- Դ. T օգնականները (Th2):

127. Ծայրամասային ո՞ր լիմֆոիդային օրգանում են առավելապես տեղակայվում T լիմֆոցիտները՝ կազմելով այնտեղ գտնվող լիմֆոցիտների ընդհանուր թվի մոտ 70 %-ը,

- Ա. փայծաղում,
- Բ. ավշային հանգույցներում,
- Գ. մշագեղձերում,
- Դ. պեյերյան վահանիկներում:

128. Նշիր տարբերակման այն փուլը, որում B լիմֆոցիտը դուրս է գալիս ոսկրածուծից և ուղղվում դեպի ծայրամասային օրգանները

- Ա. pro-B բջիջ,
- Բ. pre-B բջիջ,
- Գ. չհասունացած B բջիջ,
- Դ. հասուն B բջիջ:

129. Նշվածների թվում ի՞նչն է որպես օպսոնին համդես գալիս

- Ա. ԻԼ-2-ը,
- Բ. ՈւՆԳ-α-ն,
- Գ. հակամարմինները,
- Դ. կոմպլեմենտի C3a բաղադրիչը:

130. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ իմունային պատասխանի գենի միջոցով վերահսկվող մոլեկուլների վերաբերյալ

- Ա. գտնվում են բոլոր կորիզավոր բջիջների վրա,
- Բ. գտնվում են միայն հակածին ներկայացնող բջիջների վրա,
- Գ. կազմված են մեկ ծանր և մեկ թեթև պոլիպեպտիդային շղթաներից,
- Դ. նպաստում են B լիմֆոցիտների և հակածնի միջև կապի առաջացմանը:

131. Ո՞ր լիմֆոցիտներն են ճանաչում MHC-ի առաջին դասի մոլեկուլների հետ կապված հակածինը և ակտիվանում են

- Ա. B լիմֆոցիտները,
- Բ. CD8 T լիմֆոցիտները,
- Գ. CD4 T լիմֆոցիտները,
- Դ. CD4 T և CD8 T լիմֆոցիտները:

132. Ո՞ր լիմֆոցիտներն են ճանաչում MHC-ի 2-րդ դասի մոլեկուլների հետ կապված հակածինը և ակտիվանում են

- Ա. B լիմֆոցիտները,
- Բ. CD8 T լիմֆոցիտները,
- Գ. CD4 T լիմֆոցիտները,
- Դ. CD4 T և CD8 T լիմֆոցիտները:

133. Ո՞ր իմունագլոբուլինն է հակածնի հետ կապվում արագացված տիպի գերզգայնության ռեակցիաների ընթացքում

- Ա. Ig E -ն,
- Բ. IgM-ը,
- Գ. Ig A -ն,
- Դ. Ig D -ն

134. Ինչպիսի՞ն են ալերգիա առաջ բերող հակածինները (ալերգենները)

- Ա. ջրում վատ լուծվող նյութեր են,
- Բ. բարձրամոլեկուլային նյութեր են,
- Գ. ցածրամոլեկուլային միացություններ են,
- Դ. սովորաբար մուտք են գործում օրգանիզմ մեծ չափաբաժիններով:

135. Որո՞նք են դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիան մախածեռնող բջիջները

- Ա. B լիմֆոցիտները
- Բ. TH1 T լիմֆոցիտները,
- Գ. TH2 T լիմֆոցիտները,
- Դ. էոզինոֆիլները:

136. Ո՞րն է B լիմֆոցիտների տարբերակման վերջին աստիճանը

- Ա. pro-B բջիջը,
- Բ. pre-B բջիջը,
- Գ. պլազմոցիտը,
- Դ. հասուն B բջիջը:

137. Ի՞նչ են ՈԻՆԳ-ները

- Ա. հեմոպոետիններ են,
- Բ. քեմոկիններ են,
- Գ. MHC համալիրի գեների վերահսկողության տակ սինթեզվող սպիտակուցային մոլեկուլներ են,
- Դ. նյարդային միջնորդանյութեր են:

138. Թաղանթային ո՞ր ընկալիչի առկայությամբ է հասուն B բջիջը չհասունացածից տարբերվում

- Ա. M իմունագլոբուլինային ընկալիչի,
- Բ. D իմունագլոբուլինային ընկալիչի,
- Գ. CD 45 ընկալիչի,
- Դ. CD19 ընկալիչի:

139. Ո՞ր լիմֆոցիտներն են մահանում ոսկրածուծում ընթացող բացասական սելեկցիայի արդյունքում

- Ա. այն լիմֆոցիտները, որոնք կարող են կապվել օտարածին հակածնի հետ,
- Բ. այն լիմֆոցիտները, որոնք կարող են կապվել օրգանիզմի սեփական հակածինների հետ,
- Գ. ծերացած լիմֆոցիտները,
- Դ. այն լիմֆոցիտները, որոնք ունեն գեների սաղմնային կազմ:

140. Ո՞ր բջիջներն են որպես թիրախ ծառայում ԻԼ-2-ի համար:

- Ա. մազանոթների պատը կազմող էնդոթելային բջիջները,
- Բ. Խ օգնականները,
- Գ. կերատինոցիտները,
- Դ. էոզինոֆիլները:

141. Ո՞ր պնդումն է ճիշտ ինտերլեյկին-1-ի վերաբերյալ

- Ա. սինթեզվում և արտադրվում է հանգստացող մակրոֆագերից,
- Բ. սինթեզվում և արտադրվում է ակտիվացած մակրոֆագերից,
- Գ. դրա ընկալիչներն առկա են միայն բջջասպան Խ լիմֆոցիտների թաղանթում,
- Դ. լյարդում խթանում է C-ռեակտիվ սպիտակուցի սինթեզումը:

142. Ո՞ր պրոցեսին է անմիջականորեն նպաստում B7 կոխթանիչը լիմֆոցիտների ակտիվացման ժամանակ

- Ա. ազդանշանը բջջի մեջ տեղափոխելուն,
- Բ. ԻԼ-2-ի տեղեկատվական ՌՆԹ-ի կայունացմանը,
- Գ. Խ լիմֆոցիտների բազմացմանը ,
- Դ. Խ լիմֆոցիտների տարբերակմանը:

143. Հակածինը ներկայացնող բջիջների վրա գտնվող ո՞ր գործոնի շնորհիվ է Խ լիմֆոցիտում ակտիվանում ԻԼ-2-ի սինթեզը

- Ա. CD2 ընկալիչի,
- Բ. LFA-1 ընկալիչի,
- Գ. B7 կոխթանիչի,
- Դ. CD4 ընկալիչի:

144. Ո՞ր գործոնի միջոցով է Th2 օգնական T լիմֆոցիտը B լիմֆոցիտին ակտիվացնում

Ա. ՈւՆԳ- α -ով,

Բ. CD40L-ով,

Գ. ինտերֆերոն γ -ով,

Դ. գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնով:

Ընտրիչ ճիշտ պատասխանները:

1. Ինչպե՞ս է կոմպլեմենտը մասնակցում բորբոքման պրոցեսում

- Ա. ապահովում է հակամարմինների սինթեզը,
- Բ. առաջ է բերում ֆագոցիտ բջիջների քենոտաքսիս,
- Գ. նպաստում է մազանոթների պատերի թափանցելիության մեծացմանը,
- Դ. օպսոնացնում է մանրէներին:

2. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ նույն դասին պատկանող իմունագլոբուլինների տարբեր ենթադասերի վերաբերյալ

- Ա. միմյանցից տարբերվում են իրենց մոլեկուլների ծանր շղթաներով,
- Բ. արյան պլազմայում գտնվում են տարբեր քանակությամբ,
- Գ. կարող են ունենալ մոլեկուլների V դոմենների միևնույն մենահատուկ հատկանիշներ,
- Դ. ճիշտ պատասխանը բացակայում է:

3. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ իմունագլոբուլինների սաղմնային գեների վերաբերյալ

- Ա. տեղակայված են 3 քրոմոսոմներում,
- Բ. մի քանիսն են իմունագլոբուլինի յուրաքանչյուր մոլեկուլի համար,
- Գ. մեկական են իմունագլոբուլինի յուրաքանչյուր մոլեկուլի համար,
- Դ. յուրաքանչյուր B –լիմֆոցիտի զարգացման ընթացքում անցնում են վերահամակցման ուրույն պրոցես:

4. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ հակամարմնի հակածին կապող մասի վերաբերյալ

- Ա. մտնում է Fc հատվածի կազմության մեջ,
- Բ. ձևավորվում է միայն երկու ծանր շղթաների V դոմեններից,
- Գ. ձևավորվում է մեկ ծանր և մեկ թեթև շղթայի V դոմեններից,
- Դ. մտնում է Fab հատվածների կազմության մեջ:

5. Ի՞նչն է բնորոշ A դասի իմունազլորուլինի վերաբերյալ

- Ա. պարունակվում է գեղձերից արտազատված հյուսում,
- Բ. հանդես է գալիս որպես հակածինը կապող ընկալիչ,
- Գ. մոր կաթի հետ անցնում է նորածնին,
- Դ. ակտիվացնում է անոթաշարժիչ նյութերի արտազատումը և մասնակցում ալերգիական ռեակցիաներում:

6. Իմունազլորուլինի մոլեկուլի ո՞ր տեղամասերում են V դոմենները

- Ա. Fab հատվածներում,
- Բ. միայն թեթև շղթաներում,
- Գ. Fc հատվածներում,
- Դ. և՛ ծանր և՛ թեթև շղթաներում:

7. Նշվածների թվում ընտրիր E դասի իմունազլորուլինին բնորոշ հատկանիշները

- Ա. արյան պլազմայում ամենամեծաքանակն է,
- Բ. կապված է ալերգիական ռեակցիաների նախածոնման հետ,
- Գ. կապվում է պարարտ բջիջների և արյան բազոֆիլների հետ,
- Դ. կարող է ակտիվացնել կոմպլեմենտը:

8. Նշվածների թվում ընտրիր A դասի իմունազլորուլինին բնորոշ հատկանիշները

- Ա. ներկայացված է երկու ենթադասերով,
- Բ. ծանր շղթայում ունի 4 դոմեն,
- Գ. ներկայացված է 4 ենթադասերով,
- Դ. կարող է հանդես գալ մոնոմերային վիճակում:

9. Նշվածների թվում ընտրիր G դասի իմունազլորուլինին բնորոշ հատկանիշները

- Ա. ակտիվացնում է կոմպլեմենտը,
- Բ. կարող է հանդես գալ դիմերի տեսքով,
- Գ. արյան պլազմայում ամենամեծաքանակն է,
- Դ. բակտերիաների թույների դեմ պայքարի արդյունավետ միջոց է:

10. Ինչպիսի՞ն է իմունազլոբուլինային ընկալիչը

- Ա. միավալենտ է,
- Բ. կարող է լինել պոլիմերային վիճակում,
- Գ. միշտ մոնոմերային վիճակում է,
- Դ. ունի մեկ թեթև և մեկ ծանր պոլիպեպտիդային շղթաներից ձևավորվող երկու ամտիդետերմինանտներ:

11. Որո՞նք են թիմուսի ֆունկցիաները և հատկանիշները

- Ա. ապահովում է T լիմֆոցիտների կլոնների բազմազանության ստեղծումը,
- Բ. ենթարկվում է տարիքային ինվոլյուցիայի,
- Գ. ապահովում է B լիմֆոցիտների բացասական սելեկցիան,
- Դ. ենթարկվում է ակցիդենտալ ինվոլյուցիայի:

12. Ի՞նչն է բնորոշ ավշային հանգույցի ֆուկիկուլների համար:

- Ա. լինում են առաջնային և երկրորդային,
- Բ. կարող են պարունակել բազմացման կենտրոններ,
- Գ. ներկայացնում են B -գոտին,
- Դ. ներկայացնում են T -գոտին:

13. Ի՞նչն է բնորոշ ֆաբրիցիուսի պարկի համար

- Ա. թռչունների իմունիտետի համակարգի առանձնահատուկ օրգան է,
- Բ. պատկանում է իմունիտետի համակարգի կենտրոնական օրգանների թվին,
- Գ. ապահովում է B և T լիմֆոցիտների լիմֆոպոեզը,
- Դ. իր կազմում ունի ֆուկիկուլներ:

14. Ի՞նչ է կատարվում թիմուսում լիմֆոցիտների հետ

- Ա. անցնում են իրենց տարբերակման լիմֆոպոեզի փուլը,
- Բ. բաժանվում են CD4 և CD8 ենթապոպուլյացիաների,
- Գ. անցնում են իրենց դրական սելեկցիան,
- Դ. դառնում են իմունիտետի էֆեկտոր բջիջներ:

15. Նշվածների թվում ընտրիր լիմֆոիդային համակարգի ծայրամասային օրգանները

- Ա. փայծաղ,
- Բ. թիմուս,
- Գ. մակերիկամներ,
- Դ. ավշային հանգույցներ:

16. Ո՞ր բջիջների թաղանթում են տեղակայված MHC-ի II դասի մոլեկուլները

- Ա. պլազմոցիտների,
- Բ. B լիմֆոցիտների,
- Գ. դենդրիտային բջիջների,
- Դ. մակրոֆագերի:

17. Իրենց թաղանթային ո՞ր մոլեկուլներով են կողմնորոշվում լիմֆոցիտները վերաշրջանառության ընթացքում

- Ա. ադրեսիններով,
- Բ. սելեկտիններով,
- Գ. ինտեգրիններով,
- Դ. Fc ընկալիչներով:

18. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ լիմֆոցիտների նախահակածնային տարբերակման վերաբերյալ

- Ա. կատարվում է կենտրոնական օրգաններում,
- Բ. կատարվում է ծայրամասային օրգաններում,
- Գ. ընդգրկում է իմունագենեզի պրոցեսներ,
- Դ. դրա շնորհիվ հիմնականում կանխվում են սեփական սպիտակուցների դեմ իմունային ռեակցիաները:

19. Նշիր այն բջիջները, որոնց հակածինը ներկայացվում է MHC -ի մոլեկուլների հետ կապված

- Ա. մակրոֆագեր,
- Բ. պլազմոցիտներ,

- Գ. Ծօգնականներ,
- Դ. բջջասպան Ծ լիմֆոցիտներ:

20. Ի՞նչ է MHC – ն

- Ա. գեների խումբ է, որը վերահսկում է իմունազուրկությունների սինթեզը,
- Բ. գեների խումբ է, որ բաժանվում է երեք դասերի,
- Գ. գեների խումբ է, որի վերահսկողության տակ սինթեզվող մոլեկուլները մասնակցում են իմունային ռեակցիաների տարբեր փուլերում,
- Դ. գեների խումբ է, որի վերահսկողության տակ սինթեզվող մոլեկուլները հակաճին են ներկայացնում B լիմֆոցիտներին:

21. Նշիր MHC -ի I-ին դասի գեները

- Ա. DP,
- Բ. HLA – A,
- Գ. HLA – C,
- Դ. DR:

22. Նշվածների թվում ո՞ր նյութերն են սինթեզվում MHC -ի III դասի գեների վերահսկողության տակ

- Ա. ՈԻՆԳ - α ,
- Բ. ՈԻՆԳ - β ,
- Գ. կոմպլեմենտի C2 բաղադրիչը,
- Դ. C – ռեակտիվ սպիտակուցը:

23. Ինչպե՞ս են կոչվում այն սպիտակուցները, որոնց օգնությամբ B լիմֆոցիտի հակաճին կապող ընկալիչն ազդանշանը բջջի մեջ է տեղափոխում

- Ա CD4,
- Բ. CD8,
- Գ. CD79a,
- Դ. CD79b:

24. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ B լիմֆոցիտի հակածին կապող ընկալիչի վերաբերյալ

- Ա. երկվալենտ է,
- Բ. հակածինը ճանաչում է նատիվ՝ չվերամշակված վիճակում,
- Գ. կարող է լինել A, M, G, D, E դասերի,
- Դ. անմիջականորեն փոխազդում է բջջում գտնվող թիրոզինկինազների հետ:

25. Նշիր հակամարմինների ֆունկցիաներն իմունային պատասխանի ընթացքում

- Ա. ակտիվացնում են կոմպլեմենտը,
- Բ. չեզոքացնում են հակածինը,
- Գ. օպսոնացնում են հակածինը,
- Դ. նպաստում են NK բջիջների գործունեությանը

26. Ինչպե՞ս են թիմուսանկախ հակածինները B լիմֆոցիտներին ակտիվացնում

- Ա. իրենց կազմում գտնվող միտոգեն խմբավորումների միջոցով,
- Բ. իրենց կազմում գտնվող բազմաթիվ կրկնվող էպիտոպների միջոցով,
- Գ. Դ օգնականների օգնությամբ,
- Դ. երբ ներկայացվում են հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի մոլեկուլների հետ կապված:

27. Ինչպիսի՞ն է T բջջային ընկալիչի հակածին կապող մասը

- Ա. կազմված է երեք տեղամասից,
- Բ. ձևավորվում է երկու շղթաների V դոմեններից,
- Գ. միաժամանակ կապվում է հակածնային պեպտիդի և MHC-ի մոլեկուլի հետ,
- Դ. կարող է կապվել նատիվ՝ չվերամշակված հակածնի հետ

28. Ի՞նչն է բնորոշ T օգնականների համար

- Ա. հակածինը ճանաչում են MHC-ի երկրորդ դասի մոլեկուլների հետ կապված վիճակում,
- Բ. իրենց թաղանթում կրում են CD4 ընկալիչը,
- Գ. բջջասպան T լիմֆոցիտներից տարբերվում են իրենց հակածին կապող ընկալիչի մոլեկուլային զանգվածով,
- Դ. իրենց թաղանթում կրում են CD8 ընկալիչը:

29. Ինչպիսի՞ն է ԻL-5-ը

- Ա. B լիմֆոցիտների աճի գործոն է,
- Բ. արտադրվում է T օգնականներից,
- Գ. ակտիվացնում է եոզինոֆիլների տարբերակումը,
- Դ. արտադրվում է բջջասպան T լիմֆոցիտներից:

30. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ ցիտոկինների վերաբերյալ

- Ա. կարգավորում են լիմֆոցիտների տարբերակումը,
- Բ. ստերոիդներ են,
- Գ. կարգավորում են լիմֆոցիտների բազմացումը,
- Դ. սպիտակուցային մոլեկուլներ են:

31. Ի՞նչ հատկանիշներ ունի չհասունացած B լիմֆոցիտը, երբ դուրս է գալիս ոսկրածուծից

- Ա. իր գենոմում ունի վերահամակցված VJ տեղեկատվական տեղամասը,
- Բ. իր գենոմում ունի վերահամակցված VDJ տեղեկատվական տեղամասը,
- Գ. իր թաղանթում ունի M իմունադեբուլինային ընկալիչներ,
- Դ. իր թաղանթում չունի իմունադեբուլինային ընկալիչներ:

32. Ինչպիսի՞ն է T լիմֆոցիտի հակածին կապող ընկալիչը

- Ա. միավալենտ է,
- Բ. երկավալենտ է,
- Գ. միաժամանակ կարող է կապել հակածնային մի քանի էպիտոպներ
- Դ. կազմված է 2 պոլիպեպտիդային շղթաներից:

33. Ի՞նչ առանձնահատկություններ ունեն CD5 B լիմֆոցիտները

Ա. առավելապես կապվում են բակտերիաների բջջապատի ամենատարածված միացությունների հետ,

Բ. սինթեզում են հակածին հետ ցածր աֆինությամբ կապվող հակամարմիններ,

Գ. սինթեզում են առավելապես M դասի հակամարմիններ,

Դ. հետսաղմնային կյանքում դրանց թիվը լրացվում է բնային բջիջների հաշվին:

34. Նշիր ոսկրածուծում տեղի ունեցող պրոցեսները

Ա. ստեղծվում է B լիմֆոցիտների տոլերանտությունն օրգանիզմի սեփական հակածինների նկատմամբ,

Բ. տեղի է ունենում իմունազլորուլինների գեների սոմատիկ վերահամակցումը,

Գ. ստեղծվում է տարբեր հակածիններ կապելու ունակությամբ օժտված B լիմֆոցիտների ողջ բազմազանությունը,

Դ. T լիմֆոցիտները բաժանվում են երկու ենթապոպուլյացիաների՝ CD4 և CD8 լիմֆոցիտների:

35. Ի՞նչն է նպաստում նախ T լիմֆոցիտներից բորբոքման T լիմֆոցիտների (Th1) տարբերակմանը

Ա. ԻԼ-4-ը,

Բ. ԻԼ-12-ը,

Գ. հիստամինը,

Դ. իմտերֆերոն- γ -ն:

36. Ո՞ր գործոնների օգնությամբ է օգնական (Th2) T լիմֆոցիտը B լիմֆոցիտին ուղղում հակամարմիններ սինթեզելու

Ա. ՈՒՆԳ- α -ի,

Բ. ԻԼ-4-ի,

Գ. ԻԼ-5-ի,

Դ. ԻԼ-6-ի:

**37. Ո՞ր գործոններն են մասնակցում դանդաղացված տիպի գեր-
զգայնության ռեակցիայի զարգացմանը**

- Ա. գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնը,
- Բ. մակրոֆագերի ճնշող գործոնը,
- Գ. իմտերֆերոնները,
- Դ. իմտերլեյկին-3-ը:

**38. Ո՞ր բջիջներն են մասնակցում այլ օրգանիզմից ներմուծված
հյուսվածքների դեմ իմունային պատասխանում**

- Ա. բջջասպան CD8 T լիմֆոցիտները,
- Բ. մակրոֆագերը,
- Գ. NK բջիջները,
- Դ. բորբոքման T լիմֆոցիտները:

**39. Ինչո՞վ է պայմանավորված նույն ալոտիպին և նույն իզոտիպին
պատկանող իմունագլոբուլինների տարբերակների՝ իդիոտի-
պերի հսկայական բազմազանությունը**

- Ա. V դոմենների սինթեզը վերահսկող գեների բազմաձևությամբ,
- Բ. V դոմենների գեների սոմատիկ վերահամակցման երևույթով,
- Գ. V դոմենների գեների հիպերմուտացենզով,
- Դ. իմունագլոբուլինի մոլեկուլում երկու ծանր և երկու թեթև շղթաների առկայությամբ:

**40. Որո՞նք են բջջասպան T լիմֆոցիտների միջոցով իրագործվող
բջջասպան ռեակցիայի ընթացքում անմիջական մասնակցու-
յուն ունեցող գործոնները**

- Ա. պերֆորինները,
- Բ. ֆրագմենտինները,
- Գ. ԻԼ-2-ը,
- Դ. ՈԻՆԳ-β-ն:

41. ԻՆչպե՞ս է ազդում ԻԼ-2-ը T լիմֆոցիտների վրա՝ ապահովելով դրանց բազմացումը և տարբերակումը

- Ա. աուտոկրին եղանակով,
- Բ. պարակրին եղանակով,
- Գ. էնդոկրին եղանակով,
- Դ. T-բջջային ընկալիչի միջոցով:

42. Նշե՞ք Th2 T լիմֆոցիտներից արտադրվող ցիտոկինները

- Ա. գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնը
- Բ. ԻԼ-3-ը,
- Գ. ԻԼ-2-ը,
- Դ. իմտերֆերոն- γ -ն:

43. Նշիր TH1 T լիմֆոցիտներից արտադրվող ցիտոկինները

- Ա. գրանուլոցիտամակրոֆագային գաղութախթանիչ գործոնը,
- Բ. ԻԼ-3,
- Գ. ԻԼ-2,
- Դ. իմտերֆերոն- γ :

44. Որո՞նք են նորածնի պասիվ իմունիտետն ապահովող իմունա-գլոբուլինները

- Ա. Ig M –ը,
- Բ. IgG–ն,
- Գ. Ig A–ն,
- Դ. Ig E –ն:

45. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ իմունային պատասխանի գենի վերաբերյալ

- Ա. վերահսկում է այն մոլեկուլների սինթեզը, որոնք հակածինը ներկայացնում են T լիմֆոցիտներին,

Բ. յուրաքանչյուր օրգանիզմում ներկայացված է մեկ կամ երկու ալելներով,

Գ. MHC-ի 2-րդ դասի գենն է,

Դ. պայմանավորում է որոշակի հակածինների դեմ իմունային պատասխան մշակելու ունակությունը:

46. Որո՞նք են իմունային հիշողության բջիջները

Ա. B լիմֆոցիտներն են,

Բ. T լիմֆոցիտներն են,

Գ. պլազմոցիտներն են,

Դ. դենդրիտային բջիջներն են:

ՊԱՏԱՍԽԱՆՆԵՐ

1 - Բ	2 - Ա	3 - Բ	4 - Ա	5 - Ա	6 - Գ	7 - Դ	8 - Ա
9 - Ա	10 - Գ	11 - Բ	12 - Բ	13 - Գ	14 - Դ	15 - Դ	16 - Ա
17 - Դ	18 - Ա	19 - Բ	20 - Բ	21 - Ա	22 - Ա	23 - Բ	24 - Ա
25 - Բ	26 - Գ	27 - Ա	28 - Բ	29 - Ա	30 - Ա	31 - Գ	32 - Ա
33 - Բ	34 - Բ	35 - Գ	36 - Ա	37 - Ա	38 - Ա	39 - Ա	40 - Բ
41 - Ա	42 - Ա	43 - Ա	44 - Բ	45 - Բ	46 - Ա	47 - Դ	48 - Դ
49 - Բ	50 - Գ	51 - Գ	52 - Բ	53 - Ա	54 - Գ	55 - Գ	56 - Բ
57 - Ա	58 - Բ	59 - Ա	60 - Գ	61 - Բ	62 - Գ	63 - Ա	64 - Դ
65 - Ա	66 - Բ	67 - Ա	68 - Բ	69 - Գ	70 - Բ	71 - Բ	72 - Բ
73 - Դ	74 - Դ	75 - Բ	76 - Բ	77 - Գ	78 - Ա	79 - Դ	80 - Գ
81 - Դ	82 - Բ	83 - Ա	84 - Ա	85 - Ա	86 - Դ	87 - Ա	88 - Դ
89 - Բ	90 - Ա	91 - Բ	92 - Գ	93 - Ա	94 - Դ	95 - Ա	96 - Ա
97 - Բ	98 - Ա	99 - Դ	100 - Բ	101 - Ա	102 - Ա	103 - Բ	104 - Ա
105 - Բ	106 - Գ	107 - Գ	108 - Բ	109 - Ա	110 - Ա	111 - Բ	112 - Բ
113 - Ա	114 - Ա	115 - Բ	116 - Բ	117 - Ա	118 - Դ	119 - Գ	120 - Ա
121 - Ա	122 - Բ	123 - Ա	124 - Բ	125 - Գ	126 - Գ	127 - Բ	128 - Գ
129 - Գ	130 - Բ	131 - Բ	132 - Գ	133 - Ա	134 - Գ	135 - Բ	136 - Գ
137 - Գ	138 - Բ	139 - Բ	140 - Բ	141 - Բ	142 - Բ	143 - Գ	144 - Բ

1 - Բ, Գ, Դ	2 - Ա, Բ, Գ	3 - Ա, Բ, Դ	4 - Գ, Դ
5 - Ա, Բ, Գ	6 - Ա, Դ	7 - Բ, Գ	8 - Ա, Բ, Դ
9 - Ա, Գ, Դ	10 - Գ, Դ	11 - Ա, Բ, Դ	12 - Ա, Բ, Գ
13 - Ա, Բ, Դ	14 - Ա, Բ, Գ	15 - Ա, Դ	16 - Բ, Գ, Դ
17 - Բ, Գ	18 - Ա, Դ	19 - Գ, Դ	20 - Բ, Գ
21 - Բ, Գ	22 - Ա, Բ, Գ	23 - Գ, Դ	24 - Ա, Բ, Գ
25 - Ա, Բ, Գ, Դ	26 - Ա, Բ	27 - Ա, Բ, Գ	28 - Ա, Բ
29 - Ա, Բ, Գ	30 - Ա, Գ, Դ	31 - Ա, Բ, Գ	32 - Ա, Դ
33 - Ա, Բ, Գ	34 - Ա, Բ, Գ	35 - Բ, Դ	36 - Բ, Գ, Դ
37 - Ա, Բ, Գ, Դ	38 - Ա, Բ, Գ, Դ	39 - Բ, Գ, Դ	40 - Ա, Բ, Դ
41 - Ա, Բ	42 - Ա, Բ	43 - Ա, Բ, Գ, Դ	44 - Բ, Գ
45 - Ա, Բ, Գ, Դ	46 - Ա, Բ		

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. **Շիրվանյան**, Իմունոլոգիա Երևանի համալսարանի հրատարակչություն, 2004, 102 էջ:
2. **Галактионов В. Г.**, Иммунология. Москва, Изд. Центр “Академия”. 2004, 528 с.
3. **Галактионов В. Г.**, Механизмы иммунитета в графической форме. Изд-во “Высшая школа”. Москва. 2000, 287с.
4. **Плейфер Дж.**, Наглядная иммунология. Москва. ГЭОТАР Медицина. 1998, 96 с.
5. **А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл.**, Иммунология, Мир, 2001, 581 с.
6. **Хаитов Р. М., Игнатьева Г. И., Сидорович И. Г.**, Иммунология. Москва, Медицина, 2000, 430 с.
7. **Хаитов Р. М.**, Иммунология. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009, 311 с.
8. **Ярилин А. А.**, Основы иммунологии. Москва Изд-во Медицина.. 1999, 608 с.
9. **Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober**, Cellular and molecular Immunology. W.B.Saunders Company, 1994, 457 p.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ներածություն	3
Գլուխ 1. Իմունիտետը, որպես բազմաբջջի օրգանիզմների	
պաշտպանական հատկություն	5
Ընդհանուր պատկերացում իմունիտետի համակարգի կազմության մասին	9
B լիմֆոցիտներ	10
T լիմֆոցիտներ	11
NK բջիջներ	11
Իմունիտետի ռեակցիաներում մասնակցող այլ բջիջներ	12
Գլուխ 2. Հակածիններ	13
Հակածինների քիմիական բնույթը	14
Հակածնի ուժը	15
Հակածնային դետերմինանտներ կամ էպիտոպներ	16
Թիմուսկախյալ և թիմուսանկախ հակածիններ	18
Գլուխ 3. Բնական իմունիտետի գործոնները	20
Բնական իմունիտետի ֆիզիկական գործոնները	21
Ֆիզիոլոգիական արգելքներ	21
Կոմպլեմենտի համակարգ	22
Սուր փուլի սպիտակուցներ	34
Էնդոգեն հակաբիոտիկներ	36
Բնական իմունիտետի բջջային գործոնները	37
Ֆագոցիտոզ	37
Նեյտրոֆիլներ	37
Մակրոֆագեր	39
Էոզինոֆիլներ	41
Ֆագոցիտ բջիջների արտազատական գործունեությունը	42
Ֆագոցիտ բջիջների բջջասպան գործառույթը	44
Էնդոցիտոզ	44
NK բջիջներ	45
Բորբոքում	47
Գլուխ 4. Իմունային համակարգի կառուցվածքային	
կազմավորվածությունը	49
Ընդհանուր պատկերացում լիմֆոիդային համակարգի մասին	49

Իմունիտետի համակարգի կենտրոնական և ծայրամասային	
օրգանները	50
Ոսկրածուծ	53
Թիմուս	55
Փայծաղ	60
Ավշային հանգույցներ	62
Լործաթաղանթներում տեղադրված լիմֆոիդային հյուսվածք	66
Լյարդ	67
Ֆաբրիցիուսի պարկ	67
Լիմֆոցիտների վերաշրջանառությունը	69
Գլուխ 5. Իմունազլորուլիններ: Կառուցվածքը, ֆունկցիաները:	
Հակամարմիններ	73
Հակամարմինների հետերոգենությունը	74
Իմունազլորուլինների մոլեկուլային կառուցվածքը	75
Իմունազլորուլինների իզոտիպերը	81
Իմունազլորուլինների գեները	84
Գլուխ 6. Հակածիններ ճանաչող և կապող ընկալիչներ:	
Հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրը.....	92
В լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալիչները	92
Т լիմֆոցիտների հակածին կապող ընկալիչները	95
Հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրը	96
Հակածին ներկայացնող CD1 մոլեկուլներ.....	102
Т բջջային ընկալիչի մոլեկուլային կառուցվածքը	103
Т բջջային ընկալիչի բազմազանությունը և դրա գենետիկական	
վերահսկողությունը	106
Т լիմֆոցիտների ակտիվացման ժամանակ ընկալիչի, հակածնային	
պեպտիդի և ուղեկցող սպիտակուցների միջև տեղի ունեցող	
միջմոլեկուլային փոխազդեցությունները	108
Գլուխ 7. Т լիմֆոցիտների նախահակածնային տարբերակումը.....	115
Թիմուսում Т լիմֆոցիտների տարբերակման հիմնական փուլերը.....	116
Т լիմֆոցիտների գաղթը և տեղակայումը ծայրամասային	
լիմֆոիդային օրգաններում	125
Գլուխ 8. В լիմֆոցիտների նախահակածնային տարբերակումը.....	128
Գլուխ 9. Ցիտոկիններ.....	135
Գլուխ 10. Իմունային պատասխան: Միջբջջային	
փոխազդեցություններն իմունային պատասխանի ընթացքում	148

Հակածնի վերամշակվելը և T լիմֆոցիտներին ներկայացվելը	149
T լիմֆոցիտների ակտիվացումը և տարբերակումը: Էֆեկտոր բջջիչների ձևավորումը	153
Հակածինը ներկայացնող բջջիչներ	154
Գերհակածիններ	161
Էֆեկտոր T լիմֆոցիտների ձևավորումը	162
Հասունացած T լիմֆոցիտների արդյունարար գործունեությունը	168
Բջջային իմունիտետի ռեակցիաները	173
Բջջասպան T լիմֆոցիտների ազդեցությունը	174
Լիմֆոցիտների խառը կուլտուրայում դիտվող ռեակցիան	175
Դանդաղացված տիպի գերզգայնության ռեակցիա	176
Փոխպատվաստված նյութը՝ տիրոջ դեմ	176
Փոխպատվաստված օրգանների և հյուսվածքների մերժումը	177
Հունորալ իմունիտետ	177
Թիմուսկախյալ և թիմուսանկախ հակածիններ	178
Իմունային պատասխանում հակամարմինների մասնակցության եղանակները	180
B լիմֆոցիտների ակտիվացումը և հակամարմինների սինթեզը	184
Շղթայակցված զանազանում	184
B լիմֆոցիտներին ակտիվացնող գործոնները	185
Հակամարմինների տարբեր իզոտիպերի սինթեզն իմունային պատասխանի ընթացքում	189
Հակամարմինների աֆինության բարձրացումն իմունային պատասխանի ընթացքում	191
Տարբեր իզոտիպերի հակամարմինների մասնակցությունն իմունային պատասխանում	194
Բնականոն՝ կոնստիտուտիվ հակամարմիններ	195
NK բջիջներ	196
Իմունային հիշողություն	198
Գլուխ 11. Իմունային պատասխանի վերահսկողությունը	207
Իմունային համակարգի հորմոնային, նյարդային և ցիտոկինային վերահսկողությունը	207
Իմունային պատասխանի կարգավորումը	210
Իմունային պատասխանի իդիոտիպային կարգավորումը	211
Իմունային պատասխանի արգելակումը (սուպրեսիան)	212

Իմունային պատասխանի գենետիկական վերահսկողությունը	216
Գլուխ 12. Իմունոլոգիական տոլերանտություն	220
Գլուխ 13. Իմունային պատասխանը փոխպատվաստված	
հյուսվածքների և օրգանների դեմ.....	223
Գլուխ 14. Իմունիտետի համակարգի մասնակցությամբ իրագործվող	
ախտաբանական պրոցեսներ.....	228
Առաջնային (բնածին) իմունային անբավարարություն	230
Երկրորդային իմունային անբավարարություն	233
Աուտոիմունիտետ	236
Գերզգայնության ռեակցիաներ.....	240
Գլուխ 15. Իմունային համակարգի էվոլյուցիան	249
Անողնաշար կենդանիների իմունիտետի բջջային և մոլեկուլային	
գործոնները	250
Լիմֆոցիտիդային հյուսվածքի օջախների սկզբնավորումը	
բարձրակարգ անողնաշար կենդանիների օրգանիզմում	253
Ողնաշարավորների իմունիտետը	254
Ողնաշարավորների բնական իմունիտետի բջջային և մոլեկուլային	
գործոնները	254
Ողնաշարավորների հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր	
համալիրը	255
Տարբեր ողնաշարավորների իմունագլոբուլինների գները,	
իմունագլոբուլինների բազմազանության ստեղծման	
մեխանիզմները	257
Տարբեր ողնաշարավորների լիմֆոցիտիդային հյուսվածքը	258
Հարցեր	261
Գրականություն.....	303

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԿԱՐԻՆԵ ԱՐԱՄԻ ԶԻՎԱՆՅԱՆ

ԻՄՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

(Ուսումնական ձեռնարկ)

Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Հրատ. խմբագրումը՝ Վ. Դերձյանի

Տպագրված է «Վարդան Մկրտչյան» ԱԶ տպագրատանը:
Երվանդ Քոչար 7-62

Չափսը՝ 60x84 $1/16$: Տպ. մամուլը՝ 19,25:
Տպաքանակը՝ 100:

ԵՊՀ հրատարակչություն
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1



ՎԱՏԱՐԱԿՅՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ 2015